



BENEFICIOS DE LA QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN LOS RESULTADOS DE SUPERVIVENCIA EN CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO PT1N0M0

BENEFITS OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY ON PT1N0M0 TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER SURVIVAL OUTCOMES

Zaida Morante ^{1,2}, Yomali Ferreyra ³, Natalia Valdivieso ¹, Carlos Castañeda ¹, Tatiana Vidaurre ¹,
Guillermo Valencia ¹, Iris Otoyá ¹, Hugo Fuentes ¹, Silvia Neciosup ¹, Henry L. Gomez ^{2,4}

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama triple negativo (CMTN) es notablemente un subtipo agresivo de cáncer de mama, lo que conduce a recaídas tempranas y un mal pronóstico. Los efectos de la quimioterapia adyuvante en pacientes con CMTN en estadio temprano (pT1N0M0) siguen siendo inciertos en diferentes poblaciones. **Objetivos:** Nuestro estudio tuvo como objetivo determinar el impacto de la quimioterapia adyuvante sobre la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) en un subconjunto específico de pacientes peruanas con CMTN pT1a/b vs. pT1c). **Métodos:** Analizamos retrospectivamente 2007 casos de CMTN diagnosticados entre 2000 y 2014 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Lima, Perú). Solo se incluyeron casos de CMTN no metastásico clasificados como pT1N0M0 tras la cirugía. Se excluyeron las pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante. La población fue descrita según el tamaño tumoral de la enfermedad residual (pT1a/b vs. pT1c). Utilizamos el método de Kaplan-Meier para determinar las diferencias en las curvas de supervivencia para SG y SLP. Se empleó un modelo de riesgos proporcionales de Cox univariado para identificar factores de riesgo para la SLP. **Resultados:** Nuestra cohorte de estudio incluyó a 124 pacientes con CMTN. Alrededor del 65.3% (n=81) recibió quimioterapia adyuvante. Cabe destacar que este tratamiento fue más prevalente entre las pacientes pT1c en comparación con las pT1a/b (72.1% vs. 50.0%). El análisis de supervivencia no mostró un beneficio significativo en la SG con la quimioterapia (HR: 2.46, IC 95%: 0.74-8.13, p=0.13). Sin embargo, se observó una mejora notable en la SLP exclusivamente en el subgrupo pT1c, con un riesgo pronóstico para las pacientes no tratadas con quimioterapia (HR: 20.10, IC 95%: 5.54-73.10, p<0.0001). Las pacientes pT1a/b no mostraron beneficio de la quimioterapia en cuanto a la progresión (HR: 3.07, IC 95%: 0.27-34.50, p=0.34). **Conclusión:** Nuestro estudio destaca que la quimioterapia adyuvante mejora significativamente la SLP en pacientes con CMTN pT1cN0M0, pero no muestra un beneficio claro para tumores más pequeños (pT1a/bN0M0). Las investigaciones futuras deben centrarse en estrategias personalizadas de quimioterapia en CMTN en estadio temprano para identificar marcadores predictivos de supervivencia.

Palabras clave: Quimioterapia adyuvante; Supervivencia global; Supervivencia libre de progresión; Cáncer de mama triple negativo. (Fuente: DeCS- BIREME)

ABSTRACT

Introduction: Triple-negative breast cancer (TNBC) is notably an aggressive breast cancer (BC) subtype, leading to early relapse and poor prognosis. Effects of adjuvant chemotherapy among early-stage TNBC (pT1N0M0) patients remain unclear in different populations. **Objectives:** Our study aimed to determine the impact of adjuvant chemotherapy on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) within the specific subset of Peruvian pT1N0M0 TNBC patients (pT1a/b vs. pT1c). **Methods:** We retrospectively analyzed 2007 TNBC cases diagnosed between 2000-2014 at the Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Lima, Peru). We included only non-metastatic TNBC cases and classified them as pT1N0M0 after surgery. TNBC patients who underwent neoadjuvant chemotherapy were excluded. We describe our population according to the tumor size from the residue disease (pT1a/b vs. pT1c). We used the Kaplan-Meier method test to determine differences in survival curves for OS and PFS. A Univariate Cox proportional hazards model was used to identify risk factors for PFS. **Results:** Our study cohort included 124 TNBC patients. Around 65.3% (n=81) were undergoing adjuvant chemotherapy. Notably, among pT1c patients, this treatment was more prevalent compared to pT1a/b (72.1% vs. 50.0%). Survival analysis showed no significant OS benefit from chemotherapy (HR: 2.46, 95% CI: 0.74-8.13, p=0.13). However, a marked improvement in PFS was noted exclusively in the pT1c subgroup, with patients not treated with chemotherapy offering a prognostic risk (HR: 20.10, 95% CI: 5.54-73.10, p<0.0001). pT1a/b patients demonstrated no benefit from chemotherapy regarding progression (HR: 3.07, 95% CI: 0.27-34.50, p=0.34). **Conclusion:** Our study highlights that adjuvant chemotherapy significantly improves PFS in pT1cN0M0 TNBC patients but shows no clear benefit for smaller tumors (pT1a/bN0M0). Future research should focus on personalized chemotherapy strategies in early-stage TNBC to identify predictive markers for survival.

Keywords: Adjuvant chemotherapy; Overall survival; Progression-free survival; Triple-negative breast cancer. (Source: MESH-NLM)

¹ Departamento de Medicina Oncológica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Peru.

² Oncosalud, Auna Ideas, Lima, Peru.

³ Departamento de Bioingeniería e Ingeniería Química, Universidad de Ingeniería y Tecnología, Lima, Peru.

⁴ Instituto de Investigaciones en Ciencias Biomédicas, Universidad Ricardo Palma, Lima, Peru.

Citar como: Morante Z, Ferreyra Y, Valdivieso N, Castañeda C, Vidaurre T, Valencia G, Otoyá I, Fuentes H, Neciosup S, Gomez HL. Beneficios de la quimioterapia adyuvante en los resultados de supervivencia en Cáncer de Mama Triple Negativo pT1N0M0. Rev Fac Med Hum. 2024;24(4):19-28. doi 10.25176/RFMH.v24i4.6592

Journal home page: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>

Artículo publicado por la Revista de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma. Es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons: Creative Commons Attribution 4.0 International, CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada. Para uso comercial, por favor póngase en contacto con revista.medicina@urp.pe





INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es un problema de salud pública y, actualmente, es la principal causa de muerte relacionada con el cáncer entre mujeres de todo el mundo⁽¹⁾. El cáncer de mama triple negativo (CMTN) se asocia frecuentemente con recaídas tempranas, lo que conlleva a un mayor riesgo de desarrollar metástasis a distancia y posterior muerte, en comparación con otros subtipos^(2,3,4). El CMTN se define por la falta de expresión del receptor de estrógeno (RE), el receptor de progesterona (RP) y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), representando aproximadamente el 15%-20% de todos los casos de CM⁽⁵⁾. Sin embargo, estudios en América Latina suelen reportar porcentajes más altos de nuevos casos de CMTN. En Perú y Colombia, las tasas de prevalencia del CMTN son del 21.3% y 20.6%, respectivamente^(6,7).

A pesar de que las características patológicas del tumor (gran tamaño, afectación de los ganglios linfáticos y etapas avanzadas) presentan una firme asociación con pronósticos de supervivencia más negativos^(8,9), la detección temprana del CMTN sigue siendo un desafío en los países en desarrollo. Un estudio peruano afirmó que solo el 7.2% de los casos de CMTN diagnosticados entre 2000 y 2014 fueron clasificados en estadio I⁽¹⁰⁾.

La quimioterapia adyuvante es actualmente el único tratamiento sistémico disponible para pacientes con CMTN en estadios tempranos⁽¹¹⁾. Sin embargo, existe incertidumbre sobre la selección de pacientes con CMTN T1N0M0 que se beneficiarían de esta terapia para evitar el sobretratamiento. Los estudios han mostrado resultados contradictorios respecto a este tema. Por ejemplo, Yi Xing Ren et al. sugirieron que la quimioterapia adyuvante mejora la supervivencia libre de recurrencia (SLR) en pacientes con CMTN T1cN0M0, pero no en T1b⁽¹²⁾. Por otro lado, un metaanálisis demostró el beneficio de la quimioterapia adyuvante para pacientes con CMTN pT1bN0 y pT1cN0⁽¹³⁾. Por lo tanto, es necesario investigar el papel de la quimioterapia adyuvante en este perfil de población para aportar claridad y mejorar la calidad de vida durante el tratamiento. El presente estudio tiene como objetivo evaluar el efecto de la quimioterapia adyuvante sobre la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) en subgrupos de CMTN pT1N0M0 (pT1a/b vs. pT1c).

MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Un estudio retrospectivo informó 2007 casos de CMTN diagnosticados entre enero de 2000 y diciembre de 2014 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) en Lima, Perú. Se utilizaron pruebas de inmunohistoquímica (IHQ) e hibridación in situ fluorescente (FISH, por sus siglas en inglés) para identificar a estos pacientes.

Se emplearon los anticuerpos Anti-Receptor de Estrógeno (Clone 1D5, Dako), Anti-Receptor de Progesterona (Clone PGR636, Dako) y Anti-HER2/neu (A0485, Dako) para el análisis de IHQ. Se definió como negativo para RE/RP cuando menos del 1% de las células mostraban cualquier nivel de tinción nuclear. De acuerdo con las guías de la Sociedad Americana de Oncología Clínica y el Colegio Americano de Patólogos (ASCO/CAP, por sus siglas en inglés)⁽¹⁴⁾, se reportó HER2 negativo cuando la puntuación IHQ fue 0/1+ o 2+, pero corroborado con FISH negativo (no amplificado). La caracterización demográfica de la cohorte ya ha sido reportada previamente⁽¹⁰⁾.

Criterios de elegibilidad

Solo incluimos a pacientes con CMTN no metastásico que se sometieron a cirugía como primer tratamiento, tenían enfermedad residual clasificada como pT1N0M0 (tamaño tumoral ≤ 2 cm y ganglios linfáticos axilares negativos), y luego recibieron quimioterapia adyuvante. Se excluyeron pacientes masculinos, casos con tumores inflamatorios de mama y pacientes con datos faltantes sobre el tamaño del tumor, tipo de cirugía, quimioterapia o fechas de cirugía. Asimismo, nuestro estudio no incluyó a pacientes con CMTN que fueron tratados con quimioterapia neoadyuvante.

Definición de variables

Se utilizó la 8ª edición del Comité Conjunto Americano sobre Cáncer (AJCC, por sus siglas en inglés)⁽¹⁵⁾ para definir las características clinicopatológicas de la enfermedad residual. La clasificación pT1 se dividió en tres grupos: T1a (>0.1 cm y <0.5 cm), T1b (>0.5 cm) y T1c (>1 cm). La supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) se calcularon desde la cirugía hasta la muerte o la primera progresión de la enfermedad, respectivamente, o hasta el último contacto.

Análisis estadístico

Las características clinicopatológicas entre las pacientes que recibieron quimioterapia y aquellas que no lo hicieron, según el tamaño tumoral residual (pT1a/b vs. pT1c), se describieron mediante porcentajes y se evaluaron con la prueba de Chi-cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher, según correspondía. Se informó la edad de las pacientes con CMTN a través de la mediana y el rango. Se comparó el uso de la quimioterapia adyuvante para variables cuantitativas mediante la prueba ANOVA. Las tasas de supervivencia a 5 años se estimaron utilizando el método de Kaplan-Meier, y la prueba de Log-rank determinó las diferencias en las curvas de supervivencia. Se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox univariado para determinar cocientes de riesgo (HR) e intervalos de confianza (IC) del 95% para identificar factores de riesgo para la SLP. Los datos se analizaron con el software R versión 4.0.3 utilizando los paquetes "survival" (versión 3.5-5) y "survminer" (versión 0.4.9). Los valores de $P < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Consideraciones éticas

El Comité de Revisión Ética del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Lima, Perú) aprobó el estudio, y se realizó siguiendo todas las pautas éticas relevantes.

RESULTADOS

Características clinicopatológicas

Nuestro estudio incluyó a 124 pacientes diagnosticadas

con CMTN T1N0. Según la Tabla 1, el 30.6% ($n=38$) fueron reportadas como pT1a/b (pT1a = 13, pT1b = 25), mientras que el 69.4% ($n=86$) fueron pT1c. La edad mediana general fue de 51.0 años (rango: 43.8 – 61.0). Entre las pacientes con pT1a/b, la mediana fue de 52.5 años (45.5 – 59.0) y de 49.5 años (43.0 – 61.8) en el grupo de pacientes pT1c. En cuanto al estado menopáusico, el 61.0% ($n=75$) eran posmenopáusicas, y el resto fueron clasificadas como premenopáusicas (39.0%, $n=48$). Esta tendencia fue evidente tanto en los grupos pT1a/b como en pT1c (Tabla 1).

Aproximadamente el 60.2% ($n=74$) se sometieron a cirugía conservadora y el 39.8% ($n=49$) a mastectomía. Las pacientes pT1c tendían a tener más casos de cirugía conservadora que las pacientes pT1a/b. Además, el grado histológico más común entre la población del estudio fue G3 (69.4%, $n=75$). Proporciones similares fueron evidentes entre los grupos pT1a/b (60.6%, $n=20$) y pT1c (73.3%, $n=55$) (Tabla 1). Los tratamientos adyuvantes fueron quimioterapia y radioterapia. El 65.3% ($n=81$) de la población recibió quimioterapia adyuvante, y el 55.6% ($n=69$) recibió radioterapia. La quimioterapia adyuvante predominó en las pacientes pT1c (72.1%, $n=62$, Tabla 1). También se observó que el 8.9% ($n=11$) falleció. Las pacientes diagnosticadas con pT1a/b y pT1c reportaron cinco y seis muertes, respectivamente. Por otro lado, alrededor del 13.7% ($n=17$) desarrolló progresión, con el 7.9% en pT1a/b y el 16.3% en pT1c, según lo indicado en la Tabla 1.

Tabla 1. Características generales.

Características clínicas	Total, N = 124 ¹	pT1a/b, N = 38 ¹	pTc, N = 86 ¹
Edad (años)	51.0 (43.8, 61.0)	52.5 (45.5, 59.0)	49.5 (43.0, 61.8)
Grupo de edad (años)			
0-35	12 (9.7%)	3 (7.9%)	9 (10.5%)
36-64	94 (75.8%)	31 (81.6%)	63 (73.3%)
65+	18 (14.5%)	4 (10.5%)	14 (16.3%)
Estado menopáusico			
Postmenopáusica	75 (61.0%)	26 (68.4%)	49 (57.6%)
Premenopáusica	48 (39.0%)	12 (31.6%)	36 (42.4%)
NR ²	1	0	1
Tipo de cirugía			
Conservadora	74 (60.2%)	21 (55.3%)	53 (62.4%)
Mastectomía	49 (39.8%)	17 (44.7%)	32 (37.6%)
NR ²	1	0	1



Grado histológico			
G1	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
G2	32 (29.6%)	13 (39.4%)	19 (25.3%)
G3	75 (69.4%)	20 (60.6%)	55 (73.3%)
NR ³	17	5	12
Quimioterapia adyuvante			
No	43 (34.7%)	19 (50.0%)	24 (27.9%)
Sí	81 (65.3%)	19 (50.0%)	62 (72.1%)
Radioterapia adyuvante			
No	55 (44.4%)	19 (50.0%)	36 (41.9%)
Sí	69 (55.6%)	19 (50.0%)	50 (58.1%)
Estado de supervivencia			
Fallecido	11 (8.9%)	5 (13.2%)	6 (7.0%)
Vivo	113 (91.1%)	33 (86.8%)	80 (93.0%)
Estado de progresión			
No	107 (86.3%)	35 (92.1%)	72 (83.7%)
Sí	17 (13.7%)	3 (7.9%)	14 (16.3%)

¹ Mediana (rango); n (%)

² No reportado

Perfil de las pacientes con CMTN pT1a/b y pT1c según el uso de quimioterapia adyuvante

En la Tabla 2, las pacientes pT1a/b que no recibieron quimioterapia tenían una edad mediana de 57.0 años (49.0 – 59.5), mientras que las que sí la recibieron, de 49.0 (39.5 – 57.5) años. Por otro lado, para las pacientes pT1c que fueron recomendadas para quimioterapia, la edad mediana fue de 48.5 (42.0 – 58.8). Entre este grupo de pacientes, se observó que aquellas que no recibieron tratamiento eran significativamente

mayores ($p=0.005$, Tabla 2). La mayoría de las pacientes pT1a/b y pT1c que accedieron a la quimioterapia complementaron su tratamiento con radioterapia.

Esta proporción fue significativa para ambos grupos ($p=0.023$, $p=0.004$). Sin embargo, no se reportaron diferencias significativas en el estado menopáusico, el tipo de cirugía, el grado histológico o la supervivencia global en pacientes pT1a/b y pT1c según el uso de quimioterapia adyuvante.

Tabla 2. Características de las pacientes pT1a/b y pT1c según el uso de quimioterapia adyuvante.

Características clínicas	pT1a/b No, N = 19 ¹	Sí, N = 19 ¹	p-value ²	pT1c No, N = 24 ¹	Sí, N = 62 ¹	valor p ²
Edad (años)	57.0 (49.0, 59.5)	49.0 (39.5, 57.5)	0.12	61.0 (46.5, 69.5)	48.5 (42.0, 58.8)	0.005
Grupo de edad (años)			0.7			0.027
0-35	1 (5.3%)	2 (10.5%)		1 (4.2%)	8 (12.9%)	
36-64	15 (78.9%)	16 (84.2%)		15 (62.5%)	48 (77.4%)	
65+	3 (15.8%)	1 (5.3%)		8 (33.3%)	6 (9.7%)	
Estado menopáusico			0.2			0.12
Postmenopáusica	15 (78.9%)	11 (57.9%)		17 (70.8%)	32 (52.5%)	
Premenopáusica	4 (21.1%)	8 (42.1%)		7 (29.2%)	29 (47.5%)	
NR ²	-	-		-	1	
Tipo de cirugía			0.10			0.14
Conservadora	8 (42.1%)	13 (68.4%)		12 (50.0%)	41 (67.2%)	
Mastectomía	11 (57.9%)	6 (31.6%)		12 (50.0%)	20 (32.8%)	
NR ²	-	-		-	1	
Grado histológico			0.13			0.086
G1				1 (5.0%)	0 (0.0%)	
G2	8 (53.3%)	5 (27.8%)		7 (35.0%)	12 (21.8%)	
G3	7 (46.7%)	13 (72.2%)		12 (60.0%)	43 (78.2%)	
NR ³	4	1		5	7	
Radioterapia adyuvante			0.023			0.004
No	13 (68.4%)	6 (31.6%)		16 (66.7%)	20 (32.3%)	
Sí	6 (31.6%)	13 (68.4%)		8 (33.3%)	42 (67.7%)	
Estado de supervivencia			>0.9			0.7
Fallecido	3 (15.8%)	2 (10.5%)		2 (8.3%)	4 (6.5%)	
Vivo	16 (84.2%)	17 (89.5%)		22 (91.7%)	58 (93.5%)	
Estado de progresión			>0.9			<0.001
No	17 (89.5%)	18 (94.7%)		13 (54.2%)	59 (95.2%)	
Sí	2 (10.5%)	1 (5.3%)		11 (45.8%)	3 (4.8%)	

¹ Mediana (rango); n (%)

² Prueba ANOVA; Prueba de Chi-cuadrado de Pearson

³ No reportado

Tabla 3. Modelo univariado de Cox para la supervivencia libre de progresión según el tamaño del tumor residual.

Características clínicas	Total			pT1a/b			pT1c					
	N	HR ¹	95% IC ¹	valor p	N	HR ¹	95% IC ¹	valor p	N	HR ¹	95% IC ¹	valor p
Edad (años)	124	1.02	0.98, 1.06	0.3	38	0.91	0.80, 1.05	.2	38	1.00	1.00, 1.08	0.068
Tipo de cirugía	123			>0.9	38			.7	38			0.8
Conservadora	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Mastectomía	1.04	0.40, 2.73	0.61	0.05, 6.76	0.41, 3.41							
Grado histológico	108			0.2	33			0.9	33			0.2
G1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
G2	0.06	0.01, 0.57	0.01, 0.95									
G3	0.06	0.01, 0.51	0.01, 0.71		29	1.08	0.10, 12.0		29	0.01, 0.71		
Quimioterapia adyuvante	124			<0.001	38			.34	38			<0.001
Sí	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
No	10.3	3.35, 31.8	3.07	0.27, 34.5	5.54, 73.1							

¹HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval

Análisis de supervivencia

Según el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, no se determinaron diferencias significativas en las tasas de SG a 5 años al evaluar el uso de quimioterapia adyuvante ($p=0.13$, Figura 1A). Esta misma tendencia fue evidente entre los grupos de pacientes pT1a/b ($p=0.159$, Figura 1B) y pT1c ($p=0.320$, Figura 1B). Este panorama fue diferente cuando se analizó la SLP, que a los 5 años de seguimiento mostró un peor pronóstico entre las pacientes que no recibieron quimioterapia ($p<0.0011$, Figura 2A). Sin embargo, el beneficio de la quimioterapia solo fue significativo entre las pacientes

pT1c ($p<0.0001$, Figura 2B). Las pacientes pT1a/b no reportan mejora en relación con la progresión ($p=0.340$, Figura 2B). El análisis de regresión de Cox sobre la supervivencia libre de progresión reportó que la ausencia de quimioterapia representa un factor de riesgo (HR:10.3, IC del 95%: 3.35 - 31.8, $p<0.0001$, Tabla 3). Sin embargo, el peso estadístico de este resultado radica en el hecho de que las pacientes pT1c sin quimioterapia tienen un riesgo 20.1 veces mayor que aquellas que accedieron al tratamiento (IC del 95%: 5.54 - 73.1, $p<0.0001$, Tabla 3).

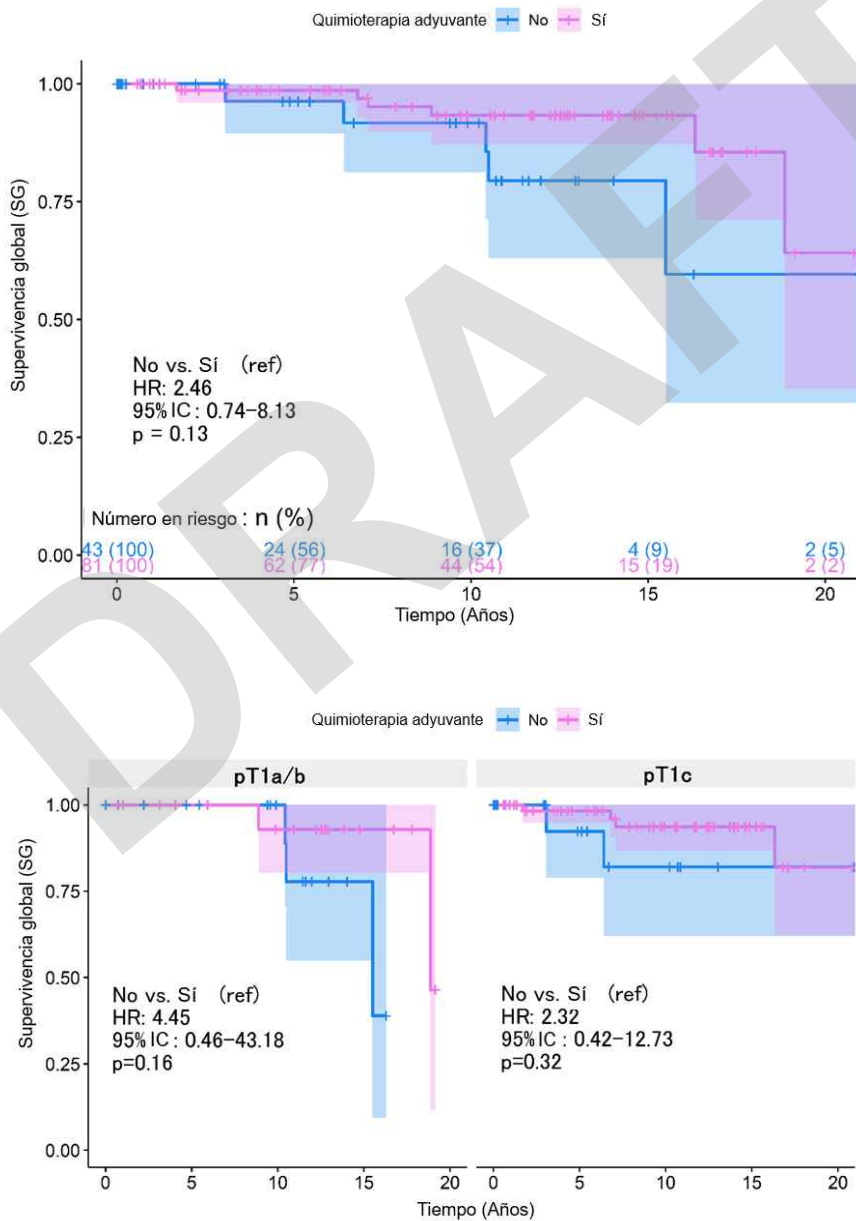


Figura 1. Análisis de supervivencia global según el uso de quimioterapia adyuvante: (A) Supervivencia global general, (B) Estratificada por pT1a/b y pT1c.

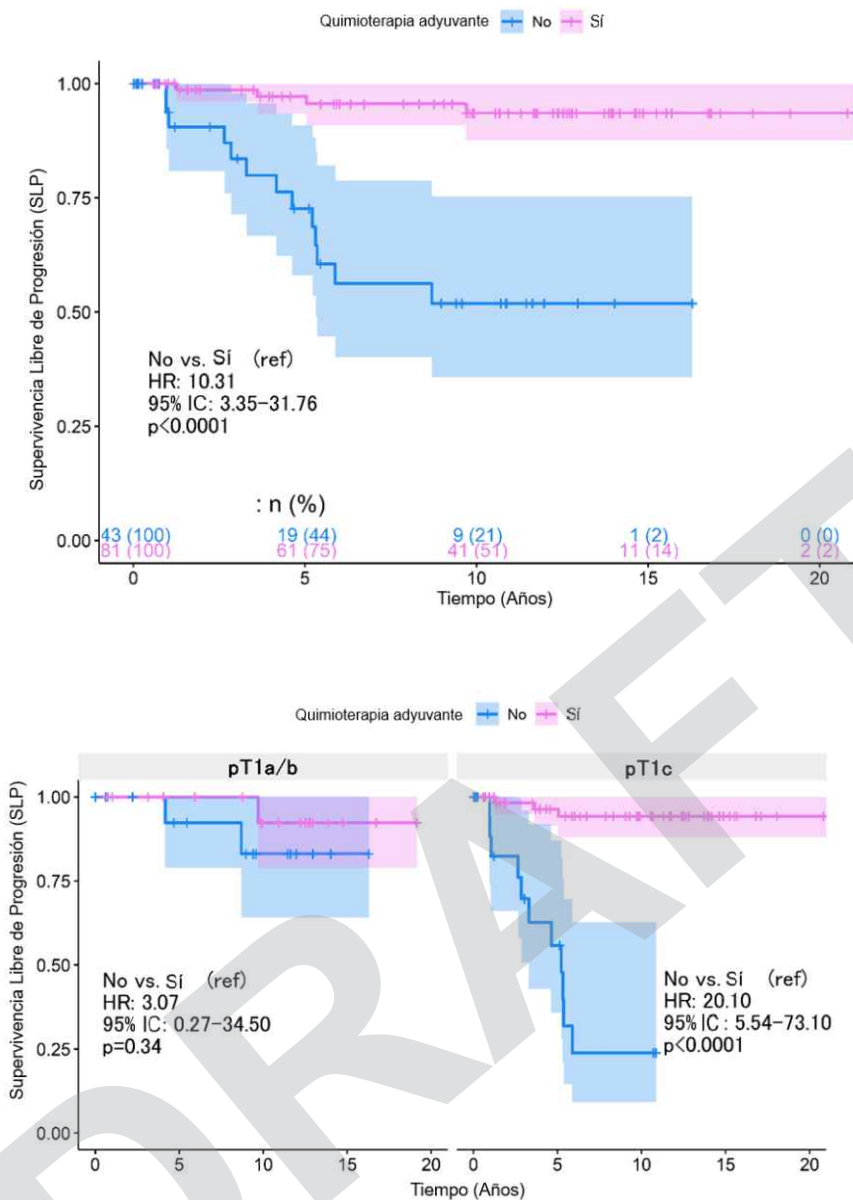


Figura 2. Análisis de supervivencia libre de progresión según el uso de quimioterapia adyuvante, (A) Supervivencia libre de progresión general, (B) Estratificada por pT1a/b y pT1c.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio tuvo como objetivo determinar los beneficios de la quimioterapia adyuvante entre pacientes con CMTN con tumores en estadio temprano debido a enfermedad residual (pT1N0M0). Es bien sabido que la quimioterapia adyuvante es el único tratamiento aprobado para pacientes con CMTN en estadio temprano y se recomienda incluso para aquellos con tumores pequeños y ganglios linfáticos negativos, según la Guía de Práctica Clínica (GPC) de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus

siglas en inglés) 2023⁽¹⁶⁾. Esto explica por qué más de la mitad de nuestra población recibió quimioterapia como tratamiento sistémico. Esta tendencia también es evidente entre pacientes con CMTN pT1N0M0 de China, alcanzando un 88.0%⁽¹³⁾. Sin embargo, la evidencia sugiere un beneficio poco claro de la quimioterapia adyuvante en subgrupos T1N0M0. Nuestro análisis indicó una mejoría en la SLP solo entre las pacientes con pT1cN0M0 debido al tratamiento. Las pacientes con CMTN pT1a/bN0M0 que recibieron quimioterapia adyuvante no experimentaron mejores resultados, ni

en SG ni en SLP, en comparación con aquellas que no fueron tratadas. De manera similar, Yi Xing Ren et al. demostraron un beneficio significativo en la SLR en pacientes con CMTN T1cN0M0 que recibieron quimioterapia adyuvante (HR: 0.24, IC 95%: 0.08-0.76, $p=0.014$). Sin embargo, este efecto no se observó en el subgrupo T1b (HR=0.32, IC 95%: 0.03-3.18, $p=0.330$)⁽¹⁷⁾. Además, no se encontraron diferencias en la tasa de recurrencia a distancia entre pacientes con tumores CMTN T1mic/T1a y pacientes con tumores T1b al recibir quimioterapia (95.9% vs. 94.5%, respectivamente, $p=0.63$)⁽¹⁸⁾.

Por el contrario, el impacto de la quimioterapia en la SG y la supervivencia específica del cáncer de mama (SECM) fue ilustrado por Carbajal-Ochoa et al., quienes mostraron que la quimioterapia adyuvante mejoró la SG en CMTN T1b (HR: 0.52, IC 95%: 0.41-0.68, $p<0.001$) pero no afectó significativamente la SECM (HR: 0.70, IC 95%: 0.45-1.07, $p=0.10$). En las pacientes con CMTN T1c, también se reportó una mejora tanto en la SG (HR: 0.54, IC 95%: 0.47-0.62, $p<0.001$) como en la SECM (HR: 0.79, IC 95%: 0.63-0.99, $p=0.043$)⁽¹⁹⁾. A pesar de estos beneficios, la aplicación de la quimioterapia en tumores T1a fue cuestionada por Bravo-Solarte et al., quienes no observaron mejoría en la SG o en la SECM posterior a la quimioterapia en este subgrupo⁽²⁰⁾.

Nuestro estudio está limitado por su naturaleza retrospectiva, lo que nos llevó a agrupar los casos T1a/b debido al número reducido de casos disponibles. An et al., en su metaanálisis, demostraron que la quimioterapia adyuvante redujo significativamente la tasa de recurrencia de la enfermedad en pacientes con T1a/b como grupo. Sin embargo, la población que impulsó este resultado fueron solo pacientes con enfermedad T1b, no aquellas con enfermedad T1a⁽¹³⁾. Otra limitación fue la falta de información sobre linfocitos infiltrantes de tumor (TILs, por sus siglas en inglés) en los registros clínicos de las pacientes, lo cual

es la razón principal por la que esta variable no fue considerada en nuestro estudio. Los TILs han sido identificados como un biomarcador pronóstico en pacientes con CMTN tratadas con quimioterapia adyuvante⁽²¹⁾. Un estudio retrospectivo que incluyó a 182 pacientes con CMTN no tratadas sistémicamente encontró que un subgrupo de pacientes con $\geq 50\%$ de TILs mostró una disminución en las tasas de supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI)⁽²²⁾. Park et al. también demostraron que las pacientes con CMTN temprano y $\geq 30\%$ de TILs tuvieron excelentes resultados de supervivencia en ausencia de quimioterapia adyuvante. Cada incremento del 10% en los TILs redujo el riesgo de SLEI, supervivencia libre de enfermedad a distancia (SLED) y SG en un 10% (IC 95%, 0.82 a 0.97), 14% (IC 95%, 0.77 a 0.95) y 12% (IC 95%, 0.79 a 0.98), respectivamente⁽²³⁾. En este sentido, la omisión de los datos de TILs podría haber limitado nuestro estudio, ya que los TILs juegan un papel prometedor en la predicción de resultados en las pacientes y en la toma de decisiones sobre el tratamiento en CMTN temprano.

CONCLUSIÓN

En conclusión, aunque la quimioterapia adyuvante mejora claramente los resultados en ciertos subgrupos de pacientes con CMTN, particularmente aquellas con enfermedad pT1cN0M0, su aplicación en tumores más pequeños como los T1a/b requiere una consideración cuidadosa. Las guías de consenso actuales recomiendan la quimioterapia en pacientes con CMTN T1b, reflejando un enfoque cauteloso hacia un subgrupo donde la evidencia de beneficio es mixta. La efectividad de la quimioterapia en diferentes tamaños tumorales dentro de la categoría T1N0M0 resalta la necesidad de estrategias de tratamiento personalizadas y la identificación de biomarcadores que puedan predecir la respuesta a la terapia. La investigación futura debe centrarse en refinar estas estrategias, como la inclusión de datos de TILs, para asegurar que las pacientes reciban el tratamiento más adecuado y eficaz, adaptado a su perfil de riesgo.

Contribuciones de autoría: Concepción y diseño: HG, YF, ZM. Apoyo administrativo: ZM, YF. Recolección y ensamblaje de datos: ZM. Análisis e interpretación de los datos: ZM, YF, HG. Redacción del manuscrito: Todos los autores. Aprobación final del manuscrito: Todos los autores. Responsables de todos los aspectos del trabajo: Todos los autores. Todos los autores contribuyeron al artículo y aprobaron la versión enviada.

Financiamiento: Autofinanciado.

Conflicto de intereses: Los autores declaran que la investigación se realizó en ausencia de relaciones comerciales o financieras que pudieran interpretarse como un posible conflicto de interés.

Recibido: 21 de Junio, 2024.

Aprobado: 10 de Octubre, 2024.



Correspondencia: Henry L. Gomez.

Correo electrónico: (hgomez@gecoperu.org)

REFERENCIAS

1. F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, and A. Jemal, "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries," *CA Cancer J Clin*, vol. 68, no. 6, pp. 394–424, Nov. 2018, doi: 10.3322/CAAC.21492.
2. A. A. Onitilo, J. M. Engel, R. T. Greenlee, and B. N. Mukesh, "Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival," *Clin Med Res*, vol. 7, no. 1–2, pp. 4–13, Jun. 2009, doi: 10.3121/CMR.2009.825.
3. C. A. Parise and V. Caggiano, "Risk of mortality of node-negative, ER/PR/HER2 breast cancer subtypes in T1, T2, and T3 tumors," *Breast Cancer Res Treat*, vol. 165, no. 3, pp. 743–750, Oct. 2017, doi: 10.1007/s10549-017-4383-5.
4. R. A. Leon-Ferre et al., "Impact of histopathology, tumor-infiltrating lymphocytes, and adjuvant chemotherapy on prognosis of triple-negative breast cancer," *Breast Cancer Res Treat*, vol. 167, no. 1, pp. 89–99, Jan. 2018, doi: 10.1007/s10549-017-4499-7.
5. S. J. Dawson, E. Provenzano, and C. Caldas, "Triple negative breast cancers: clinical and prognostic implications," *Eur J Cancer*, vol. 45 Suppl 1, no. SUPPL. 1, pp. 27–40, Sep. 2009, doi: 10.1016/S0959-8049(09)70013-9.
6. C. Vallejos et al., "Breast cancer classification according to immunohistochemistry markers: subtypes and association with clinicopathologic variables in a peruvian hospital database," *Clin Breast Cancer*, vol. 10, no. 4, pp. 294–300, Aug. 2010, doi: 10.3816/CBC.2010.N.038.
7. S. J. Serrano-Gomez et al., "High prevalence of luminal B breast cancer intrinsic subtype in Colombian women," *Carcinogenesis*, vol. 37, no. 7, pp. 669–676, Jul. 2016, doi: 10.1093/CARCIN/BGW043.
8. A. B. H. Bhatti et al., "Outcomes of triple-negative versus non-triple-negative breast cancers managed with breast-conserving therapy," *Asian Pac J Cancer Prev*, vol. 15, no. 6, pp. 2577–2581, 2014, doi: 10.7314/APJCP.2014.15.6.2577.
9. D. C. Doval and A. Dogra, "Commentary Open Access Commentary: Eight Year Survival Analysis of Patients with Triple Negative Breast Cancer in India," *J Cancer Treatment Diagn*, vol. 1, no. 1, pp. 4–5, 2017, Accessed: Apr. 01, 2024. [Online]. Available: www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index1.html
10. G. De-La-Cruz-Ku et al., "Triple-negative breast cancer in Peru: 2000 patients and 15 years of experience," *PLoS One*, vol. 15, no. 8, Aug. 2020, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0237811.
11. F. Petrelli et al., "Adjuvant chemotherapy for resected triple negative breast cancer patients: A network meta-analysis," *The Breast: Official Journal of the European Society of Mastology*, vol. 67, p. 8, Feb. 2023, doi: 10.1016/J.BREAST.2022.12.004.
12. Y. X. Ren et al., "Effects of adjuvant chemotherapy in T1N0M0 triple-negative breast cancer," *Breast*, vol. 43, pp. 97–104, Feb. 2019, doi: 10.1016/J.BREAST.2018.11.011.
13. X. An et al., "Adjuvant chemotherapy for small, lymph node-negative, triple-negative breast cancer: A single-center study and a meta-analysis of the published literature," *Cancer*, vol. 126 Suppl 16, no. S16, pp. 3837–3846, Aug. 2020, doi: 10.1002/CNCR.32878.
14. M. E. H. Hammond et al., "American Society of Clinical oncology/college of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer," *Arch Pathol Lab Med*, vol. 134, no. 6, pp. 907–922, Jun. 2010, doi: 10.5858/134.7.e48.
15. M. B. Amin et al., "The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more 'personalized' approach to cancer staging," *CA Cancer J Clin*, vol. 67, no. 2, pp. 93–99, Mar. 2017, doi: 10.3322/CAAC.21388.
16. S. Loibl et al., "Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up ☆," *Annals of Oncology*, vol. 35, no. 2, pp. 159–182, Feb. 2024, doi: 10.1016/J.ANNONC.2023.11.016/ATTACHMENT/AE650DFD-CEDF-47E9-B303-96D0D731B180/MMC1.PDF.
17. Y. X. Ren et al., "Effects of adjuvant chemotherapy in T1N0M0 triple-negative breast cancer," *Breast*, vol. 43, pp. 97–104, Feb. 2019, doi: 10.1016/J.BREAST.2018.11.011.
18. A. Y. Ho et al., "Favorable prognosis in patients with T1a/T1bN0 triple-negative breast cancers treated with multimodality therapy," *Cancer*, vol. 118, no. 20, pp. 4944–4952, Oct. 2012, doi: 10.1002/CNCR.27480.
19. W. Carbajal-Ochoa, D. C. Bravo-Solarte, A. M. Bernal, and J. D. Anampa, "Benefit of adjuvant chemotherapy in lymph node-negative, T1b and T1c triple-negative breast cancer," *Breast Cancer Res Treat*, vol. 203, no. 2, pp. 257–269, Jan. 2024, doi: 10.1007/s10549-023-07132-6.
20. D. C. Bravo-Solarte, F. Zhang, and J. D. Anampa, "Assessment of Use and Impact of Chemotherapy in Lymph Node-Negative, T1a Triple-Negative Breast Cancer," *Clin Breast Cancer*, vol. 23, no. 7, pp. 763–773.e6, Oct. 2023, doi: 10.1016/J.CLBC.2023.08.002.
21. S. Loi et al., "Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Prognosis: A Pooled Individual Patient Analysis of Early-Stage Triple-Negative Breast Cancers," *J Clin Oncol*, vol. 37, no. 7, pp. 559–569, 2019, doi: 10.1200/JCO.18.01010.
22. R. A. Leon-Ferre et al., "Impact of histopathology, tumor-infiltrating lymphocytes, and adjuvant chemotherapy on prognosis of triple-negative breast cancer," *Breast Cancer Res Treat*, vol. 167, no. 1, pp. 89–99, Jan. 2018, doi: 10.1007/s10549-017-4499-7.
23. J. H. Park et al., "Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with early-stage triple-negative breast cancers (TNBC) who did not receive adjuvant chemotherapy," *Ann Oncol*, vol. 30, no. 12, pp. 1941–1949, Dec. 2019, doi: 10.1093/ANNONC/MDZ395.

