

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
MANUEL HUAMÁN GUERRERO



**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS ASOCIADAS A  
LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO DEL  
HOSPITAL NACIONAL HIPOLITO UNANUE, JUNIO 2012- JUNIO 2018**

**PRESENTADO POR LA BACHILLER**

**GIULIANA MATILDE MANDUJANO GUIZADO**

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

**ASESOR DE TESIS**

**Dr. Jhony A. De la Cruz Vargas**

**LIMA - PERÚ**

**2019**

## AGRADECIMIENTOS

A Dios nuestro Señor, por darme la fortaleza espiritual de continuar día a día, nunca abandonarme en momentos difíciles y sentirme siempre acompañada y protegida con su presencia.

A mi madre Carmen por estar a mi lado siempre y motivarme, con su apoyo y amor incondicional en mi toma de decisiones y proyectos.

A mi padre Julio, por transmitirme fuerza y perseverancia, gracias por permitirme estudiar esta hermosa carrera y ser amoroso conmigo.

A mi abuelo Lázaro que desde el cielo, contempla mis logros y que sé, hubiera estado muy orgulloso de verme ahora. A mi abuela Julia, por forjar la mujer fuerte que soy, a nunca dejarme vencer y luchar por mis sueños.

A mis hermanos, Julio y Esthefany por su compañía y alegría todos estos años.

A José Luis, por ser parte de este proyecto desde sus inicios, gracias por todas las palabras de aliento, comprensión y afecto.

Al Dr. Woolcott por brindarme su apoyo y facilidades en la elaboración de mi proyecto de investigación en el Hospital Hipólito Unanue y al Dr. De La Cruz por su asesoría en la presente tesis.

A mis compañeros y amigos que encontré durante el camino, gracias por brindarme su amistad, apoyo y ganas de ser mejor cada día.

Y a los pacientes que conocí durante el internado médico, me enseñaron el valor de la vida y a apreciar lo más valioso que tenemos, la salud. Siempre estaré agradecida con ustedes y aunque algunos no estén acá, los llevo en mi corazón.

## **DEDICATORIA**

*A mis padres, a quienes amo profundamente, por forjarme como la persona que soy, por su sacrificio y esfuerzo de brindarme siempre lo mejor, porque nunca me sentí sola, siempre han estado a mi lado, por creer en mí y juntos superar cualquier adversidad. Esto es por y para ustedes.*

## RESUMEN

**Objetivos:** Determinar las características clínicas e histopatológicas asociadas a las pacientes con cáncer de mama triple negativo del Hospital Nacional Hipólito Unanue entre junio 2012 a junio 2018

**Materiales y métodos:** Estudio observacional, analítico transversal. Se contó con una muestra de 134 pacientes de los cuales 36 son TN y 98 No TN. Se recolectó la información mediante la revisión de historias clínicas y el uso de una ficha de recolección de datos. Se utilizó estadística descriptiva, análisis bivariado y multivariado de las variables de estudio. Se calcularon las RP con IC al 95% de las variables asociadas al cáncer de mama triple negativo, considerándose valor de  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

**Resultados:** El estudio contó con 134 historias clínicas de pacientes con cáncer de mama, siendo el 26.9 % (N=36) correspondientes al TN. De las características clínicas se encontró que la mediana de la edad de los TN fue de 54.14 (DS: 12.03) y de los No TN 52.20 (DS: 12.46), el IMC, tanto en el grupo TN con una mediana de IMC de 26.62 kg/m<sup>2</sup> (DE: 4.31) y No TN con 28.54 kg/m<sup>2</sup> de IMC (DE: 5.3). De las características histopatológicas el EC más frecuente fue el III y II para los dos grupos. El tipo histológico que más predominó fue el tipo ductal infiltrante en ambos grupos. El grado histológico elevado fue característico en los TN (58%) a diferencia de los No TN, siendo el más frecuente el grado II. En cuanto al tamaño se encontró que los tumores TN fueron de mayor tamaño 5.75 cm con RI: 2-13 a diferencia de los No TN 3 cm con RI: 1.2-10. Y el Ki 67 fue más elevado en el TN 35% con RI: 5-90 en contraste con el No TN con 15% con RI: 1-90. Se determinó en el análisis bivariado que el tamaño (RP: 1.4, IC: 1.17-1.68,  $p = 0.0001$ ), Ki 67 (RP: 1.05, IC: 1.03-1.07,  $p = 0.001$ ), IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> (RP: 1.14, IC: 1.23-6.22,  $p = 0.014$ ), Grado Histológico 3 (RP: 3.87, IC: 1.74-8.63,  $p = 0.001$ ), tamaño  $\geq 5$  cm (RP: 2.94, IC: 1.33-6.48,  $p = 0.008$ ) fueron significativos. En el análisis multivariado se encontró que el grado 3 (RP: 1.74, IC: 1.01-3.  $p = 0.0046$ ) y el Ki 67 (RP: 1.02, IC: 1.01-1.03,  $p = 0.0001$ ) son características histopatológicas asociados al CMTN.

**Conclusiones:** Existen características histopatológicas asociadas al tipo Triple negativo como el elevado grado histológico y mayor valor de Ki67.

**Palabras clave:** cáncer de mama, triple negativo, Ki 67.

## ABSTRACT

**Objetives:** To determine the clinical and histopathological characteristics associated to patients with triple negative breast cancer of the Hipolito Unanue National Hospital between June 2012 to June 2018.

**Materials and methods:** Observational, transversal analytical study. There was a sample of 134 patients of which 36 are TN and 98 No TN. The information was collected through the review of medical records and the use of a data collection form. Descriptive statistics, bivariate and multivariate analysis of the study variables were used. The PR with 95% CI of the variables associated with triple negative breast cancer, considering a value of  $p < 0.05$  as statistically significant.

**Results:** The study had 134 clinical histories of patients with breast cancer, being 26.9% (N = 36) corresponding to TN. From the clinical characteristics it was found that the median age of the TN was 54.14 (SD: 12.03) and of the No TN 52.20 (DS: 12.46), the BMI, both in the TN groups with a median BMI of 26.62. kg / m<sup>2</sup> (DE: 4.31) and No TN with 28.54 kg / m<sup>2</sup> of IMC (DE: 5.3). Of the histopathological characteristics, the most frequent CD was III and II for the two groups. The histological type that predominated was the infiltrating ductal type in both groups. The high histological grade was characteristic in TN (58%), unlike TN, with grade II being the most frequent. As soon as the size was found, the TN tumors were larger 5.75 cm with RI: 2-13 unlike the No TN 3 cm with RI: 1.2-10. And Ki 67 was higher in the TN 35% with RI: 5-90 in contrast to the No TN with 15% with RI: 1-90. It was determined in the bivariate analysis that the size (RP: 1.4, CI: 1.17-1.68,  $p = 0.0001$ ), Ki 67 (RP: 1.05, CI: 1.03-1.07,  $p = 0.001$ ), BMI  $\geq 25$  kg / m<sup>2</sup> ( RP: 1.14, CI: 1.23-6.22,  $p = 0.014$ ), Histological Grade 3 (RP: 3.87, CI: 1.74-8.63,  $p = 0.001$ ), size  $\geq 5$  cm (RP: 2.94, CI: 1.33-6.48,  $p = 0.008$ ) were significant. In the multivariate analysis it was found that grade 3 (PR: 1.74, CI: 1.01-3,  $p = 0.0046$ ) and Ki 67 (RP: 1.02, CI: 1.01-1.03,  $p = 0.0001$ ) are histopathological characteristics associated with TNBC.

**Conclusions:** There are histopathological characteristics associated with triple negative breast cancer such as high histological grade and higher Ki67 value.

**Keywords:** breast cancer, triple negative breast cancer, Ki 67.

## INTRODUCCION

El cáncer de mama tipo triple negativo es un problema de Salud Pública que va en ascenso debido a su alta incidencia y mortalidad en la población mundial y en especial de Latinoamérica. <sup>2,3</sup>

Ya que este tipo de cáncer de mama al no tener tratamiento TARGET, debido a que no presenta receptores de estrógeno y progesterona, y falta de sobreexpresión del Her-2, no se beneficiaría del tratamiento endocrino y biológico con trastuzumab, sólo responder a la quimioterapia, siendo el de mejor resultado la quimioterapia neoadyuvante, por lo que en la actualidad es motivo de búsqueda continua y permanente de investigación para encontrar patrones que ayuden a clasificar su tratamiento o factores de riesgo que mejoren la sobrevida.

Se sabe además que el CMTN es el más agresivo y con mayor tasa de recurrencia, elevada mortalidad en contraste con los otros subtipos, por lo que resulta importante conocer qué características clínicas e histopatológicas están asociadas en este subtipo de cáncer de mama, para que las pacientes puedan ser tratadas de manera eficiente.

Es importante además mencionar que existen pocos estudios del tipo triple negativo de cáncer de mama a nivel nacional por lo que resalta el valor de la realización de este estudio.

Por lo expuesto, resulta importante considerar y realizar su investigación, tales como algunos estudios que contemplan los factores pronósticos y predictivos.

# ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS .....	1
RESUMEN.....	3
ABSTRACT .....	4
INTRODUCCION.....	5
CAPÍTULO I : PROBLEMA DE INVESTIGACION .....	7
1.1. Planteamiento del problema: general y específicos .....	7
1.2. Formulación del problema .....	9
1.3. Justificación de la investigación.....	9
1.4. Delimitación del problema: Línea de investigación.....	10
1.5. Objetivos de la investigación .....	10
CAPÍTULO II : MARCO TEÓRICO.....	11
2.1. Antecedentes de investigación .....	11
2.2. Bases teoricas.....	23
2.3. Definiciones conceptuales .....	32
CAPÍTULO III : HIPOTESIS Y VARIABLES.....	34
3.1. HIPOTESIS .....	34
CAPÍTULO IV : METODOLOGÍA .....	35
4.1. Tipo y diseño de la investigación .....	35
4.2. Poblacion y muestra .....	35
4.3. Operacionalización de variables .....	36
4.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	36
4.5. Procesamiento y plan de análisis de datos .....	37
4.6. Aspectos éticos .....	37
CAPÍTULO V : RESULTADOS Y DISCUSION .....	38
5.1. Resultados .....	38
5.2. Discusion.....	44
CAPÍTULO VI : CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	48
6.1. Conclusiones.....	48
6.2. Recomendaciones .....	49
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	50
ANEXOS.....	56

# CAPÍTULO I : PROBLEMA DE INVESTIGACION

## 1.1. Planteamiento del problema: general y específicos

Actualmente el cáncer de mama es la neoplasia más frecuente y con mayor mortalidad que afecta a la población femenina a nivel mundial <sup>1,2</sup>. Según la Agencia Internacional de Investigación de Cáncer (AIRC) en el 2018, el cáncer de mama ocupa el primer lugar en incidencia en mujeres (24,2 por ciento es decir, aproximadamente uno de cada 4 nuevos casos de cáncer diagnosticados en mujeres en todo el mundo son cáncer de mama) y primera causa de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial. En el Perú, según el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, en el sexo femenino, el cáncer de mama (16,6%) es el segundo cáncer más común, luego del cáncer de cérvix (24,1%) y se ubicó en el primer lugar de mortalidad por cáncer en nuestro país <sup>2</sup>. Estas cifras representan un problema de Salud Pública en el Perú y en el mundo, por lo que es considerado como una prioridad de investigación por el Instituto Nacional de Salud ocupando el segundo lugar dentro de las once prioridades nacionales para el período 2019-2023.

El cáncer de mama es una enfermedad de gran heterogeneidad que comprende varias entidades con diferentes características biológicas, clínicas y moleculares lo que representa también diferentes pronósticos y tratamientos. <sup>4</sup> A pesar que su incidencia ha ido aumentando, se ha conseguido la reducción de la mortalidad, debido al despistaje oportuno y a los avances de la biología molecular para diagnóstico y tratamiento específico por tipos.

Esta clasificación molecular ha permitido individualizar el tratamiento según los subtipos de cáncer de mama. Los hormonales (Luminales A y B), el Her 2 y el triple negativo, el cual es negativo a los tres marcadores inmunohistoquímicos (ER, RP, HER 2). En Latinoamérica y en nuestro país tiene una alta incidencia, con una frecuencia de 21,3 % en Perú <sup>5,6</sup>, por lo que la importancia de su estudio radica además de conocer su perfil epidemiológico, identificas aquellas características que estén asociadas a su respuesta terapéuticas, ya que se sabe

actualmente por los avances científicos que este subtipo es el que carece de un tratamiento diana, y de sólo contar con tratamiento sistémico con quimioterápicos y tratamiento quirúrgico, además de tener mayor probabilidad de recurrencia a distancia (pulmón, hígado, SNC) y altas tasas de recurrencia a los 4 años de diagnóstico, por lo que tiene pobre pronóstico a diferencia de los otros subtipos.<sup>3,4</sup>

Dentro de las características clínicas del CMTN se conoce que la edad temprana de presentación es un factor importante que podría estar asociado con una mutación en el gen BRCA1<sup>3</sup>, además de mayor prevalencia en mujeres afroamericanas e hispanas, y en mujeres de grupos socioeconómicos bajos. Otra característica que ya está establecida para cáncer de mama hormonal es la obesidad, que en el CMTN aún está en discusión ya que no tiene dependencia hormonal<sup>5</sup>.

En cuanto a las características histopatológicas, se sabe que la mayor parte es de presentación histológica es la ductal, mayor tamaño, con un alto grado de diferenciación celular y altos niveles de expresión del Ki 67. El CMTN es un fenotipo heterogéneo, ya que reúne un grupo de seis entidades con conductas biológicas diferentes, como los hay muy agresivos y en contraste otros menos agresivos como los adenoides quísticos.<sup>5, 6,8</sup>

Otro aspecto importante es el tratamiento, como se describió anteriormente, el CMTN al ser tratado con quimioterapia en su modalidad adyuvante y neoadyuvante para diferentes escenarios, puede resultar complejo su manejo, y que a pesar de las altas tasas de respuesta a la quimioterapia estas no son prolongadas, por lo que al inicio puede resultar favorable, pero desarrollan resistencia de forma precoz, siendo esta su paradoja<sup>4, 5</sup>. Sin embargo se ha visto en la actualidad que el CMTN se beneficiaría más con la quimioterapia neoadyuvante (previo tratamiento quirúrgico), lo que ha permitido altas cifras de cirugía conservadora, con bajos porcentajes de recurrencia local y una respuesta patológica completa al tratamiento, mejorando el pronóstico y aumentando la supervivencia global<sup>6,7</sup>.

Por lo anterior, el presente estudio busca identificar y describir las características clínicas e histopatológicas asociadas a las pacientes con cáncer de mama tipo

triple negativo y compararlas con los otros tipos de las pacientes en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante junio 2012 a junio 2018.

## **1.2. Formulación del problema**

¿Cuáles son las características clínicas e histopatológicas asociadas a las pacientes con cáncer de mama triple negativo del Hospital Nacional Hipólito Unanue, durante junio 2012 a junio 2018?

## **1.3. Justificación de la investigación**

El cáncer de mama tipo triple negativo es un problema de Salud Pública que va en ascenso debido a su alta incidencia y mortalidad en la población mundial y en especial de Latinoamérica. <sup>2,3</sup>

Ya que este tipo de cáncer de mama al no tener tratamiento TARGET, debido a que no presenta receptores de estrógeno y progesterona, y falta de sobreexpresión del Her-2, no se beneficiaría del tratamiento endocrino y biológico con trastuzumab, sólo responder a la quimioterapia, siendo el de mejor resultado la quimioterapia neoadyuvante, por lo que en la actualidad es motivo de búsqueda continua y permanente de investigación para encontrar patrones que ayuden a clasificar su tratamiento o factores de riesgo que mejoren la supervivencia. Se sabe además que el CMTN es el más agresivo y con mayor tasa de recurrencia, elevada mortalidad en contraste con los otros subtipos, por lo que resulta importante conocer qué características clínicas e histopatológicas están asociadas en este subtipo de cáncer de mama, para que las pacientes puedan ser tratadas de manera eficiente.

Es importante además mencionar que existen pocos estudios del tipo triple negativo de cáncer de mama a nivel nacional por lo que resalta el valor de la realización de este estudio.

Por lo expuesto, resulta importante considerar y realizar su investigación, tales como algunos estudios que contemplan los factores pronósticos y predictivos

#### **1.4. Delimitación del problema: Línea de investigación**

El presente estudio corresponde a las líneas de investigación en “*Clínicas médicas, clínico quirúrgicas y sus especialidades*” del documento de líneas de investigación 2016-2020 de la Universidad Ricardo Palma; a los lineamientos de “Investigación Clínica” y unidades de investigación del instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas de la Universidad Ricardo Palma, INICIB. Y en las “Prioridades de investigación en salud 2015-2021 de Lima Metropolitana” correspondiente a cáncer, determinadas por el Instituto Nacional de Salud.

#### **1.5. Objetivos de la investigación**

##### Objetivo general

- Determinar las características clínicas e histopatológicas de las pacientes con cáncer de mama triple negativo del Hospital Nacional Hipólito Unanue, durante los años junio 2012-junio 2018.

##### Objetivos específicos

- Determinar si la edad está asociado al cáncer de mama triple negativo.
- Determinar si el IMC está asociado al cáncer de mama triple negativo.
- Determinar si el estadio clínico está asociado cáncer de mama triple negativo.
- Describir si el tipo y grado histológico están asociados a cáncer de mama triple negativo.
- Determinar si el tamaño del tumor está asociado al cáncer de mama triple negativo.
- Identificar si el valor de Ki-67 está asociado al cáncer de mama triple negativo.

## CAPÍTULO II : MARCO TEÓRICO

### 2.1. Antecedentes de investigación

#### Antecedentes Internacionales

***“Características clínicas y patológicas del cáncer de mama triple negativo y su comparación con los otros subtipos en pacientes del Hospital Provincial Neuquén, Morales y col. Argentina.2014”***<sup>43</sup>

Estudio retrospectivo analítico que contó con 185 pacientes, las cuales fueron agrupadas en cáncer tipo Triple negativo y otro grupo con al menos un receptor positivo (+1RP), es decir los no Triple Negativo. Se encontró que 36 pacientes fueron tipo Triple Negativo (19,5%). Se encontró que los Triple Negativo fueron los de mayor tamaño, de mayor grado histológico ( $p=0.0008$ ) y estadios más avanzados, son estadísticamente más significativos y asociados a factores de mal pronóstico, así como la recurrencia de los TN ( $P=0.0132$ ) comparado con los otros subtipos tumorales.

***“Características clínicas y epidemiológicas de pacientes con cáncer de mama e histología triple negativo, M Páez Gómez et al. México.2014”***<sup>45</sup>

Estudio transversal descriptivo que contó con 94 (9,3%) pacientes con el diagnóstico de Triple negativo de un total de 1006 pacientes con cáncer de mama en el período 2010 a 2011. Se identificó que dentro de todas las características estudiadas, las más relevantes fueron la edad de diagnóstico promedio fue de 55 años, el IMC que más predomina es el sobrepeso y obesidad siendo un factor de riesgo para este subtipo tumoral y que la variedad histológica ductal es la más frecuente tal como demuestran otros estudios.

***“Evaluación de la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en mama y axila según los fenotipo moleculares del cáncer de mama, Román Guindo, A et al. España. 2016”***<sup>17</sup>

Desarrollaron un estudio retrospectivo, durante los años 2011 a 2014, el cual tuvo por objetivo evaluar la respuesta patológica de la quimioterapia

neoadyuvante en las respectivas zonas descritas. Se estudiaron a 181 pacientes, de los cuales el 34,3% fueron Her-2, 28,7% basal, 25,4 % luminal B y 11,6% luminal A. En luminal A el 28,5% tuvo una RPC en la mama en relación a la axila con 21,4%; en luminal B, 34,7 frente a 13,7%; Her-2 , 95,4% frente a 70% ; los basales 59,6% con respecto al 35,4% en axila. Con ello se comprobó que los Her-2 y basales tienen mayor tasa de RPC después de ser tratadas con quimioterapia neoadyuvante, y que la respuesta axilar es menor que en mama.

***“Prevalencia de subtipos por inmunohistoquímica del cáncer de mama en pacientes del Hospital General Regional 72, Instituto Mexicano del Seguro Social, Gabriel Pérez Rodríguez. México. 2014”***<sup>20</sup>

Se desarrolló un estudio analítico transversal, lo cual tenía como objetivo analizar la prevalencia de los subtipos de cáncer de mama y su asociación con las características clínicas e histopatológicas del tumor. Se realizó en 1380 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que se clasificaron según inmunohistoquímica en 4 tipos. Se analizó la asociación de aquellas características con la edad y los factores de riesgo. La frecuencia de los subtipos fue: Luminal A (65%) triple negativo (14%) Luminal B (12%) y Her2 (9%). Las características más frecuentes fueron el rango de edad entre 50 y 59 años (31%,  $p < 0,0001$ ), menopausia tardía (25%,  $p=0,4$ ), mama derecha (53%,  $p=0,69$ ), cuadrante superoexterno (66%,  $p < 0,0001$ ), etapa II (69%,  $p < 0,001$ ) y ganglios metastásicos (64%,  $p < 0,005$ ).

***“Clinical and Pathological Response to Neoadjuvant Chemotherapy Based on Primary Tumor Reduction is Correlated to Survival in Hormone Receptor-Positive Locally Advanced Breast Cancer, Sheng Chen et al. China. 2014”***<sup>23</sup>

Estudio retrospectivo que analizó 569 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que recibieron quimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía de mama y axila. Los criterios RECIST 1.1 y la escala de calificación de Miller Payne (MP) se usaron para evaluar las respuestas de los pacientes a la QT. Se realizaron análisis univariado y multivariado de supervivencia para investigar la correlación entre la respuesta al tratamiento y la supervivencia a largo plazo. Se encontró en los resultados la respuesta clínica (SLE [ $p < 0.001$ ]; SG [ $p = 0.003$ ]);

evaluación de respuesta patológica por RPC (SLE [p<0.001]; SG [p<0.001]) y grados Miller Payne (SLE [p<0.001]; SG [p<0.001]) fueron predictores significativos de riesgo de recaída y supervivencia.

***“Quantitative Assessment Ki-67 score for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer, Jason R Brown et al. EE.UU. 2013”***

Estudio que tuvo por objetivo de determinar una medida cuantitativa para Ki67 para la predicción de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. Fue una cohorte de 105 pacientes con cáncer de mama invasivo consecutivos que recibieron terapia neoadyuvante, y en quienes se podían obtener biopsias prequirúrgicas. La expresión de Ki67 se correlacionó directamente con la respuesta patológica completa. El promedio de Ki67 (p=0.0025) y máximo (p=0.0239) puntaje fue también predictor significativo de RPC en análisis multivariado, incluyendo el tamaño del tumor, grado nuclear, compromiso ganglionar, estado RE y estado HER2. La medición de la expresión de Ki 67 muestra que los niveles incrementados de Ki67 son un predictor independiente de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.<sup>24</sup>

***“Correlación entre la expresión de Ki67 con factores clásicos pronósticos y predictivos en el cáncer de mama precoz, Panal Cusati, M et al. España. 2014”***<sup>25</sup>

Se estudió el valor del Ki-67 y su relación con factores pronósticos y predictivos frecuentes en cáncer de mama. Para ello incluyeron 110 pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales y candidatas a cirugía como primer tratamiento. A lo que se concluyó que el valor del Ki -67 (más de 20%) es mayor en aquellos tumores con tamaño demás de 15mm (p<0,05), con grado histológico 3, es decir a mayor grado histológico los tumores expresan mayor nivel de Ki-67 que no expresen receptores hormonales, ya que se encontró un asociación inversa significativa entre la expresión de receptores hormonales y el Ki-67 (P<0,05).

***“Respuesta a la quimioterapia neoadyuvante según los subtipos intrínsecos determinados por inmunohistoquímica en pacientes con cáncer de mama, Ruvalcaba et al. México. 2014”***<sup>26</sup>

Desarrollaron un estudio descriptivo, retrospectivo, realizado durante el periodo de dos años, en el que se estudiaron 117 pacientes con cáncer de mama en estadio II-III que recibieron quimioterapia neoadyuvante y que habían sido operadas. Su objetivo era evaluar la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante según los subtipos intrínsecos. De los cuales se encontró una asociación positiva entre la expresión de Ki-67 y la respuesta clínica tumoral (Pearson: 0,145;  $p=0,118$ ). La respuesta patológica completa ocurrió en 8 pacientes (6,8%) siendo mayor en los luminales B Her 2 (23%), triple negativo (8,5%). Hubo una diferencia estadísticamente significativa en la expresión del Ki-67 en las pacientes con RPC y las que no tuvieron (67,5 vs 30%;  $p=0,032$ ).

***“Pathological complete response and long- term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis, Cortazar et al. EE.UU. 2014”***<sup>27</sup>

Tiene cuatro objetivos importantes como establecer la asociación entre la RPC y SLE y SG, establecer la definición de RPC que se correlaciona mejor con el resultado a largo plazo, identificar los subtipos de cáncer de mama en la cual la RPC se correlaciona mejor con resultado a largo plazo y para evaluar el aumento en frecuencia de la RPC entre los grupos de tratamiento que predicen una mejora en SLE y SG. Se incluyó 200 pacientes con cáncer de mama primario que recibieron quimioterapia preoperatoria (neoadyuvante) seguido de cirugía, se valuó la asociación entre la RPC y SLE y SG en varios subgrupos. Entre los resultados se obtuvo que la asociación entre la RPC y el resultado a largo plazo fue más fuerte en las pacientes con cáncer de mama triple negativo CMTN (SLE: HR=0,24; IC 95% 0.18-0.33; SG: 0.16, 0.11-0.25) y en aquellos con HER2 +, tumores con Receptores hormonales - quienes recibieron Trastuzumab (SLE: 0.15, 0.09-0.27; SG: 0.08, 0.03-0.22). En el análisis de nivel, se registró poca asociación entre el aumento en la frecuencia de la RPC y SLE ( $R^2=0.03$ , IC95% 0.00-0.25) y SG ( $R^2=0.24$ , 0.00-0.70).

***“Predictive Significance of p53, Ki67 and Bcl-2 Expression for pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative Breast Cancer, Taeryung Kim, Korea. 2015”***<sup>28</sup>

Se investigó el valor de 3 biomarcadores: el p53, ki67 y el Bcl-2 con el fin de predecir la respuesta patológica completa en los pacientes con cáncer de mama

tipo triple negativo que recibieron quimioterapia neoadyuvante. Incluyendo 198 pacientes con CMTN que recibieron dos regímenes de quimioterapia basado en taxanos antes de la cirugía. Antes de recibir la quimioterapia neoadyuvante se tomaron la expresión de los biomarcadores: p53 (punto de corte de 25%), Ki67 (10%) y Bcl-2 (10%). Acerca de las características del tumor se halló que de los 198 pacientes, 123 fueron de estadio III al diagnóstico inicial y 63 presentó estadio IIB. La mediana de tamaño fue 4.3 cm. Ninguna de las características clinicopatológicas mostró distribución significativamente diferente según el nivel de los tres biomarcadores. Dentro de los resultados se encontró que en la RPC ocurrió en 37 pacientes de los 198(18,7%). Una asociación significativa se observó entre la RPC y la sobre expresión de p53 y ki67. En el análisis multivariado mostro que sólo la expresión del p53 estuvo asociado independientemente con la RPC a la quimioterapia neoadyuvante (OR= 3.961; p=0.003), por lo que se concluye del estudio que el p53 está asociado significativamente con la RPC luego de la neoadyuvancia en las pacientes con CMTN.

***“Response to neoadjuvant Therapy and Long- Term Survival in Patient with Triple Negative Breast Cancer, Liedtke et al. EE.UU. 2008”***<sup>29</sup>

Se analizó una base de datos clínicos recolectados prospectivamente, se incluyó 1,118 pacientes quienes recibieron quimioterapia neoadyuvante en el Centro de Cáncer de Anderson en Houston, para los estadios I-III durante los años 1985 a 2004. Los parámetros clínicos patológicos, la tasa de respuesta patológica completa, las medidas de supervivencia y las tasas de recaídas fueron comparados entre los pacientes con TN y los no TN. En el análisis multivariado, aumentó la tasa de RPC en paciente TNBC comparados con lo no TN (22% v 11%; OR= 1,53; 95%IC, 1.03 a 2.26; p=0,034), pero disminuyó la tasa de supervivencia libre de progresión a 3 años (p= <0.0001) y las tasas de supervivencia general (SG) a 3 años (p<0.0001). Además el TN estuvo asociado con incremento de riesgo de metástasis visceral (p=0.0005), menor riesgo de recurrencia ósea (p=0.027) y menor supervivencia posterior a la recidiva (p<0.0001). Las tasas de recurrencia y muerte fueron más altas para TN solo en los 3 primeros años, también que si se lograba la RPC en el TN y los no TN la supervivencia sería similar (p=0.24), caso contrario sucedía si los pacientes con

enfermedad residual tenían peor supervivencia global si tenían TNBC con los no TN ( $P < 0.0001$ ). Por lo que el estudio concluye que las pacientes con TN tienen tasas de respuesta patológica completa aumentadas en comparación con los no TN, y aquellos con respuesta completa patológica tienen excelente supervivencia. Sin embargo, los pacientes con enfermedad residual después de la quimioterapia neoadyuvante tienen supervivencia significativamente peor si tienen TNBC en comparación con los no TN, en particular en los primeros 3 años.

***“Cáncer de mama Triple negativo: evaluación de características clínico-patológicas y factores pronósticos, Frontini et al. Argentina. 2017”<sup>30</sup>***

Estudio realizado en el Hospital Oncológico Marie Curie en Buenos Aires Argentina. Estudio analítico retrospectivo transversal, que incluyó un total de 140 pacientes con diagnóstico de CMTN durante el período 2002-2015; se tomaron características clínico patológicas: edad (promedio 51 años), antecedentes gineco obstétricos (71% multíparas y 52% menopáusicas) y familiares (antecedentes familiares oncológicos 14%), estadio clínico (más frecuente IIIA: 24%, II A y B: 20%), características anatomopatológico del tumor (T promedio 5cm, compromiso axilar en la mitad de los casos, grado histológico más frecuente el 3, promedio de Ki 67 fue 70%), tratamiento (neoadyuvante: 62%, adyuvante: 32%) y seguimiento. Se encontró en el análisis multivariado que los factores pronósticos dependientes fueron el estadio (OR: 1,662; IC 95%, 1,26 a 1,99;  $p < 0,011$ ), la reducción del Ki67 postneoadyuvancia (OR: 0,84, IC95%, 0,79 a 0,92;  $p < 0,04$ ) y la respuesta patológica completa (OR: 0,27; IC95%, 0,082 a 0,905;  $p < 0,034$ ), mientras que los demás factores no fueron estadísticamente significativas.

***“Supervivencia a 5 años en pacientes con cáncer de mama triple negativo Quiróz Alpizar y Espinoza Morales. Costa Rica. 2017”<sup>31</sup>***

Estudio observacional retrospectivo analítico transversal, que contó con 222 pacientes y se obtuvo que la incidencia de CMTN fue 18 por 100 mujeres (IC 95%, 12,7-23,4), la edad promedio fue de 54 años (IC 95%, 50-58), tipo histológico más frecuente fue el ductal infiltrante en un 67,5% (IC95% 51,73-83,2), el grado histológico mayor fue con grado 3 (23 casos), del tamaño tumoral el 67,7% midieron más de 2 cm. En el análisis univariado para desarrollo de

metástasis no se demostró que haya asociación significativa con las características de edad, receptores, grado tumoral, presencia de calcificaciones, excepto la presencia de invasión linfática (OR: 7,76; ic95% 2.01-32.6;  $p < 0.001$ ) que presentó riesgo aumentado de presentar peor pronóstico de la evolución del tumor. Además se determinó aquellos factores que estuvieron asociados de forma significativa con la supervivencia de las pacientes como la presencia de metástasis a otros órganos (HR: 37,57; IC95% 8.29-170.36) y las ausencia de expresión de receptores de estrógeno, progesterona y HER II (HR: 3,59; IC 95% 1.16-11.1)

***“Expresión de Ki67 como factor pronóstico en las clases moleculares de carcinoma de mama, Yang et al. Venezuela.2012”<sup>32</sup>***

De 312 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama del Instituto de Oncología de Venezuela, se buscó determinar si el Ki 67 como factor pronóstico permitiera subclasificar los tipos de cáncer de mama, para lo cual se estratificó los niveles de Ki 67 en bajo ( $\leq 14,5\%$ ), intermedio (14,51% -25,5%) y alto ( $\geq 25,51\%$ ); y se identificó una relación significativa ( $p < 0,001$ ) entre los índices de Ki67 y las subtipos moleculares, y se asocia los índices más altos de Ki 67 a los fenotipos Her 2 y CMTN. En cuanto a la relación del Ki 67 era significativo con el grado histológico ( $p < 0,001$ ) y estadio clínico ( $p < 0,001$ ) por lo que se puede decir que a mayor nivel de Ki 67 más es el grado histológico y estadio clínico. Además se relacionó altos niveles de Ki67 con el Intervalo Libre de Enfermedad (ILE) y la Supervivencia Global (SG) como factor de mal pronóstico en el cáncer de mama según los gráficos de Kaplan Meier.

***“Ki-67 can be used for further classification of triple negative breast cancer into two subtypes with different response and prognosis, Keam et al. Korea. 2011”<sup>33</sup>***

Estudio con 105 pacientes con el fin de identificar el valor predictivo y pronóstico del Ki67 además de compararlo con la RPC, Supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia Global (SG) en los pacientes con CMTN tratados con quimioterapia neoadyuvante (docetaxel-doxorrubicina) y además el rol del Ki67 para promover la clasificación del CMTN. Se encontró la RPC en un 13.3% de los pacientes, el CMTN con altos niveles de Ki67 ( $\geq 10\%$ ) tuvieron altas tasas de

RPC a la QTn que los CMTN que tuvieron bajos niveles de Ki67. Ninguno de los niveles bajos de Ki 67 logró una RPC. Mientras que altos valores de ki67 tuvo una asociación significativa con una pobre SLE y SG, a pesar de niveles altas tasas de RPC ( $p=0.005$ ,  $p=0.0019$  respectivamente). En el análisis multivariado, altos niveles de Ki 67 fue un factor pronóstico independiente para la SLE en los CMTN (HR= 7,82;  $p= 0.002$ ). En los grupos con alto nivel de ki67 mostraron similares patrones de recurrencia en los CMTN. Por lo que se puede concluir que altos niveles de Ki67 estuvieron asociados con características clínicas más agresivas a pesar de una mayor tasa de RPC.

***“Value of Ki-67 expression in triple negative breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy with weekly paclitaxel plus carboplatin, Ruo-Xi Wang et al. China. 2016”<sup>34</sup>***

El estudio se centra el valor predictivo y pronóstico de Ki 67 en pacientes con cáncer de mama triple negativo (CMTN) que recibieron QTn. Se escogieron a 280 pacientes con estadio II-III con CMTN, todos tratados con paclitaxel y carboplatino. La tasa general de RPC fue del 33,9%. Tanto el Ki-67 categórico como el lineal fueron independientemente correlacionado con PCR ( $p<0.001$ ). También hubo diferencias estadísticamente significativas entre las categorías Ki 67 con respecto a la respuesta clínica ( $p<0.001$ ), grados Miller Payne (MP) ( $p<0.001$ ) y estado del nodo ( $p<0.001$ ). Una reducción significativa de Ki 67 después de QTn fue más probable observado en pacientes con una respuesta relativamente mejor. En el análisis multivariado para aquellos pacientes con no RPC, la reducción del Ki67 presentó un valor pronóstico independiente para la recaída de enfermedad (HR=0,986; IC 95%: 0.978-0.994;  $p=0.001$ ). El estudio indicó que el Ki 67 primario podría ayudar a clasificar aún más el CMTN en subtipos con diferentes respuestas a la quimioterapia y una reducción significativa de Ki 67 después del tratamiento podría indicar un pronóstico favorable en pacientes con no RPC.

***“Prognostic significance of pathologic complete response and Ki67 expression after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer, Yoshioka et al. Japón. 2013.”<sup>35</sup>***

Estudio retrospectivo que contó con 64 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama en estadio I a III que recibieron quimioterapia neoadyuvante basado en antraciclinas y taxanos entre los años 2006-2011 en el Hospital Universitario Hokkaido en Japón. En donde se encontró que la tasa de respuesta clínica fue significativamente más altas en los luminales B ( $p=0.035$ ) comparado con los luminales A. Los pacientes cuyos tumores contienen una expresión alta de Ki67 respondieron eficazmente a la quimioterapia neoadyuvante. Los tumores con altos niveles de Ki 67 también lograron una RPC en el subtipo triple negativo. En el análisis univariado el grado del tumor y el Ki67 fue asociado significativamente con una RPC ( $p=0.048$  y  $p=0.022$  respectivamente). El grado tumoral se correlacionó fuertemente con Ki67 antes de la quimioterapia neoadyuvante ( $p < 0,00001$ ), y la correlación entre Ki 67 y RPC ( $p=0.022$ ) fue mayor que entre el grado tumoral y la RPC ( $p=0.048$ ), sugiriendo que el valor de Ki67 antes de la quimioterapia neoadyuvante es un factor predictivo para la PCR. Además, la expresión elevada de Ki67 en los tumores posteriores al tratamiento se correlacionó fuertemente con una pobre supervivencia libre de enfermedad y global independientemente de los subtipos.

***“Triple Negative Breast Cancer in Hispanic Patients, Lara Medina et al. México. 2010”<sup>36</sup>***

Se identificaron 2074 mujeres hispanas con cáncer de mama que asistieron al Instituto Nacional del Cáncer en la Ciudad de México de 1998 a 2008, con el objetivo de determinar la prevalencia de cáncer de mama triple negativo, su asociación con características clínico-patológicas y su impacto pronóstico. Los resultados obtenidos fueron en el análisis univariado: los CMTN fueron asociados con edad más joven promedio de 50 años ( $p < 0.001$ ), grado histológico alto (OR= 4,20; IC95%: 2.50-7.01;  $p < 0.001$ ) y grado avanzado de la enfermedad (Estadio II y IV vs I y II OR=1,60; IC95% 1.33-2,04;  $p < 0.001$ ). En el análisis multivariado, solo el estado pre menopáusico ( $p=0.01$ ), el número de nacimientos ( $p=0.014$ ), grado histológico ( $p < 0.001$ ) y el estadio ( $p=0.002$ ) fueron asociados significativamente con CMTN. La prevalencia de CMTN no estuvo asociado significativamente con sobrepeso (IMC $\geq$ 25 kg/m<sup>2</sup>;  $p=0.423$ ) o la obesidad (IMC  $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup>;  $p=0.103$ ). Sin embargo las pacientes post menopáusicas que tuvieron Índice de masa corporal (IMC)  $< 25$  kg/m<sup>2</sup> ( $p=0.027$ ) o  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>

( $p < 0.001$ ) tuvieron mayor probabilidad de tener CMTN. Las pacientes con CMTN tuvieron un alto riesgo de recurrencia local regional, baja supervivencia libre de enfermedad (HR: 1,66; IC 95%: 1,13-2,32;  $p = 0.009$ ) y bajo baja tasa de supervivencia específica a cáncer (HR: 1,66; IC 95%: 1.20-2.30;  $p = 0.002$ ) que aquellos pacientes con no CMTN. Por lo que se puede concluir que aquellas pacientes mujeres Hispánicas con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo son 11 años más joven que el promedio de edad reportado en EE.UU, que la prevalencia del CMTN en este estudio la población fue más alta que otras reportadas en mujeres blancas con cáncer de mama. El CMTN fue asociado con un alto riesgo de recurrencia local regional, bajo SLE que aquellas pacientes no triple negativo.

***“Survival outcome and reduction rate of Ki-67 between pre and post neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients with non Pcr, Matsubara et al. Japón. 2014”<sup>37</sup>***

Estudio que tuvo el objetivo de saber si la reducción de Ki67 después de la quimioterapia neoadyuvante podría indicar una supervivencia en el paciente que no tienen RPC. Constó de 455 pacientes que recibieron QTn y luego tratamiento quirúrgico. Los pacientes con no RPC fueron divididos en tres subgrupos de acuerdo al cambio de Ki67: Alta reducción (Ki 67 reducido en  $>80\%$  en comparación con el anterior a la quimioterapia); baja reducción (Ki 67 reducido en 0-80%) y el grupo incrementado (Ki67 aumentado). La RPC se logró en 93 pacientes (20.4%). En los pacientes con no RPC la tasa de reducción media del Ki67 fue del 60%. Un total de 15% de pacientes tuvieron una Alta reducción 63% baja reducción y 22% del grupo incrementado. El período medio de seguimiento fue 64.5 meses. La tasa del tiempo libre de recaída a 5 años entre los subgrupos fue significativamente diferentes ( $p < 0.00001$ ) y las diferencias también se observaron en los Her 2 ( $p = 0.033$ ), Triple negativos ( $p = 0.034$ ) y los subtipos luminales ( $p = 0.001$ ). Los pacientes del grupo con Alta reducción mostraron un comprobante tiempo libre de recaída que los pacientes con PCR ( $p = 0.363$ ). En los pacientes con no RPC la tasa de reducción del Ki67 después de QTn predice significativamente el tiempo de intervalo libre de recaída independientemente de los subtipos de cáncer. Por lo tanto se puede esperar que los pacientes con no

RPC pero que logran un Alta reducción de Ki67 tengan un pronóstico favorable, similar a la de los pacientes con RPC.

***“Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes, Von Minckwitz et al. Alemania. 2012”<sup>38</sup>***

Publicado en Journal of Clinical Oncology, tiene como objetivo comparar las definiciones actualmente utilizadas de la respuesta patológica completa e investigar su papel en la predicción del riesgo de recurrencia o muerte. Para ello se analizaron los resultados de la respuesta tumoral en la cirugía y su asociación con el resultado a largo plazo de 6,377 pacientes con cáncer de mama primario que recibían quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas y taxanos en siete ensayos aleatorizados. La supervivencia libre de enfermedad fue significativamente superior en pacientes no invasivos y no in situ con residuos en mama y ganglios (n=955) comparado con los pacientes con carcinoma ductal residual in situ (n=309), no residuos invasivos en mama pero ganglios involucrados (n=186), solo enfermedad focal invasiva en mama (n=478) y enfermedad con gran invasión residual (n=4,449; p<0.001). La RPC fue asociado con una mejor SLE en los luminales (p<0.005), Her 2 (p<0.001) y triple negativo (p<0.001).

### **Antecedentes Nacionales**

***“Breast Cancer Classification According to Immunohistochemistry Markers: Subtypes and Association with Clinicopathologic variables in a Peruvian Hospital Database: Vallejos et al 2010”<sup>4</sup>***

Estudio realizado en el INEN, contó con 1198 pacientes con cáncer de mama, diagnosticadas durante 2000 y 2002, evaluándose las diferencias en las características clinicopatológicas y la supervivencia general en los cuatro subtipo moleculares. Se encontró que la edad promedio de diagnóstico fue de 51,5 años para los luminales A; 49,6 para los Luminales tipo B; 49,5 para el tipo basales; y 49,4 para los Her-2. Este último subtipo tuvo un 63,7% de ganglios linfáticos positivos, un 42,3 % en estadio III y un 9,7% en estadio IV. Los subtipos basales mostraron la mayor prevalencia de un fenotipo pobremente diferenciado

(70,3%). Le hicieron seguimiento con un promedio de 60 meses. La SG a cinco años fue significativamente diferente entre los cuatro grupos ( $p < 0,0001$ ); el luminal A tuvo el más alto nivel de supervivencia de enfermedad, seguido del Luminal B, del tipo basal y Her-2.

***“Epidemiología del cáncer de mama triple negativo en el Perú: Mayer Zaharia y col, 2015”<sup>6</sup>***

Nos da a conocer las características epidemiológicas del Triple negativo y su impacto en la Salud Pública, que aun en nuestro país no se han descrito del todo. Como es el caso de la prevalencia del TN en nuestro país que es alrededor del 21%, la mediana de edad es de 48 años, promedio del tamaño del tumor 36mm, el 42% de los casos de TN se encuentran en estadios avanzados y la supervivencia en todos los EC es de 67,1% a los 5 años, y que además los lugares de mayor recurrencia son viscerales (37,5%), hueso (25%), piel (20%), SNC (12,5%) y la mama contralateral (5%).

***“Perfil epidemiológico, clínico y anatomopatológico del cáncer de mama en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo enero-diciembre: Pinto Larrea et al, 2011”<sup>18</sup>***

El estudio estuvo conformado por 117 pacientes y una frecuencia del 32.5% de CMTN. Se demostró que la edad más afectada fue entre los 41 y 50 años (40,2%). menarquía temprana (19,7%), antecedente familiar de ca de mama (29,1%). La presencia de “masa” fue la características más importante con 94,9% y tipo histológico predominante fue el carcinoma ductal infiltrante con variedad inmunohistoquímica triple negativo.

***“Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en pacientes de un Hospital General en Arequipa-Perú, Mendoza del Solar et al, 2015”<sup>19</sup>***

Se determinó el perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en pacientes atendidas en el Hospital Católica Santa María de Arequipa. Fue un estudio descriptivo, retrospectivo realizado en los años 2007-2012, donde se incluyeron 65 pacientes mujeres con el diagnóstico de cáncer de mama quienes se realizaron los estudios inmunohistoquímicos. De los cuales el 50,8% de casos

expresaron RE, el 44,6% RP, y el 23,1% expresaron Her-2. Siendo el 30,8% tipo triple negativo. Similares hallazgos se encontraron en otros estudios.

***“Cáncer de mama triple negativo, Mendoza del Solar y Cervantes, 2014”<sup>21</sup>***

Se realizó en Arequipa un estudio descriptivo retrospectivo, con el propósito de identificar la frecuencia del CMTN en el Hospital Goyoneche de Arequipa, centro de referencia oncológico en zona sur de Perú. Se realizó en 75 pacientes con diagnóstico de neoplasia de mama entre enero 2007 y diciembre del 2012. De ellas el 20 (30,8%) fueron triple negativo, lo que constituye la tercera parte de todas las neoplasias de mama diagnosticadas en ese hospital, cifra elevada y teniendo como limitaciones que no todos los pacientes tengan accesibilidad a pruebas inmunohistoquímicas.

***“Factores asociados con la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama triple negativo, Silvia Neciosup et al, 2011”<sup>40</sup>***

En su estudio determinó aquellas características clínicas (mediana de edad fue 40 años, 67% tuvieron sobrepeso y obesidad) e histopatológicas (el 95.5% presentaron estadios clínicos avanzados, el 96.6 fueron carcinoma ductal y el 68.5% grado histológico 3) que están asociadas a la tasa de RPC de 89 pacientes con ca de mama tipo triple negativo y se corrobora que la respuesta patológica completa predice altas tasas de SG y SLE con una mediana de seguimiento de 3.4 años

## **2.2. Bases teoricas**

### **DEFINICION**

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en mujeres, a nivel mundial. Considerada como una entidad multifactorial y heterogénea, que se manifiesta con diferentes características clínicas e histopatológicas<sup>2</sup>. Dentro de su clasificación se encuentra el Triple Negativo, la cual se abordara en el presente trabajo, es un subtipo molecular del cáncer de mama que carece de receptores hormonales y ausencia de sobreexpresión del receptor HER-2<sup>3</sup>. Comprenden el 15-20% de todos los cánceres de mama y está constituido por

un grupo heterogéneo de tumores, con biología tumoral agresiva y mayor frecuencia de presentar metástasis a distancia, por lo que las opciones terapéuticas son limitadas, a diferencia de los otros tipos de cáncer de mama como es el caso de los hormonales (Luminales A y B) y los Her-2<sup>4, 5</sup>.

## **EPIDEMIOLOGIA**

### **Incidencia**

El cáncer de mama es una de las neoplasias malignas más frecuentes, Según la Agencia Internacional de Investigación de Cáncer (AIRC) en el 2018, el cáncer de mama ocupa el primer lugar en frecuencia en mujeres; en cuanto a la incidencia está en el primer lugar con 626, 679 casos, representando el 24,2% de todos las neoplasias diagnosticadas ese año en la población femenina y el segundo lugar de la población mundial, debajo del cáncer de pulmón<sup>1</sup>.

En la población peruana de mujeres, es el segundo cáncer más común (16,6%) luego del cáncer de cérvix (24.1%) con 1890 casos anuales nuevos, siendo la costa, la región más frecuente (Tumbes, Ica, Lima)<sup>1,2</sup>.

El tipo Triple Negativo tiene una alta incidencia en la población latinoamericana; a diferencia de otros continentes, con una frecuencia de 21,3% en Perú; 23,1% en México; 24,6 en Venezuela y 27% en Brasil, por lo que su impacto en nuestro medio es notable<sup>5, 6</sup>.

### **Mortalidad**

En cuanto a la mortalidad a nivel mundial, ocupa el primer lugar con 626,679 defunciones por año que representa 15% de la población femenina, y a nivel global ocupa el quinto lugar.<sup>1</sup> Y se ubicó en el primer lugar de mortalidad por cáncer en nuestro país, teniendo una tasa de mortalidad anual de 8 casos por cada 100 mil habitantes y aproximadamente 1.200 mujeres mueren cada año, es decir esta neoplasia mata a cuarto mujeres al día en nuestro país.<sup>1,2</sup>

Se presenta alta mortalidad en los departamentos de la costa (Tumbes, Lima y Moquegua)<sup>2</sup> conociendo que el Triple Negativo presenta una alta morbilidad y mortalidad a diferencia de los otros subtipos moleculares.<sup>1,2</sup>

## **ETIOPATOGENIA**

El Triple Negativo es un subtipo heterogéneo por presentación clínica variada ya que dentro de ellos tenemos un grupo de tumores muy agresivos y otros menos

agresivos. <sup>4,5</sup> En su patogenia molecular se han identificado múltiples alteraciones genéticas, que dan lugar al alto potencial de invasión local y de metástasis. <sup>6</sup>

## **FACTORES DE RIESGO**

### **Género**

Se conoce que la presentación de género en el cáncer de mama y CMTN es mayor en el sexo femenino <sup>1-3</sup>. Actualmente sólo el 11,1 % de los casos de cáncer de mama corresponden a la población masculina peruana del CMTN. <sup>6</sup>

### **Edad**

El CMTN se presenta con mayor frecuencia en mujeres jóvenes; su prevalencia aumenta en el subgrupo de pacientes diagnosticadas antes de los 50 años, ellos relacionados con la presencia de una mutación germinal BRCA 1. <sup>3, 5, 10</sup>

La mediana de presentación en el Perú es de 48 años, aproximadamente el 53 % fueron diagnosticadas antes de los 50 años. <sup>6</sup> Datos similares se encuentran en otros países de Latinoamérica. <sup>11</sup>

### **Factores étnicos**

El tipo triple negativo se presenta con mayor frecuencia en mujeres afroamericanas e hispanas, los cuales algunos autores relacionarían los factores étnicos con bajos niveles socioeconómicos y que donde la edad de aparición de los tumores es aún más temprana. <sup>3-6, 36</sup>

### **Factores genéticos**

El CMTN se encuentra tasas más altas en mujeres jóvenes que asociado a una mutación en el gen BRCA 1 <sup>3, 5-6</sup>. Además se encontró mutaciones del gen PIK3CA en 9,6% de y amplificación del gen JAK2 en el 10,2% de las pacientes con triple negativo. <sup>6</sup>

### **Historia familiar y personal**

Las pacientes que han padecido un cáncer de mama tienen mayor riesgo (2 a 6 veces) de desarrollar un segundo cáncer primario en comparación con la población general, sobre todo en aquellas mujeres que lo tuvieron a una edad precoz. <sup>10-12</sup> Respecto a la historia familiar, el presentar mutaciones BRCA1. <sup>30</sup>

## **Obesidad**

Está establecido que hay una elevada relación entre la obesidad y el cáncer de mama del tipo hormonal en mujeres posmenopáusicas, lo que no ocurre en el CMTN ya que no guarda dependencia hormonal, pero en un estudio realizado el 2013 por Pieboron y Frankenfeld, encontró que: “las mujeres premenopáusicas y obesas tienen 1,4 veces riesgo de presentar CMTN”.<sup>5</sup>

## **Gestación**

A diferencia de los otros subtipos de cáncer de mama como los hormonales, en el CMTN sería un factor de riesgo, en un estudio realizado por Phipps et al en el 2011 se encontró que las mujeres con más hijos tenían 1,4 veces de riesgo a desarrollar CMTN.<sup>5</sup>

## **CARCINOGENESIS MAMARIA**

El desarrollo de cáncer de mama dentro de su biología molecular se ha identificado múltiples alteraciones genéticas por mutaciones puntuales, amplificación, delección o translocaciones, interfiriendo su capacidad de regulación de señales o codificando proteínas que emiten señales incorrectas a la célula.<sup>8</sup> Dentro de la historia natural del CMTN se describen subtipos que difieren en características biológicas, como las que son de evolución lenta, menos a más agresivas como el carcinoma ductal invasivo indiferenciado con muy mal pronóstico. A pesar de ello existen estudios moleculares que han determinado que aproximadamente el 90% de los casos presentan mutaciones accionables que pueden ser tratables, como el ciclo celular, reparación del DNA, vías de señalización específicas y receptores de factores de crecimiento que pueden ser utilizadas para terapias dirigidas.<sup>5-6</sup>

## **HISTOPATOLOGÍA**

### **Clasificación histológica del cáncer de mama**

El tipo histológico más frecuente en el CMTN es el carcinoma ductal infiltrante (70-85% de los casos), de tipo no específico, con alto grado histológico<sup>10-12</sup>.

## **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Una de las primeras manifestaciones del CMTN es la presentación de una masa palpable que suele ser indolora cuando lo descubre la paciente (en dos tercios de ellas) con afectación ganglionar axilar en 36-90% de las pacientes<sup>14</sup>. Ya en fases más tardías de la enfermedad suelen aparecer síntomas de compromiso sistémico tales como dolor óseo, linfedema en el brazo, astenia, anorexia, fiebre, disnea por derrame pleural, que son señales de progresión del tumor.<sup>12</sup>

## **DIAGNÓSTICO**

El CMTN tiene limitaciones en el diagnóstico mediante métodos de imagen convencional por lo que el primer método de detección fue la clínica de ellas el 70% se detectó por síntomas o exploración física.<sup>14</sup>

### **Diagnóstico por imagen de cáncer de mama**

La mamografía sigue representando el «Gold standard» para el diagnóstico por imagen en el cáncer de mama en población general.

Pese a encontrar poca bibliografía que refiera características de imagen del CMTN, se ha observado una serie de hallazgos radiológicos característicos.<sup>14</sup>

### **Mamografía**

Para las mujeres con riesgo promedio, se da la recomendación de la mamografía anual a partir de los 40 años de edad, con la finalidad de diagnosticar en etapas iniciales. Manteniendo esta frecuencia hasta los 55 años, para luego empezar a realizarse cada dos años esta prueba. El riesgo promedio se refiere a que no ha tenido un ca de mama anteriormente, ni antecedentes familiares de neoplasia de mama, tampoco haber recibido radioterapia antes de los 30 años y que no sean portadoras de una mutación genética como el BRCA 1 (condición especial), que aumente el riesgo del cáncer y las convierta en pacientes con alto riesgo.

Para estas pacientes con alto riesgo se recomienda la mamografía a partir de los 30 años complementada con resonancia magnética, y que a partir de los 40 a 49 años, el examen puede realizarse cada uno o dos años, según recomienda la SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia).<sup>44</sup>

De los casos de CMTN entre un 9 y 18% no se visualizan en la mamografía. El patrón más característico es una masa (49-58%) o asimetrías focales (21-22%). De las masas el 60% son ovaladas, lobuladas o redondeadas de márgenes mal definidos<sup>14, 15</sup>. En cuanto a las microcalcificaciones, a diferencia de los otros subtipos tumorales, es menos frecuente, solo en el 7-9% de los casos se presentan como microcalcificaciones aisladas<sup>15</sup>. Según: “La American College of Radiology (ACR) creó el llamado léxico BI-RADS, de Breast Imaging Reporting and Data System, para estandarizar el informe mamográfico, estableciendo 6 categorías que marcan unas pautas de actuación”, se encuentra detallado en el cuadro N°2.<sup>13</sup>

### **Ecografía**

Útil para poder diferenciar las masas sólidas de las quísticas. Es mejor que en la mamografía cuando las mamas son muy densas (pacientes jóvenes) para el diagnóstico de tumores en mama, pero suele ser difícil encontrar tumores que sean menor de 5 mm y microcalcificaciones. Detalla acerca de la extensión local, además de la multifocalidad o multicentricidad del tumor y si hay implicancia de ganglios comprometidos.<sup>12</sup> También es utilizado en la axila cuando hay sospecha, antes de la intervención quirúrgica y para punción o biopsia de nódulos que se hayan visto comprometidos en la mamografía.<sup>13,16</sup>

### **Resonancia magnética de la mama**

La RM actualmente es una técnica muy útil en pacientes jóvenes con elevado riesgo (portador de gen BRCA 1-2). Además para descartar multifocalidad, multicentricidad y bilateralidad, identificación de neoplasias ocultas en pacientes con metástasis axilar y en el seguimiento de recidivas en pacientes que se sometieron a cirugía conservadora. Las desventajas son el costo alto, disponibilidad, límite de resolución (entre 3-4 mm) tasa de falsos negativos, baja especificidad para la distinción entre lesiones benignas y malignas, lo que lleva a menudo a biopsias innecesarias.<sup>12</sup>

## **Diagnóstico histológico del cáncer de mama**

Existen varios modos de obtener muestras de tejido para el análisis histológico de la mama.

### **Punción aspiración con aguja fina**

*“La punción aspiración con aguja fina (PAAF) es de gran utilidad en la evaluación de masas sólidas y quísticas en la mama y en casos de adenopatía axilar palpable para confirmar la afectación neoplásica. Además del diagnóstico citológico de malignidad, puede determinarse el tipo histológico y el grado, así como los RH, el Her2, el índice de proliferación (Ki 67) y el p53. Tiene una tasa de falsos negativos del 2 al 10%.”*<sup>12</sup>

### **Biopsia con aguja gruesa**

*“Con esta técnica se obtiene más tejido tumoral para su estudio. Tiene una sensibilidad comparable a la PAAF pero mayor especificidad. En lesiones no palpables se realizará con control ecográfico. Al igual que con la PAAF, su análisis nos informará sobre el subtipo histológico, la sobreexpresión o no de los RH y el Her2 y el grado de diferenciación.”*<sup>12</sup>

*En la biopsia por BAG se utiliza una aguja más grande de tipo tru-cut. Los falsos negativos son menores que con la PAAF y permite diferenciar el carcinoma intraductal del infiltrante en la mayoría de los casos. Esta técnica se ha ido consolidando como la de elección en el diagnóstico histológico de lesiones mamarias palpables y no palpables por su elevada rentabilidad diagnóstica, seguridad y bajo coste, y está indicada en cualquier lesión palpable o no palpable con sospecha intermedia o alta de cáncer (categorías 4 y 5 de BI-RADS).”*<sup>12,13</sup>

## **PERFIL DE EXPRESION GENETICA**

### **Clasificación molecular**

El desarrollo de *microarrays* de ADN complementario (cADN) ha permitido analizar miles de genes y clasificar el cáncer de mama en base a su expresión génica, y así realizar una clasificación molecular del cáncer de mama. Se

identificaron 5 fenotipos según los criterios acordados en la reunión St Gallen 2013: Luminal A, Luminal B, Luminal B Her-2, Her-2 y Triple Negativo.<sup>17</sup>

## **TRATAMIENTO**

El tratamiento del cáncer de mama es amplio y está constituido por tratamiento local: cirugía y radioterapia, y tratamiento sistémico: Quimioterapia (adyuvante y neoadyuvante), hormonoterapia y terapias biológicas. El tratamiento está dirigido por un equipo multidisciplinar conformado por ginecólogos especialistas en mastología, oncólogos, cirujanos oncólogos, radiólogos, radioterapeutas, patólogos y médicos rehabilitadores.

En el CMTN el tratamiento va dirigido a escenarios. De acuerdo a los estadios clínicos: en el EC I, el tratamiento es local, que suele realizarse con cirugía conservadora +/- tratamiento adyuvante. Para los estadios II y III, que son los localmente avanzados, puede tratarse de dos maneras, una es iniciando con tratamiento quirúrgico +/- adyuvancia (quimioterapia, radioterapia, etc.) con el objetivo de eliminar micrometástasis y aumentar la SLE y, en segundo lugar, iniciar el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante (con la finalidad de reducir el tamaño tumoral y así realizar cirugía conservadora, además de evaluar la respuesta in vivo de la quimioterapia en el tumor y lograr RPc) +/- tratamiento quirúrgico +/- tratamiento adyuvante. Por último en el estadio IV, que son los avanzados, se administran tratamientos de primera línea y paliativos.

### **Tratamiento quirúrgico**

*“La cirugía es el tratamiento local de elección en el cáncer de mama. Además, aporta información pronóstica que permite ofrecer el mejor tratamiento adyuvante. Su objetivo es reseca el tumor con márgenes de seguridad y analizar si hay o no afectación de los ganglios de la axila.”<sup>12</sup>*

### **Mastectomía radical modificada (MRM)**

*“Incluye la mama y la fascia del pectoral mayor. Está indicada en los siguientes casos: Tumores multicéntricos, es decir, cuando hay afecto más de un cuadrante, microcalcificaciones sospechosas difusas. , radioterapia previa sobre la mama o pared costal, lesión difusa que no puede ser extirpada con márgenes negativos y un resultado cosmético aceptable, márgenes positivos tras repetidas*

resecciones, desproporción entre el tamaño del tumor y la mama, higiénica o de limpieza.

*En pacientes con tumores localmente avanzados se valorará la administración de tratamiento sistémico y, si hay buena respuesta, se considerará la realización de cirugía conservadora; en caso contrario el tratamiento debe ser la mastectomía.”<sup>12</sup>*

### **Tumorectomía o cuadrantectomía**

*“Es la técnica más empleada en la actualidad. Está contraindicada de forma relativa en: pacientes con tumores de 5 cm o mayores, mujeres de 35 años o menos o pre menopáusicas con mutaciones BRCA 1 y 2 debido a que tienen mayor riesgo de recurrencia local después de un tratamiento conservador, gestación. Consiste en la resección del tumor con márgenes microscópicos negativos: en los carcinomas infiltrantes, en los carcinomas in situ, los márgenes deben ser de 2 mm.”<sup>12</sup>*

### **Abordaje de la axila**

*“Se realizará con la técnica del ganglio centinela o con una linfadenectomía (en ganglios afectados).*

*La linfadenectomía no sólo controla localmente la enfermedad sino que detalla el pronóstico, como en la metástasis ganglionar con alta probabilidad de diseminación a distancia.”<sup>12</sup>*

### **Radioterapia**

*“Puede tener finalidad adyuvante (complementaria a cirugía) para reducir el riesgo de recidiva local (mama o pared) y/o regional (ganglios) o paliativa para aliviar síntomas provocados por el cáncer de mama o las metástasis.”<sup>12</sup>*

### **Quimioterapia**

*“La QT es uno de los pilares del tratamiento sistémico del cáncer de mama junto a la hormonoterapia. Se administra, al igual que la hormonoterapia, en tres escenarios: adyuvante a cirugía, neoadyuvante o prequirúrgica y en la enfermedad metastásica.”<sup>12</sup>*

## **Quimioterapia adyuvante y neoadyuvante**

*“En la enfermedad precoz, la QT adyuvante reduce significativamente el riesgo anual de muerte y de recidiva. En pacientes con sobreexpresión de Her2 y en el subtipo triple negativo, independientemente de si tienen o no afectación ganglionar, siempre consideraremos la QT adyuvante debido al alto riesgo de recidiva. En estadios precoces, la QT neoadyuvante es igualmente eficaz que la adyuvante en términos de eficacia, medida como supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. Se considerará la QT neoadyuvante en tumores localmente avanzados e inflamatorios y en aquellos casos en los que no sea posible realizar de entrada una cirugía conservadora. Además, este abordaje terapéutico permite comprobar en vivo la quimiosensibilidad del tumor e investigar factores predictivos y pronósticos moleculares. Esto es especialmente importante en enfermas con subtipos Her2 positivo y triple negativo, en las que la respuesta completa patológica se correlaciona con un mejor pronóstico. El tratamiento estándar actual es un esquema que contenga antraciclinas y taxanos, ya sea en combinación o administrados secuencialmente.”<sup>12-17</sup>*

## **PRONOSTICO:**

El CMTN a diferencia de los otros tipos como los hormonales que presentan más metástasis ósea, este presenta mayores tasas de presentación en metástasis visceral (hígado, pulmón, SNC) y altas tasas de recurrencia menor a 4 años y corto tiempo de supervivencia global.

## **2.3. Definiciones conceptuales**

- **Cáncer de mama:** crecimiento anormal y desordenado de células del epitelio de los conducto o lobulillos mamarios que tiene la capacidad de diseminarse
- **Cáncer de mama Triple negativo:** aquel que carece de expresión de los receptores para estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP) y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (Her2)
- **Características clínicas:**

- Edad: Número de años del paciente al momento del diagnóstico
- Índice de masa corporal: medida de proporción a través del peso (kg) y talla<sup>2</sup> (cm)
- Características histopatológicas:
  - Grado histológico: describe el grado de diferenciación (maduración) de las células del tumor. Se clasifican en Grado 1: bien diferenciada, Grado 2: moderado y Grado 3: alto grado.
  - Tipo histológico: depende de las células de las que derive el tumor, en cáncer de mama el carcinoma ductal es el tipo más frecuente (80%) seguido del lobulillar.
  - Tamaño del tumor (T): describe la medición y ubicación del tumor primario. Se clasifican: T1: la parte invasiva del tumor en la mama mide 20 mm, T2: más de 20mm y menos de 50 mm, T3: más de 50 mm, T4: invasivo.
- Sobrevida global (SG): medida desde la fecha del diagnóstico de la enfermedad hasta la fecha de último control o fallecimiento de la paciente
- Sobrevida libre de enfermedad (SLE): Se calcula desde la fecha de la cirugía hasta la fecha de la recurrencia de la enfermedad o último contacto.
- Ki-67: proteína nuclear de las células cuando se dividen, que sirve como marcador de proliferación celular. Índices más altos se relacionan a mal pronóstico
- Estadío clínico: se asigna el estadío combinando las clasificaciones TNM. Se realiza mediante el Manual de la determinación del estadío del cáncer de la AJCC (.American Joint Committee on Cancer).

## CAPÍTULO III : HIPOTESIS Y VARIABLES

### 3.1. HIPOTESIS

Hipótesis general

Existen características clínicas e histopatológicas asociadas a las pacientes con cáncer de mama triple negativo del Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el período junio 2012- junio 2018.

Hipótesis específicas:

- La edad está asociado a cáncer de mama triple negativo
- El Índice de Masa Corporal (IMC) está asociado a cáncer de mama triple negativo.
- El tipo y grado histológico está asociado a cáncer de mama triple negativo.
- El tamaño del tumor está asociado a cáncer de mama triple negativo.
- El estadio clínico está asociado a con cáncer de mama triple negativo.
- El valor de Ki-67 está asociado a cáncer mama triple negativo.

## CAPÍTULO IV : METODOLOGÍA

### 4.1. Tipo y diseño de la investigación

Tipo: Observacional, analítico transversal.

Diseño: Cuantitativa, aplicativa observacional.

El trabajo de investigación fue realizado en el contexto del IV CURSO-TALLER DE TITULACION POR TESIS según enfoque y Metodología publicada.<sup>46</sup>

### 4.2. Poblacion y muestra

- **Población:**

Los pacientes atendidos en la unidad de cáncer de mama y patología mamaria del Servicio de Ginecología y obstetricia del Hospital Nacional Hipólito Unanue, durante el período junio 2012- junio 2018, con diagnóstico de cáncer de mama, de los cuales se tomará para el estudio, a las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo.

- **Muestra:**

Se recolectarán los datos de todas las pacientes de la población. Se utilizará un muestreo no probabilístico por conveniencia, conteniendo en el estudio a todos los pacientes que cumplan con los criterios de elegibilidad.

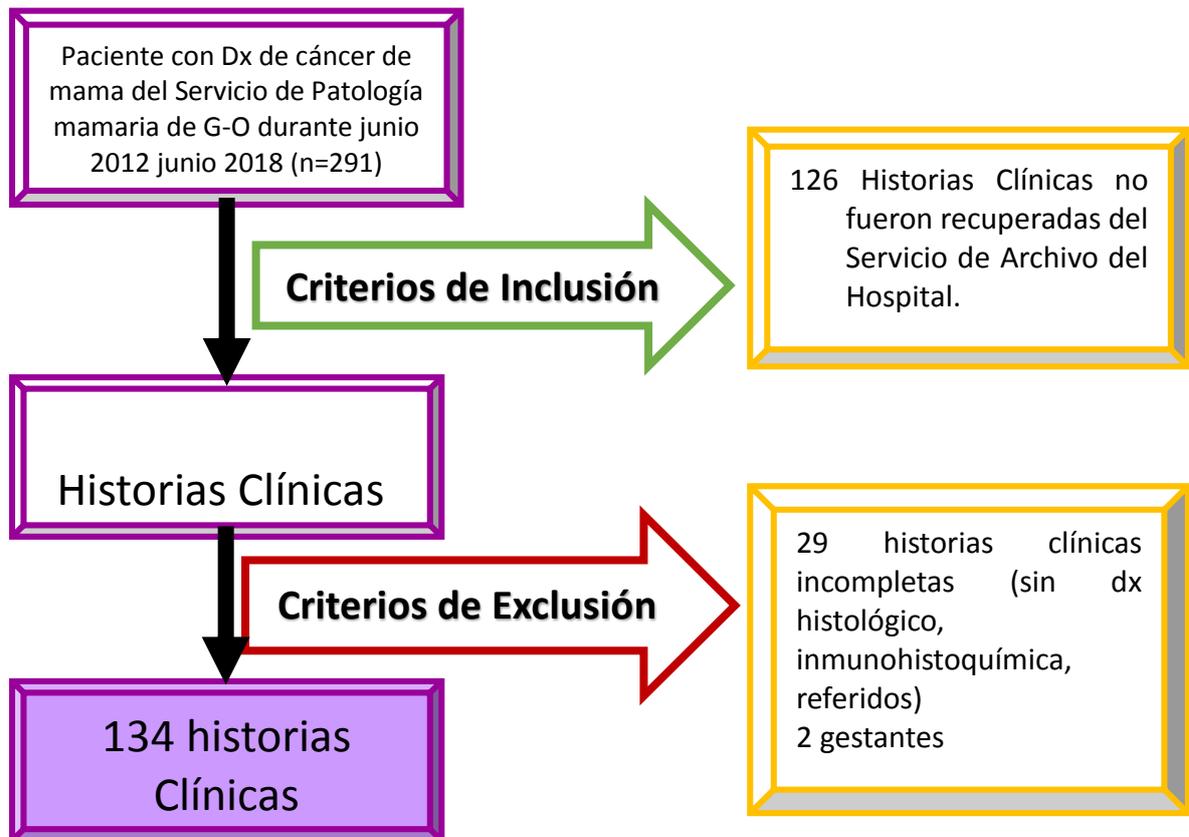
#### **Criterios de elegibilidad**

##### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes con historias clínicas completas
- Historias clínicas de pacientes con cáncer de mama diagnosticadas entre el período de junio 2012-junio2018

##### **Criterios de exclusión**

- Historias clínicas incompletas e ilegibles (sin diagnóstico histológico ni inmunohistoquímica, referidos.)
- Historias clínicas de pacientes embarazadas
- Historias clínicas de pacientes menores de 18 años



**FIGURA N°1:** Árbol de selección de historias clínicas

### 4.3. Operacionalización de variables

Se presentará las variables del estudio de manera detallada en el anexo No 7

### 4.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Se utilizará ficha de recolección de datos la cual ha sido elaborada por la autora de este estudio, que consignará la siguiente información: datos clínicos (edad, IMC) e histopatológicos (estadio clínico, tamaño del tumor, valor del Ki67, grado histológico, tipo histológico) además del tratamiento y respuesta al tratamiento. Para ello se solicitará la autorización de la Dirección General del Hospital Nacional Hipólito Unanue a fin de tener el acceso a las historias clínicas de los pacientes que fueron atendidos entre junio del 2012 y junio del 2018.

#### **4.5. Procesamiento y plan de análisis de datos**

La data contenida en la Hoja de Cálculo de Microsoft Excel será utilizada para la creación de la base de datos en el programa estadístico. En el análisis descriptivo las variables cuantitativas serán evaluadas según su normalidad, y en medidas de tendencia central y dispersión. Las variables cualitativas serán descritas en términos de frecuencias absolutas y relativas. En el análisis analítico de tipo bivariado se utilizó modelos lineales generalizados o regresiones logísticas según sea el caso, utilizando como medida de asociación la Razón de Prevalencias (RP). Se utilizó un nivel de significancia estadística de  $p < 0.05$ . En análisis de datos se realizó mediante el programa estadístico STATA ver. 14 y para la Tabla de Supervivencia se utilizó el estimador de Kaplan Meier para hallar la Sobrevida Global de las pacientes TN comparado con las no TN, para ello se utilizó el programa estadístico SPSS versión 25.

#### **4.6. Aspectos éticos**

El presente estudio se realizó bajo las condiciones éticas establecidas, guardando el anonimato de las pacientes en la recolección de información. La recolección de datos se realizó con previa autorización del director del Hospital Nacional Hipólito Unanue en coordinación con el departamento de Docencia e Investigación de este hospital, para aplicar la ficha de recolección de datos. Además la presente investigación contó tanto con el permiso del Hospital y de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma.

Por ser tipo retrospectivo el estudio, no se utilizó consentimiento informado de las pacientes. La ficha de recolección de datos no implica nombres de las pacientes para preservar la confidencialidad de los datos que se van a recopilar de las historias clínicas.

## CAPÍTULO V : RESULTADOS Y DISCUSION

### 5.1. Resultados

El estudio contó con 134 historias clínicas de pacientes con el diagnóstico de cáncer de mama, de los cuales el 26,9% (n=36) fueron del tipo Triple Negativo y 73,1% (n=98) los No triple negativo, seleccionados por criterios de inclusión y exclusión en el Hospital Nacional Hipólito Unanue. (Tabla 1)

**Tabla N° 1: Descripción de los carcinomas mamarios de acuerdo a sus receptores del HNHU junio 2012 a junio 2018.**

RECEPTORES					
	E	P	HER 2	n	%
Triple Negativo	-	-	-	36	26.87
No Triple Negativo	+	+	-	66	49.25
	-	+	-	3	2.24
	+	-	-	5	3.73
	-	-	+	10	7.46
	+	-	+	6	4.48
	+	+	+	8	5.97

La mediana de edad de las pacientes TN fue de  $54,5 \pm 12.03$  mientras las no TN fue de  $52.2 \pm 12.46$  años. Y que las pacientes mayores de 50 años fueron más del grupo No triple negativo (68,3%) en contraste con los TN (31,2%). En el caso del IMC, tanto en el grupo TN con una mediana de IMC de 26.62 kg/m<sup>2</sup> (DE: 4.31) y No TN con 28.54 kg/m<sup>2</sup> de IMC (DE: 5.3). Con respecto a los Estadio Clínicos, en las pacientes con TN fueron más frecuente los estadios III, II al igual que en los No TN. El tipo histológico Ductal infiltrante fue el más frecuente para ambos grupos. El grado histológico 3 fue el más frecuente de los TN a diferencia del grado 2 de los no TN. A cerca del tamaño tumoral, las pacientes TN presentaron tumores de mayor tamaño al momento del diagnóstico 5.75 (RI: 2-13) cm vs 3 cm (1.2-10) del grupo No TN ( $p=0.002$ ).

Además, en el tamaño categorizado, los tumores < 5 cm, fueron en su mayor parte por el grupo No TN (80.7%) en comparación con el grupo TN (19.3%).

En cuanto al Ki 67, se halló una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, los TN estuvieron representado por un valor promedio de 35% (RI: 5-90) en comparación con los No TN con sólo 15% (RI: 1-90) con  $p=0.0001$ . En la edición categorizada, el valor de Ki 67 menor de 20% fue mayor en el grupo No TN (95%) a diferencia del TN (5%) al igual que con el valor de Ki67 de 20 a 50%, donde el grupo No TN fue 68.6% en contraste con el TN (31.8%). El caso más significativo sucede con el valor de Ki 67 mayor a 50%, donde los TN son el 74% en comparación con los No TN con 26%. ( $p=0.0001$ ). Ver tabla 2

**Tabla N° 2: Características clínicas e histológicas de las pacientes TN y No TN del HHU junio 2012 a junio 2018.**

<b>Cáncer de Mama (N=134)</b>			
	<b>Triple Negativo n=36 (26,9%)</b>	<b>No Triple Negativo n=98 (73,1%)</b>	<b>p</b>
<b>Edad</b>	54.14 DS:12.03	52.20 DS: 12.46	0.423
<b>Edad categorizada</b>			0.192
<50	12 (21.05)	45 (78.95)	
≥50	24 (31.17)	53(68.83)	
<b>IMC</b>	26.62 DS:4.31	28.54 DS: 5.3	0.053
<b>IMC</b>			0.012
≥25 kg/m <sup>2</sup>	20 (20.83)	76(79.17)	
<25 kg/m <sup>2</sup>	16 (42.11)	22 (57.89)	
<b>Estadío clínico</b>			0.045
I	1 (10)	9(90)	
II	12 (23.53)	39 (76.47)	
III	18 (27.27)	48 (72.73)	
IV	5 (71.43)	2 (28.57)	
<b>Tipo histológico</b>			0.61
CDI	33 (26.83)	90 (73.17)	
CDL	3 (27.27)	8 (72.73)	
<b>Grado histológico</b>			0.002
1	1 (6.67)	14 (93.33)	
2	14 (19.44)	58 (80.56)	
3	21 (45.65)	25 (54.35)	
<b>Grado Histológico</b>			0.001
1 – 2	15 (17.24)	72 (82.76)	
3	21 (44.68)	26 (55.32)	
<b>Tamaño</b>	5.75 RI: 2-13	3 RI: 1.2-10	0.002
<b>Tamaño categorizado</b>			0.006
<5cm	17(19.32)	71 (80.68)	
≥5cm	19 (41.30)	27 (58.70)	
<b>Ki-67</b>	35 RI: 5-90	15 RI:1-90	0.0001
<b>Ki-67 categorizado</b>			0.0001
<20 %	3 (5)	57 (95)	
20 -50 %	16 (31.37)	35 (68.63)	
>50 %	17 (73.91)	6 (26.09)	

Todas las pacientes TN recibieron tratamiento sistémico con quimioterapia (n=36) y la mayor parte de las No TN, además del tratamiento quirúrgico. El tratamiento más frecuente del grupo TN fue la Quimioterapia Neoadyuvante, el esquema más usado en quimioterapia fue AC (adriamicina y ciclofosfamida) con taxanos (paclitaxel), así como también en los No TN (34.2% vs 65.8%; p=0.028). Seguido de los tratamientos locales, tales como la Cirugía, siendo del tipo no conservadora la más frecuente en los TN que en No TN (82.35% vs 17.65%; p=0.732) y la radioterapia (p=0.317). La hormonoterapia fue el otro tratamiento más frecuente del No TN, además de la quimioterapia y el tratamiento quirúrgico, a diferencia del TN. (98.8% vs 1.24%; p=0.0001). Ver Tabla N°3

**Tabla N° 3: Tratamiento asignado y respuesta al tratamiento de cada grupo estudiado**

<b>Cáncer de mama</b>			
	<b>Triple negativo n=36 (26,9%)</b>	<b>No triple negativo n=98 (73,1%)</b>	<b>p</b>
<b>TRATAMIENTO</b>			
<b>Quimioterapia</b>	36 (28.57)	90 (71.43)	0.076
<b>Quimioterapia neoadyuvante</b>	26 (34.21)	50 (65.79)	0.028
<b>Quimioterapia adyuvante</b>	11 (20)	44 (80)	0.135
<b>Tratamiento quirúrgico</b>			
<i>Si</i>	36 (26.87)	98 (73.13)	
<i>No</i>	2 (100)	0	
<b>Tipo de cirugía</b>			0.732
<i>Conservadora</i>	6 (30)	14 (70)	
<i>No conservadora</i>	28 (82.35)	84 (17.65)	
<b>Radioterapia</b>	22 (25)	66 (75)	0.317
<b>Hormonoterapia</b>	1 (1.23)	80 (98.77)	0.0001
<b>Terapia biológica</b>	0	19 (100)	0.002

De las pacientes TN que recibieron QTn (n=26) sólo 2 ellas lograron RPC (7,6%). Y del grupo No TN que recibieron QTn (n=50) lograron 7 RPC (14%) con p=0.29. Ver tabla 4.

**Tabla N°4: Respuesta al tratamiento de quimioterapia neoadyuvante de cada grupo estudiado**

Respuesta patológica	Cáncer de Mama		p
	Sí Triple Negativo	No Triple Negativo	
<i>Respuesta completa</i>	2 (22.22)	7(77.8)	
<i>Respuesta parcial</i>	19(35.85)	34(64.15)	

En el análisis bivariado, se analizaron las diferencias entre cada categoría, siendo el  $p < 0.05$  significativo, como resultado de pruebas estadísticas, que nos indican que hay diferencias entre categorías y que dicha diferencia se debe al azar. A partir de ello, se encontró asociaciones significativas de las siguientes variables, el tamaño del tumor ( $p=0.0001$ ), el Ki67 ( $p=0.001$ ), IMC ( $p=0.014$ ), grado histológico ( $p=0.001$ ) y el tamaño categorizado ( $p=0.008$ ). Con estas variables significativas se realizó el análisis multivariado. Ver tabla 5.

**Tabla N° 5: Análisis bivariado del Cáncer de mama Triple Negativo**

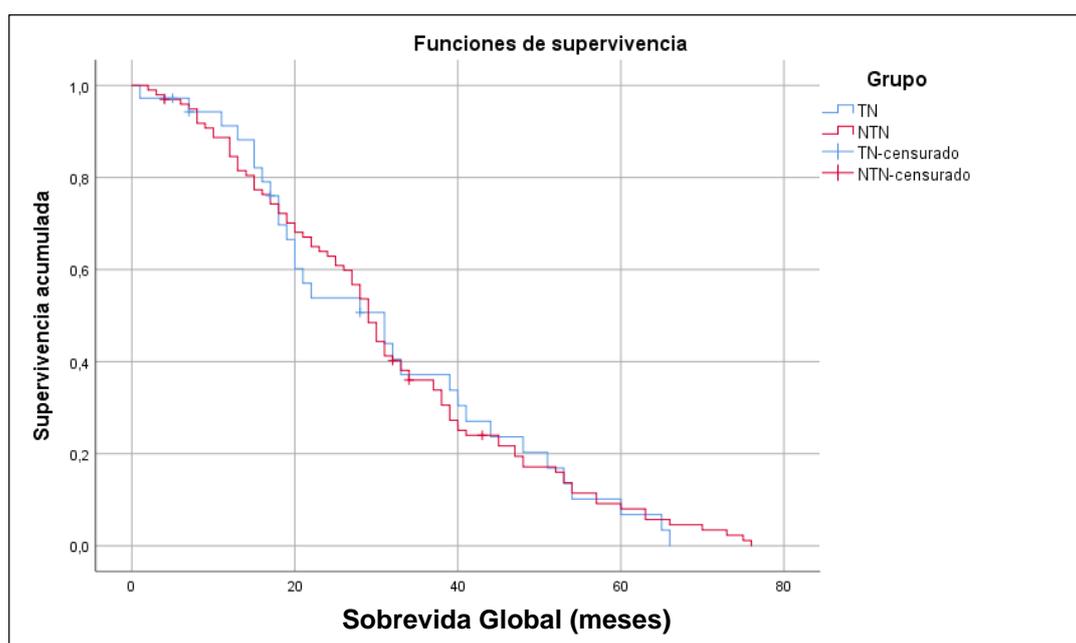
	Triple Negativo		
	RP	IC(95)	p
<b>Tamaño</b>	1.4	1.17-1.68	0.0001
<b>Ki-67</b>	1.05	1.03-1.07	0.001
<b>IMC (<math>\geq 25 \text{ kg/m}^2 / &lt; 25 \text{ kg/m}^2</math>)</b>	1.14	1.23-6.22	0.014
<b>Grado Histológico (3/ 1 y 2)</b>	3.87	1.74-8.63	0.001
<b>Tamaño (<math>\geq 5 \text{ cm} / &lt; 5 \text{ cm}</math>)</b>	2.94	1.33-6.48	0.008

Para el análisis multivariado se utilizaron las variables estadísticamente significativas del análisis bivariado que aparecen en la Tabla 5. Se encontró que el grado histológico y el Ki67 están asociados al TN:

Aquellas pacientes con grado histológico 3 tuvieron 1.74 veces la probabilidad de tener TN con IC 95%: 1.01-3;  $p=0.046$ , en comparación grado 1, 2; conforme el Ki 67 aumenta, la probabilidad de TN es 1.02 veces con IC95%: 1.01-1.03,  $p=0.0001$ , estando en todos los casos ajustados por las demás variables. (Tabla N° 6)

**Tabla N° 6: Análisis multivariado del Cáncer de mama Triple Negativo**

	Triple Negativo		
	RP	IC(95)	p
IMC ( $\geq 25 \text{ kg/m}^2 / < 25 \text{ kg/m}^2$ )	1.32	0.78-2.25	0.301
Estadio Clínico	1.18	0.74-1.87	0.493
Grado histológico (3/ 1 y2)	1.74	1.01-3	0.046
Tamaño ( $\geq 5 \text{ cm} / < 5 \text{ cm}$ )	1.13	0.62-2.05	0.699
KI67	1.02	1.01-1.03	0.0001



**FIGURA N°2:** Análisis de la supervivencia global mediante Kaplan-Meier en ambos grupos.

Se puede observar que tanto en las pacientes TN y No Triple Negativo no se encontró diferencias significativas en ambos grupos, teniendo en cuenta que las fuentes bibliográficas describen que el TN tiene pobres resultados en cuanto a la supervivencia global. El resultado del presente trabajo puede verse influenciado por el tamaño de la muestra o la heterogeneidad que constituye el grupo de los No Triple Negativo, como los hormono sensibles y los Her-2, que difieren tanto en su comportamiento como en su evolución.

### Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,017	1	,895
Breslow (Generalized Wilcoxon)	,009	1	,922
Tarone-Ware	,003	1	,957

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Grupo.

## 5.2. Discusion

El cáncer de mama es una de las neoplasias malignas más frecuentes y causa de mortalidad en mujeres a nivel mundial, siendo un gran problema de Salud Pública<sup>1, 6</sup>. En nuestro país es la primera causa de muerte en mujeres<sup>1, 2</sup>, el tipo Triple Negativo tiene una alta incidencia en la población afro latino americana<sup>5</sup>, con una frecuencia de 21,3% en Perú<sup>5, 6</sup>. Además el CMTN presenta alta morbilidad y mortalidad, y no contar con tratamiento diana a diferencia de los otros tipos de cáncer de mama, siendo beneficiario de tratamiento sistémico con quimioterapia<sup>1, 2</sup>. En la actualidad no se cuenta con mucha literatura acerca del CMTN en nuestro país, debido a ello se realizó este estudio donde se busca determinar las características clínicas e histopatológicas que estén relacionadas con el CMTN y compararlas con los tumores no triple negativo.

En el presente estudio, las pacientes con CMTN fueron 26,9% (n=36) de las pacientes con cáncer de mama, cifra casi similar a lo reportado en la literatura nacional, donde se encontró que los tumores TN fueron el 20-25%<sup>40</sup>. Mayer Zaharia y col, en el 2015, describe que el 21,3 % de cáncer de mama son TN en el Perú<sup>6</sup>. El estudio de Mendoza del Solar en el año 2015 en Arequipa, donde la prevalencia del CMTN de su estudio fue 30.8%<sup>19</sup> y en un estudio en Chiclayo una frecuencia del 32.5% de CMTN<sup>18</sup>.

La mediana de edad de las pacientes triple negativo en este estudio fue de 54,14 años, dato similar encontrado en el estudio de Morales et al en Argentina en el 2014 donde la mediana de edad al diagnóstico de TN fue de 54,9 años <sup>43</sup> y otro estudio en Argentina en 2017 la edad promedio fue de 51 años<sup>30</sup>. Sin embargo estudios nacionales indican una edad más temprana en el diagnóstico de CMTN

como se describe en el estudio de Zaharia et al en el 2015 donde la mediana de presentación es de 48 años, con un 53% de casos diagnosticados antes de los 50 años<sup>6</sup>. Similar hallazgo se encontró en el estudio de Neciosup et al, donde la mediana de edad al diagnóstico fue de 40 años en CMTN<sup>40</sup>. La diferencia en cuanto a la edad de diagnóstico encontrada en la literatura con respecto a nuestro estudio puede deberse a varios factores, uno de ellos sería el desconocimiento de la edad para el tamizaje de esta enfermedad o la accesibilidad a los centros hospitalarios para el diagnóstico precoz lo que conllevaría en el retraso del diagnóstico.

En cuanto al IMC, en el estudio nacional realizado por Neciosup et al, realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, se encontró en el análisis univariado que de las 89 pacientes que tuvieron CMTN, el 67.4% tuvieron sobrepeso y obesidad <sup>40</sup>. En otro estudio realizado en nuestro país se describe que el CMTN al no ser hormonal, su rol con el sobrepeso estaría en discusión, por lo que se realizó una revisión sistemática encontrando que las mujeres premenopáusicas y obesas tienen 1.4 veces el riesgo de enfermar de CMTN<sup>5</sup>. En el presente estudio se encontró datos similares, ya que la mayor parte de las pacientes tuvieron un IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> tanto en el TN (26.6 kg/m<sup>2</sup>, DE: 4.31) como en el grupo No TN (28.5 kg/m<sup>2</sup>, DE: 5.3) con  $p=0.0053$ . Y en el IMC categorizado  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> que determina sobrepeso y obesidad se encontró que tuvieron 1.14 riesgo de tener CMTN en comparación que las de bajo y normo peso (RP: 1.14; IC95%: 1.23-6.22;  $p: 0.014$ ). Sin embargo en el estudio realizado en México por Lara Medina et al, menciona que no hubo una relación significativa con el sobrepeso (IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>;  $p: 0.423$ ) u obesidad (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>;  $p: 0.103$ )<sup>36</sup>. Con respecto al tamaño tumoral se determinó que las pacientes con CMTN tuvieron mayor tamaño al momento del diagnóstico, en el análisis univariado se encontró que el tamaño tumoral del tipo TN tuvo 5.75 cm (RI: 2-13) a diferencia de los No TN que fue de 3 cm (RI: 1.2-10) con  $p: 0.002$ , sin embargo en el análisis multivariado no fue estadísticamente significativo (RP: 1.13; IC95%:0.62-2.05;  $p: 0.699$ ). Se conoce que el CMTN está asociado a carcinomas de mayor tamaño a diferencia de los otros tipos tumorales. En un artículo descrito por Zaharia et al sobre el CMTN en el Perú, menciona que el promedio del tamaño del tumor fue de 36mm<sup>6</sup>. En otro estudio nos indica que el tamaño tumoral encontrado en las pacientes con CMTN fue de 5cm al diagnóstico<sup>30</sup>.

El tipo histológico ductal fue el más frecuente tanto en el TN (91.6%) como en el No TN (91.8%), aunque esta característica histológica no fue estadísticamente significativa, esta información es tal como se reporta en la literatura, como se encuentra en la bibliografía nacional, descrita por Neciosup et al donde el tipo histológico fue el 96.6% de los casos fue carcinoma ductal<sup>40</sup>. Del mismo modo en los estudios realizados en Argentina por Morales y col también se encontró que el tipo ductal fue el más frecuente <sup>29, 31, 38,43</sup>.

Los estadios clínicos fue otra variable que no fue estadísticamente significativa, siendo los estadios III y II los más frecuentes en el momento de diagnóstico, tanto en el TN como en el No TN, siendo en los TN el Estadio III y II el 50% y 33.3% respectivamente. Similares hallazgos se encontraron en diversos estudios donde los estadios clínicos localmente avanzados (II y III) representaron el 95.5% de los casos<sup>40</sup>. En otro estudio se encontró también mayor incidencia de estadios III y IV en las pacientes con tumores TN<sup>43</sup> y en otro estudio se encontró mayores casos en estadio II (49.9%) y III (31.1%)<sup>4</sup>.

La bibliografía internacional reporta que el CMTN está asociado a mayor tamaño y elevado grado histológico, como se ha identificado en nuestro estudio respecto al tamaño y grado histológico III. Se encontró en el análisis multivariado la asociación del grado histológico (3/2-1) con el CMTN (RP: 1.74, IC95%: 1.01-3, p: 0.046) y que además el grado histológico 3 fue más frecuente en los TN (58%) que en el grupo de No TN (26%). Lo cual concuerda con un estudio nacional, donde el grado histológico III fue el más frecuente, representando el 68.5 % de las pacientes con CMTN<sup>40</sup>. Cifras un poco más altas reporta Morales y col en su artículo, donde el grado histológico 3 fue el más frecuente en el TN comparado con los No TN (73.5% vs 41.8%; p: 0.0008)<sup>43</sup>. Y en otro estudio también nos revela que el grado 3 fue el más frecuente, siendo el 74% de los casos de TN<sup>30</sup>. El valor del Ki 67, marcador de proliferación celular y además factor predictivo y pronóstico, fue el que más llamó la atención en el presente estudio, donde en el análisis univariado del Ki 67 categorizado, es decir mayor de 50%, se encontró que en las pacientes TN fueron el 74%, comparado con los No TN siendo sólo 26% con p: 0.0001. Y en el análisis multivariado encontramos significancia estadística donde el valor de Ki 67 tuvo 1.02 veces la probabilidad de ser CMTN (RP: 1.02; IC95%: 1.01-1.03; p: 0.0001). Hallazgos que concuerdan con estudios internacionales, como es el que describe Cusati y col en el año 2014 en España,

donde indican la relación significativa entre el Ki 67, el grado histológico 3 y mayor tamaño tumoral<sup>25</sup>. Diversas literaturas señalan el valor del Ki 67 con el CMTN, como en el estudio realizado en China en el año 2016, en la cual se centran en el valor predictivo y pronóstico del Ki 67 en CMTN que recibieron quimioterapia neoadyuvante, donde en el análisis multivariado en las pacientes que no tuvieron RPc tuvo un valor pronóstico independiente para la recaída de la enfermedad (HR: 0.986; IC95%: 0.978-0.994; p: 0.001), además se indicó que el Ki 67 primario puede ayudar a clasificar en subtipos el CMTN con diferentes respuestas a la quimioterapia<sup>34</sup>. En otro estudio también se identificó la asociación de altos niveles de Ki 67 con el CMTN además de tener buena respuesta a la quimioterapia neoadyuvante<sup>35</sup>. Al igual en el estudio de Keam et al donde determinan que las pacientes con TN están asociadas a niveles altos de Ki 67 ( $\geq 10\%$ ) y además asociada a altas tasas de RPc a la quimioterapia neoadyuvante<sup>33</sup>.

# CAPÍTULO VI : CONCLUSIONES Y

## RECOMENDACIONES

### 6.1. Conclusiones

- Existen características clínicas e histopatológicas asociadas al cáncer de mama triple negativo.
- La edad no está asociada al cáncer de mama triple negativo.
- El IMC ( $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>/ $< 25$  kg/m<sup>2</sup>) está asociado al cáncer de mama triple negativo y de forma bivariada fue significativo (RP: 1.14, IC95%: 1.23-6.22,  $p=0.014$ )
- El estadio clínico está asociado con el cáncer de mama triple negativo.
- El tipo histológico no está asociado al cáncer de mama triple negativo.
- El grado histológico está asociado al cáncer de mama triple negativo, de forma bivariada el grado histológico categorizado (RP: 3.87, IC95%: 1.74-8.63,  $p=0.001$ ) y multivariado (RP: 1.74, IC 95%: 1.01-3;  $p=0.046$ ).
- El tamaño del tumor está asociado al cáncer de mama triple negativo, además en el análisis bivariado el tamaño, y tamaño categorizado fueron significativos con RP: 1.4, IC95%: 1.17-1.68,  $p=0.0001$ , y RP: 2.94, IC95%: 1.33-6.48,  $p=0.008$  respectivamente.
- El valor de Ki 67 está asociado al cáncer de mama triple negativo, de forma bivariada (RP: 1.05, IC95%: 1.03-1.07,  $p=0.0001$ ) y multivariado (RP: 1.02, IC: 1.01-1.03,  $p= 0.00001$ ).

## 6.2. Recomendaciones

- Se sugiere que el presente estudio sirva como evidencia inicial para identificar factores asociados al CMTN, porque se sabe que este es de peor pronóstico.
- Se recomienda realizar estudios que generen un mayor nivel de evidencia como los casos controles, cohortes para incrementar las investigaciones sobre el CMTN en nuestro medio.
- Las conclusiones pueden ser extrapolables a la población y en base a esto pueden servir para mejorar las estrategias del cuidado de las pacientes con CMTN ya que es más frecuente este tipo en la población latinoamericana.
- El CMTN es el tipo de cáncer de mama que aún carece de tratamiento específico y mal pronóstico se recomienda la promoción y prevención de esta patología a la población en los centros de salud de primer nivel de atención.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. World Health Organization (WHO). GLOBOCAN 20108 Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2018 [Internet]. International Agency for Research on Cancer. 2018. Disponible en: [https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/Globocan\\_03.jpg](https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/Globocan_03.jpg)
2. Ramos Muñoz, W. y Venegas Ojeda, D. Análisis de la Situación del cáncer en el Perú, 2013- Lima MINSA Dirección General de Epidemiología, 2013.
3. Oakman C, Viale G, Di Leo A. Management of triple negative breast cancer. *Breast*. 2010;19(5):312-21. doi: 10.1016/j.breast.2010.03.026.
4. 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*. 2010;10(4):294-300. doi: 10.3816/CBC.2010.n.038.
5. Zaharia M, Gómez H. Cáncer de mama triple negativo: una enfermedad de difícil diagnóstico y tratamiento. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2013;30(4):649-56
6. Zaharia M, Gómez H. Epidemiología del Cáncer de mama triple negativo en el Perú. *Rev Carcinomas. Salud Publica*. 2015;5(1):21-25
7. Bouzón A, et al. Factores de riesgo de afectación de los márgenes quirúrgicos en la cirugía conservadora del cáncer de mama tras quimioterapia neoadyuvante. *Cir Esp*. 2016; xx(xx):xxx-xxx
8. Bonilla S, et al. Clasificación en subtipos intrínsecos de los carcinomas de mama analizados en un centro de patología de Medellín en el año 2011. *Rev CES Med* 2015; 289 (1): 35-46

9. Grajales EG, Cazares C, Díaz L, De Alba V. Factores de riesgo para el cáncer de mama en México: estudios en poblaciones mexicanas y mexicanas americanas. Rev CES Salud Pública 2014; 5 (1): 50-58
10. Martínez G, Arnanz Velasco F, Cano Cuertos A, Garrido González N, Zapico Goñi Á, Lluca Abella A. Perfil de pacientes con mutación BRCA y cáncer de mama. Rev Senol Patol Mamar. octubre de 2017;30(4):155-61.
11. Hernández A, Romo A, Ortiz I. Cáncer de mama triple negativo: frecuencia y características en el Hospital Angeles Pedregal. Acta médica grupo Ángeles. 2017; 15(4): 269-274.
12. Yustos MA, Angulo MM, Soto MÁ-M. Cáncer de mama. Med-Programa Form Médica Contin Acreditado. 2017;12(34):2011–2023.
13. Álvarez Hernández C, Vich Pérez P, Brusint B, Cuadrado Rouco C, Díaz García N, Robles Díaz L. Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria (III/IV). SEMERGEN - Med Fam. noviembre de 2014;40(8):460-72.
14. Crivellé MS, Giménez LT. Características de imagen del carcinoma triple negativo. Rev Senol Patol Mamar. 2012; 25 (1):22–31.
15. Merino Bonilla JA, Torres Tabanera M, Ros Mendoza LH. El cáncer de mama en el siglo XXI: de la detección precoz a los nuevos tratamientos. Radiología. septiembre de 2017;59 (5):368-79.
16. Posso M, Puig T, Bonfill X. Balance entre riesgos y beneficios del tamizaje mamográfico de cáncer de mama ¿apoyaría su recomendación en mujeres peruanas? Rev Peru Exp Salud Pública. 2015; 32(1): 117-28
17. Roman G, et al. Evaluación de la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en mama y axila según los fenotipos moleculares del cáncer de mama. Rev Senol Patol Mamar. 2016;29(3):120-124

18. Pinto-Larrea IE, Pinto-Tipismana IR. Perfil epidemiológico, clínico y anatomopatológico del cáncer de mama en el hospital nacional Almazor Aguinaga Asenjo enero-diciembre 2011. Rev Cuerpo Méd HNAAA. 2015;6(1):8–13.
19. Mendoza S, Echegaray A, Caso C. Perfil Inmunohistoquímico del cáncer de mama en pacientes de un hospital general de Arequipa, Perú. Rev Med Hered. 2015; 26:31-34
20. Pérez-Rodríguez G. Prevalencia de subtipos por inmunohistoquímica del cáncer de mama en pacientes del Hospital General Regional 72, Instituto Mexicano del Seguro Social. Cir Cir. mayo de 2015;83(3):193-8.
21. Mendoza del Solar G, Cervantes Pacheco F. Cáncer de mama triple negativo. Rev Soc Peru Med Interna. 2014; 27(2):75-78
22. Guideline breast cancer NCCN versión 3 2014
23. Chen S, Liu Y, Ouyang Q, et al. Clinical and Pathological Response to Neoadjuvant Chemotherapy Based on Primary Tumor Reduction is Correlated to Survival in Hormone Receptor-Positive Locally Advanced Breast Cancer. Ann Surg Oncol. 2015; 22:32-39.
24. Brown J, DiGiovanna M, Killelea B, et al. Quantitative Assessment Ki-67 score for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. Laboratory Investigation. 2013; 1-9.
25. Panal M, Herrera M, Hardisson D, et al. Correlación entre la expresión de Ki67 con factores clásicos pronósticos y predictivos en el cáncer de mama precoz. Rev Senol Patol Mamar. octubre de 2014;27(4):163-9.
26. Ruvalcaba E, Barreda L, García N, et al. Respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (QTneo) según los subtipos intrínsecos determinados por

inmunohistoquímica (IHQ) en pacientes con cáncer de mama. Gac Médica México. 2014;150(S2):161–170.

27. Cortazar, P. et al. Pathological complete response and long- term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet. 2014; 13:62422-8
28. Taeryung K, Wonshik H, Min K, et al. Predictive Significance of p53, Ki67 and Bcl-2 Expression for pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative Breast Cancer. J Breast Cancer. 2015; 18(1): 16-21
29. Liedtke C, Mazouni Ch, Kenneth R, et al. Response to neoadjuvant Therapy and Long- Term Survival in Patient with Triple Negative Breast Cancer. J Clin Oncol. 2008; 226(8):1275-81
30. Orban M, Ulloa A, Arias C, Gon C, Sanchotena V, Carrasco Mary, Horton G, et al. Cáncer de mama Triple Negativo: Evaluación de características clínico-patológicas y factores pronósticos. Revista Argentina de Mastología. 2017; 36(130): 73-86
31. Quiróz J, Espinoza K. Supervivencia a 5 años de pacientes con Cáncer de mama Triple Negativo. Asoc Costarricense de Med. 2017; 34(1):1409-15
32. Yang Ch, López L, Lizardo A, Hernández F, Saldivia F, Fernández A, et al. Expresión de Ki-67 como factor pronóstico en las clases moleculares de carcinoma de mama. Rev Venez Oncol 2012; 24(2): 107-124.
33. Keam B, Seock-Ah I, Kyung-Hun L, Sae-Won H, Do-Youn O, Jee H, et al. Ki-67 can be used for further classification of triple negative breast cancer into two subtypes with different response and prognosis. Breast Cancer Res. 2011; 13:R22.

34. Wang R, Chen S, Jin Xi & Shao Zhi. Value of Ki-67 expression in triple negative breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy with weekly paclitaxel plus carboplatin. *Scientific Reports Nature*. 2016; 6: 30091.
35. Yoshioka T, Hosoda M, Yamamoto M, et al. Prognostic significance of pathologic complete response and Ki67 expression after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer*. 2013. DOI 10.1007/s12282-013-0474-2.
36. Lara-Medina F, Pérez-Sánchez V, Saavedra-Pérez D, Blake-Cerda M, Arce C, Motorola-Kuba D, et al. Triple Negative Breast Cancer in Hispanic Patients: high Prevalence, poor prognosis, and association with menopausal status, body mass index, and parity. *Cancer*. 2011; 117: 3658-69.
37. Matsubara N, Mukai H, Masumoto M, Sasaki M, Naito Y, Fujii S, et al. Survival outcome and reduction rate of Ki-67 between pre and post neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients with non Pcr. *Breast Cancer Res Treat*. 2014; 147:95-102
38. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Foshing PA, et al. "Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. *J Clin Oncol*. 2012; 30:1796-804.
39. American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Cancer Staging Manual (Ed 6) New York, NY, Springer, 2002, pp 221-240
40. Neciosup S, Marcelo M, Ventura L, Vallejos C, Gomez H. Factores asociados con la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama triple negativo. *Carcinos. Salud Publica*. 2012;1(1):11-17.
41. Horvath E, Bañuelos O, Silva C, et al. Cáncer mamario triple negativo ¿Cómo se ve en imágenes? *Rev. Chil. Radiol*. 2012; 18(3):97-106

42. Aguila J, Guerrero J, Vigil C, Ponce J, Montenegro M & Laines R. Características radiológicas del cáncer de mama triple negativo. *Carcinos*. 2014; 4(2): 45-47
43. Morales SE, Novoa A, Gil L, Bernardi S, MacDonnel M & Zwenger A. Características clínicas y patológicas del cáncer de mama triple negativo y su comparación con los otros subtipos en pacientes del hospital Provincial Neuquén. *Rev Argentina de Mastología*. 2014; 33(119):127-137.
44. Skeel RT & Khelif SN. Manual de quimioterapia del cáncer. 8° ed. España: Wolters Kluwer Health; 2011. Capítulo 9, Carcinoma de mama; 172-196.
45. Paez M, Salas E, Ojeda JA, Lomeli JA, Canton A & Ochoa R. Características Clínicas y Epidemiológicas de pacientes con cáncer de mama e histología triple negativo. *Cir Gen*. 2014;3(1):20-27.
46. De la Cruz Vargas JA, Correa López LE, Alatriza Gutiérrez de Bambaren M del S, Sánchez Carlessi HH, Luna Muñoz C, Loo Valverde M, et al. Promoviendo la investigación en estudiantes de Medicina y elevando la producción científica en las universidades: experiencia del Curso Taller de Titulación por Tesis. *Educ Médica [Internet]*. 2 de agosto de 2018 [citado 16 de enero del 2019]. Disponible en : [Sciencedirect.com/article/pii/S1575181318302122](https://www.sciencedirect.com/article/pii/S1575181318302122).

# ANEXOS

## ANEXO N° 01: MATRIZ DE CONSISTENCIA

Título de la investigación	Pregunta de Investigación	Objetivos de la Investigación	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
CARACTERISTICAS CLINICAS E HISTOPATOLOGICAS ASOCIADAS A LAS PACIENTE CON CMTN DEL HNHU junio 2012- junio 2018	¿Existen características clínicas e histopatológicas asociadas al CMTN del HNHU, durante los años 2012-2018?	<p><b>GENERAL:</b> Determinar las características clínicas e histopatológicas asociadas al CMTN del HNHU junio 2012- junio 2018.</p> <p><b>ESPECÍFICOS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Determinar si la edad está asociado al CMTN.</li> <li>- Determinar si el IMC está asociado al CMTN.</li> <li>-Determinar si el tipo histológico está asociado a CMTN</li> <li>-Determinar si el grado histológico está asociado a CMTN</li> <li>-Determinar si el tamaño del tumor está asociado a CMTN.</li> <li>-Identificar si el valor del Ki67 está asociado a CMTN</li> <li>-Determinar si el estadio clínico está asociado a CMTN</li> </ul>	<p><b>GENERAL:</b></p> <p>Existen características clínicas e histológicas asociadas al CMTN del HNHU 2012-2018</p> <p><b>ESPECÍFICOS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La edad está asociado a CMTN.</li> <li>- El IMC está asociado al CMTN</li> <li>-El tipo histológico está asociado a CMTN.</li> <li>-El grado histológico está asociado a CMTN</li> <li>-El tamaño del tumor está asociado a CMTN.</li> <li>-El valor del Ki 67 está asociado a CMTN.</li> <li>-El estadio clínico está asociado a CMTN.</li> </ul>	Estudio tipo observacional analítico transversal.	<p><b>Población de estudio:</b></p> <p>Las pacientes que fueron diagnosticadas de CMTN</p> <p><b>Procesamiento de datos:</b></p> <p>Los datos que se recolectarán serán ingresados en Microsoft Excel 2016. Para el análisis estadístico será realizado usando el programa estadístico STATA versión para Windows</p>	Se usará como instrumento una ficha de recolección de datos donde se recabará información de la ficha de notificación de Registros Hospitalarios y de las historias clínicas, la cual consigna la siguiente información: datos clínicos (edad, peso, talla) e histopatológicos (grado y tipo histológico, tamaño, Ki 67, estadio clínico).

## ANEXO N° 02: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS					
N° DE HC			FICHA N°		
FECHA	_/_/___				
DATOS CLINICOS					
SEXO					
F	( <input type="checkbox"/> )		EDAD		
M	( <input type="checkbox"/> )		≥50 AÑOS	( <input type="checkbox"/> )	
IMC			<50 AÑOS	( <input type="checkbox"/> )	
PESO (kg)					
TALLA (cm)					
DATOS HISTOPATOLOGICOS					
DX CLINICO					
RECEPTOR			TAMAÑO		
E	( <input type="checkbox"/> )		<20mm	( <input type="checkbox"/> )	
P	( <input type="checkbox"/> )		20-50mm	( <input type="checkbox"/> )	
HER2	( <input type="checkbox"/> )		>50mm	( <input type="checkbox"/> )	
T	N	M	ESTADIO CLINICO		
T1: ( <input type="checkbox"/> )	N0: ( <input type="checkbox"/> )	M0: ( <input type="checkbox"/> )	I	: ( <input type="checkbox"/> )	
T2: ( <input type="checkbox"/> )	N1: ( <input type="checkbox"/> )	M1: ( <input type="checkbox"/> )	II	: ( <input type="checkbox"/> )	
T3: ( <input type="checkbox"/> )	N2: ( <input type="checkbox"/> )		III	: ( <input type="checkbox"/> )	
T4: ( <input type="checkbox"/> )	N3: ( <input type="checkbox"/> )		IV	: ( <input type="checkbox"/> )	
GRADO HISTOLOGICO			TIPO HISTOLOGICO		
1	: ( <input type="checkbox"/> )		CDI	: ( <input type="checkbox"/> )	
2	: ( <input type="checkbox"/> )		CLI	: ( <input type="checkbox"/> )	
3	: ( <input type="checkbox"/> )				
VALOR DE KI 67 (%): _____			<20%	( <input type="checkbox"/> )	
			20-50%	( <input type="checkbox"/> )	
			>50%	( <input type="checkbox"/> )	
TRATAMIENTO					
CIRUGIA	SI: ( <input type="checkbox"/> )	NO: ( <input type="checkbox"/> )	QUIMIOTERAPIA	SI: ( <input type="checkbox"/> )	NO: ( <input type="checkbox"/> )
LUMPECTOMIA	( <input type="checkbox"/> )		ADYUVANTE	( <input type="checkbox"/> )	
MRM	( <input type="checkbox"/> )		NEOADYUVANTE	( <input type="checkbox"/> )	
HORMOTERAPIA	SI: ( <input type="checkbox"/> )	NO: ( <input type="checkbox"/> )	RADIOTERAPIA	SI: ( <input type="checkbox"/> )	NO: ( <input type="checkbox"/> )
TERAPIA BIOL	SI: ( <input type="checkbox"/> )	NO: ( <input type="checkbox"/> )			
RESPUESTA TRATAMIENTO					
RPC: ( <input type="checkbox"/> )	ENF. EST ( <input type="checkbox"/> )		FECHA ULTIMO CONTROL	_/_/___	
R.PARCIAL: ( <input type="checkbox"/> )	PROG.ENF( <input type="checkbox"/> )				

**ANEXO N° 03: MATRIZ DE OPERACIONALIZACION DE VARIABLES**

<b>Variable</b>	<b>Tipo</b>	<b>Naturaleza</b>	<b>Escala medición</b>	<b>Indicador</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Registro</b>
<b>EDAD</b>	Independiente	Cuantitativa	Razón discreta	Años	Número de años del paciente al momento de su diagnóstico	Número de años del paciente al momento de su diagnóstico en HC	Años cumplidos <50 años:1 ≥50 años: 0
<b>IMC</b>	Independiente	Cuantitativa	Razón	kg/m <sup>2</sup>	Proporción entre el peso (kg) y talla (cm) al cuadrado que indicando estado nutricional	Proporción entre el peso (kg) y talla (cm) al cuadrado consignado en HC	Bajo peso:1 Normal:2 Sobrepeso:3 Obesidad:4
<b>ESTADIO CLINICO</b>	Independiente	Cualitativa	Nominal	Extensión del cáncer	Cantidad o grado de diseminación del cáncer en el cuerpo	Condición obtenida de medir el TNM de la HC	I:1 II:2 III:3 IV:4
<b>TIPO HISTOLOGICO</b>	Independiente	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico	Tipo de células que derivan del tumor mamario	Tipo histológico según anatomía patológica de la HC	CDI:1 CLI2
<b>GRADO HISTOLOGICO</b>	Independiente	Cualitativa	Intervalo	Diferenciación celular	Cantidad o grado de diferenciación celular	Grado basado en la lectura microscópica de la biopsia en la HC	1:1 2:2 3:3
<b>TAMAÑO TUMOR</b>	Independiente	Cuantitativa	Razón discreta	Centímetros Cm	Medición del tumor primario	Medida del tumor primario de biopsia en la HC	<2cm:1 2-5cm:2 >5 cm:3
<b>Ki 67</b>	Independiente	Cuantitativa	Razón discreta	Porcentaje %	Proteína nuclear usada como marcador de proliferación celular	Ki67 en % consignado en la HC	<20%:1 20-50%:2 ≥50%:3

**ANEXO N° 04: CRONOGRAMA DE TRABAJO**

ETAPAS	2018									2019			
	MARZ	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SET	OCT	NOV DIC	ENE	FEB	MARZ	ABR
Elaboración del proyecto	X	X	X										
Revisión bibliográfica		X	X	X									
Selección y preparación de instrumentos				X									
Recolección de información					X	X	X						
Codificación Calificación de información							X	X					
Registro de información en ficha								X	X				
Procesamientos datos										X	X	X	
Análisis e interpretación de datos												X	
Resultados logrados												X	X
Elaboración del informe final												X	X

**ANEXO N° 05: PRESUPUESTO**

	PRECIO UNITARIO	CANTIDAD	PRECIO TOTAL
<b>RECURSOS MATERIALES Y EQUIPOS</b>			
Materiales de escritorio	S/. 50	----	S/. 50
<b>SERVICIOS</b>			
Impresiones	S/. 0.50	240	S/. 120
Fotocopias	S/. 0.10	100	S/ 10
Anillados	S/. 3.00	10	S/. 30
Movilidad	S/. 10.00	10	S/. 100
Viáticos	S/. 50.00	10	S/. 500
<b>GASTOS ADMINISTRATIVOS Y/O IMPREVISTOS</b>			
Imprevistos	varios		S/. 200
<b>CURSO TALLER</b>			S/. 5000
<b>TOTAL</b>			S/. 6010