

Supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes con cáncer de mama triple negativo con enfermedad residual postneoadyuvancia tratadas con capecitabina adyuvante

Capecitabina en cáncer de mama

Disease Free Survival and Overall Survival in Triple-Negative Breast Cancer Patients with Post-Neoadjuvant Residual Disease Treated with Adjuvant Capecitabine

Capecitabine in breast cancer

Arnon J. Oviedo-Tábor¹ , Elsa M. Vásquez-Trespalcacios¹ , Fernanda X. Bravo-Muñoz¹  y Javier M. Cuello-Lopez² * 

¹ Departamento de Mastología, Universidad CES, Medellín, Antioquia, Colombia.

² Departamento de Oncología Clínica, Fundación Colombia de Cancerología Clínica Vida, Medellín, Antioquia, Colombia.

Recibido: 02/05/2024

Aceptado: 12/08/2024

Publicado: 30/08/2024

RESUMEN

Antecedentes: La escasez de terapias eficaces ha contribuido a que el cáncer de mama triple negativo tenga resultados desfavorables. **Objetivo:** Evaluar la supervivencia global y libre de progresión en pacientes con cáncer de mama triple negativo con enfermedad residual postneoadyuvancia, tratadas con capecitabina. **Métodos:** Estudio de cohorte retrospectiva. Se calcularon funciones de supervivencia de Kaplan-Meier. Además, se desarrollaron modelos de regresión de Cox para análisis de asociación. **Resultados:** Se incluyeron 41 pacientes, de las cuales 25 (61 %) eran posmenopáusicas y 23 (56,1 %) tenían tumores iniciales $\geq 5,1$ cm. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 25,03 meses (IC 95 %, 13,37-36,68). El 26,8 % de las pacientes presentaron progresión a los 36 meses de seguimiento, entre ellas, el 54,5 % eran premenopáusicas. En las mujeres con estado postmenopáusico se observó mayor supervivencia libre de progresión (HR 0,32, IC95 % 0,09-0,98, p 0,045). La mediana de supervivencia global fue de 55,60 meses (IC 95 %, 46,5-58,5). No se observaron diferencias significativas entre el score RCB (Residual Cancer Burden) y la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. **Conclusión:** En pacientes con enfermedad residual postneoadyuvancia tratadas con capecitabina adyuvante se observaron resultados favorables, sobre todo en aquellas pacientes postmenopáusicas y con menor tamaño tumoral previo.

Palabras Clave: Cáncer de mama triple negativo, capecitabina RCB, enfermedad residual, supervivencia libre de progresión, supervivencia global.

* **Autor de correspondencia:** Javier M. Cuello-Lopez, jamacl@hotmail.com

Cómo citar: Oviedo-Tábor AJ, Vásquez-Trespalcacios EM, Bravo-Muñoz FM, Cuello-Lopez JM. Supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes con cáncer de mama triple negativo con enfermedad residual postneoadyuvancia tratadas con capecitabina adyuvante. *Oncología (Ecuador)*. 2024;34(2): 77-88. <https://doi.org/10.33821/745>

ABSTRACT

Background: The scarcity of effective therapies has contributed to poor outcomes in triple-negative breast cancer. **Objective:** To evaluate overall and progression-free survival in patients with triple-negative breast cancer with post-neoadjuvant residual disease, treated with Capecitabine. **Methods:** Retrospective cohort study. Kaplan-Meier survival functions were calculated. Additionally, Cox regression models were developed for association analysis. **Results:** Forty-one patients were included, of whom 25 (61%) were postmenopausal, 23 (56.1%) had initial tumors ≥ 5.1 cm. The median PFS was 25.03 months (95% CI, 13.37 - 36.68). Twenty six percent of patients had progression at 36 months follow-up, 54.5% of those who had progression were premenopausal. In women with postmenopausal status, higher PFS was observed (HR 0.32, 95% CI 0.09 - 0.98, p 0.045). The median OS was 55.60 months (95% CI, 46.5-58.5). There was no significant difference between the RCB (Residual Cancer Burden) score and PFS and OS. **Conclusion:** favorable results were observed in patients with post-neoadjuvant residual disease treated with adjuvant Capecitabine, particularly in postmenopausal patients with less previous tumor size.

Keywords: Triple-negative breast cancer, Capecitabine, ARB, residual disease, disease free survival, overall survival.

1. Introducción

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente y causa de muerte específica entre las mujeres que viven en la región de América Latina y el Caribe, con 200 000 nuevos casos y más de 52 000 muertes por año [1]. También se ubica en el primer lugar de incidencia para Colombia con 15 509 casos y una mortalidad de 4411 casos para el 2020 [2]. Entre todos los casos nuevos de cáncer de mama, el cáncer de mama triple negativo (CMTN) ocurre con una frecuencia de entre el 15 y el 20 % [3].

La alta heterogeneidad, agresividad y la ausencia de un receptor que actúe como blanco para el desarrollo de nuevos fármacos explican el hecho de que el CMNT sea el subtipo con los resultados clínicos menos favorables y con el menor número de opciones terapéuticas eficaces [3].

A pesar de que algunos inhibidores han probado ser eficaces en la fase neoadyuvante, su alto precio y su no muy buena relación costo-efectividad hacen que, desde la perspectiva de los pagadores, estos inhibidores no sean la elección probable para pacientes con CMTN [4]. Por tanto, la quimioterapia sigue siendo aún la piedra angular del tratamiento, tanto neoadyuvante como adyuvante. En el contexto neoadyuvante, la quimioterapia suele administrarse con el fin de reducir el tamaño del tumor y lograr potencialmente un mejor resultado quirúrgico, así como para evaluar el pronóstico del paciente [5]. Actualmente, la quimioterapia estándar para el tratamiento del CMTN está representada por la secuencia de taxanos (docetaxel/paclitaxel) y antraciclina [6-10].

No obstante, a pesar de que el régimen de quimioterapia sea efectivo, el riesgo de recaída a diez años del CMTN oscila entre un 20 y un 40 % [11], así que es necesario explorar el papel de nuevos agentes y regímenes de quimioterapia con el fin de obtener beneficios importantes en la supervivencia de estas pacientes.

La capecitabina es un análogo de los nucleósidos, utilizado habitualmente en pacientes con cáncer de mama metastásico y cuyo papel en el tratamiento del CMTN ha suscitado un especial interés [11,12].

Varios estudios han analizado el papel de la capecitabina en el tratamiento del CMTN y se han obtenido resultados heterogéneos. El estudio CREATE-X evaluó el papel de la capecitabina con relación a la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en pacientes con enfermedad triple negativa, la tasa de SLE fue del 69,8 % en el grupo de capecitabina frente al 56,1 % del grupo de control (HR 0,58; IC del 95 %, 0,39 a 0,87), y la tasa de supervivencia global (SG) fue de 78,8 % frente al 70,3 % (cociente de riesgo de muerte, 0,52; IC del 95 %, 0,30 a 0,90) [13]. El estudio GEICAM/2003-11-CIBOMA/2004-01 exploró la capecitabina adyuvante después de la quimioterapia estándar en pacientes con CMTN temprano, pero este estudio no pudo mostrar un aumento estadísticamente significativo de la SLE al añadir capecitabina a la quimioterapia estándar en pacientes con CMTN temprano [14].

Teniendo en cuenta los resultados contradictorios y, además, la ausencia de datos provenientes de poblaciones latinoamericanas sobre el efecto de la capecitabina neoadyuvante en pacientes con CMTN, se hace necesario aportar nueva evidencia que permita sacar conclusiones e individualizar opciones de tratamiento para estas pacientes.

El objetivo primario de este estudio fue evaluar la supervivencia libre de progresión (SLP) de pacientes con cáncer de mama triple negativo estadio I-III con enfermedad residual postneoadyuvancia, tratadas con capecitabina, en un centro de referencia oncológico de la ciudad de Medellín, Colombia. Como objetivo secundario se evaluó la SG en estas pacientes.

2. Materiales y métodos

El protocolo de este estudio fue aprobado por el Comité institucional de Ética de la Investigación en seres Humanos de la Universidad CES (cod Acta211Proy973) y de la Fundación Colombiana de Cancerología Clínica Vida (FCCCV). Es un estudio retrospectivo, sin intervención alguna en la atención de las pacientes, por lo que no se requirió de consentimiento informado para estudios de investigación de la institución. Se garantizó el anonimato y la confidencialidad de los datos de las pacientes. El reporte de resultados sigue las recomendaciones de la guía STROBE [15].

2.1 Diseño y contexto

Estudio observacional de seguimiento a una cohorte desde el 15 de abril del 2018 hasta el 27 de abril del 2023, hasta la muerte o censura administrativa, según los registros tomados de la base de datos de la FCCCV de Medellín, entre el 2019 y el 2023. La recolección de los datos se realizó desde el 15 de febrero del 2023 hasta el 18 de mayo del 2023. El 6 de junio del 2023 se evaluó para todas las pacientes la mortalidad en la plataforma de la Administradora de los Recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud (Adres) [16]. Adres es la entidad del Estado en la cual se encuentran los registros de la población, incluida su fecha de fallecimiento.

2.2 Participantes

De la información suministrada por la institución FCCCV, en total se revisaron 144 historias de pacientes a quienes se les prescribió capecitabina en la institución. Las pacientes fueron incluidas en el estudio si cumplían con los siguientes criterios: mujeres mayores de 18 años, con cáncer de mama triple negativo, estadio I-III, con enfermedad residual tras quimioterapia neoadyuvante y que recibieron capecitabina como monoterapia adyuvante. Los criterios de exclusión fueron tener cáncer de mama bilateral, cánceres múltiples sincrónicos, tratamiento previo con fluoracilo oral, pacientes embarazadas y en periodo de lactancia. También se excluyeron las pacientes cuyos registros tenían más del 10 % de los datos perdidos.

2.3 Cáncer de mama triple negativo

El subtipo triple negativo fue definido como la negatividad en los receptores hormonales por inmunohistoquímica y Her2 negativo por inmunohistoquímica (Her2 0 o 1+) o prueba FISH (hibridación *in situ*) en los casos de Her2 equívoco (2+).

2.4 Variables

La variable de resultado principal fue la SG, que se calculó desde el momento del inicio del tratamiento hasta el último seguimiento o el momento de la muerte por cualquier causa. La SLP fue una variable resultado secundaria que se calculó desde el momento del inicio del tratamiento hasta que se documentó la progresión o al último control sin evidencia de progresión. Se tomaron en cuenta las características iniciales de las pacientes: edad, estado menopáusico, tamaño tumoral, afectación ganglionar axilar, esquema de quimioterapia neoadyuvante recibido, cirugía realizada, así como también características de la enfermedad residual, enfocada en la carga tumoral residual (RCB, Residual Cancer Burden).

2.5 Fuentes de datos

Se solicitó al equipo de informática de la FCCCV la lista de pacientes ingresadas entre el 2019 y el 2023 por CMTN, tratadas con capecitabina adyuvante, posteriormente se realizó la revisión del historial médico de cada una de ellas para determinar quiénes cumplían con los criterios de inclusión y así obtener los datos de interés para el estudio.

Para determinar el diagnóstico, se tomó la fecha del primer estudio histopatológico. Para la progresión se registró la fecha del primer estudio imagenológico que evidenció el cambio locorregional o a distancia. Finalmente, la fecha de corte para evaluar la supervivencia fue el 6 de junio del 2023 para todas las pacientes; se comprobó el estado de la actividad en la plataforma Adres [16].

2.6 Control de sesgos

La recolección de datos la realizó un investigador verificando en cada una de las historias que se cumpliera con los requisitos de inclusión y consignándolos en la correspondiente plantilla de Excel, en la que se estipulaba cada variable de interés. En caso de dudas en algún registro de variables, se consultó con los investigadores expertos en el área (mastólogo, oncólogo o epidemiólogo). Se revisó la historia clínica, si carecía de información o estaba incompleta, se verificaban las evaluaciones de mastología, y cuando no se contaba con ninguna, los datos eran extraídos de las notas de las otras especialidades relacionadas con el cuidado de la paciente por su condición oncológica (dolor y cuidado paliativo o rehabilitación oncológica).

2.7 Métodos estadísticos

Se realizó un análisis univariado con el fin de caracterizar la población de estudio. Se tuvo en cuenta la naturaleza de las variables, para el caso de las variables cuantitativas se realizó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, para definir si estas variables se presentan con promedios o medianas. Las variables cualitativas se presentaron usando frecuencias absolutas y relativas. La mediana de la supervivencia se calculó mediante la curva de Kaplan Meier.

Para el análisis bivariado las diferencias en la supervivencia según covariables se calcularon con la prueba de log Rank test.

Se realizó un análisis multivariado a través de la asociación entre covariables y el tiempo al evento mediante una regresión de COX. Un valor de p inferior a 0,05 se consideró estadísticamente significativo. Todos los análisis se realizaron en el programa SPSS versión 25.

3. Resultados

3.1 Participantes

Un total de 41 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión: una mediana de edad de 55 (44,5-65,5) años; 25 de ellas (61 %) eran posmenopáusicas, solo 16 (39 %) eran premenopáusicas. El subtipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal invasor en 39 de ellas (95,1%). El T4b fue la estadificación más frecuente de las pacientes en 14 de ellas (36,6 %). Los datos descriptivos iniciales de las pacientes se presentan en la [Tabla 1](#).

3.2 Respuesta a quimioterapia neoadyuvante y capecitabine

En el 70 % de los casos, el manejo con quimioterapia consistía en el uso de doxorubicina (60 mg/m²) más ciclofosfamida (600 mg/m²), cada 21 días con soporte de factores estimulantes de colonias granulocíticas en cada ciclo, seguido de paclitaxel (80 mg/m²) semanal por 12 semanas. Tan solo el 22 % recibió esquema con antraciclinas en dosis densa (cada 14 días) debido a barreras en el acceso. El uso de platinos en neoadyuvancia se realizó en el 68 % de los casos en concomitancia con paclitaxel.

El esquema de quimioterapia neoadyuvante más común fue antraciclinas más taxanos en 36 pacientes (87,8 %), el otro esquema que se utilizó en tres pacientes (7,3 %) fue el de taxanos más platinos, como se describe en la [Tabla 1](#).

En ocho pacientes (19,5 %) la patología del espécimen quirúrgico reportó RCB 1, en 20 pacientes (48,8 %) RCB 2, y solo en 13 (31,7 %) fue reportado RCB 3. En la [Tabla 2](#) se describen las características de las pacientes luego de la neoadyuvancia.

Tabla 1. Características iniciales de las pacientes con cáncer de mama triple negativo con enfermedad residual postneoadyuvancia

Características	N (%)
Edad	
Mediana (rango intercuartílico)	55(44,5-65,5)
Estado menopaúsico	
Premenopáusicas	16 (39)
postmenopáusicas	25 (61)
Histología del tumor	
Ductal	39 (95,1)
Lobular	1 (2,4)
Otro	1 (2,4)
Tamaño tumoral al diagnóstico	
≤ 2cm	2 (4,8)
2,1-5 cm	16 (39)
≥5,1 cm	23 (56,1)
T previo	
T2	11 (26,8)
T3	14 (34,1)
T4b	15 (36,6)
T4c	1 (2,4)
Grado histológico	
1	1 (2,4)
2	10 (24,4)
3	30 (76,2)
Ki67, Mediana (rango intercuartílico)	60 (40-80)
Focalidad	
Unifocal	38 (92,7)
Multifocal	2 (4,9)
Multicéntrico	1 (2,4)
Afectación ganglionar	
No	9 (31)
Sí	32 (78)
Neoadyuvancia recibida	
Antraciclicas + Taxanos	36 (87,8)
Taxanos	1 (2,4)
Docetaxel + ciclofosfamida	1 (2,4)
Taxanos y platino	3 (7,3)
Cirugía realizada en mama	
Cirugía conservadora	13 (31,7)
Mastectomía	28 (68,2)
Cirugía axilar realizada	
BGC	7 (17,1)
BGC + VA	1 (2,1)
VA	27 (65,9)
Sin cirugía axilar	6 (14,6)
Radioterapia adyuvante	40 (97,6)

T: tamaño tumoral (TNM), BGC: biopsia de ganglio centinela, VA: vaciamiento axilar.

Tabla 2. Respuesta a quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama triple negativo con enfermedad residual posneoadyuvancia

Características	N (%)
RCB	
1	8 (19,5)
2	20 (48,8)
3	13 (31,7)
Tamaño tumoral residual (mm)	
Mediana (rango intercuartílico)	23 (10-36)
ypT	
ypT0	1 (2,4)
ypT1a-ypT4c	40 (97,6)
Ganglios positivos	
0	23 (56,1)
1-3	12 (29,3)
≥ 4	6 (16,6)
Tamaño de metástasis ganglionar (mm), mediana (RIQ)	2,63 (0-3)
Tamaño del lecho tumoral (mm), mediana (RIQ)	23 (11,50-38,50)
Celularidad postneoadyuvancia (%), mediana (RIQ)	50 (12,50-65)
CDIS residual (%), mediana (RIQ)	1 (0-20)
Progresión	
No	30 (76,2)
Sí	11 (26,8)
Sitio de progresión	
Regional	2 (18,1)
Loco-regional	2 (18,1)
Distancia	7 (63,6)
Sitio de progresión a distancia	
SNC	1 (2,4)
Pulmones	2 (4,9)
Ganglionar	2 (4,9)
Huesos	2 (4,9)
Muerte	
No	37 (90,2)
Sí	4 (9,8)

RCB: Residual Cancer Burden, ypT: tamaño tumoral residual postneoadyuvancia, CDIS: carcinoma ductal *in situ*, SNC: sistema nervioso central.

3.3 Supervivencia libre de progresión

La mediana de SLP fue de 25,03 meses (IC 95 %, 13,37-36,68). Once pacientes (26,8 %) presentaron progresión de la enfermedad tras iniciar el tratamiento adyuvante con capecitabina (Figura 1). Entre el total de pacientes en quienes se documentó progresión, en siete pacientes (63,6 %) se documentó progresión a distancia; en dos (18,1%), progresión regional y en otras dos (18,1%), progresión loco-regional, como se describe en la Tabla 2. La progresión a distancia más frecuente fue la ganglionar en dos pacientes (2,9 %), seguida de metástasis a pulmón y huesos, ambos grupos con la misma representación de dos pacientes (4,9 %). Entre las pacientes con progresión, cuatro murieron por esta causa. Al realizar el análisis multivariado (Tabla 3), las características que se asociaron de forma estadísticamente significativa en pacientes que recibieron adyuvancia con capecitabina fueron el estado posmenopáusico como factor protector para progresión (HR 0,32, IC del 95 % 0,09 -0,98, p 0,045) y un tamaño tumoral previo superior presentó mayor riesgo de progresión de la enfermedad en el tiempo (HR 1,69, IC del 95 %, 1,02-2,81, p = 0,041).

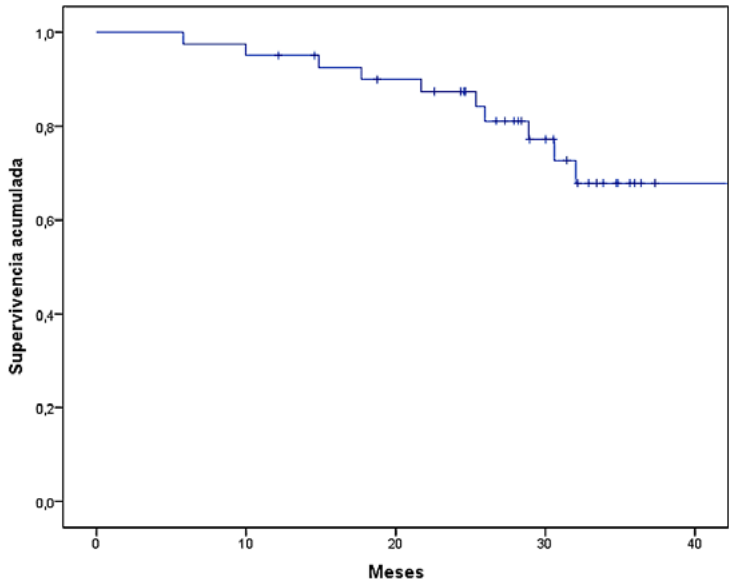


Figura 1. Supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con cáncer de mama triple negativo con enfermedad residual postneoadyuvancia que recibieron capecitabina adyuvante.

Tabla 3. Factores asociados al tiempo de la progresión en pacientes tratadas con capecitabina

Variable	Univariado		Multivariado	
	HR 95 %(CI)	valor de p	HR 95 %(CI)	valor de p
Edad	0,97 (0,93-1,01)	0,162		
Menopausia	0,32 (0,09-0,98)	0,045		
Ki67	0,98 (0,95-1,01)	0,347		
T previo	1,69 (1,02-2,81)	0,041	1,69 (1,02-2,81)	0,041
Afectación ganglionar previa	3,02 (0,38-23,94)	0,294		
Cirugía en mama (mastectomía/conservadora)	0,77 (0,23-2,56)	0,681		
Ganglios afectados				
0	ref	0,039		
1 a 3	1,63 (0,36-7,38)			
4	3,85 (1,10-13,39)			
Tamaño del ganglio mayor	1,04 (0,98-1,12)	0,158		
RCB				
1	ref			
2	0,47 (0,06-3,42)	0,208		
3	1.95 (0,39-9,72)			
Focalidad				
Multifocal o multicéntrico/unifocal	0.04 (0.01-9.70)	0,854		
NACT				
(Taxanos + platino /Antraciclinas + taxanos)	2.76 (0.71-10.61)	0.139		
YpT (ypT1a-ypT4c/Yp0)	2,13 (0,62-7,28)	0,228		

T: tamaño tumoral, RCB: Residual Cancer Burden, ypT: tamaño tumoral residual postneoadyuvancia, NACT: quimioterapia neoadyuvante.

3.4 Supervivencia global

La media de SG fue de 50,37 meses (IC 95 %, 45,3-55,5). Al realizar el análisis de supervivencia por RCB, se encuentra que la media de SG fue de 51, 50 y 46 meses para RCB 1, RCB 2 y RCB 3 respectivamente (Figura 2), y esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,614$). Tampoco hubo diferencias significativas según los diferentes esquemas neoadyuvante o el tipo de cirugía que se realizó.

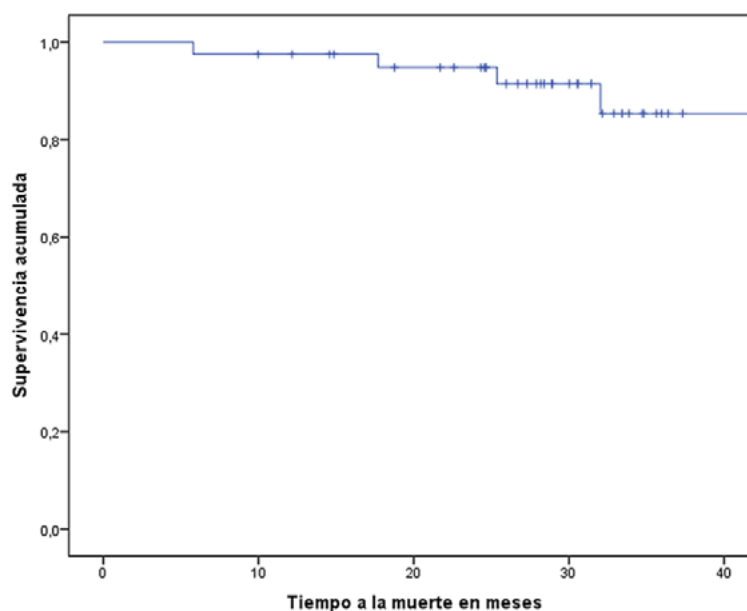


Figura 2. Supervivencia global (SG) en pacientes con cáncer de mama triple negativo con enfermedad residual postneoadyuvancia que recibieron capecitabina adyuvante.

4. Discusión

En Colombia no se cuenta con una caracterización clara, retrospectiva o prospectiva, de estas pacientes con enfermedad residual postneoadyuvancia que evalúe el posible efecto de la capecitabina en la SG de las personas afectadas; por lo tanto, este protocolo planteó evaluar de forma objetiva y retrospectiva las características de este grupo de pacientes y su comportamiento frente a la SLP y la SG. Se analizaron 41 pacientes, de las cuales, el 26 % presentó progresión de la enfermedad a los 36 meses y, de estas, cuatro pacientes murieron por esta causa.

Las pacientes de este estudio tenían una mediana de edad de 55 años (RIQ 44,5-65,6), similar al estudio Create X, 48 años (rango 25-74 años) [13], y de 49 años (rango 20-82 años) de las pacientes del GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01 [14]. Al comparar los resultados de este estudio con los estudios mencionados, se observa que la SG en ellos fue del 94 % a cinco años en el grupo que recibió capecitabina [13], resultado mayor al compararlo con este estudio, con una SG de 80,6 % a los tres años. En el estudio GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01 la SG de cinco años en el grupo de capecitabina fue de 86,2 % [13]; esto indica que aun así estos resultados son inferiores, por tanto, en futuros estudios prospectivos en nuestra población será necesario evaluar cuáles son las características desfavorables que están presentes. Una de esas características podría ser que en este estudio el 35,5 % eran tumores que afectaban piel o pared torácica; en la población del estudio Create X este grupo de pacientes solo era el 11,7 %, y en el estudio GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01 no se especifica esa característica. En cuanto al tamaño tumoral, el 56,1 % tenía tumores mayores a 5 cm, mientras en el Create X solo el 15,1 % tenía tumores de este tamaño. Además, cabe señalar que el factor del tamaño tumoral al debut fue el único factor pronóstico independiente relacionado con la SLE en el análisis multivariado, lo cual indica que la cohorte en este estudio representa un grupo de pacientes con características iniciales más agresivas y, por consiguiente, su pronóstico sería menos favorable a pesar del uso de capecitabina adyuvante.

En este estudio, el 54,5 % de las pacientes que presentaron progresión eran premenopáusicas. Esta variable no fue evaluada en el Create X, en el grupo del GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01 no hubo

diferencias significativas entre estos dos grupos: premenopáusicas HR 0,686 (IC del 95 %, 0,408-1,153) frente a las postmenopáusicas HR 0,867 (IC del 95 %, 0,639-1,176).

Uno de los enfoques del estudio era evaluar el impacto del RCB en cuanto al pronóstico; sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en SLP ni en SG entre los grupos RCB 1, RCB 2 y RCB 3, ya que al realizar el análisis de supervivencia por RCB se encontró que la media de supervivencia fue de 51, 50 y 46 meses para RCB 1, RCB 2 y RCB 3 respectivamente, y esto no fue estadísticamente significativo: $p=0,614$. Los estudios Create X y GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01 no evaluaron estas variables.

En el metaanálisis realizado por Ye F et al. [17], se evaluó la eficacia de la capecitabina como quimioterapia adyuvante para el CMTN en fase inicial, tratado con quimioterapia basada en taxanos/antraciclinas y encontraron un aumento significativo de la SLE con la adición de capecitabina (cociente de riesgos [HR] = 0,77, IC del 95 %: 0,66-0,90). En los ensayos que incluían de seis a ocho ciclos de adición de capecitabina, se observó una mejora significativa de la SLE. Además, en un metaanálisis de seis ensayos, se detectó un aumento significativo de la SG en el grupo de capecitabina (HR = 0,69, IC del 95 %: 0,56-0,85) [17].

En el tratamiento neoadyuvante del CMTN, las antraciclinas, como la doxorubicina y la epirubicina, se utilizan en dosis densas en combinación con ciclofosfamida. Este enfoque, conocido como quimioterapia de dosis densa, implica administrar las antraciclinas en intervalos más cortos de lo habitual, generalmente cada dos semanas en lugar de cada tres semanas. La quimioterapia en dosis densa ha demostrado mejorar las tasas de respuesta patológica completa, aumenta la SLE y la SG en comparación con la quimioterapia estándar en algunos estudios [18-22]. Sin embargo, en este estudio tan solo el 22 % de los pacientes recibieron este esquema debido a barreras en el acceso. Adicionalmente, la quimioterapia en dosis densa también puede estar asociada con un mayor riesgo de efectos secundarios como neutropenia febril, lo cual obliga a realizar soporte con factores de colonias granulocíticas para reducir este riesgo de complicaciones [18-21].

El uso de inmunoterapia, y en especial con pembrolizumab, se ha explorado en el manejo neoadyuvante en cáncer de mama triple negativo [23]. El estudio KEYNOTE-522 evaluó la seguridad y la eficacia de pembrolizumab en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de pembrolizumab como terapia adyuvante en pacientes con CMTN en estadio temprano [24-25]. El estudio incluyó 1174 pacientes sin tratamiento previo con CMTN en estadios II o III y fueron asignados aleatoriamente a recibir quimioterapia neoadyuvante con carboplatino/paclitaxel y antraciclinas con o sin pembrolizumab. Después de la cirugía, los pacientes recibieron pembrolizumab o placebo como terapia adyuvante complementaria durante un año. El estudio mostró que la adición de pembrolizumab a quimioterapia neoadyuvante aumentó la tasa total de pCR del 51 al 65 % independiente de la expresión de PD-L1 [24-25].

En el seguimiento, la adición de pembrolizumab mejoró la SLE a 36 meses (85 % con pembrolizumab versus 77 % con placebo), con una reducción del 37 % en los eventos (HR 0,63, CI del 95 % 0,48-0,82) [25]. La SLE con la adición de pembrolizumab tuvo un mayor beneficio absoluto en los pacientes que no lograron el pCR con quimioterapia neoadyuvante (NACT) que en los pacientes que lograron el pCR (94 versus 92 %), lo cual plantea la necesidad de tratamiento complementario adyuvante adicional en pacientes con enfermedad residual postneoadyuvancia en la que capecitabina puede potencialmente combinarse con pembrolizumab en este subgrupo. Sin embargo, el estudio no contempló la adición de capecitabina en estos casos y falta aún esperar resultados maduros de este estudio a largo plazo en este aspecto. En Colombia, el tratamiento con inmunoterapia (pembrolizumab) no está disponible para uso en esta indicación.

Este estudio fue de tipo observacional, con las limitaciones inherentes a este tipo de diseño. Los resultados de este estudio permitieron hacer una comparación con las publicaciones internacionales acerca de las características poblacionales y del beneficio del tratamiento con capecitabina en este grupo de pacientes. Sin embargo, se encontró que, en este grupo de pacientes, en las cuales se analizaron la SG y SLP, fueron similares a estudios internacionales. Como una de las limitaciones importantes fue el no tener un grupo control al cual no se le indicara capecitabina como quimioterapia neoadyuvante.

5. Conclusiones

Con capecitabina adyuvante en pacientes con cáncer de mama triple negativo con enfermedad residual postneoadyuvancia se observaron resultados favorables, particularmente, en aquellas pacientes postmenopáusicas y con menor tamaño tumoral previo, independiente del RCB, ya que estas presentaron mejor SLP y SG. Se necesitan estudios que comparen a las pacientes que recibieron capecitabina adyuvante con otras que no hayan recibido otro esquema.

6. Información administrativa

6.1. Archivos adicionales

Ninguno declarado por los autores.

6.2 Agradecimientos

Los autores agradecen a la FCCCV por permitir realizar la investigación y facilitar la base de datos de las pacientes con las características de inclusión.

6.3 Financiación

El estudio fue financiado con recursos propios de cada investigador.

6.4 Declaraciones

El protocolo de este estudio fue aprobado por el Comité institucional de Ética de la Investigación en seres Humanos de la Universidad CES (cod Acta211Proy973) y de la FCCCV. Fue un estudio retrospectivo, sin intervención alguna en la atención de las pacientes, por lo que no se requirió de consentimiento informado. Se garantizó el anonimato y la confidencialidad de los datos de las pacientes.

6.5 Contribución de los autores

Arnon J. Oviedo-Tábor: conceptualización, validación, visualización, metodología, administración de proyecto, escritura: revisión y edición. **Elsa María Vásquez Trespacios:** conceptualización, validación, visualización, metodología, administración de proyecto, escritura: revisión y edición. **Fernanda Ximena Bravo:** conceptualización, validación, visualización, metodología, administración de proyecto, escritura: revisión y edición. **Javier Mauricio Cuello López:** conceptualización, validación, visualización, metodología, administración de proyecto, escritura: revisión y edición.

Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

7. Abreviaturas

Adres: Administradora de los Recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud

BGC: biopsia de ganglio centinela

CDIS: carcinoma ductal *in situ*

FCCCV: Fundación Colombiana de Cancerología Clínica Vida

SG: supervivencia Global

SLE: supervivencia libre de enfermedad

SLP: supervivencia libre de progresión

SNC: sistema nervioso central

RCB: residual cancer burden

CMTN: cáncer de mama triple negativo

HR: Hazard ratio

Referencias

1. Gonzalez L, Bardach A, Palacios A, Peckaitis C, Ciapponi A, Pichón-Rivière A, Augustovski F. Health-Related Quality of Life in Patients with Breast Cancer in Latin America, and the Caribbean: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist*. 2021 May;26(5): e794-e806. <https://doi.org/10.1002/onco.13709>
2. The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved - 2020. <https://gco.iarc.fr/>
3. Bianchini, G., De Angelis, C., Licata, L. et al. Treatment landscape of triple-negative breast cancer — expanded options, evolving needs. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;19, 91-113. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00565-2>
4. Lang Y, Chai Q, Tao W, Liao Y, Liu X, Wu B. Cost-effectiveness of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in advanced or metastatic triple-negative breast cancer. *Breast*. 2023 Apr;68: 173-80. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2023.02.003>
5. Tarantino P, Gandini S, Trapani D, Criscitiello C, Curigliano G. Immunotherapy addition to neoadjuvant chemotherapy for early triple negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021 Mar;159: 103223. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103223>
6. Miglietta F, Dieci MV, Griguolo G, Guarneri V. Neoadjuvant approach as a platform for treatment personalization: focus on HER2-positive and triple-negative breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2021 Jul;98: 102222. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102222>
7. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2021. JCO2003399. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03399>
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;365: 1687-717. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66544-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66544-0)
9. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomized trials. *Lancet* 2012;379: 432-44. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61625-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61625-5)
10. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384: 164-72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8)
11. Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers (Basel)*. 2021 Aug 25;13(17): 4287. <https://doi.org/10.3390/cancers13174287>
12. Szymiczek A, Lone A, Akbari MR. Molecular intrinsic versus clinical subtyping in breast cancer: A comprehensive review. *Clin Genet*. 2021 May;99(5): 613-37. <https://doi.org/10.1111/cge.13900>
13. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, Kuroi K, Im SA, Park BW, Kim SB, Yanagita Y, Ohno S, Takao S, Aogi K, Iwata H, Jeong J, Kim A, Park KH, Sasano H, Ohashi Y, Toi M. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017 Jun 1;376(22):2147-159. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal612645>
14. Lluch A, Barrios CH, Torrecillas L, Ruiz-Borrego M, Bines J, Segalla J, Guerrero-Zotano Á, García-Sáenz JA, Torres R, de la Haba J, García-Martínez E, Gómez HL, Llombart A, Bofill JS, Baena-Cañada JM, Barnadas A, Calvo L, Pérez-Michel L, Ramos M, Fernández I, Rodríguez-Lescure Á, Cárdenas J, Vinholes J, Martínez de Dueñas E, Godes MJ, Seguí MA, Antón A, López -Álvarez P, Moncayo J, Amorim G, Villar E, Reyes S, Sampaio C, Cardemil B, Escudero MJ, Bezares S, Carrasco E, Martín M; GEICAM Spanish Breast Cancer Group; CIBOMA (Iberoamerican Coalition for Research in Breast Oncology); LACOG (Latin American Cooperative Oncology Group). Phase III Trial of Adjuvant Capecitabine After Standard Neo-/Adjuvant Chemotherapy in Patients With Early Triple-Negative Breast Cancer (GEICAM/2003-T1_CIBOMA/2004-01). *J Clin Oncol*. 2020 Jan 20;38(3): 203-13. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00904>
15. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008 Apr;61(4): 344-9. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.11.008>
16. Sitio web ADRES: <https://www.adres.gov.co/consult-su-eps>
17. Ye F, Bian L, Wen J, Yu P, Li N, Xie X, Wang X. Additional capecitabine use in early-stage triple negative breast cancer patients receiving standard chemotherapy: a new era? A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer*. 2022 Mar 12;22(1): 261. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09326-5>
18. Wang X, Wang J, He Y, Li J, Wang T, Ouyang T, et al. Observation Effectiveness of Dose-Dense Neoadjuvant Anthracycline Sequential Weekly Paclitaxel for Triple-Negative Breast Cancer Patients. *Breast Cancer Clin*. 2023 Jun;23(4): 423-30. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2023.02.009>

19. Schneeweiss A, Möbus V, Tesch H, Hanusch C, Denkert C, Lübbe K, Huober J, Klare P, Kümmel S, Untch M, Kast K, Jackisch C, Thomalla J, Ingold-Heppner B, Blohmer JU, Rezai M, Frank M, Engels K, Rhiem K, Fasching PA, Nekljudova V, von Minckwitz G, Loibl S. Intense dose-dense epirubicin, paclitaxel, cyclophosphamide versus weekly paclitaxel, liposomal doxorubicin (plus carboplatin in triple-negative breast cancer) for neoadjuvant treatment of high-risk early breast cancer (GeparOcto-GBG 84): A randomized phase III trial. *Eur J Cancer*. 2019 Jan;106: 181-92. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.10.015>
20. Schneeweiss A, Michel LL, Möbus V, Tesch H, Klare P, Hahnen E, Denkert C, Kast K, Pohl-Rescigno E, Hanusch C, Link T, Untch M, Jackisch C, Blohmer JU, Fasching PA, Solbach C, Schmutzler RK, Huober J, Rhiem K, Nekljudova V, Lübbe K, Loibl S; GBG and AGO-B. Survival analysis of the randomized phase III GeparOcto trial comparing neoadjuvant chemotherapy of intense dose-dense epirubicin, paclitaxel, cyclophosphamide versus weekly paclitaxel, liposomal doxorubicin (plus carboplatin in triple-negative breast cancer) for patients with high-risk early breast cancer. *Eur J Cancer*. 2022 Jan;160: 100-11. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.10.011>
21. Petrelli F, Tomasello G, Parati MC, Ghidini A, Ghidini M, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Reduzzi R, Gambini D, Zaniboni A, Faustinelli G, Garrone O. Different Chemotherapy Regimens and Pathologic Complete Response in Triple-Negative Breast Cancer: An Updated Network Meta-Analysis of Phase 3 Trials. *Medicine (Kaunas)*. 2024 Feb 19;60(2): 341.
22. Lin YY, Gao HF, Yang meta-analysis. *Breast*. 2022 Dec;66: 126-35. <https://doi.org/10.3390/medicina60020341>
23. Rizzo A, Cusmai A, Acquafredda S, Giovannelli F, Rinaldi L, Misino A, Palmiotti G. KEYNOTE-522, IMpassion031 and GeparNEW: changing the paradigm of neoadjuvant immune checkpoint inhibitors in early triple-negative breast cancer. *Future Oncol*. 2022 Jun;18(18): 2301-9. <https://doi.org/10.2217/fon-2021-1647>
24. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, Denkert C, Park YH, Hui R, Harbeck N, Takahashi M, Foukakis T, Fasching PA, Cardoso F, Untch M, Jia L, Karantza V, Zhao J, Aktan G, Dent R, O'Shaughnessy J; KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 27;382(9): 810-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910549>
25. Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, Denkert C, Park YH, Hui R, Harbeck N, Takahashi M, Untch M, Fasching PA, Cardoso F, Andersen J, Patt D, Danso M, Ferreira M, Mouret-Reynier MA, Im SA, Ahn JH, Gion M, Baron-Hay S, Boileau JF, Ding Y, Tryfonidis K, Aktan G, Karantza V, O'Shaughnessy J; KEYNOTE-522 Investigators. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Feb 10;386(6): 556-67. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112651>