

UNIVERSIDAD DE INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA
CARRERA DE BIOINGENIERÍA



**SUBPOPULATION TREATMENT EFFECT PATTERN
PLOT ANALYSIS: A PROGNOSTIC MODEL FOR
DISTANT RECURRENCE-FREE SURVIVAL TO
ESTIMATE DELAYED ADJUVANT
CHEMOTHERAPY INITIATION EFFECT IN
TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER**

TESIS

Para optar el título profesional de Bioingeniera (Tesis en formato de artículo)

AUTOR

Yomali Aroa Ferreyra Chombo (ORCID: 0000-0002-5184-9595)

ASESOR(ES)

Paul Antonio Cárdenas Lizana, Ph.D. (ORCID: 0000-0001-7814-2293)

Lima – Perú

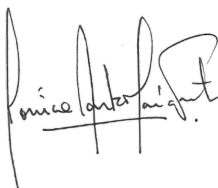
2024

DECLARACIÓN JURADA

Yo, Mónica Cecilia Santa María Fuster identificada con DNI No 18226712 en mi condición de autoridad responsable de validar la autenticidad de los trabajos de investigación y tesis de la UNIVERSIDAD DE INGENIERIA Y TECNOLOGIA, DECLARO BAJO JURAMENTO:

Que la Srta. Yomali Aroa Ferreyra Chombo es co-autora del artículo de investigación con título “Subpopulation treatment effect pattern plot analysis: a prognostic model for distant recurrence-free survival to estimate delayed adjuvant chemotherapy initiation effect in triple-negative breast cancer”, publicado en la revista Frontiers in Oncology Vol. 13 (2023), el cual presenta para obtener el grado de Bioingeniero. Así mismo declaro que el trabajo indicado ha sido sometido a los mecanismos de control y sanciones anti plagio previstos en la normativa interna de la universidad, encontrándose un porcentaje de similitud de 0%.

En fe de lo cual firmo la presente.



Dra. Mónica Santa María Fuster
Directora de Investigación

En Barranco, el 27 de mayo de 2024

Dedicatoria:

A Beatriz y Miguel Ángel, mis padres,
por su inmenso apoyo y dedicación.

A mi familia, por la oportunidad de seguir
esta carrera profesional.

Agradecimientos:

A mi alma mater, que me dio la oportunidad de acceder a una
beca académica e iniciar con mi carrera universitaria,
brindándome las herramientas y visión necesarias

A mis mentores, cuyo apoyo, tiempo, y guía
hicieron este trabajo posible.

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
RESUMEN	5
ABSTRACT	6

RESUMEN

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) es una enfermedad heterogénea y retrasar el inicio de la quimioterapia adyuvante (TTC) está asociado a un mayor riesgo en la supervivencia libre de recurrencia a distancia (SLRD). El estudio tuvo como objetivo desarrollar un modelo pronóstico para evaluar los efectos del retraso de TTC. Se incluyeron 687 pacientes con CMTN del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. La base de datos se dividió en un conjunto de descubrimiento (n=344) y un conjunto de validación (n=343). Los modelos pronósticos se basaron en análisis de regresión de Cox univariado y multivariado, utilizando características clínico-patológicas significativas. El análisis del patrón de efecto del tratamiento de subpoblación (STEPP) ayudó a determinar puntos de corte pronósticos para estratificar subgrupos de CMTN por riesgo, estimando diferencias en SLRD a 10 años según el TTC. En el análisis univariado, pacientes de ≥ 70 años (HR=4.65; IC-95%=2.32-9.34; p=0.001), y en estadios pT3-T4 (HR=3.28; IC-95%=1.57-6.83; p=0.002) y pN2-N3 (HR=3.00; IC-95%=1.90-4.76; p<0.001) mostraron mayor riesgo. STEPP definió dos modelos: N°01 (bajo=0–31, intermedio=32–64, alto=65–100) y N°02 (bajo=0–26, intermedio=27–55, alto=56–100) según el grupo de riesgo. Los gráficos de Kaplan-Meier mostraron una reducción del 17.5% en SLRD a 10 años con TTC>30 días, especialmente en el subgrupo de alto riesgo (disminución del 53,3%). En conclusión, el Modelo N°02 destacó el aumento del riesgo de recaída en pacientes de ≥ 70 años caracterizados por pT3/T4 and pN2/N3, enfatizando la importancia del tratamiento adyuvante oportuno en estos pacientes.

PALABRAS CLAVES:

Cáncer de mama; gráficos del efecto del tratamiento en subpoblaciones (STEPP); cáncer de mama triple negativo; quimioterapia adyuvante; análisis de factores pronósticos.

ABSTRACT

SUBPOPULATION TREATMENT EFFECT PATTERN PLOT ANALYSIS: A PROGNOSTIC MODEL FOR DISTANT RECURRENCE-FREE SURVIVAL TO ESTIMATE DELAYED ADJUVANT CHEMOTHERAPY INITIATION EFFECT IN TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER

Triple-negative breast cancer (TNBC) is a heterogeneous disease and delaying adjuvant chemotherapy (TTC) is linked to increased distant recurrence-free survival (DRFS) risk. Our study aimed to develop a prognostic model to estimate delayed TTC effects. We analyzed 687 TNBC patients from the Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Database was divided into a discovery set (n=344) and a validation set (n=343). Prognostic models for DRFS were based on proportional hazard ratios from significant clinicopathological characteristics as result from univariate and multivariate Cox regression analysis. Subpopulation treatment effect pattern plot (STEPP) analysis determined the best prognostic cut-off points for stratifying TNBC subgroups by risk scores, estimating Kaplan-Meier differences in 10-year DRFS comparing TTC (≤ 30 vs. > 30 days). In univariate analysis, patients aged ≥ 70 years (HR=4.65; 95%CI=2.32-9.34; p=0.001), at stages pT3-T4 (HR=3.28; 95%CI=1.57-6.83; p=0.002), and pN2-N3 (HR=3.00; 95%CI=1.90-4.76; p<0.001) were notably associated with higher risk. STEPP analysis defined for Model N°01: low (score: 0–31), intermediate (score: 32–64), and high-risk (score: 65–100) cohorts; meanwhile, Model N°02: low (score: 0–26), intermediate (score: 27–55), and high (score: 56–100). Kaplan-Meier plots showed that in the discovery set, patients with TTC >30 days experienced a 17.5% decrease in 10-year DRFS, with a more remarkable impact in the high-risk subgroup (53.3% decrease). Similar results were found in the validation set. In

conclusion, we found Model N°02 indicated delayed TTC increased relapse risk in patients ≥ 70 years, characterized by pT3/T4 and pN2/N3. Thus, timely adjuvant treatment is crucial for high-risk TNBC patients.

KEYWORDS:

Breast cancer; subpopulation treatment effect pattern plot; triple negative breast cancer; adjuvant chemotherapy; prognostic factor analysis.