

Influencia del tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante en el desenlace clínico en el cáncer de mama triple negativo

Influence of starting time of adjuvant chemotherapy in the clinical outcome in triple negative breast cancer

Víctor Mallma¹, Karin Veliz², Daniel Enriquez¹, Julio Abugattas³, Luis Mas¹, Silvia Neciosup¹, Henry Gómez¹

1, Departamento de Medicina Oncológica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima-Perú

2, Departamento de Medicina, Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas, Huancayo-Perú

3, Departamento de Cirugía en Mama y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima-Perú

RESUMEN

Introducción: El momento óptimo para el inicio de la quimioterapia adyuvante (QTA) en mujeres con cáncer de mama se desconoce. Existe evidencia que el retraso en la quimioterapia en fenotipos agresivos como el triple negativo tiene impacto negativo en la sobrevida. Se evaluó la asociación entre el tiempo de inicio de la QTA y la sobrevida en mujeres con cáncer de mama triple negativo (CMTN), según el compromiso ganglionar. **Métodos:** Se evaluaron mujeres con CMTN, tratadas en el INEN (Lima-Perú), entre febrero del 2002 y mayo del 2008. Las pacientes fueron categorizadas de acuerdo al tiempo (en días) desde la cirugía definitiva hasta la quimioterapia adyuvante y se compararon los resultados de sobrevida global (SG) y sobrevida libre de recurrencia. **Resultados:** De 123 pacientes, 59 recibieron quimioterapia ≤30 días de la cirugía (48,0%), 49 entre los 30 a 60 días (39,8%) y 15 más allá de los 60 días después de la cirugía. La tasa de SG a los 5 años fue 77,6%, 61,8% y 46,7% entre los pacientes que recibieron quimioterapia ≤30, 30 a 60 días y >60 días después de la cirugía, respectivamente (p=0,033). El riesgo de muerte de las pacientes con tiempos de inicio de QTA>60 días fue mayor que el de las pacientes con tiempos de inicio de QTA de <30 días (HR=2,75, IC del 95%, 1,241-6,098, p=0,013). En pacientes con ganglios negativos (G-), el riesgo de muerte de las pacientes con tiempos de inicio de QTA >60 días fue superior que el de las pacientes con tiempos de inicio de QTA<30 días (HR=6,25; IC del 95%, 1,359-28,178; p=0,019); en el grupo de G+ no hubo diferencia. La SG a 5 años en pacientes G-, para tiempo de inicio de QTA de <30, 30-60 y >60 días fue 93,9%, 74,3% y 33,3% respectivamente. **Conclusión:** El inicio temprano a la QTA tiene influencia en la SG en nuestra cohorte y fue particularmente significativo en las pacientes con ganglios negativos. Estos hallazgos sugieren que los pacientes sin compromiso ganglionar tienen mayor beneficio en sobrevida global, de iniciar precozmente la QTA.

Palabras clave: Cáncer de mama, Triple negativo, quimioterapia adyuvante.

ABSTRACT

Background: The timely start of adjuvant chemotherapy (ACT) in women with breast cancer is currently unknown. There is evidence that delaying chemotherapy in aggressive phenotypes as triple negative, has a negative impact on survival. The association between the time of starting time of ACT and survival in women with triple negative breast cancer (TNBC) cancer was evaluated, according to the nodal involvement. **Methods:** We evaluated women with TNBC treated at INEN Lima, Peru, between February 2002 and May 2008. Patients were categorized according to the time (in days) from definitive surgery to adjuvant chemotherapy and the results for overall survival (OS) and recurrence-free survival were compared. **Results:** Among 123 patients, 59 (48.0%) received chemotherapy ≤30 days after surgery, 49 (39.8%) between 30 and 60 days and 15 (12.2%) beyond 60 days. 5-years OS was 77.6%, 61.8% and 46.7% among patients who received chemotherapy ≤30, 30-60 days and > 60 days after surgery respectively (p=0.033). No association with recurrence-free survival was found. The risk of death for patients with ACT start times > 60 days is higher than the risk of death for patients with ACT start times <30 days (HR = 2.75, 95% CI, 1241-6098, p=0.013). In node-negative patients (N-), the risk of death for patients who start ACT > 60 days after surgery was higher than the risk of death for patients with start times <30 days (HR = 6.25, 95%, 1359-28178, p=0.019), in the N+ group there was no difference. 5 -years OS in N- patients for ACT start time <30, 30-60 and > 60 days was 93.9%, 74.3% and 33.3% respectively. **Conclusion:** The early start time to ACT influences the OS in our cohort and was particularly significant in node-negative patients. These findings suggest that patients without lymph node involvement have an improved survival benefit from early start ACT.

Keywords: Breast cancer, triple negative, adjuvant chemotherapy.

Autor para correspondencia:

Víctor Mallma

Departamento de Medicina Oncológica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Angamos Este 2520, Surquillo

Lima 34 – Perú

Teléfono: ++511 3235519 / ++51 945583196

Email: victormallmasoto@gmail.com

Recibido el 17 de Noviembre de 2015

Aceptado para publicación el 9 de Diciembre de 2015

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama representa un grupo heterogéneo de enfermedades con características moleculares, biológicas y clínicas diferentes y que ciertos subtipos, como los triples negativos y los Her2 sobre expresados, están asociados con un mayor riesgo de recidiva.¹⁻⁵ Diversos estudios han demostrado que la quimioterapia adyuvante (QTA) otorga beneficio en sobrevida y que estos resultados podrían tener un mayor impacto en los subtipos de alto riesgo antes mencionados. El tiempo luego de la cirugía para iniciar la quimioterapia se ha definido de forma arbitraria. Muchos estudios sugieren iniciar el tratamiento precozmente dentro unas pocas semanas, sin embargo, aún no está claro si diferirlo tiene impacto negativo en la sobrevida, principalmente en pacientes con cáncer de mama triple negativo.

Tenemos evidencia actual para pensar que iniciar precozmente el tratamiento adyuvante podría mejorar la sobrevida de los pacientes y su retraso podría incrementar la tasa de recurrencia, principalmente en grupos de alto riesgo.⁶ Se ha evidenciado en modelos animales que luego de eliminar el tumor primario, la micrometástasis residual experimenta una fase de crecimiento acelerado debido al incremento de la angiogénesis. Las explicaciones matemáticas de estos aspectos sugieren que cuando se retrasa el inicio de la quimioterapia complementaria luego de la cirugía, aumenta la posibilidad de que surja la enfermedad micrometastásica con un comportamiento quimiorresistente.^{7,8}

Todos los estudios retrospectivos que evaluaron la relación entre el tiempo de inicio de la quimioterapia luego de la cirugía y los resultados en sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad, han sido siempre controversiales, puesto que algunos de ellos mostraron un impacto positivo si se iniciaba precozmente el tratamiento y muchos otros no mostraron ningún efecto perjudicial si se retrasaba el inicio del tratamiento de quimioterapia, utilizando datos y rangos de tiempos heterogéneos que no permitía llegar a una conclusión clara.^{9,11-15}

Biagy *et al.* reportaron en un meta-análisis que por cada 4 semanas de retraso en el inicio de la quimioterapia hay un 6% de incremento en el riesgo de muerte, Colleoni *et al.* descubrieron que en pacientes premenopáusicas con receptores de estrógeno negativos, el inicio temprano (< a los 20 días) podía mejorar los resultados de sobrevida.^{16,11} De Melo *et al.* sugirió que el tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante influye en los resultados de sobrevida global, sobrevida libre de recurrencia local y a distancia de forma significativa en los estadios III y en subtipos agresivos como el CMTN.⁶

En el presente estudio evaluaremos la asociación entre el tiempo de inicio de la QTA y la sobrevida en

CMTN de acuerdo a las características del tumor.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población del estudio

Realizamos el análisis retrospectivo de una cohorte de mujeres peruanas mayores de 40 años diagnosticadas de cáncer de mama, con fenotipo triple negativo por inmunohistoquímica definido por la ausencia de expresión de receptor de estrógeno (ER), receptor de progesterona (PR), y HER2, tratadas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Eduardo Cáceres Graziani" (INEN) Lima-Perú, desde febrero del 2002 hasta mayo del 2008.

Características evaluadas

Se investigaron características relevantes como: edad, tamaño tumoral patológico de acuerdo a la clasificación TNM (T1, T2, T3-T4), estado ganglionar patológico de acuerdo a la clasificación TNM (N1, N2, N3), grado histológico, invasión linfovascular, tipo de cirugía (conservación, mastectomía), número de comorbilidades (0, 1 a 2, 3 a 4, 5 a más) y tipo de quimioterapia adyuvante (basada en antraciclinas o antraciclinas y taxanos).

Análisis estadístico

Los pacientes fueron categorizadas de acuerdo al tiempo (en días) desde la cirugía definitiva hasta el inicio de la QTA en 3 grupos de acuerdo a los tiempos establecidos en el estudio de De Melo *et al.*: ≤ 30 días, 31 a 60 días, y ≥ 61 días.¹⁴

Las características de las pacientes fueron comparadas según las categorías del tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante usando la prueba Chi-cuadrado para variables categóricas y el ANOVA para variables continuas.

La sobrevida global fue estimada desde la fecha de la primera quimioterapia adyuvante hasta la fecha de defunción o último seguimiento. La sobrevida libre de recurrencia fue medida desde la fecha de la primera quimioterapia adyuvante hasta la fecha de documentación de la primera recurrencia local o distante o último seguimiento. Las pacientes que murieron antes de experimentar la recurrencia de la enfermedad fueron considerados censurados al momento de la muerte. El método de Kaplan-Meier fue usado para estimar la sobrevida global a los 5 años y sobrevida libre de recurrencia a los 5 años con IC 95%, de acuerdo al tiempo de inicio de quimioterapia adyuvante y otras características clínicas. Los grupos fueron comparados usando la prueba logrank. El modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox fue usado para determinar la asociación entre el tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante y la sobrevida. Los

resultados fueron expresados en razón de riesgo e IC del 95%. Un valor $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo. Los análisis estadísticos se hicieron usando el programa SPSS.

RESULTADOS

Características clínicas

Se estudiaron 123 mujeres con cáncer de mama triple negativo, con una mediana de seguimiento de 68 meses, en los que 46 (37,4%) pacientes murieron y 37 (30,1%) experimentaron recurrencia.

Las características de las pacientes, el tumor y el tratamiento estratificados por el tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante se muestran en la **Tabla 1**.

1. Entre las pacientes, 59 (48,0%) tuvieron un tiempo de inicio del tratamiento con quimioterapia adyuvante de 30 días o menos, 49 (39,8%) con un tiempo de inicio de entre 31 y 60 días, y 15 (12,2%) esperaron más de 60 días para el inicio de la terapia adyuvante.

Se encontró asociación significativa entre la presencia de comorbilidades y el tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante, en el grupo de pacientes con tiempo de inicio de la QTA superior a los 60 días hubo una mayor proporción de casos con 1 o más comorbilidades que en los grupos con tiempo de espera de 30 días o menos y entre 31 y 60 días (40,0% vs 10,2% y 10,2%, respectivamente; $p = 0,007$). No se encontró asociación significativa del tipo de cirugía con el tiempo de inicio de la

Tabla 1. Características de las pacientes con cáncer de mama triple negativo según el tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante (n=123).

Características	Total (%) (n=123)	Tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante, días (%)			P
		≤30 (n=59)	31-60 (n=49)	≥61 (n=15)	
Edad, años					0,168
Promedio / Rango	53,5 / [41-79]	53,4 / [41-79]	52,4 / [41-74]	57,5 / [43-77]	
Tamaño tumoral, mm					0,148
Promedio / Rango	34,9 / [0-100]	36,1 / [0-100]	31,8 / [4-60]	41,3 / [0-80]	
T					0,149
T1	13 (10,6)	6 (10,2)	7 (14,3)	0 (0,0)	
T2	82 (66,7)	44 (74,5)	27 (55,1)	11 (73,3)	
T3	28 (22,7)	9 (15,3)	15 (30,6)	4 (26,7)	
N					0,913
N0	74 (60,2)	33 (55,9)	32 (65,3)	9 (60,0)	
N1	27 (22,0)	15 (25,4)	9 (18,4)	3 (20,0)	
N2	11 (8,9)	5 (8,5)	5 (10,2)	1 (6,7)	
N3	11 (8,9)	6 (10,2)	3 (6,1)	2 (13,3)	
Grado					0,824
1	1 (0,8)	1 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	
2	24 (19,5)	13 (22,0)	9 (19,6)	2 (14,3)	
3	94 (76,4)	45 (76,3)	37 (80,4)	12 (85,7)	
No se especifica	4 (3,3)	-	3	1	
Invasión linfovascular					0,986
Negativo	69 (56,1)	33 (62,3)	28 (63,6)	8 (61,5)	
Positivo	41 (33,3)	20 (37,7)	16 (36,4)	5 (38,5)	
No se especifica	13 (10,6)	6	5	2	
Cirugía					0,165
Conservación	35 (28,5)	15 (25,4)	18 (36,7)	2 (13,3)	
Radical	88 (71,5)	44 (74,6)	31 (63,3)	13 (86,7)	
Comorbilidades					0,007
Ninguna	106 (86,2)	53 (89,8)	44 (89,8)	9 (60,0)	
1 o más	17 (13,8)	6 (10,2)	5 (10,2)	6 (40,0)	

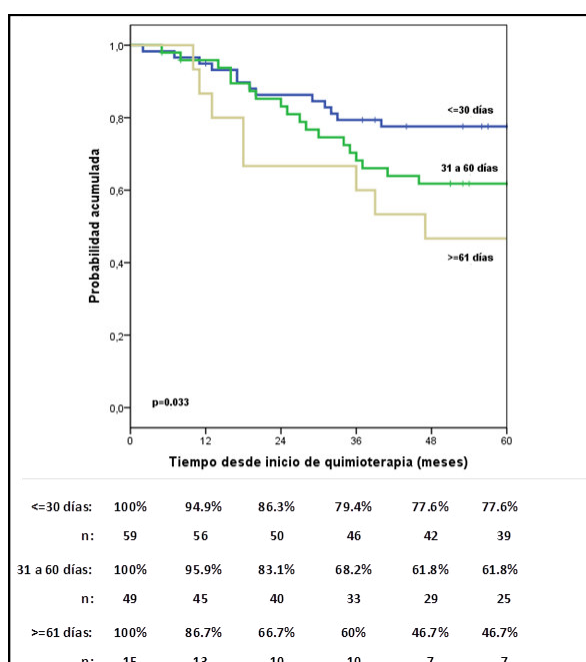


Figura 1. Curvas estimadas de la sobrevida global de las pacientes con cáncer de mama triple negativo según tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante (n=123).

quimioterapia adyuvante (p=0,165).

La **Tabla 2** muestra la sobrevida global a 5 años y la sobrevida libre de recurrencia a 5 años para todos los pacientes de acuerdo al tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante y las características del paciente y el tumor.

Para el total de pacientes, la sobrevida global a 5 años y la sobrevida libre de recurrencia a 5 años fueron 67,5 y 70,3, respectivamente. La sobrevida global estimada a los 5 años para pacientes con tiempo de inicio de la quimioterapia de 30 días o menos, de 31 a 60 días y con más de 60 días fue de 77,6%, 61,8% y 46,7%, respectivamente (p=0,033).

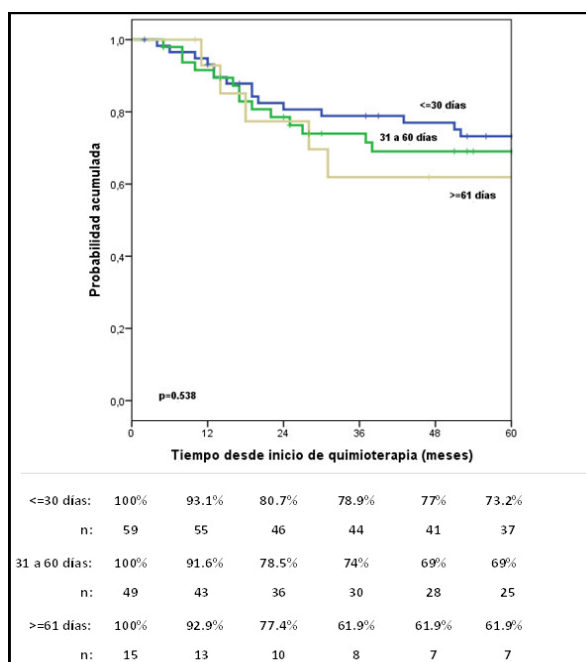


Figura 2. Curvas estimadas de la sobrevida libre de recurrencia de las pacientes con cáncer de mama triple negativo según tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante (n=123).

Tabla 2. Diferencias de la sobrevida global y libre de recurrencia según características de las pacientes con cáncer de mama triple negativo (n=123).

Características	Sobrevida global, %			Sobrevida libre de recurrencia, %		
	Eventos	5 años	P	Eventos	5 años	P
T			0,051			<0,05
T1	1	92,3		1	92,3	
T2	27	68,8		18	77,1	
T3	18	51,6		18	41,7	
N			0,002			<0,05
N0	19	77,8		11	85,5	
N1	13	66,7		9	71,8	
N2	6	45,5		8	21,8	
N3	8	20,0		9	18,2	
Grado			0,739			0,510
1	0	100,0		0	100,0	
2	9	79,2		6	78,8	
3	35	65,2		30	67,9	
Invasión linfovascular			0,001			0,001
Negativo	18	80,7		14	81,6	
Positivo	21	48,8		19	49,8	
Cirugía			0,313			0,091
Conservación	10	71,4		6	81,9	
Radical	36	65,8		31	66,0	
Tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante, días			0,033			0,538
≤30	16	77,6		16	73,2	
31-60	20	61,8		15	69,0	
≥61	10	46,7		6	61,9	
Comorbilidades			0,021			0,461
Ninguna	36	70,1		31	71,0	
1 o más	10	50,4		6	66,6	

Tabla 3. Análisis de características pronóstico de muerte de las pacientes con cáncer de mama triple negativo (n=123).

Características	Univariado			Multivariado		
	p	Razón de riesgo	IC del 95 %	p	Razón de riesgo	IC del 95 %
N						
N1 vs N0	0,045	2,06	1,017-4,184	0,102	2,04	0,869-4,805
N2 vs N0	0,032	2,76	1,092-6,961	0,111	2,39	0,820-6,947
N3 vs N0	0,001	4,27	1,845-9,884	0,042	3,03	1,040-8,848
Invasión linfovascular						
Positivo vs Negativo	0,002	2,70	1,432-5,106	0,104	1,81	0,885-3,702
Tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante, días						
31-60 vs ≤30	0,128	1,67	0,863-3,222	0,223	1,58	0,759-3,272
≥61 vs ≤30	0,013	2,75	1,241-6,098	0,395	1,54	0,572-4,116
Comorbilidades						
1 o más vs Ninguna	0,025	2,24	1,107-4,548	0,168	1,77	0,786-3,982

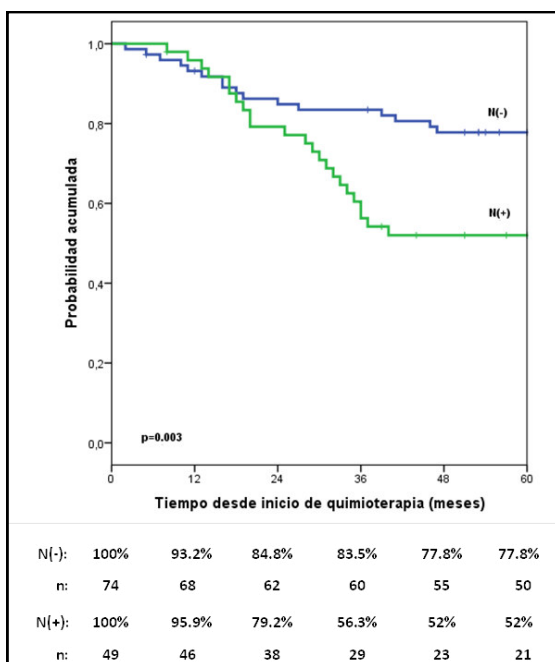


Figura 3. Curvas estimadas de la sobrevida global de las pacientes con cáncer de mama triple negativo según tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante (n=123).

(Figura 1). La sobrevida libre de recurrencia estimada a los 5 años para pacientes con tiempo de inicio de la quimioterapia de 30 días o menos, de 31 a 60 días y con más de 60 días fue de 73,2%, 69,0% y 61,9%, respectivamente sin alcanzar significancia estadística (p=0,538) (Figura 2).

Se encontró diferencias en sobrevida global (SG) y sobrevida libre de recurrencia (SLR) según T, N e invasión linfovascular, los pacientes con compromiso ganglionar, tumores grandes y presencia de invasión linfovascular tuvieron peor sobrevida y mayor recurrencia, siendo estadísticamente significativo para SG y SLR y de

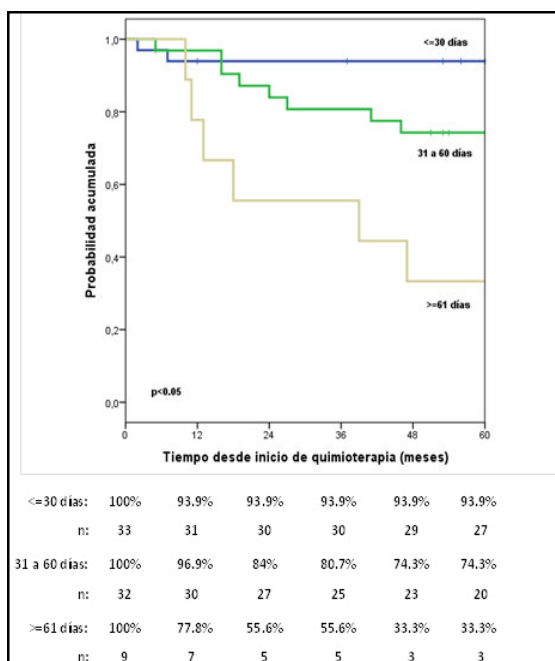


Figura 4. Curvas estimadas de la sobrevida libre de recurrencia de las pacientes con cáncer de mama triple negativo según tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante (n=123).

Tabla 4. Diferencias en la sobrevida según ulceración en pacientes diagnosticados con melanoma maligno cutáneo solo estadio clínico I, II y III.

Características	Univariado			Multivariado		
	P	Razón de riesgo	IC del 95 %	P	Razón de riesgo	IC del 95 %
Grupo N(-)*						
31-60 vs ≤30	0,100	2,72	0,826-8,946	0,261	2,25	0,548-9,203
≥61 vs ≤30	0,001	7,99	2,230-28,646	0,019	6,25	1,359-28,718
Grupo N(+)*						
31-60 vs ≤30	0,291	1,56	0,683-3,573	0,360	1,49	0,632-3,536
≥61 vs ≤30	0,876	1,09	0,346-3,468	0,743	0,803	0,217-2,973

acuerdo a los estándares mundiales (Tabla 2).

Modelos multivariantes son presentados en la **Tabla 3**. El riesgo de muerte de las pacientes con tiempo de inicio de QTA comprendidos entre 31 y 60 días, y más de 60 días en comparación con las pacientes con tiempo de inicio de la terapia < 30 días no son diferentes, después de ajustar por las variables compromiso ganglionar, invasión linfocelular y comorbilidades. El riesgo de recurrencia de las pacientes con tiempos de inicio de quimioterapia adyuvante comprendidos entre 31 y 60 días, y con más de 60 días no son diferentes del riesgo de recurrencia de las pacientes con tiempos de inicio de quimioterapia adyuvante de 30 días o menos, después de ajustar por las variables tamaño tumoral, compromiso ganglionar e invasión

linfocelular.

La sobrevida global estimada a 5 años entre los pacientes con ganglios negativos y ganglios positivos es de 77,8% y 52% respectivamente (**Figura 3**).

Las pacientes con ganglios negativos experimentaron un incremento de más de 6 veces, en el riesgo de muerte cuando el tratamiento sistémico inicio a los 60 o más días (Razón de riesgo, 6,25; IC el 95%, 1,359 a 28,718) desde la cirugía. No se vieron diferencias significativas en la sobrevida libre de recurrencia. Entre pacientes con ganglios positivos, no había asociación significativa entre los resultados y el tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante (**Tabla 4, Figuras 4 y 5**).

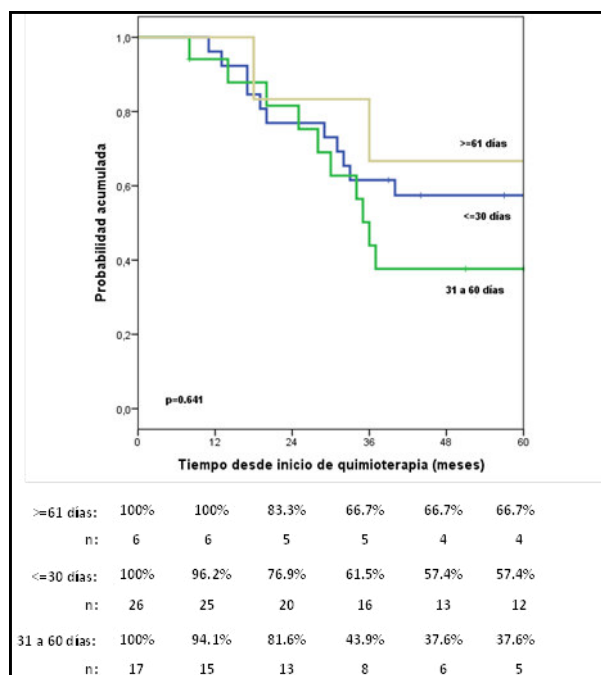


Figura 5. Curvas estimadas de la sobrevida global de las pacientes con cáncer de mama triple negativo con compromiso ganglionar (n=49) según tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante.

DISCUSIÓN

En nuestra cohorte de estudio se observó que el tiempo de inicio de la QTA luego de la cirugía definitiva, tiene influencia en la sobrevida de las pacientes con cáncer de mama triple negativo, así mismo el compromiso ganglionar, invasión linfovascular y comorbilidades.

Nuestros resultados sugieren que el retrasar la quimioterapia adyuvante está asociada a peores resultados en sobrevida global, siendo esto más relevante cuando se analiza de acuerdo al estado ganglionar, donde observamos que, en los pacientes con ganglios negativos, el riesgo de muerte de iniciar la quimioterapia > 60 días es mayor que el riesgo de iniciar la QTA < 30 días (HR 6,25, p<0,019), no observándose la misma diferencia en pacientes con ganglios positivos. Esto sin duda representa una importante observación que de validarse en una cohorte mayor permitiría seleccionar mejor a los pacientes que logren mayor beneficio con la intervención terapéutica. Se ha estudiado ampliamente que algunas características de la enfermedad con el estado de afectación ganglionar, es un factor importante y que su presencia está asociado a un incremento en el riesgo de recurrencia y mortalidad de las pacientes principalmente en el cáncer de mama triple negativo.^{9,17}

Tenemos que previamente se realizó un análisis por el *International Breast Cancer Study Group* (IBCSG) donde se evaluaron pacientes premenopáusicas que tenían tumores con receptores hormonales negativos y compromiso ganglionar presente en los cuales la sobrevida libre de enfermedad a 10 años fue de 60% para aquellos que iniciaron el tratamiento dentro de los 20 días posteriores a la cirugía y del 34% para aquellos que lo hicieron entre los 21 a 86 días. Así mismo se vio que este efecto positivo del inicio precoz del tratamiento se observaba principalmente en las pacientes con cáncer de mama triple negativo.¹¹ De forma similar el estudio que presentamos expone resultados adversos si las pacientes retrasan su tratamiento y adicionalmente muestra que el mayor beneficio de inicio precoz lo obtienen aquellas pacientes con CMTN sin compromiso ganglionar.

Si bien existen estudios que no hallaron la asociación que reportamos, nuestros resultados concuerdan con los hallados por Colleoni *et al.* y De Melo *et al.*, en el que evaluaron el subtipo de receptores hormonales negativos y sugirieron que el inicio temprano de la quimioterapia podía mejorar los resultados en este grupo de pacientes caracterizados por tener alto grado de proliferación celular, evolución clínica agresiva y adicionalmente no tener un tratamiento sobre un blanco específico hasta el momento como si lo tienen otros subtipos

como los hormonosensibles y los de sobreexpresión de HER2).^{6,10,11,13-15}

Nuestro estudio incluye un importante grupo de pacientes portadores de cáncer de mama triple negativo, tratados y seguidos durante 6 años en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas el cual representa el principal centro de referencia de cáncer en el Perú y uno de los centros líderes en Latinoamérica, teniendo en cuenta ello debemos recordar que a nivel nacional el fenotipo triple negativo representa el 20,3% de toda la gama de subtipos de cáncer de mama que actualmente tenemos y más de la mitad de ellos corresponden a pacientes por encima de los 50 años.⁵

Sabemos que existen limitantes en nuestro estudio, como su carácter retrospectivo, la falta de algunos datos respecto a la sobrevida libre de recurrencia, sin embargo consideramos que los resultados presentados son importantes pues plantean la necesidad de priorizar grupos de pacientes en donde se asegure el inicio oportuno del tratamiento adyuvante para mejorar los resultados, específicamente priorizar aquellos pacientes con fenotipo triple negativo sin compromiso nodal, dado que su retraso impacta negativamente en la sobrevida global, no presentándose así en los tumores con ganglios positivos.

Consideramos que el hallazgo más importante de nuestro trabajo es que aunque se trata de un grupo pequeño de pacientes, presenta evidencias estadísticas significativas y permite concluir que aquellos pacientes con CMTN sin compromiso ganglionar tiene 6 veces más riesgo de morir si se retrasa el inicio de la quimioterapia adyuvante, no observándose lo mismo en el grupo de ganglios positivos. Presentamos este trabajo como una fuente preliminar y que necesariamente nos motiva a ratificar los hallazgos en una cohorte más grande de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Simpson PT, Reis-Filho JS, Gale T, Lakhani SR. Molecular evolution of breast cancer. *J Pathol* 2005; 205:248-54.
2. Yamamoto Y, Iwase H. Clinicopathological features and treatment strategy for triple-negative breast cancer. *Int J Clin Onco.* 2010; 15:341-351
3. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:1938-48
4. Spitale A1, Mazzola P, Soldini D, Mazzucchelli L, Bordoni A. Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland. *Ann Oncol.* 2009;20:628-35.
5. Gómez HL, Pinto JA, Suazo JF, Cruz WR, Vigil CE, Doimi FR, et al. Patrones clínicos de los tumores de

- mama de acuerdo a su fenotipo en la población peruana. Revista de la Sociedad Peruana de Oncología Médica 2011;21:21-30.
6. De Melo-Gagliato D, Gonzalez-Angulo AM, Lei X, Theriault RL, Giordano SH, Valero V, et al. Clinical impact of delaying initiation of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014; 32:735-44.
 7. Gunduz N, Fisher B, Saffer EA. Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor. *Cancer Res.* 1979; 39:3861-5.
 8. Goldie JH, Coldman AJ. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Re.* 1979;63: 1727-1733.
 9. 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;10:294-300.
 10. Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K, Speers C, Taylor S, Barnett J, et al: Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 24:4888-4894, 2006.
 11. Colleoni M, Bonetti M, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Price K, et al: Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors. The International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2000;18:584-90.
 12. Buzdar AU, Smith TL, Powell KC, Blumenschein GR, Gehan EA. Effect of timing of initiation of adjuvant chemotherapy on disease-free survival in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1982; 2:163-169.
 13. Shannon C, Ashley S, Smith IE. Does timing of adjuvant chemotherapy for early breast cancer influence survival? *J Clin Oncol.* 2003; 21:3792-3797.
 14. Cold S, Düring M, Ewertz M, Knoop A, Møller S. Does timing of adjuvant chemotherapy influence the prognosis after early breast cancer? Results of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Br J Cancer.* 2005;93:627-32.
 15. Jara Sánchez C, Ruiz A, Martín M, Antón A, Munárriz B, Plazaola A, et al: Influence of timing of initiation of adjuvant chemotherapy over survival in breast cancer: A negative outcome study by the Spanish Breast Cancer Res Group (GEICAM). *Breast Cancer Res Treat.* 2007; 101:215- 223.
 16. Biagi JJ, Raphael M, King WD, Kong W, Booth CM, Mackillop WJ. The effect of delay in time to adjuvant chemotherapy (TTAC) on survival in breast cancer (BC): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 29:111s, 2011 (suppl: abstr 1128).
 17. Chia SK, Speers CH, Bryce CJ, Hayes MM, Olivotto IA. Ten-year outcomes in a population-based cohort of node-negative, lymphatic, and vascular invasion-negative early breast cancers without adjuvant systemic therapies. *J Clin Oncol.* 2004; 22:1630-1637.

Declaración de conflictos de intereses:

HG es editor de Carcinosis. Los demás autores declaran que no existen potenciales conflictos de intereses con esta publicación.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>