



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
TESIS DE POSGRADO

CARBOPLATINO ASOCIADO A QUIMIOTERAPIA SECUENCIAL
NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO
HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN

PRESENTADA POR
MANUEL HUMBERTO LEIVA GÁLVEZ

ASESOR
MGTR. VICENTE BENITES ZAPATA

TESIS
PARA OPTAR AL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO EN
INVESTIGACIÓN CLÍNICA

LIMA – PERÚ
2018



Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**CARBOPLATINO ASOCIADO A QUIMIOTERAPIA SECUENCIAL
NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO
HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN**

TESIS

PARA OPTAR

EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

**PRESENTADA POR
MANUEL HUMBERTO LEIVA GÁLVEZ**

**ASESOR
MGTR. VICENTE BENITES ZAPATA**

**LIMA, PERÚ
2018**

JURADO

Presidente: Paul Rubén Alfaro Fernández, doctor en Medicina

Miembro: Humberto Ricardo Poma Torres, doctor en Medicina

Miembro: Paola Catherine Montenegro Beltrán, magíster en Gerencia de Servicios de Salud

A mi familia, por su apoyo y ser el pilar en mi vida,
a mi esposa Consuelo, por su paciencia, amor y compañía y
a mi hijo Gael, por inspirarme a mirar el futuro

AGRADECIMIENTOS

A los oncólogos de Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, por su colaboración en la discusión de los resultados del estudio.

A Vicente Zapata Benites, mgtr. en Salud Pública y a los médicos oncólogos Manuel Jesús Philco Salas y Erika Jessica Marcial Carranza, por su colaboración en el análisis de los datos de este estudio.

A mis pacientes y sus familias, quienes me inspiran a buscar las respuestas a sus dolencias.

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Jurado	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimientos	iv
Índice	v
Resumen	vi
Abstract	vii
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO	3
1.1 Antecedentes	3
1.2 Bases teóricas	7
1.3 Definición de términos básicos	15
CAPÍTULO II: HIPÓTESIS Y VARIABLES	17
2.1 Formulación de la hipótesis	17
2.2 Variables y su operacionalización	18
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	19
3.1 Tipos y diseño	19
3.2 Diseño muestral	19
3.3 Procedimiento de recolección de datos	20
3.4 Procesamiento y análisis de datos	21
3.5 Aspectos éticos	21
CAPÍTULO IV: RESULTADOS	22
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN	29
CONCLUSIONES	61

RECOMENDACIONES 63

FUENTES DE INFORMACIÓN 64

ANEXOS

1. Instrumento de recolección de datos.
2. Estadística complementaria

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la respuesta patológica (RP) con quimioterapia neoadyuvante (QTN) secuencial y QTN secuencial con carboplatino (Cbp) en cáncer de mama triple negativo (CMTN), del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren (HNASS) en 2014-2015

Metodología: Estudio no experimental, analítico, longitudinal, de cohorte retrospectivo. Se estudiaron a mujeres con CMTN que tuvieron QTN en el HNASS durante 2014 y 2015.

Resultados: Evaluamos 39 pacientes, 16 con QTN clásica y 13 con QTN asociada a Cbp. Edad media de 50.68 años, tamaño tumoral de 41mm, histología ductal infiltrante G2, predominio de EC IIB y IIIA, con diferencia significativa en Ki67. Respuesta patológica completa de 15%, mejores respuestas (G4-G5) 46%, sin diferencia significativa en RP global, mejor respuesta clínica ganglionar axilar en el grupo de carboplatino ($p=0.008$). Eventos adversos hematológicos sin diferencia significativa, suspensiones temporales y mayor uso secundario de factor estimulante de colonias (FEC) en QTN clásica. Tendencia a cirugía conservadora en QTN con Cbp, sin diferencias en RPC tras QTN con Cbp, mejor la respuesta ganglionar, mejor perfil de seguridad con FEC profiláctico.

Conclusiones: En el HNASS, las pacientes con CMTN en enfermedad localmente avanzada, no muestran diferencias en RPC con QTN con Cbp, mejora la respuesta ganglionar, tienen mayor tendencia a cirugía conservadora y mejor perfil de seguridad con FEC profiláctico. Se deben de realizar ensayos clínicos de fase III multicéntricos e interinstitucionales, con esquemas de exposición temprana a platinos, o sin antraciclinas y soporte de FEC.

Palabras clave: Cáncer de mama triple negativo, quimioterapia neoadyuvante, carboplatino, respuesta patológica

ABSTRACT

INTRODUCCIÓN

De acuerdo a Globocan 2012, el cáncer de mama (CM) es la segunda neoplasia maligna más común en el mundo y con mayor frecuencia entre mujeres (25%). En Perú, el promedio anual de casos notificados ha sido de 1890 entre los años 2006 y 2011 y representa la tercera causa de muerte por cáncer. En Lima, representa el segundo lugar con 10.1%; en el Callao, 10.1%; Arequipa, 9.8%; Trujillo, 11.1%; Tumbes, 13.2% y Piura, 11.5%. EsSalud registra una incidencia de 55.9 por 100 000 mujeres en 2011, es la segunda neoplasia más frecuente (17,8%) y para 2012, se han registrado 201 muertes por esta causa (1–3).

El cáncer de mama triple negativo (CMTN), por definición, se refiere a las neoplasias primarias del tejido mamario que tiene ausencia de expresión de receptores hormonales (RH) y HER2. La historia natural del CMTN es diferente al de otros subtipos de neoplasias mamarias, ya que en los últimos años se describen diferentes tipos de evolución lenta y menos agresiva, hasta neoplasias más agresivas de alto grado y con mal pronóstico. Algunos subtipos de CMTN tienen periodos cortos hasta la recaída, con sobrevida menor a los cuatro años, además de metástasis viscerales con mayor frecuencia (4–7).

El CMTN representa el 21% de todas las neoplasias de mama en la población afroamericana y el 15%, en población anglosajona. En América del Sur, representa entre 21% a 23%, y en el Perú es de aproximadamente entre el 20.6% a 21.3% del total de los cánceres de mama (4,8–11).

En las pacientes con estadio clínico (EC) III, según la American Joint Committee on Cancer (AJCC), el riesgo de recaída es de 85%, y con la posibilidad de muerte de 79% antes de los diez años, mientras que con tratamiento multimodal (quimioterapia, cirugía y radioterapia), el riesgo de mortalidad puede disminuir hasta llegar a 55%. Cabe resaltar que al momento no existen modelos para determinar el riesgo en tumores pequeños o etapas precoces, pero algunos estudios pequeños han reportado riesgo de recurrencia a los cinco años del 19%, con riesgo de mortalidad de 8% a los diez años (12,13).

Pese al comportamiento agresivo de los CMTN, se ha descrito que cuando se obtiene respuesta patológica completa (RPC), luego de la quimioterapia neoadyuvante (QTN), el pronóstico mejora, por lo cual respuesta patológica podría ser un buen predictor de sobrevida global (SG) (14).

Las guías internacionales para el tratamiento del CM, recomiendan el uso de quimioterapia (QT) secuencial neoadyuvante basada en antraciclinas y taxanos para los pacientes con CM HER2 negativo. La National Comprehensive Cancer Network (NCCN), no reconoce al CMTN como una enfermedad específica, por lo que recomienda el tratamiento en forma general con el grupo de HER2 negativo y con receptores hormonales positivos. Por otra parte, la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO por sus siglas en inglés) y la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO por sus siglas en inglés) no tienen recomendaciones específicas para este grupo, tanto con el diagnóstico, manejo y tratamiento de esta enfermedad, la cual es frecuente en la población latina y afroamericana (4,6,8,14).

La respuesta patológica ha sido evaluada en diferentes estudios de terapia secuencial basada en antraciclinas y taxanos. Estos estudios han reportado respuestas variables en cuanto a los diferentes subtipos moleculares del CM y con diferentes esquemas de QT. En general, la RPC varía de entre 6.4% al 51% para todos los subtipos y de entre 30% a 35% en el CMTN (15).

En la actualidad, existen diversos estudios que describen el rol de los agentes platinados en el tratamiento neoadyuvante del CMTN, en donde indican el impacto positivo en la respuesta tumoral y en la SG, los cuales indican que el agregar platino al tratamiento convencional, mejora la respuesta patológica e impacta en el tiempo libre de enfermedad (TLE); sin embargo, aún no se ha demostrado con solidez el impacto en la SG. Estos estudios han utilizado terapia secuencial anteponiendo taxano asociado a platino previo al uso de antraciclinas, antraciclinas en terapia secuencial con platino o han usado terapia con taxano y sales de platino como único tratamiento. Debido a la diversidad de esquemas propuestos, la QTN en el CMTN aún es tema de estudio y discusión (16–19).

CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO

1.1 Antecedentes

Torrisi et al., en 2007, realizaron un estudio prospectivo en donde incluyeron pacientes con CMTN localmente avanzado EC II y III, quienes evaluaron la respuesta patológica (RP) y la SLE luego de QT secuencial neoadyuvante con esquema ECF (epirrubicina, cisplatino y fluorouracilo) por cuatro ciclos seguida de paclitaxel semanal por nueve aplicaciones. Estudiaron 30 pacientes, 86% obtuvieron respuesta objetiva (RO) y 40% con RPC. Obtuvieron 80% de RC en ganglios axilares y en 26 (86.95%) pacientes fue posible la cirugía conservadora. La SLE a los dos años fue de 87.5%. Concluyeron que la QT con esquema de tripleta que contenga cisplatino seguida de paclitaxel induce una alta tasa de RPC en población con CMTN y recomiendan que deba ser investigado en ensayos clínicos (19).

En 2008, Liedke et al. elaboraron un estudio observacional de la base de datos de 19 años del M.D Anderson Cancer Center (MDACC) con 1118 pacientes con CM que recibieron QTN, con el objetivo de analizar los parámetros de RP, recurrencia y supervivencia. Fueron 255 pacientes con CMTN y las demás eran cáncer de mama no triple negativo (CMNTN), todas recibieron QTN con esquemas basados en antraciclinas y taxanos. Aquellas con CMTN tuvieron tasas de RPC mayor (22% versus 11%), con supervivencia similar a los tres años en ambos grupos y la SG fue menor en aquellas con enfermedad residual luego de la QTN. Concluyeron que aquellas pacientes con CMTN que lograban mejores tasas de RPC tenían mejor SG y que aquellas con enfermedad residual en CMTN tenían peor supervivencia que aquellas con CMNTN en los tres primeros años (12).

Sirohi et al., en 2008, efectuaron un estudio retrospectivo sobre QT basada en platino. Evaluaron a 541 pacientes que recibieron terapia neoadyuvante, con el fin de evaluar la tasa de respuesta y sus resultados en pacientes con CMTN y aquellas con CMNTN. Obtuvieron tasas de respuesta mayores en pacientes con CMTN (88% vs 51%, $p=0.005$), sin diferencia en aquellas que recibían neoadyuvancia o adyuvancia (41% frente a 31%) y supervivencia similar entre ambos grupos.

Concluyeron que la QT basada en platino aumenta la tasa de respuesta objetiva en el CMTN, sin impactar en la SG y que se requieren estudios prospectivos randomizados para corroborar estos datos (20).

En 2009, Sikov et al. ensayaron un estudio randomizado de fase II que evaluó la eficacia y seguridad de carboplatino y paclitaxel semanal por cuatro cursos en pacientes con CMTN y HER2 positivo (en quienes se asoció trastuzumab a la QT) con enfermedad localmente avanzada. Las pacientes con CMTN lograron RPC de 67% frente a 12% en aquellas con receptor hormonal positivo ($p=0.02$), con mayor TLE que en aquellas que no lograron RPC (86% versus 75%). Concluyeron que las pacientes con CM de alto riesgo (HER2 y el triple negativo) pueden obtener mejores tasas de RPC sin uso de antraciclinas en la neoadyuvancia, además de indicar que las respuestas en SG y TLE pueden haber sido influenciadas por el tratamiento adyuvante que recibieron (21).

Silver et al., en 2010 se desarrollaron un ensayo clínico de fase II en pacientes con CMTN que recibieron QTN en base a sales de platino y se evaluaron la presencia de biomarcadores predictores de respuesta. Estudiaron 28 pacientes con estadio clínico II y III a quienes se les indicó cisplatino neoadyuvante a 75 mg/m² cada 21 días por cuatro ciclos. El 22% obtuvo RPC, 14 pacientes obtuvieron buena respuesta patológica (sistema Miller-Payne de 3, 4 o 5), diez pacientes con respuesta menor (sistema Miller-Payne 1, 2) y cuatro progresaron. Describen factores que influyen en la respuesta al platino, pacientes jóvenes ($p=0.001$), baja expresión de mRNA (messenger ribonucleic acid) BRCA1 (breast cáncer 1 gene) ($p=0.03$), metilación del promotor de BRCA1 ($p=0,04$). Concluyeron que cisplatino como agente único induce mejor respuesta en algunos subgrupos de pacientes con CMTN (22).

S. Chen et al., en el año 2010, realizaron un ensayo clínico en fase II en pacientes con CMTN y HER2 positivo, con enfermedad localmente avanzada que recibieron QTN en base a carboplatino y paclitaxel semanal, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del esquema de combinación. Se estudiaron a 107 pacientes, 85.2% en estadio clínico III. Los resultados indican 19.4% de RPC, 40% de neutropenia grado 3-4, y una mujer con neutropenia febril. Las pacientes con CMTN

y HER2 (con trastuzumab) fueron quienes tuvieron tasas más altas de RPC. Se concluyó que el esquema de QTN sin antraciclinas es un régimen aceptable como alternativa de tratamiento (23).

En 2010, Byrski T et al., llevaron a cabo un estudio observacional de cohorte prospectiva con el fin de evaluar la respuesta con diferentes esquemas de QT en pacientes con CM y mutación de BRCA1. Se analizaron a 102 pacientes, 24% con respuesta patológica completa y 83% de ellas habían sido expuestas a esquema con cisplatino. Se concluye que las tasas más bajas de respuesta en la población con CM y mutación BRCA1, fue en aquellas que recibieron esquemas que no contenían platino, y que la tasa de respuesta más alta se obtuvo en pacientes con cisplatino, con una tasa intermedia con esquemas de mayor intensidad, e indican que hay un beneficio relativo en esquemas basado en antraciclinas, pero estos datos requieren confirmación en estudios de seguimiento (24).

En 2012, E. Alba et al., ejecutaron un ensayo clínico randomizado de fase II en pacientes con CM de tipo basal (CMB) localmente avanzado que recibieron QTN, con el objetivo de evaluar la adición de carboplatino al esquema de agente alquilante con antraciclina y taxano para mejorar la eficacia. Se enrolaron a 94 pacientes con CMB y fueron randomizados a recibir epirrubicina con ciclofosfamida cada 21 días por cuatro ciclos seguidos de docetaxel o docetaxel con carboplatino cada 21 días por cuatro ciclos. Evaluaron la RPC según criterios del sistema de Miller-Payne. Se obtuvo 35% de RPC en la mama frente a 30% en el brazo sin y con carboplatino respectivamente. Concluyeron que en el CMB no hay mayor diferencia con el uso de carboplatino, ello indica la importancia de la terapia secuencial, pero no destaca la importancia de agregar platino a la segunda parte secuencial neoadyuvante (25).

Roy V. et. al., en 2013 desarrollaron un ensayo clínico de fase II multicéntrico en pacientes con CM localmente avanzado EC II y III, evaluaron la eficacia y seguridad del esquema de docetaxel y carboplatino (dosis densa) cada dos semanas por cuatro ciclos asociado a factor estimulante de colonias en 57 pacientes. En el análisis de subgrupos del CMTN, los resultados indican que 44% de pacientes obtuvieron RPC, y la trombocitopenia fue el único evento grado 4 en 5% de

pacientes y grado 3 en 19%. Se concluye que la opción del esquema de docetaxel y carboplatino neoadyuvante es una terapia aceptable en pacientes en quien no se pueda utilizar antraciclinas, y particularmente las pacientes con CMTN obtienen mejor porcentaje de RPC. Un punto para destacar de este estudio es que las dosis densas pueden lograr mejor RPC, pero a costa de mayores eventos adversos hematológicos (26).

En el año 2014, Von Minckwitz et al., realizaron un ensayo clínico de fase II (GeparSixto), en donde el objetivo primario fue evaluar la RP tras QTN en pacientes con CMTN y HER2. Recibieron paclitaxel con doxorubicina liposomal asociado a trastuzumab y lapatinib en HER2 y con bevacizumab en aquellas con CMTN, en ambos se adicionó carboplatino. Se obtuvo diferencias estadísticamente significativas en RPC de 53.2% versus 36.9% en el total de los grupos y de 43.7% vs 36% en aquellas CMTN con y sin carboplatino respectivamente. Los eventos adversos grados 3 y 4 fueron principalmente hematológicos y se asoció con discontinuación de la terapia, pero estos eventos disminuyeron cuando se realizó los ajustes de la dosis de carboplatino. Concluyeron que los esquemas que contienen antraciclinas, taxanos y carboplatino incrementa en forma importante la RPC, especialmente en pacientes con CMTN y no así en los HER2 (27).

En 2014, W. Sikov et al. desarrollaron un estudio randomizado fase II de etiqueta abierta (Alliance) en pacientes con CMTN EC II y III, con el objetivo de evaluar la RP con la adición de carboplatino y/o bevacizumab a la QTN. Se evaluaron cuatro brazos de tratamiento, 1) paclitaxel solo, 2) paclitaxel con bevacizumab, 3) paclitaxel con carboplatino y 4) paclitaxel con carboplatino más bevacizumab, luego dosis densa de doxorubicina y ciclofosfamida. Indican que la adición de carboplatino o bevacizumab aumenta de manera significativa la RPC de 60% y 59%, mientras que carboplatino aumentó significativamente la RPC en mama y axila. Hubo neutropenia y trombocitopenia grado 3 en el brazo de carboplatino que obligó a cambio de dosis o suspensión del tratamiento. Concluyeron que TLE y SG no ha sido evaluado aun y consideran futuros estudios de QTN en CMTN podrían considerar el uso de carboplatino sin bevacizumab (28).

En el metanálisis publicado por F. Petrelli et al., en el año 2014, han evaluado 22 diferentes estudios observacionales y seis estudios de fase II disponibles, en pacientes con CMTN con esquemas de QTN y uso de platinos. Este estudio describe a 1598 pacientes con CMTN que con el uso de esquema basado en platino han obtenido RPC hasta de 45% y si se considera el agregar taxanos se logra hasta 48.8%, pero en el análisis de aquellas pacientes con CMTN que reciben esquemas sin platinos, indican que no existen diferencias contundentes para concluir que es un esquema óptimo y resaltan la importancia de la terapia secuencial con platinos y en especial en aquellas con mutaciones de la línea germinal BRCA-1 (29).

En Perú, no se han identificado estudios de calidad adecuada con el grupo de pacientes e intervención del estudio que aporten información adicional a la expuesta.

1.2 Bases teóricas

Cáncer de mama

El CM es una proliferación maligna de las células epiteliales que revisten los conductos o lobulillos del tejido mamario. Es una enfermedad clonal donde una célula individual, producto de una serie de mutaciones somáticas o de línea germinal, adquiere la capacidad de dividirse sin control. El tumor resultante inicia un compromiso local e invasión de tejidos de la mama, con posibilidad de presentar invasión a estructuras fuera de ella y metástasis a distancia. Es una enfermedad heterogénea con diversas alteraciones moleculares, composición celular y resultados clínicos. Esta patología se presenta predominantemente en mujeres, pero los hombres también pueden padecerla (30).

De acuerdo con Globocan 2012, el CM es la segunda neoplasia maligna más común en el mundo y la más frecuente entre mujeres. En el Perú representa la tercera causa de cáncer (10.3%) de acuerdo con los resultados de registro de cáncer. EsSalud registra que, del grupo de mujeres aseguradas atendidas con diagnóstico de cáncer, el 17.8% (14 522) es debido a tumor maligno de mama. Además, en el 2012, se registró un total de 201 defunciones por neoplasia maligna

de mama en la red de EsSalud, ocupando el sexto lugar de muerte por cáncer. En nuestra revisión de la bibliografía no hemos encontrado al momento datos de EsSalud que registre la incidencia del CMTN (1–3).

En cuanto al CMTN, se describe una importante relación con la ascendencia racial. Es así como, este tipo de neoplasia representa casi el 21% de todos los tipos de cáncer de mama en la población afroamericana, mucho mayor a la reportada en raza blanca (4).

En la población latinoamericana, se ha descrito que el CMTN presenta una frecuencia de casi el doble de población que la de raza blanca; es así que en el Perú se ha descrito una frecuencia absoluta de 21.3% de todos los cánceres de mama, en Venezuela hasta en 24.6%; 23.1% en México y 27% en Brasil. En los estudios poblacionales, se encontró además, una mayor incidencia en pacientes jóvenes y en grupos socioeconómicos bajos (9, 27,28).

En el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, durante el año 2012, se diagnosticaron 122 nuevos casos de cáncer de mama y 19 (23.2%) de ellos fueron triple negativo (31).

La clasificación molecular es un buen método pronóstico y predictivo. Los cinco subtipos según el consenso de St. Gallen International del 2011 en cáncer de mama según la presencia de RE, RP, HER2 y Ki67, son (32):

Luminal A: RE y RP positivos, KI67 menor del 14%, HER2 negativo. Luminal B: RE positivo y/o RP positivo, KI67 mayor del 14%, HER2 negativo. Luminal HER2: RE positivo y/o RP positivo, cualquier KI67, HER2 positivo. Triple negativo: RE negativo, RP negativo, HER2 negativo. HER2 positivo: RE negativo, RP negativo, HER2 positivo.

Cáncer de mama triple negativo

El CMTN es por definición un tumor de la mama que se caracteriza por no expresar RE, RP ni HER2. Este tipo de cáncer de mama tiene conducta biológica diferente a otro tipo de neoplasias de la mama, suele ser más agresiva, con un curso clínico

más agresivo, recurrencias tempranas, aumento en el riesgo de muerte y con mayor tendencia presentar metástasis a distancia comparado con otros subtipos, predominando las metástasis viscerales en pulmón, hígado y sistema nervioso central (7).

En cuanto al perfil genético del CMTN, se indican diferentes perfiles para este tipo de neoplasia. Es así como luego de la identificación del subtipo basal del cáncer de mama, se identificó que no una es clasificación práctica desde el punto de vista clínico, debido a la heterogeneidad para poder realizar un tratamiento dirigido, y es por ello por lo que al momento estos modelos son solo utilizados en investigación y deberían ser valorados para que puedan ser útiles para el tratamiento en un futuro cercano (33).

El fenotipo de CMTN constituye un grupo heterogéneo de enfermedades con diferente conducta biológica entre ellos, pero desde el punto de vista histológico tiene un distinto comportamiento clínico y respuesta al tratamiento convencional. Es por ello que se han clasificado como algunas de pobre pronóstico como son: el carcinoma ductal invasivo de alto grado, carcinoma lobulillar de alto grado, carcinoma metaplásico de alto grado, carcinoma mioepitelial, carcinoma neuroendocrino de alto grado con células en avena; y otros de buen pronóstico como son: carcinoma apocrino de bajo grado, el carcinoma medular, carcinoma secretor mamario, carcinoma adenoideo quístico y carcinoma metaplásico de bajo grado semejante al adenoescamoso y fibromatoso (5).

Es así como, el CMTN tiene diferentes características en relación con otros subtipos de CM. En cuanto a demografía, tiene incidencia más alta en mujeres afroamericanas e hispanas que en caucásicas, tienen riesgo incrementado las mujeres premenopáusicas y aquellas que tienen mayor consumo de alcohol, no se tiene identificado factores de protección (como por ejemplo en pacientes con cáncer del tipo luminal que un factor de protección es la lactancia y paridad), poseen mutaciones del gen BRCA1 y molecularmente es un grupo más heterogéneo, tiene mejor respuesta al tratamiento con QT agresiva y tiene un pronóstico desfavorable cuando no alcanzan RPC tras QTN (34).

Tratamiento

El tratamiento del CM se basa en cirugía, quimioterapia, hormonoterapia, terapia biológica dirigida, radioterapia y la combinación de ellos, en uso concomitante o secuencial (35).

La quimioterapia neoadyuvante es el tratamiento sistémico que se administra previo al tratamiento quirúrgico, y está indicada en pacientes con estadio clínico IIIA, IIIB, IIIC y aquellas en estadio II con tumores voluminosos y en el que se desee realizar cirugía conservadora. Si el tumor no se reduce en tamaño con el primer grupo de medicamentos, será necesario administrar otra secuencia de tratamiento, lo que determinará de forma rápida la quimiosensibilidad a nuevos fármacos y/o estrategias sin necesidad de tener que esperar años, como ocurre en el escenario de la adyuvancia. Por otro lado, la tasa de progresión durante el tratamiento es menos del 5% (32,35,36).

Para la selección de tratamiento y el pronóstico de la enfermedad se usa la expresión de los receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP) y receptor HER2, edad, las variables clínicas y patológicas como los ganglios linfáticos comprometidos, estadio del tumor, tipo histológico y grado tumoral (37,38).

Existen diversas combinaciones de QTN en CM, según las recomendaciones de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Si bien no se reconoce al CMTN como una entidad independiente, se recomiendan los siguientes esquemas para el CM con HER2 negativo: 1) dosis densas de AC (doxorrubicina y ciclofosfamida) seguido de paclitaxel cada dos semanas, 2) dosis densa de AC seguida de paclitaxel semanal, 3) TC (docetaxel y ciclofosfamida), 4) dosis densa de AC, 5) FAC (fluorouracilo, doxorrubicina y ciclofosfamida), 6) FEC (ciclofosfamida, epirrubicina y ciclofosfamida), 7) CMF (ciclofosfamida, metotrexate y fluorouracilo), 8) AC seguido de paclitaxel cada tres semanas, 9) AC seguido de docetaxel cada tres semanas, 10) AC seguido de paclitaxel semanal, 11) EC, 12) FEC seguido de paclitaxel semanal, 13) FAC seguido de paclitaxel semanal y 14) TAC (paclitaxel o docetaxel con doxorrubicina y ciclofosfamida) (37).

Otras instituciones tampoco diferencian al CMTN en sus recomendaciones de tratamiento (37,39,40).

En el Manual de Oncología de Brasil de 2015 (MOC Brasil 2015), hacen mención sobre el tratamiento neoadyuvante para las pacientes con CMTN. En esta mencionan sobre el tratamiento secuencial neoadyuvante basado en antraciclinas y taxano asociado a carboplatino, terapia que ha sido utilizada en nuestra institución para esta condición. Esta indicación está basada en los estudios de Alliance y Geparsixto según la descripción de este manual (27,28,41).

Respuesta patológica

La respuesta patológica luego del tratamiento neoadyuvante se clasifica según la escala de Miller & Payne, está es estratificada, toma en cuenta la proporción entre tumor viable y los cambios luego de la quimioterapia, evalúa por separado el grado de respuesta a nivel del tumor primario de la mama y de los ganglios linfáticos comprometidos (15,32,35).

El grado de respuesta patológica local se establece de acuerdo con los siguientes parámetros:

G1: mínimos cambios celulares, sin reducción significativa de la celularidad tumoral invasiva.

G2: disminución discreta de la celularidad tumoral invasiva, inferior al 30% de la masa tumoral).

G3: disminución significativa de la celularidad tumoral invasiva, entre el 30% y 90% de la masa tumoral.

G4: marcada disminución en la masa tumoral mayor del 90%, con persistencia exclusiva de focos microscópicos.

G5: ausencia de células tumorales invasivas o respuesta patológica completa.

La persistencia de neoplasia en forma de carcinoma in situ residual en ausencia de componente infiltrante se clasifica con este sistema como respuesta patológica completa y se informa como tal.

La respuesta patológica regional:

Tipo A: ganglios linfáticos negativos, sin cambios atribuibles a quimioterapia.

Tipo B: ganglios linfáticos positivos, sin cambios atribuibles a quimioterapia.

Tipo C: ganglios linfáticos positivos, con evidencia de respuesta parcial.

Tipo D: ganglios linfáticos negativos con cambios post-quimioterapia.

La valoración de la respuesta patológica siguiendo el Sistema de Miller & Payne, según el grado de respuesta a nivel local y ganglionar, será:

Respuesta patológica completa: no evidencia de tumor residual invasivo en mama y ganglios, permitiendo residual in situ y microinvasivo.

Microinvasivo (MIC): focos microscópicos de carcinoma invasivo y/o tres o menos ganglios linfáticos afectados.

Respuesta patológica parcial (RPP): carcinoma invasivo en menos del 50% del tejido mamario y ganglio examinado y/o cuatro o más ganglios afectados.

No respuesta (NR): carcinoma invasivo en más del 50% del tejido mamario y ganglionar examinado

Esta clasificación tiene puntos de discusión y controversia, pero es la que se ha venido utilizando en los diferentes estudios, por ello se tomará como referencia para el desarrollo del presente estudio.

Sales de platino

Las sales de platino tienen una amplia actividad antineoplásica y se han tornado el elemento básico para el tratamiento de los cánceres de ovario, cabeza y cuello, vejiga, esófago, pulmón, colon y mama. Los análogos de platino muestran diferencias en sus propiedades farmacológicas y el oxaliplatino muestra diferencia

en el mecanismo de acción que pudieran explicar su actividad peculiar en el cáncer colorrectal. A pesar de que el cisplatino y otros complejos de platino no forman productos intermediarios con el ion carbono a semejanza de otros fármacos alquilantes, alquilan formalmente el DNA y comparten muchos atributos farmacológicos con los alquilantes (42).

Dentro de los aspectos químicos, carboplatino y cisplatino son complejos divalentes, inorgánicos, hidrosolubles que contienen platino en su estructura. Oxaliplatino es un complejo tetravalente, no muestra resistencia cruzada con compuestos divalentes en algunos tumores en ensayos experimentales. La coordinación de platino divalente o tetravalente con diversos aductos orgánicos, disminuye sus efectos tóxicos en los riñones y estabiliza en ion metálico, en comparación con el ion platino divalente orgánico (42).

En cuanto al mecanismo de acción, cisplatino, oxaliplatino y carboplatino penetran las células por un transportador activo de cobre y en la maniobra lo degradan rápidamente. La ATP7A, ATP7B, transportadores cúpricos y la proteína 1 de resistencia a múltiples fármacos (MRP1) se encargan de expulsar activamente dichos compuestos desde las células; la expresión variable de estos transportadores puede contribuir a la resistencia clínica. En el interior de la célula, los ligandos de cloruro, ciclohexano y oxalato de los tres análogos son desplazados por moléculas de agua y así se degenera una molécula con carga positiva y fuertemente reactiva. En la reacción citotóxica primaria, la especie hidratada del fármaco reacciona con sitios nucleófilos en ADN y proteínas (42).

Carboplatino es menos reactivo que cisplatino; por ello, la mayor parte del medicamento se encuentra en el plasma en su forma original, no ligado a proteínas. Gran parte del medicamento se elimina por vía renal y su semivida en el plasma es de aproximadamente dos horas. Una pequeña porción del platino se liga irreversiblemente a las proteínas plasmáticas y desaparece con una semivida de aproximadamente cinco días. El carboplatino es tolerado relativamente bien y causa menos náusea, neurotoxicidad, ototoxicidad, y nefrotoxicidad que el cisplatino. Por otra parte, el efecto tóxico que limita la dosis es la mielosupresión, en particular la trombocitopenia. Existe mayor posibilidad de que cause reacciones

de hipersensibilidad; en individuos con una reacción leve se logra desensibilización gracias a la premedicación, dosis graduales del fármaco y un lapso más duradero de la infusión (42).

Carboplatino y cisplatino tienen similar eficacia en el cáncer de ovario y pulmón, células germinales, de cabeza y cuello y de esófago. Carboplatino constituye una alternativa eficaz en pacientes que no toleran cisplatino por insuficiencia renal, náusea, vómitos, deterioro auditivo o neuropatía, pero es necesario ajustar la dosis según la función renal. La dosis de carboplatino debe ajustarse en proporción a la depuración de creatinina, en pacientes con un valor menor de 60 ml/min se debe usar la fórmula de Calvert (dosis en mg = AUC x (GFR + 25)), en donde AUC por alcanzar (área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo) es de 5 a 7 min/mg/ml para obtener toxicidad aceptable en individuos que reciben como agente único el carboplatino. El carboplatino se administra en infusión intravenosa de al menos 15 minutos, cada 21 a 28 días y dependiendo de la recuperación de la toxicidad medular (42).

Por lo tanto, hasta la fecha, la quimioterapia sigue siendo la única posible opción terapéutica en el CMTN adyuvante o metastásico. Un análisis reciente indica que CMTN lleva una clara diferencia en el perfil molecular en comparación con los que tienen receptores hormonales positivos. La investigación de los perfiles de expresión de genes de 764 pacientes aleatorizados en el estudio E2197, en donde los autores demostraron que 269 de 371 genes asociados con la actividad quinasa, la división celular, proliferación, la reparación del ADN, antiapoptosis, y regulación de la transcripción se expresaron diferencialmente entre los subtipos. Sin embargo, para el tipo histológico detallado, se requerirá de inmunohistoquímica y datos genómicos para apoyar esta hipótesis (43).

Las divergencias de cáncer de mama tipo basal y CMTN pueden explicarse por la existencia de dos subtipos distintos dentro del fenotipo triple negativo, es decir, un tipo basal basada en un gen frente a un subtipo normal como (definido por Sorlie et al.) o un basal basado en inmunohistoquímica de marcador positivo frente a un marcador negativo subtipo múltiple (44–46).

Lo más importante, mientras que el impacto predictivo con la estratificación convencional con RE, RP y HER2 en el entorno clínico es relativamente clara, la importancia clínica de la clase molecular queda aún por determinar. El CMTN no basal, puede llevar a un pronóstico más favorable y aumento de la sensibilidad quimioterapia; sin embargo, hasta la fecha, no hay pruebas convincentes que la estratificación en clases moleculares conduce a unas mayores recomendaciones de tratamiento apropiados, pero sin embargo estos deben ser considerados en investigaciones (44,47,48).

1.3 Definición de términos básicos

Cáncer de mama triple negativo: Tumor epitelial de la mama que tiene falta de expresión de receptores de estrógeno, progesterona y HER2 (7).

Cáncer de mama localmente avanzado: Estadío Clínico: IIB: T2N1M0 o T3N0M0; III A: T0-2N2M0 o T3N1-2M0; III B: T4N0-2M0; III C: qqTN3M0 T1 ≤ 2 cm (T1mi – microinvasión ≤ 0.1 cm; T1a > 0.1 y ≤ 0.5 cm; T1b > 0.5 y ≤ 1 cm; T1c > 1 y ≤ 2 cm); T2 > 2 y ≤ 5 cm; T3 > 5 cm; T4: cualquier tamaño, con extensión directa a la pared torácica (T4a), piel (T4b) o ambos (T4c); (T4d) cáncer inflamatorio. N0: sin metástasis regional; N1: metástasis para ganglios linfáticos (GLs) axilares ipsilaterales móviles; N2a: metástasis para GLs axilares ipsilaterales fijos entre ellos o a otras estructuras; N2b: metástasis clínicamente aparente solamente en GLs de la cadena mamaria interna ipsilateral, en la ausencia de metástasis clínicamente aparente en la cadena axilar; N3a: metástasis para GLs de la cadena infraclavicular ipsilateral, con o sin comprometimiento de la cadena axilar; N3b: metástasis clínicamente aparente en la cadena mamaria interna ipsilateral, en la presencia de metástasis clínicamente positiva en la región axilar; N3c: metástasis en la cadena supraclavicular ipsilateral, con o sin comprometimiento de la cadena axilar o mamaria interna (13).

Quimioterapia secuencial neoadyuvante (previa al tratamiento quirúrgico):
AC / T: Ciclofosfamida/doxorubicina (AC) cada tres semanas por cuatro ciclos seguido de paclitaxel cada tres semanas por cuatro ciclos.

AC / TCpb: (ciclofosfamida/doxorubicina (AC) cada tres semanas por cuatro ciclos seguido de paclitaxel/carboplatino cada tres semanas por cuatro ciclos.

Carboplatino: Agente quimioterapéutico antineoplásico del grupo de las sales de platino, alquilante bifuncional parecido al cisplatino, que actúa formando enlaces cruzados covalentes irreversibles en la posición N-7 intercatenarios e intracatenarios en el DNA, ARN y otras macromoléculas, que inhiben la replicación del ADN, la transcripción de ARN y la síntesis de proteínas. Tiene actividad antineoplásica en diferentes tipos de cáncer entre los cuales está el CMTN (42).

Respuesta patológica: La respuesta histopatológica luego del tratamiento neoadyuvante. Se clasifica según la escala de Miller & Payne, esta es estratificada y toma en cuenta la proporción entre tumor viable y los cambios luego de la quimioterapia, evalúa por separado el grado de respuesta a nivel del tumor primario de la mama y de los ganglios linfáticos. Para fines de este estudio se tendrá en cuenta dos tipos de respuesta, la mejor respuesta patológica que está definida como respuesta Miller & Payne G4 y G5; y respuesta patológica completa como respuesta Miller & Payne G5 (33,34,42).

CAPÍTULO II: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

H0: No existe diferencia en la respuesta patológica entre aquellas pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia secuencial neoadyuvante con y sin carboplatino en las pacientes con cáncer de mama triple negativo localmente avanzada en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren en el período 2014 y 2015.

H1: Existe diferencia en la respuesta patológica entre aquellas pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia secuencial neoadyuvante con y sin carboplatino en las pacientes con cáncer de mama triple negativo localmente avanzada en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren en el período 2014 y 2015.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo de variable según su naturaleza	Tipo de variable según su relación	Indicador o definición operativa	Escala de medición	Categoría y valores
Quimioterapia neoadyuvante secuencial	Quimioterapia previa a la cirugía en pacientes con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado	Categoría	Independiente	Grupo A. AC / T: Ciclofosfamida/doxorubicina (AC) cada 3 semanas por 4 ciclos seguido de paclitaxel cada 3 semanas por 4 ciclos. Grupo B. AC / TCpb: (ciclofosfamida/doxorubicina (AC) cada 3 semanas por 4 ciclos seguido de paclitaxel/carboplatino cada 3 semanas por 4 ciclos.	Nominal	Recibió Tto.: A = 0 B = 1
Respuesta patológica	Tipo de respuesta luego de la quimioterapia neoadyuvante según escala de Miller y Payne	Cualitativa	Dependiente	G1 (mínimos cambios celulares, sin reducción significativa de la celularidad tumoral invasiva). G2 (disminución discreta de la celularidad tumoral invasiva, inferior al 30% de la masa tumoral). G3 (disminución significativa de la celularidad tumoral invasiva, entre el 30% y 90% de la masa tumoral). G4 (marcada disminución en la masa tumoral mayor del 90%, con persistencia exclusiva de focos microscópicos). G5 (ausencia de células tumorales invasivas o respuesta patológica completa).	Nominal	Mejor respuesta (G3, G4 y G5) =0 Peor Respuesta incompleta (G2, G1) =1
Uso de factor estimulante de colonias	Estimulante del crecimiento de granulocitos y macrófagos que se administra como profilaxis secundaria por neutropenia durante la quimioterapia.	Cualitativa	Dependiente	Uso adicional de factor estimulante de colonias profiláctico	Nominal	Uso: Sí: 1 No: 0
Eventos adversos	Eventos adversos relacionados al tratamiento de quimioterapia neoadyuvante	Cualitativa	Dependiente	Eventos adversos grado 3 y 4 (Grado según CTCAE4.0)	Nominal	Presenta: Sí: 1 No: 0

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1 Tipos y diseño

Se realizó un estudio de tipo no experimental, analítico, longitudinal y de cohorte retrospectivo.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Pacientes con CM diagnosticadas entre los años 2014 y 2015 en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren.

Población de estudio

Pacientes con CMTN diagnosticadas entre los años 2014 y 2015 en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren.

Tamaño de la población de estudio

Debido a que se cuenta con una población limitada en el tiempo del estudio, y dada la condición clínica del estudio, se tomó en cuenta a toda la población de pacientes con CMTN diagnosticadas entre los años 2014 y 2015 que cumplieron con los criterios de selección.

Se analizaron dos grupos de tratamiento con QTN en pacientes con CMTN y enfermedad localmente avanzada; un grupo recibió QTN secuencial de ciclofosfamida 600 mg/m² con doxorubicina 60 mg /m² (AC) cada tres semanas por cuatro ciclos seguido de paclitaxel 175 mg/m² cada tres semanas por cuatro ciclos; el otro grupo de estudio recibió AC cada tres semanas por cuatro ciclos seguido de paclitaxel 175 mg/m² con carboplatino a 5 AUC cada tres semanas por cuatro ciclos.

Se evaluó la respuesta patológica luego del tratamiento en los ambos grupos de estudio, además de características clínicas e histopatológicas, eventos adversos, uso de factor estimulante de colonias y tipo de tratamiento quirúrgico recibido.

Muestreo

Se ha realizado un muestreo no probabilístico y por conveniencia.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Historias clínicas de pacientes mujeres con CMTN operadas en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren.
- Historias clínicas de pacientes que recibieron alguno de los siguientes esquemas de quimioterapia secuencial neoadyuvante: 1) ciclofosfamida 900 mg/m² con doxorubicina 90 mg/m² cada 21 días por cuatro cursos seguida de paclitaxel 175 mg/m² cada 21 días por cuatro ciclos; 2) ciclofosfamida 900 mg/m² con doxorubicina 90 mg/m² cada 21 días por cuatro cursos seguida de paclitaxel 175 mg/m² con carboplatino 5 AUC cada 21 días por cuatro ciclos, entre enero de 2014 y diciembre de 2015.
- Historias clínicas de pacientes con reporte de patología o este se encuentre en el sistema de Gestión Hospitalaria del Servicio de Anatomía Patológica, el cual incluyó la clasificación del tipo de respuesta según los criterios del sistema Miller & Payne.

Criterios de exclusión

- Cáncer de mama metastásico.
- Compromiso de ambas mamas.
- Historias clínicas de pacientes en los que no se encontraron datos completos de tratamiento neoadyuvante o cirugía realizada.

4.3 Procedimiento de recolección de datos

Instrumentos de recolección de datos

Se realizó una ficha de recolección de datos con las variables del estudio.

Técnica de recolección de datos

La información se ha recolectado mediante la revisión de los registros médicos (historias clínicas físicas y electrónicas) y han sido registrados en la ficha de

recolección de datos con las variables de estudios.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Los datos fueron ingresados por doble digitación para su control de calidad.

El control estadístico es multivariado a fin de descartar asociaciones aleatorias causales entre la variable dependiente e independiente.

En el análisis estadístico univariado, se calcularon medidas de resumen y dispersión, para variables cuantitativas y frecuencias absolutas y relativas para variables cualitativas. Para el análisis bivariado se utilizó la prueba de Fisher para determinar asociación de la respuesta patológica con variables cualitativas y la prueba de U de Mann Whitney para las cuantitativas; previa valoración de normalidad. Todas las pruebas tuvieron un nivel de significancia de 0.05. Además, para determinar la fuerza de asociación se calculó el riesgo relativo (RR) con su respectivo intervalo de confianza al 95% (IC 95%). No se desarrolló un modelo de regresión debido al tamaño muestral.

El análisis de los datos fue realizado utilizando el paquete estadístico STATA versión 13.0 (Statacorp, TX, USA)

4.5 Aspectos éticos

Se obtuvo el permiso del Comité de Investigación de Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren para el desarrollo de la investigación. Así mismo se obtuvo la aprobación del proyecto por el comité de investigación de la Universidad de San Martín de Porres.

Los datos sensibles de las pacientes en estudio estuvieron protegidos durante todo el momento del estudio.

En esta investigación, no se ha puesto en riesgo la integridad de las pacientes, ya que fue un estudio de tipo no experimental y se realizó la recolección de los datos a partir de las historias clínicas.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

Durante los años 2014 y 2015 en el HNASS, se presentaron 364 nuevos casos de cáncer de mama, 59 fueron triple negativo (16.2%) y 29 de ellos recibieron QTN, quienes representan la población de estudio (ver gráfico 1 de anexos).

En la tabla 1 se describen las características de la población de estudio. De la totalidad de las pacientes estudiadas, 16 pacientes pertenecen al grupo de terapia estándar y 13 pacientes en el grupo de intervención de QTN secuencial con carboplatino asociado. La totalidad de pacientes han sido mujeres, con mediana de edad de 50.68 años (25 a 75), con mayor número de pacientes entre 41 a 64 años. Predomina en la población el DCI, con tendencia en el grado histológico 2, hacia el estadio tumoral 2 y ganglionar 1. Existe una distribución similar en ambos brazos de intervención en cuanto a las características basales y sin diferencias estadísticamente significativas (p valor mayor de 0.05).

En cuanto al índice de proliferación celular KI67 existe diferencia significativa en aquellas con nivel más alto de proliferación (mayor de 50%). La mayoría de las pacientes se encuentran con estadio III en ambos grupos de tratamiento y tendencia a mayor estadio ganglionar en el grupo de intervención con carboplatino en la QTN.

Tabla 1. Características de la población de estudio

	n=29	Media		QT sin C		QT con C		P (IC 95%)
		(rango)	n	(%)	n	(%)		
Edad (años)		50.68 (25 - 75)	16	55.17	13	44.83		>0.05
Menor de 40	5		2	(12.5)	3	(23.0)		>0.05
41 a 64	19		12	(75.0)	7	(54.0)		
65 a mas	5		2	(12.5)	3	(23.0)		
Histología								>0.05
DCI	24		13	(81)	11	(84.6)		
CLI	2		1	(6)	1	(7.7)		
Otros	3		2	(13)	1	(7.7)		
Ki67%		51.13 (10 - 90)	16	39.56	13	65.38		0.005
< de 20	4		3	(19)	1	(7.7)		0.005
20 a 50	12		10	(62)	2	(15.3)		0.005
> de 50	13		3	(19)	10	(77)		0.005
Grado								>0.05
G1	1		0	(0)	1	(7.7)		
G2	21		11	(69)	1	(7.7)		
G3	5		3	(18.5)	2	(15.3)		
G4	2		2	(12.5)	0	(0)		
Estadio T		4.1 cm	16	4.0cm (2-7)	13	4.2cm (2-8)		>0.05
T1	1		1	(6)	0	(0)		
T2	14		8	(50)	6	(46.2)		
T3	11		6	(38)	5	(38.5)		
T4	3		1	(6)	2	(15.3)		
Estadio N								>0.05
N0	3		2	(12.5)	1	(7.7)		
N1	19		12	(75.5)	7	(54)		
N2	4		1	(6)	3	(23)		
N3	3		1	(6)	2	(15.3)		
EC								>0.05
IIB	11		7	(44)	4	(31)		
IIIA	11		7	(44)	4	(31)		
IIIB	4		1	(6)	3	(23)		
IIIC	3		1	(6)	2	(15)		

Qt: Quimioterapia, C: Carboplatino, n: numero, T: tumoral, N: ganglionar, EC: estadio clínico.

La tabla 2 muestra la RP luego de la QTN. La mayoría tuvo respuesta tumoral T0 y T1, respuesta ganglionar N0 y N1. Existe diferencia estadísticamente significativa en respuesta ganglionar en el grupo con carboplatino ($p=0.008$). Distribución uniforme en la respuesta según los grados de Miller & Payne, una paciente tuvo progresión de enfermedad durante el tratamiento neoadyuvante en el grupo sin carboplatino.

Según respuesta completa y mejor respuesta, no hubo diferencia significativa entre ambos grupos, con RR 1.05 (IC 95%: 0.47-2.36) para mejores respuestas y RR 0.69 (IC 95%: 0.2-2.33) para RPC. Se logró en los grupos sin y con carboplatino RPC de 25% y 15%, con mejores respuestas (G4-G5) de 54% y 46%, respectivamente.

Tabla 2. Respuesta patológica luego de la quimioterapia neoadyuvante

Variable	n=29	QT sin C		QT con C		P (IC 95%)
		n	(%)	n	(%)	
Respuesta T						>0.05
T0	16	7	(44)	9	(69.3)	
T1	11	8	(50)	3	(23)	
T2	1	1	(6)	0	(0)	
T3	1	0	(0)	1	(7.7)	
Respuesta N						0.008
N0	19	7	(44)	12	(62.3)	0.008
N1	10	9	(56)	1	(7.7)	0.008
Respuesta M&P						>0.05
G1	6	4	(25)	2	(15.4)	
G2	4	2	(12.5)	2	(15.4)	
G3	5	2	(12.5)	3	(23)	
G4	7	3	(19)	4	(30.8)	
G5	6	4	(25)	2	(15.4)	
PE	1	1	(6)	0	(0)	
Respuesta global						>0.05
MR	13					
G4 - G5	(45%)	7	54	6	46	RR 1.05 (0.47-2.36)
RC	6					
G5	(20%)	4	25	2	15	RR 0.69 (0.2-2.33)

Qt: Quimioterapia, C: Carboplatino, n: numero, T: tumoral, N: ganglionar, M&P: Miller & Payne, MR: Mejor respuesta, RC: Respuesta completa.

La tabla 3 muestra los eventos adversos, los más comunes han sido hematológicos, neuropatía periférica, náusea y vómito, sin diferencia estadística en ambos grupos.

Los eventos adversos severos han sido hematológicos, sin diferencias en ambos grupos de terapia, con tendencia de neutropenia febril hacia el grupo sin carboplatino.

Tabla 3. Eventos adversos durante la quimioterapia secuencial neoadyuvante

Evento	Grado	n=29	QT sin C		QT con C		P (IC 95%)
			n	(%)	n	(%)	
Neutropenia							>0.05
	No	14	8	(50)	6	(46)	
	G1	6	2	(12.5)	4	(31)	
	G2	5	4	(25)	1	(7.7)	
	G3	4	2	(12.5)	2	(15.3)	
Neutropenia febril							>0.05
	No	19	9	(56)	10	(77)	
	G3	7	5	(31.5)	2	(15.3)	
	G4	3	2	(12.5)	1	(7.7)	
Anemia							>0.05
	No	12	5	(31)	7	(54)	
	G1	8	5	(31)	3	(23)	
	G2	9	6	(38)	3	(23)	
Hepático							>0.05
	No	26	1	(88)	12	(92.3)	
			4				
	G1	2	1	(6)	1	(7.7)	
	G2	1	1	(6)	0	(0)	
Neuropatía							>0.05
	No	2	1	(6)	1	(7.7)	
	G1	17	9	(66)	8	(61.3)	
	G2	10	6	(38)	4	(31)	
Náusea y vómito							>0.05
	No	11	7	(44)	4	(30.1)	
	G1	7	3	(19)	4	(30.1)	
	G2	9	5	(31)	4	(30.1)	
	G3	2	1	(6)	1	(7.7)	

Qt: Quimioterapia, C: Carboplatino, n: numero

En la tabla 4 se indica la suspensión del tratamiento debido a eventos adversos. No hubo suspensiones definitivas de tratamiento, pero existió suspensión temporal por evento adverso con una tendencia mayor en el grupo sin carboplatino, pero sin diferencia estadísticamente significativa en comparación al grupo de intervención con carboplatino.

Tabla 4. Suspensión del tratamiento neoadyuvante debido a eventos adversos

Suspensión	n=29	QT sin C		QT con C		P (IC 95%)
		n	%	n	%	
No	19	9	47	10	53	>0.05
Temporal	10	7	70	3	30	>0.05

Qt: Quimioterapia, C: Carboplatino, n: numero

La tabla 5 muestra el uso de factor estimulante de colonias durante el tratamiento con QTN en ambos grupos. Filgastrim fue el factor estimulante de colonias de granulocitos utilizado, a dosis de 300ucg por día. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la profilaxis primaria en aquellas con carboplatino y en el momento de inicio en ambos grupos.

Tabla 5. Uso de factor estimulante de colonias durante la quimioterapia neoadyuvante

	n=29	QT sin C	QT con C	p (IC 95%)
Profilaxis primaria	5	0	5	0.011
Profilaxis secundaria	19	10	9	>0.05
Momento de Inicio				
Primera parte secuencial	7	5	2	0.012
Segunda parte secuencial	16	5	11	0.012
No uso	6	6	0	0.012

n: numero.

La tabla 6 indica el tipo de tratamiento quirúrgico realizado tras QTN. No existen diferencias significativas en el tipo de tratamiento quirúrgico recibido, tendencia a menor número de cirugías radicales en el grupo de carboplatino.

Tabla 6. Tipo de cirugía luego de la quimioterapia neoadyuvante

Variable	n=29 (%)	QT sin C		QT con C		P (IC 95%)
		n	%	n	%	
Conservadora	7 (24%)	2	12.5	5	38.5	>0.05
Radical	22 (76%)	14	87.5	8	61.5	>0.05

Qt: Quimioterapia, C: Carboplatino, n: numero.

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

La importancia de esta investigación es porque proporciona información sobre el resultado de la QTN en el CMTN con el esquema de tratamiento clásico de terapia secuencial neoadyuvante de antraciclina y taxano en asociación con carboplatino durante la segunda parte de la terapia secuencial, dado que existen datos limitados en investigación sobre el uso como comparador a la terapia clásica en una institución, en donde se utilizó una terapia recomendada en otras instituciones y basado en la evidencia disponible (41).

El cáncer de mama es la segunda neoplasia maligna más frecuente en el Perú y representa la tercera causa de muerte por cáncer en la mujer. En EsSalud, es la segunda neoplasia más frecuente en la mujer y representa la causa más común de consulta por cáncer en esta institución (1,3,10).

El cáncer de mama triple negativo por definición tiene ausencia de expresión de receptores hormonales y de HER2. Con una frecuencia relativamente mayor en la población de América del Sur que en la anglosajona, y en el Perú se estima una frecuencia del 21.3% de todos subtipos de cáncer de mama. La historia natural de esta enfermedad es variable, pero con frecuencia con un pronóstico pobre cuando se presenta en estadios avanzados (4,6,7,9).

Pese al comportamiento agresivo de la enfermedad, se ha descrito que la respuesta patológica completa luego la quimioterapia neoadyuvante, puede ser predictor para la supervivencia global (12).

Es así como, se han descrito diferentes esquemas de tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, teniendo en cuenta que, en las guías de práctica clínica actuales no hacen una recomendación específica para este subtipo de neoplasia de mama. Dentro de las indicaciones más frecuentes para esta condición, se encuentra la terapia secuencial neoadyuvante con antraciclinas y taxanos, pero con respuestas variables en todas ellas de entre 6.4% hasta 51%. Es por ello por lo que se han realizado diferentes estudios en donde han descrito el rol de los agentes platinados en el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante. Estos esquemas se han basado

en terapia secuencial, agente único o combinación, sin lograr una indicación óptima para el cuidado estándar en esta población (29).

Es así que se ha realizado el presente estudio en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren (Callao, Lima, Perú), con el fin de valorar el tipo de respuesta patológica luego de la QTN en pacientes con CMTN. El tratamiento estándar para esta población en nuestra institución es la terapia secuencial neoadyuvante basada en antraciclinas y taxanos, con el esquema de ciclofosfamida asociado a doxorrubicina por cuatro ciclos cada 21 días y seguido de paclitaxel por cuatro ciclos cada 21 días, luego de lo cual se realiza el tratamiento quirúrgico. Desde el año 2015, en el servicio de Oncología Médica del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, se adoptó la terapia secuencial neoadyuvante basada en antraciclinas y taxanos, asociando carboplatino en la segunda parte de la terapia secuencial según lo descrito en el Manual de Oncología Clínica de Brasil de 2015 (MOC Brasil 2015) (41).

Se ha realizado este estudio con el fin de comparar la respuesta patológica con estas dos propuestas en nuestra institución y poder generar nueva evidencia que apoye el rol de las sales de platino a la terapia secuencial estándar que es la recomendada según las guías de práctica clínica actual (37,41,49).

En nuestra institución se ha encontrado un total de 364 nuevos casos de cáncer de mama entre el año 2014 y 2015, de estos, 59 han sido triple negativo, que representa el 16.2%, de ellos, 29 pacientes tuvieron enfermedad localmente avanzada y recibieron tratamiento con quimioterapia neoadyuvante.

En relación con un estudio realizado en 2012, en la misma institución, se ha encontrado que hay un aumento del número total de pacientes por año. Este estudio indica que para 2012 se diagnosticaron 122 nuevos casos (todos en mujeres y solo un paciente varón) con cáncer de mama, y para entre el 2014 y 2015 se tiene un promedio de 182 nuevos casos por año, lo que indica un crecimiento en la institución de 49% en los últimos 3 años (31).

En relación con los estudios en donde indican la incidencia del CMTN, hemos identificado un total de 59 pacientes nuevas durante los dos años del estudio, el cual representa el 16.2% del total de los casos; cuando comparamos este resultado con los de otras poblaciones, vemos que tenemos un contraste parecido a los de la población anglosajona (15%), pero este resultado puede tener una subvaloración por ser el de una sola institución, ya que en el estudio observacional de la misma institución en 2012, se encontró un 23.2% de casos con CMTN, dato que se ajusta a la realidad la población latinoamericana, como lo indicado por Vallejos et al. en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (21.3%) y por Alarcón Rozas et al. en EsSalud (20.6%) (4,8–10).

La totalidad de la población de estudio han sido mujeres. No se han identificado pacientes varones durante el tiempo del estudio, dato que concuerda con todos los estudios publicados que han sido evaluados para esta investigación, en donde todas las pacientes han sido mujeres.

La edad media fue de 50.68 años (25 años a 75 años), sin diferencias significativas entre ambos grupos; en contraste con el estudio institucional más grande publicado por el MD Anderson Cancer Center, el cual nos sirve como marco de referencia para las características principales para nuestro estudio, ya que es el único que ha realizado un estudio de tipo prospectivo con la población completa, tanto TN no los no TN, en donde la media de edad fue de 48 años, pero indican existe diferencia significativa en la media de edad (50 años) de aquellas que no eran TN. Esta publicación concuerda con el hallazgo de edad de nuestra población. La mayor parte de población se encuentra en edad de rango entre 41 a 64 años, dato que en general concuerda con los hallazgos del estudio, en donde más de 50% pertenece a este grupo. Según los hallazgos reportados en Perú, la edad de media de presentación es de 48 años y con una coincidencia de presentación en pacientes adultos jóvenes menores de 65 años (10,14,34).

En cuanto a la histología, como lo reportado en estudios previos, la mayoría son del tipo ductal infiltrante, ya que al ser esta la forma histológica más frecuente, es de esperar que en el subtipo del TN se obtenga esta misma tendencia. Según lo reportado en los dos estudios más grandes de neoadyuvancia del CMTN, el subtipo

ductal infiltrante representa hasta el 86.3% de los casos, lo que concuerda con los datos hallados nuestro estudio que llego a 82.75% (14).

El reporte del grado tumoral ha sido la mayoría de los casos (72%) correspondiente al grado 2, que en contraste con los estudios en donde han reportado el grado tumoral, existe una diferencia importante, ya que en estos indican que la mayoría de los pacientes han tenido un mayor grado tumoral (G3), lo cual según la publicación, evaluaron los factores predictivos para la respuesta tumoral, se encontró que a mayor grado tumoral existe una mejor respuesta patológica en los CMTN en comparación con los que no son TN. Esta diferencia es importante en el resultado final (14,50–52).

Como se describe en el estudio de Jung et al., uno de los factores con significancia estadística importante es el del grado tumoral. Es de destacar que en este estudio se han incluido pacientes con enfermedad operable, existe la misma tendencia en el metaanálisis de siete estudios en neoadyuvancia en donde uno de los factores importantes en la respuesta patológica completa ha sido el mayor grado tumoral, y a diferencia de lo hallado en nuestro estudio, en donde vemos que la mayoría de nuestros pacientes corresponde al grado tumoral G2. Más adelante de discutirá la influencia de este factor y el impacto en la respuesta según lo hallado en nuestra investigación (15,52).

El hallazgo del grado tumoral concuerda con la descripción habitual de que este tipo de tumores tiene por definición un grado tumoral más alto en relación con otros subtipos histológicos. La distribución en ambos grupos es similar, lo que nos indica que la diferencia sustancial es en el grado en ambos grupos, ya que en general, los estudios en donde describen el grado tumoral, no tienen diferencias entre los grupos de comparación en cuanto a esta característica, ya que lo incluyen como un criterio para la distribución de grupos de estudio (4,7).

En cuanto al porcentaje de proliferación del KI67, nuestro estudio muestra diferencia significativa entre ambos grupos de comparación, se ha encontró tendencia a mayor KI67 a favor del brazo grupo que recibió carboplatino, pero esta diferencia es más importante más en aquellas con KI67 mayor a 50% a favor de

brazo de platino y con menor número de pacientes con KI entre 20% y 50%. Se eligió el corte de 20% para el Ki67 en nuestro estudio con el fin de valorar si existe o no alguna diferencia en el tipo de respuesta según el índice de proliferación. Este índice se ha tomado según lo reportado en la reunión de St Gallen 2012 y según la evaluación para los tumores luminales reportado por Bustreo et al. Es de importancia mencionar que uno de los estudios más importantes en CMTN es el ensayo clínico de fase II GeparSixto, que sí toma en cuenta el índice de proliferación en el desarrollo del mismo (27,53).

Es de notar que dentro de los estudios en donde comparan la respuesta patológica en el tratamiento neoadyuvante en todos los subtipos y en el reportado para el triple negativo, estos dos metaanálisis no describen el Ki67 dentro de la valoración para la respuesta, ya que se sabe que esta definición es mejor aplicada para los tumores del tipo luminal en donde existe una diferencia importante en el pronóstico (entre luminal A y luminal B), pero que no ha sido descrito para el triple negativo ya que no confiere un factor reproducible para definirlo como una característica que pueda ser tomada en cuenta como un factor predictivo, y que sólo un estudio de fase II ha realizado una evaluación sobre la respuesta del platino en este escenario y la posible relación que tiene con el índice de proliferación celular (15,27,29).

En nuestro estudio, hemos encontrado que el 86% de la población tiene Ki67 mayor a 20%, lo que no solo nos indica la alta proliferación tumoral de este subtipo de CM en nuestra población, y ello también define la agresividad y pobre pronóstico de este tipo de tumores en enfermedad locamente avanzada o metastásica cuando tiene poca respuesta al tratamiento con quimioterapia como se ha indicado en observaciones previas. Este hallazgo supone nueva información sobre este tipo de tipo de neoplasia, la cual, si fue evaluada en el estudio de fase II GeparSixto, en donde aquellas pacientes con un grado mayor al 20% obtuvieron mejor respuesta patológica en las que recibieron carboplatino en el esquema de QTN, pero indican que este un hallazgo importante que debería ser tomado en cuenta en estudios posteriores para valorar el valor predictivo de esta factor y la relación con el uso de carboplatino (10,27,34,52).

Entre los principales hallazgos clínicos en esta población, se encontró tamaño tumoral en promedio de 41 mm (40 mm a 42 mm) con una presentación en la mayoría de los casos de T2 y T3, lo que concuerda con las publicaciones nacionales de esta patología. De acuerdo con los hallazgos de algunos ensayos clínicos y estudios observacionales retrospectivos, en donde han incluido a estadios tumorales T2 y T3, en nuestro estudio existe una tendencia similar.

El estadio ganglionar es predominantemente en el estadio N1, lo que llama la atención, ya que, según lo reportado en otros estudios, existe una diferencia importante, y es que en estos se incluyó un número importante de estadios N0, lo que indica que se ha considerado pacientes con enfermedad localizada solo en la mama, estadio inicial más precoz, lo cual puede influir en forma directa en la respuesta patológica global. Así mismo, dentro de los hallazgos en el estadio clínico, hemos encontrado que la mayoría de las pacientes se encuentran en los estadios IIB y IIIA, lo cual es similar a los hallazgos de los diferentes estudios revisados (14,22,23,27).

Es así que, en comparación con otros estudios, podemos encontrar que se han incluido pacientes con opción quirúrgico inicial pero en quienes se pretendía una cirugía de conservación, ya que cuando evaluamos a los pacientes incluidos con estadio II, podemos encontrar un número importante con estadio IIA, lo que indica que son pacientes sin enfermedad ganglionar axilar, lo cual difiere de los hallazgos de nuestro estudio, en donde no se han encontrado pacientes con estadio IIA para tratamiento con QTN, ya que en nuestra institución estas pacientes tienen tratamiento quirúrgico inicial. Este hallazgo es importante, ya que puede haber influido en el porcentaje de pacientes con respuesta patológica completa, ya que las pacientes con un menor estadio inicial logran mejores respuestas patológicas por la menor carga tumoral inicial.

La respuesta patológica tras la quimioterapia neoadyuvante ha sido el objetivo principal de este estudio de investigación. La comparación entre los diferentes tipos de estudio publicados, tanto ensayos clínicos en fase II, observaciones, retrospectivos y prospectivos indican diferentes tipos de intervenciones, las cuales han evaluado el rol de las sales de platino en la respuesta patológica de las

pacientes con CMTN, los mismos que son de difícil contraste, ya que existen diferentes esquemas de tratamiento utilizado en todas ellas y han incluido además diferente porcentaje en cuanto al estadiaje inicial (localmente avanzado resecable e irresecable). Es por ello por lo que se realizan algunas comparaciones y aproximaciones que pueden responder a la diferencia que existe en el resultado final de cada tipo de estudio (15,29).

En esta investigación, la respuesta del estadio tumoral ha sido más del 90% de los casos, en donde se indica respuesta de T0 y T1 (tumores menores de 2cm), que acorde a la media de tamaño tumoral inicial que ha sido de 4.1cm, se ha logrado tener una respuesta clínica de al menos 50% en disminución del tamaño tumoral, sin encontrar diferencia significativa en ambos grupos de estudio. Al valorar el estado inicial global de las pacientes, observamos una diferencia importante en cuanto a la respuesta en ambos grupos, lo que nos indica que este tipo de neoplasia si tiene una respuesta adecuada a la terapia estándar, pero sin cambios en cuanto a la intervención de carboplatino en cuanto al tamaño tumoral final, pero con diferencias en el los ganglios axilares, lo que será mencionado más adelante.

Según lo reportado en diferentes ensayos clínicos, al comparar los resultados en cuanto al tamaño tumoral, vemos que en la mayoría de ellos han incluido pacientes con enfermedad operable y no operable, es por ello que la importancia de destacar que la respuesta tumoral en estos estudios han sido satisfactorios, ya que al incluir mayor número de pacientes con tamaño menor de 2 cm, existe la posibilidad de tener una mejor respuesta tumoral, y puede esto explicar la razón de mejores respuesta en estudios de un solo brazo sin grupo de comparación en donde solo mide la respuesta del grupo intervenido con platino (29).

En el estudio de fase II de Alba et al., en donde compara terapia secuencial neoadyuvante con carboplatino en la segunda parte, existe una población más homogénea en cuanto a estadio tumoral mayor al T2, lo cual coincide con lo encontrado en nuestro estudio, ya que, al valorar la respuesta patológica en ambos grupos del ensayo de Alba, podemos ver que no existe una diferencia significativa en la respuesta de ambos grupos. Este hallazgo coincide con el estudio de fase II de un solo brazo propuesto por Kim et al., en donde han incluido a una cantidad

mayor de pacientes con estadio tumoral T2 y T3 para recibir neoadyuvancia sin antraciclinas, donde indica que la respuesta clínica lograda en este grupo ha sido cerca del 50% (25,54).

Además, cuando se evalúan los principales estudios de fase II aleatorizados, podemos ver la tendencia a una mayor proporción de pacientes con estadio T1 y T2, y es en donde logran encontrar una mejor respuesta patológica y clínica tumoral, tanto en el grupo de intervención con platino como en el de control, pero con una diferencia significativa entre estos a favor de platino. Por ello, es importante destacar que el factor que describen de que a un menor tamaño tumoral existe mayor probabilidad de respuesta completa en el tumor primario, se debe tener en cuenta para proponer la terapia en enfermedad localizada cuando lo que se busca es respuesta patológica en tumor de la mama con el uso de platinos en la neoadyuvancia (27, 28,55).

Un importante hallazgo de nuestra investigación ha sido la respuesta del estadio ganglionar, en donde se ha encontrado diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo de terapia secuencial con carboplatino de 63% de respuesta frente a 37% ($p=0.008$). Se ha logrado obtener que 12 de 13 pacientes del grupo de carboplatino, obtuvo respuesta clínica completa ganglionar axilar, con una diferencia importante, hallazgo que coincide con lo encontrado en un solo ensayo clínico de fase II, ya que otros estudios no han reportado de manera aislada la respuesta ganglionar, estos solo indican la respuesta global en mama y axila (21).

Consideramos que este tipo de respuesta en axila es importante, ya que debería de ser un factor aislado a valorar en los estudios clínicos prospectivos, ya que como vemos existen diversos ensayos clínicos con diferentes intervenciones que han logrado tener adecuada respuesta clínica y patológica ganglionar, dentro de los cuales toman la respuesta axilar dentro del hallazgo de respuesta patológica de la pieza operatoria. Ello nos indica que la intervención con platino en la neoadyuvancia tendría un importante rol en cuanto a la respuesta axilar cuando se requiera este resultado en las pacientes con CMTN y estadio ganglionar alto, el cual se contrasta con lo hallado en el estudio GeparSixto, en donde en la intervención con

carboplatino se encuentra mejor respuesta a nivel axilar y con una mejor posibilidad de conservación en la cirugía axilar (27,29).

En cuanto a la respuesta patológica según la clasificación de Miller & Payne, es difícil la reproducibilidad de esta escala, pues ha tenido algunas observaciones en las últimas publicaciones de St. Gallen, poniendo en duda algunos de los resultados de este sistema de gradación. En nuestra institución se utilizamos este sistema para el informe de la respuesta patológica luego de la QTN en CM, debido a que es el más difundido entre los patólogos de nuestra institución. Es así que, para nuestra investigación se eligió esta clasificación, ya que todos los demás estudios presentados cuentan con este sistema y es más fácil poder realizar la comparación directa. Si bien es cierto, en diferentes estudios se catalogado de manera diferente la RPC, vemos que en la mayoría de ellos hemos encontrado que G5 se corresponde a ella con algunas variaciones en donde permite la presencia de insitu o foco microscópico. Es por ello que para el presente estudio se han tomado dos resultados para definir la respuesta: la de mejor respuesta que involucra a G4 y G5, así como la de RPC que corresponde a G5 (29,35).

Nuestro estudio mostró diferentes tipos de respuesta patológica, resaltando de manera importante que con ambos esquemas de tratamiento se ha obtenido las mejores respuestas con G4 y G5 de hasta 45%, sin diferencia significativa en ambos grupos de intervención y por definición los pacientes con G5, presentaron RPC de 25% para la intervención sin carboplatino y de 15% para aquellas con terapia secuencial neoadyuvante con carboplatino. Lo obtenido en este estudio no tiene una significancia estadística importante, ya que, como indica la tabla 2, el valor de "p" no es significativo para los resultados en cuanto a respuesta patológica tanto en los grados como en los grupos de tipo de respuesta.

En comparación con el estudio observacional realizado en 2012 en esta misma institución, se encontró que durante ese año se obtuvo RPC en 38.2% de la población que recibió QTN clásica, con tendencia cercana a ese porcentaje, pero se debe tomar en cuenta que esto se reportó para todos los subtipos de cáncer de mama bajo el mismo régimen de QTN con esquema secuencial de antraciclinas y taxanos. En cuanto a la referencia nacional, según lo reportado por las dos

instituciones, estas no cuentan con estadística publicada acerca de la proporción de respuesta patológica en este subtipo de CM (31).

Es de suma importancia mencionar que todos los estudios observacionales de intervención y ensayos clínicos que han explorado el rol de platino en el CMTN, tienen diferentes esquemas de tratamiento, entre los que destacan aquellas con terapia secuencial neoadyuvante con antraciclinas y taxanos, esquemas sin antraciclinas, esquemas basados en taxanos y todos ellos con la compañía de sales de platino en el esquema de tratamiento o en su defecto esquemas basados en platino o con platino en monodroga. Es por ello que la comparación entre ellos es difícil, y el metaanálisis que recoge la mayoría de estos datos, concluye que debido a la variedad de los esquemas utilizados es difícil poder indicar el esquema terapéutico ideal, ya que los datos aún son insuficientes, pero sí destaca la importancia de las sales de platino y la actividad sobre el CMTN (29).

Uno de los primeros ensayos clínicos de fase II en donde se evaluó el rol de las sales de platino en el CMTN fue el dirigido por Julka et al., quienes evalúan el rol del esquema de QTN con antraciclinas, gemcitabina y cisplatino. Evaluaron a 65 mujeres en un solo brazo de estudio y obtuvieron 24.5% de RPC. Este estudio es de importancia, pues describe como la terapia secuencial de antraciclinas y platino tiene un rol importante en la respuesta, pero es de destacar que solo miden la respuesta un solo grupo sin un control. Llama la atención que en este estudio se incluyeron también pacientes con enfermedad EC IIA y IIB en la mayoría de los casos, lo que podría no ser relevante en comparación con lo obtenido en nuestro estudio, pues en nuestra población las pacientes que recibieron QTN son aquellas con EC IIB en adelante (55).

Gemcitabina fue también evaluado por Ithimakin S. et al., quienes combinaron gemcitabina y carboplatino con QTN en CM en un ensayo clínico en fase II, con la racional de que gemcitabina es una droga activa en CM metastásico y con mejor perfil de toxicidad que la antraciclina. Este estudio incluyó pacientes con tumores localmente avanzados con T3, T4 y N2, población similar a la de nuestra investigación. En total, evaluaron a 35 pacientes, de los cuales 23 (65%) han

obtenido RPC, y en el análisis de subgrupos se ha encontrado una buena respuesta clínica en todos los casos con una RPC de siete CTMN estudiados (56).

Uno de los estudios más grandes en este grupo de pacientes, ha sido el de W.Sikov et al., en donde evaluaron a carboplatino dentro de un esquema con paclitaxel como QTN en pacientes con CM en estadios de IIA al IIIB, en subtipos agresivos. Los autores Concluyeron que en el análisis retrospectivo de subgrupos se han obtenido respuestas de hasta 67% en los CMTN. Este hallazgo fue importante ya que inspiró a que se realicen estudios en donde se propone que la QTN libre de antraciclinas puede ser una estrategia válida. Para nuestro estudio, este hallazgo es importante ya que cuando evaluamos los estadios que ingresan al estudio, se trata de pacientes con cánceres de mama tempranos y localmente avanzados, lo cual puede haber influido en el resultado de la respuesta patológica completa, tal como se ha descrito en la respuesta en el tamaño tumoral y ganglionar (21).

Chen et al., evaluaron la respuesta patológica en pacientes con diferentes tipos de CM bajo el esquema de carboplatino y paclitaxel semanal; en el subanálisis encontraron RPC de hasta 33.3% en los CMTN, por encima de aquellas con tumores con RE positivos. Este estudio incluyó pacientes con estadios III en su mayoría, lo cual podría reflejar los hallazgos de nuestra población de estudio. Es de notar que, en contraste con lo encontrado en esta publicación, nuestro estudio logra respuesta patológica óptima (G4-G5) del 45%, lo cual se concuerda con otras publicaciones en lo que respecta a respuesta parcial y completa en todos los subtipos estudiados. Como se ha indicado en otros estudios con diferentes esquemas al basado en platino, el porcentaje de RPC varía entre 30% a 39%, lo que concuerda con nuestros hallazgos en ambos grupos y como en la mayoría de los estudios presentados en esta publicación de Minckwitz (15,23).

Dentro de los estudios en donde estudiaron el papel del uso de antraciclinas y taxanos asociado platino en la segunda parte secuencial neoadyuvante, destaca el ensayo clínico fase II realizado por E. Alba et al., la cual puede ser directamente comparado con nuestro estudio, pues la propuesta de seguir con el uso de antraciclinas se refleja en este estudio. Los autores han utilizado el esquema de epirubicina/ciclofosfamida seguida por docetaxel asociado o no a carboplatino. Un

detalle importante es que se habían incluido pacientes con estadio clínico tumoral en la mayoría de T1 y T2, así como N0 y N1, lo que, a diferencia de nuestra población, los pacientes con T1 y N0 en la mayoría de los casos tiene tratamiento quirúrgico inicial en nuestra institución (25).

Estos hallazgos indican que la terapia QTN secuencial en donde se agrega platino en la segunda parte, no muestra una diferencia importante en cuanto a la RPC, ya que logró obtener 34.8% y 29.8% en el brazo sin y con carboplatino respectivamente, y si se suman las dos mejores respuestas se llega a 50%, detalle que contrasta con lo encontrado en nuestro estudio. Ello indica que si bien es cierto la terapia secuencial es una opción válida, la exposición tardía (en la segunda parte de la terapia secuencial) no cambia la respuesta final en este subtipo de CM, por ello que diferentes estrategias pueden dar mejores resultados, por lo que se debe postular estudios con estrategias diferentes a como lo propone este ensayo, ya que en comparación con los estudios donde indican platino desde el inicio de la exposición se logra un resultado diferente. Cabe destacar que estos hallazgos son en población europea, lo que puede afectar la validez externa (23,25).

Luego de la presentación de evidencia en donde la antraciclina deja dudas sobre el rol en el CMTN, se presentan otros ensayos clínicos en donde se evaluaron el rol de la terapia con platino desde el inicio del tratamiento con dosis habituales pero cada dos semanas con soporte de factor estimulante de colonias. Nuestro estudio no valora este tipo de esquemas ya que como institución se ha adoptado la terapia secuencial basada en antraciclina y taxanos a dosis cada tres semanas. El interés de este ensayo clínico fase II de un solo brazo propuesto por V. Roy et al., es que muestra en el subanálisis de los triples negativos que llegan a tener RPC de 44%.

Es de importancia mencionar que en este estudio se han incluido pacientes con enfermedad localmente avanzada con tumores primarios con una media de 5 cm, lo que nos indica que han incluido pacientes con enfermedad similar a nuestra población en donde la media de tamaño tumoral ha sido de 4.1cm, es por lo que este resultado podría resultar comparable a lo encontrado en estudios previos en donde se no se incluyeron pacientes con enfermedad más allá del EC IIIB (25,26).

Un estudio que comparó el rol de carboplatino frente a antraciclina en el CMTN, es el ensayo clínico fase II realizado por Zhang P. et al., quienes evaluaron QTN con carboplatino y paclitaxel frente a epirrubicina y paclitaxel. Estudiaron a 91 pacientes en donde más de un tercio de ellas tenían estadio clínico III con más de 70% de pacientes con índice de proliferación (Ki67) mayor a 20%, datos que son similares a los encontrados en nuestra población de estudio. La RPC en el brazo de platino fue de 38.6% contra 14% del brazo de antraciclina, lo que indica la importancia del rol del platino frente a antraciclina, pero en comparación con los estudios de terapia secuencial, no ha sido mejor en cuanto a la RPC el hecho de sólo usar un esquema de doblete con platino y taxano solo (57).

Cuando comparamos nuestros resultados con el ensayo clínico de fase II de un solo brazo realizado por Kim et al., el cual fue uno de los primero que estudia en forma directa el uso de dupleta basada en platino y taxano además de bevacizumab en CMTN, en donde encuentran 42% de RPC, la mayoría de pacientes han sido del estadio clínico IIB y sin considerar a pacientes con más del estadio IIIA, que en comparación con nuestros resultados, destaca esta principal diferencia en cuanto al estadio de la mayoría de los pacientes de nuestro estudio con estadio IIIA a más. Esta observación es importante, ya que uno de los factores de importancia en el cual influye la RPC es el de menor estadio tumoral en el CMTN (15,52,58).

En el ensayo clínico de fase II Alliance, se hace una comparación importante en cuando a la terapia secuencial inversa neoadyuvante donde se antepone el uso de taxano a la antraciclina (en dosis densa) en pacientes con CMTN, agregando carboplatino al taxano en la primera parte de la secuencia. La comparación con nuestro estudio es de importancia, ya que podría cambiar la práctica habitual en la con la QTN en el CMTN (28).

Este estudio ha incluido a la mayoría de las pacientes de estadio tumoral T1 y T2, ganglionar N0 y N1, con EC II en más del 75% de la población de estudio, quienes obtuvieron RPC en mama y axila de 54% en el brazo de carboplatino, siendo la mejor respuesta en comparación incluso del brazo de bevacizumab. Este hallazgo nos indica la importancia de exponer en forma temprana a platino y luego con antraciclina, pues vemos que existe una mejor respuesta patológica incluso en

aquellos pacientes con que han tenido terapia inicial solo con taxano (41% de PRC). Nuestro estudio ha demostrado mejores respuestas hasta en 45%, lo que podría explicarse como un importante hallazgo a pesar del número limitado de población incluida, ya que este se encuentra cerca de otros estudios realizados en terapia secuencial clásica (15,28,31).

Los resultados del ensayo clínico de fase II GeparSixto del grupo alemán, en pacientes con CMTN y HER2 positivo, que compara el uso de paclitaxel/antraciclina con y sin carboplatino (además de bevacizumab en los CMTN y de trastuzumab en los HER2 positivos). Resalta el hecho que han incluido pacientes de estadio tumoral T3 y T4 además de N2 y N3, con evaluación de Ki67 y con tumores de alto grado, lo cual mejora la validez externa de este estudio. En la intervención sin carboplatino se encontró 46.1% frente a 39%, sin diferencias estadísticamente significativas, con una tendencia significativa de mejor respuesta a nivel axilar que obtuvieron una mejor cirugía de conservación en axila. Este hallazgo contrasta con lo encontrado en nuestro estudio, donde se obtuvo una mejor respuesta a nivel axilar, y con diferencia en la cirugía de conservación. El análisis de subgrupo en el CMTN indica que existe diferencia significativa entre el grupo con y sin carboplatino de 53.2% y 36.9% respectivamente (27).

El estudio de GeparSixto, encuentra de manera indirecta el hecho de que el uso de antraciclina en este escenario puede tener un rol de poca importancia, ya que en este estudio han expuesto a las pacientes a la antraciclina y platino desde el inicio del tratamiento, resultando con mayor RPC en el grupo de intervención con carboplatino. Es de destacar que este estudio ha utilizado doxorubicina liposomal, que para el caso de nuestra población no sería un comparador adecuado pues la intervención con doxorubicina convencional es aquella en donde se han practicado los principales estudios en neoadyuvancia en todos los subtipos (27).

Consideramos de suma importancia destacar el rol de la antraciclina en este escenario ya que podría no tener un rol protagónico en el CMTN indicado en estudios previos. (27,29,59)

El ensayo clínico de fase II de Huang et al, evaluó la adición de carboplatino a otro tipo de esquema sin antraciclina donde compara el efecto de dos presentaciones de paclitaxel (paclitaxel vs nab-paclitaxel), que donde estudia a 30 pacientes con diferentes tipos de CM y llegan a la conclusión que el cambio de taxano no cambia en forma significativa la respuesta en cualquier subtipo de CMTN, pero de ello se puede tomar que el esquema basado en antraciclina puede ser necesario para mejorar la respuesta en otros subtipos de CM y sin respuesta clara aun si lo es en el CMTN (59).

Recientemente, un estudio de cohorte prospectivo publicado en 2016, muestran los resultados de tratamiento con QTN libre de antraciclinas en pacientes con CMTN. Este estudio mostró que la dupleta de antraciclina y taxano (docetaxel) es un esquema bien tolerado y con respuestas que de 55% de RPC y de 59% en pacientes con BRCA mutado. Encontramos que existe un adecuado sustento que apoya el hecho de tener que exponer al platino en forma temprana este grupo de pacientes, pero el rol de no indicar la antraciclina aún no queda completamente demostrado, pero se destaca que el hecho de no indicar antraciclina en el esquema mejora el perfil de seguridad (29,60).

Otros estudios observacionales han estudiado el rol de las sales de platino en el CMTN, como aquel en donde evalúan en pacientes con mutación de la línea germinal BRCA-1 con exposición a diferentes tipo de tratamiento neoadyuvante y han encontrado altas tasas de respuesta (RPC 93%) en el análisis de subgrupos de aquellas expuestas a cisplatino, pero llama la atención que en este grupo se encontró pacientes portadoras en su mayoría de tumores de tipo medular y que a diferencia de los demás estudio en CMTN la mayoría se encontraba con CDI. Es de notar en este estudio que otros esquemas de tratamiento sobre diferentes subtipos logran respuestas adecuadas con el uso de antraciclinas, incluso en aquellas con mutación BRCA (24,61).

En el reporte de Silver et. al., encuentra respuesta de 22% en pacientes con CMTN y mutaciones BRCA-1, expuestas a cisplatino en monodroga, pero reportan mejores respuestas en el 50% de las pacientes. Es importante mencionar que nuestro estudio no ha explorado la mutación de BRCA para poder realizar una

mejor aproximación sobre que pacientes han tenido mejor respuesta acorde a la mutación y exposición a platino (22).

La combinación de antraciclinas y platino en terapia secuencial con taxano en la segunda parte, ha sido reportada en un estudio prospectivo de un brazo. En este han encontrado RPC en 40%, el cual no varía en forma importante en cuanto a otro tipo de estudios, pero indica la importancia de la exposición temprana a platinos, ya que la mejor respuesta se obtuvo en la primera parte de la terapia secuencial. Consideramos que, en cuanto a nuestro estudio, la exposición a platino debe ser acompañado de taxanos para mejorar la respuesta, tal como ha sido indicado en estudios anteriores, y la combinación de antraciclinas y platino tienen un perfil de eventos adversos mayor al de combinación de platinos y taxanos (15,19,29).

En cuanto a la comparación con el metanálisis publicado por Petrelli et al., nuestros resultados se encuentran dentro de sus análisis, en donde indican que no existe una diferencia importante en los esquemas que contengan sales de platino para las pacientes con CMTN. Es por lo que el resultado de nuestra investigación parece tener los mismos hallazgos, con una leve tendencia en mejoría en la respuesta ganglionar axilar, pero que este resultado no ha sido valorado en el metaanálisis, el cual solo ha evaluado el impacto sobre la RPC (29).

Los eventos adversos han sido catalogados y valorados según la clasificación de CTCAE versión 4. En la tabla 3, se muestra que no hubo diferencia significativa entre ambos grupos en todos los eventos (62).

Cuando se comparan los resultados obtenidos en otras investigaciones, en general reportan tasas más altas de eventos adversos principalmente hematológicos en los esquemas de dosis densa y aquellos con tripletas. Es así que cuando comparamos la toxicidad general de nuestro estudio, este coincide con lo encontrado en los ensayos clínicos de fase II. E Alba et al, utilizaron terapia secuencial neoadyuvante con antraciclina y taxano asociado a platino en la segunda parte secuencial, esquema similar al utilizado en nuestra investigación, en donde sus principales hallazgos es el de anemia y plaquetopenia grado 3 y 4, sin variación en cuanto a leucopenia, neutropenia febril, náusea y vómito. A pesar de estos hallazgos, en

nuestra población hemos encontrado cierta tendencia a la anemia G1 y G2 y a náusea y vómito G1 y G2 a favor de grupo sin carboplatino, pero sin diferencia significativa (25).

Un hallazgo importante de nuestro estudio es la tendencia hacia la neutropenia febril a favor del grupo sin platino, la cual termina siendo no significativa en el análisis. Es de notar que estos pacientes iniciaron factor estimulante de colonias (FEC) desde aquel primer hallazgo de neutropenia y luego no se haya presentado este, lo que también condice con el hecho de que las pacientes recibieron FEC profiláctico en la segunda parte secuencial neoadyuvante en el grupo de intervención de platino, por lo cual el hallazgo termina siendo no significativo pero con tendencia a neutropenia febril en la primera parte secuencial y en la segunda parte la mayoría tenía soporte de FEC.

Cuando comparamos estos hallazgos con aquellos estudios con otros esquemas de tratamiento, podemos ver que en nuestro estudio reportamos casos de neutropenia grado 3 en el 15% y de neutropenia febril hasta en el 44% y 23% en el grupo sin y con carboplatino respectivamente. Otros estudios muestran neutropenia en 39% de pacientes, 25% con neutropenia febril cuando se utiliza esquema de paclitaxel y carboplatino, como lo reportado por W. Sikov, en su ensayo clínico de fase II, lo cual se ve contrastado con el uso de docetaxel y carboplatino, según lo presentado por H Kim et al., donde indica eventos de neutropenia hasta en 84% de su población de estudio, y neutropenia febril en 9%. Incluso en el tratamiento de taxano y platino semanal a dosis fraccionada podemos ver que, en el estudio de Chen et al., han encontrado hasta 40% de pacientes con neutropenia G3 y G4 (23,26,28,58).

Comparando con los hallazgos de V Roy et al., quienes utilizaron dosis densas de docetaxel y carboplatino con soporte de factor estimulante de colonias, podemos ver que hay presencia de eventos hematológicos en las mismas proporciones, pero sin reporte de neutropenia o neutropenia febril, lo que podemos entender que cuando damos soporte como profilaxis puede ser una estrategia importante cuando usamos combinación de antraciclinas y taxanos (26).

Los dos principales estudios, randomizados en QTN para CMTN, reportan lo siguiente. El estudio Alliance en donde evalúan el uso de carboplatino y paclitaxel semanal seguido de dosis densas de AC, encontró neutropenia entre 56% y 67% con reporte de neutropenia febril de entre 12% a 24%, con reporte de otros eventos menores al 10%, excepto plaquetopenia en 20%. En comparación con nuestros hallazgos vemos que a pesar de haber tenido un esquema más intenso que el nuestro, vemos tasas menores de eventos hematológicos; esto se explica con el hecho de que durante la segunda parte secuencial del tratamiento, en el estudio Alliance han utilizado FEC de manera profiláctica en todos los grupos de intervención, por ello que podemos indicar que el hallazgo es directamente relacionado al uso de combinación de antraciclinas y taxanos más que al uso de dosis densas de AC (28).

En el estudio GeparSixto utilizaron esquemas con carboplatino y doxorubicina liposomal semanal además de trastuzumab, lapatinib y bevacizumab (importante resaltar que sus principales eventos no son hematológicos) sin soporte de FEC. Indican diferencia significativa a favor de brazo de platino en cuanto a neutropenia G3 y G4 en 65%, plaquetopenia G3 y G4 en 13%; con neutropenia febril hasta en 8% pero sin diferencia significativa. Estos hallazgos son importante para nuestra investigación, ya que en cuanto a la tasa de eventos de neutropenia, vemos que nuestra población se ha presentado más eventos de neutropenia febril, ya que no hubo uso inicial de FEC durante la primera fase de la QTN, lo que nos lleva a resaltar la importancia de que cuando se utiliza esquemas de combinación de platino y antraciclinas o de platinos y taxanos, lo ideal es incluir el uso de FEC para reducir la posibilidad de neutropenia y neutropenia febril (27,28).

Algunos otros estudios observacionales en donde han utilizado esquemas de tripletes reportan neutropenia hasta en el 40% de los casos, y en aquellos en donde han utilizado tripleta combinada con platino, taxano y antraciclina con FEC profiláctico, se encontró neutropenia severa de 31%, con neutropenia G1 y G2 en 55% de los casos. Es importante indicar que ambos estudios indican tasas más elevadas de toxicidad hematológica grado 1 y 2, lo que, en contraste con nuestra investigación, la mayoría de eventos son leves (grado 1 y 2), los eventos severos no tienen grandes diferencias, además de resaltar la importancia del soporte de

FEC profiláctico. Otros esquemas utilizados en monodroga o combinaciones que no se comparan con nuestra intervención, no han reportado mayores eventos que en lo encontrado en los ensayos clínicos o estudios observacionales con poblaciones considerables o no ha sido reportados los eventos adversos (19,63).

Un detalle importante de nuestra investigación es que la suspensión del tratamiento de QTN en ambos brazos no ha tenido una diferencia significativa (ver tabla 4), pues solo requirieron de suspensión temporal por la presencia de neutropenia febril, como se indicó previamente, la tendencia es mayor en el grupo sin carboplatino y ello contrasta con la suspensión temporal en este mismo grupo (43%), lo que explicaría que durante la segunda parte secuencial con carboplatino no se encuentra mayor número de suspensiones, pues todos habían recibido FEC en esta fase del tratamiento, pero pese a ello se encontró suspensiones temporales por eventos de neutropenia de hasta el 23% de los casos.

Estos hallazgos contrastan con la descripción del uso de FEC durante la QTN que se muestra en la tabla 4, ya que en el análisis se observa que aquellos pacientes con QTN sin carboplatino han tenido profilaxis secundaria en más de la mitad de la población y que en el grupo de carboplatino cinco pacientes han tenido profilaxis primaria de manera significativa, y secundaria sin significancia estadística. Los hallazgos sobre el momento del inicio del uso de FEC tienen una diferencia significativa a favor de la primera parte secuencial para el grupo sin carboplatino y del inicio en la segunda parte del grupo de carboplatino, pues como vemos, 11 de 13 pacientes iniciaron factores en forma profiláctica.

Entre tanto, la comparación de los grupos en cuanto a la presentación de neutropenia y neutropenia febril tiene diferencias numéricas con tendencias que pueden ser explicadas por el uso profiláctico y no de FEC. Es así como en nuestra población se han presentado una tendencia a neutropenia febril en el grupo sin carboplatino, con mayor uso de FEC en la primera parte secuencial, lo que explicaría esta tendencia durante el uso combinado de antraciclina y ciclofosfamida que puede tener un mayor perfil de toxicidad hematológica como lo descrito en los dos ensayos clínicos fase II Alliance y GeparSixto (27,28).

Los mejores resultados en cuanto a la profilaxis primaria en la intervención de antraciclinas y taxanos está también demostrado en nuestra investigación y contrasta con lo hallado en otros ensayos clínicos y estudios observacionales, que el uso de FEC mejora el perfil de toxicidad hematológica cuando se utiliza en forma profiláctica. Estos estudios han mostrado que la tripleta es más tóxica, pero que mejora con profilaxis primaria; que la combinación de antraciclinas y taxanos, tiene un mejor perfil de toxicidad con uso profiláctico de FEC y que incluso las dosis densas o terapias semanales pueden tener mejor perfil de toxicidad con el uso de ello, y que la combinación de antraciclinas con platinos tiene un perfil de seguridad con mayor tendencia a la toxicidad hematológica a pesar del uso de FEC (19,23,26,54,60,63).

Lo que respecta al tratamiento quirúrgico recibido, en nuestra investigación se encontró 24% de cirugía de conservación y 76% de cirugía radical, con una tendencia marcada hacia la cirugía de conservación con el grupo de carboplatino (17% de total de la población) y radical (48% del total de la población) en el grupo sin carboplatino, esta diferencia, si bien no significativa, nos indica que en el grupo de que recibió carboplatino, han tenido una mejor posibilidad de cirugía conservadora, teniendo en cuenta que no hubo diferencias significativas en la distribución según el estadiaje en ambos grupos.

Cuando hacemos la comparación con otros estudios, podemos ver que existen diferencias importantes en cuanto a los grupos que incluyen. Es así como existen estudios en donde se han incluido pacientes con enfermedad de inicio reseccable, lo que indica que son etapas más tempranas de CMTN, lo que podría condicionar a que se tenga un porcentaje mayor de cirugías conservadoras. Un punto para destacar, es que otros ensayos clínicos y estudios observacionales no han analizado o descrito los hallazgos en cuanto al tipo de cirugía realizado. A continuación, detallaremos y se comparará los estudios en donde este resultado fue analizado.

Los estudios observacionales más representativos de pacientes con CMTN y QTN, destaca el uso de tripleta con antraciclina, taxano y platino, en donde describen cirugía de conservación en 67.5% de pacientes, teniendo en cuenta que incluyeron

a pacientes con enfermedad localmente avanzada estadio T3 y T2 en todos los casos. Otro estudio observacional con uso de QTN secuencial de tripleta con antraciclina, platino y fluorouracilo seguido paclitaxel, muestra cirugía de conservación de hasta 86% de las pacientes, pero con un esquema de alta toxicidad y en pacientes con estadios tumorales y ganglionares más tempranos. Con ello se puede concluir que esquemas más intensos pueden lograr una mejor posibilidad de cirugía de conservación, pero a costa de mayor toxicidad, lo que ha limitado el uso de uso de platinos en tripletas (19,63).

Dentro de los ensayos clínico de fase II de un solo brazo de intervención con platino y sin comparador en todos los subtipos de CM, se encuentra lo reportado por Julka et al., quienes con la terapia secuencia neoadyuvante con antraciclinas y taxanos con adición de platino; indican que tuvieron 18 de 56 pacientes (32%) con cirugía de conservación. Un ensayo importante es el realizado por Chen et. al., quienes con terapia semanal a dosis fraccionada con taxano y platino en diferentes subtipos de CM, indican solo dos cirugías de conservación de los 108 pacientes estudiados, pero cuando se compara con el ensayo clínico de Roy et al., en donde destaca el rol de platino y taxano en dosis densa en todos los subtipos de CM, reportan hasta 66% de mastectomías radicales y no detallan la cirugía de conservación. Con lo que concluimos que la respuesta puede ser variable son los diferentes subtipos, y que, en comparación con nuestra población, se encuentra en el rango de respuesta tanto con la terapia clásica y la de intervención con platino (17% y 48%) (26,55,59).

Dentro de los ensayos clínico de fase II es importante mencionar el de Alba et al., en donde compararon la terapia secuencial neoadyuvante con y sin adición de platino, encuentran 33% versus 28% de cirugía de conservación respectivamente, sin diferencias significativas en ambos brazos. Lo descrito en el estudio Alliance, donde realizan tratamiento con platino y taxano semanal, no encuentran diferencias significativas en ambos brazos de estudio (57% vs 44%), solo está descrita para aquellas pacientes quienes ingresaron al estudio con criterios de no resecabilidad, un detalle importante es que estos resultados están descritos en el contexto de otra publicación, por ello no es posible compararlo con nuestro estudio, pero se puede mencionar que no existe mayor diferencia en el grupo de los no resecables (25,28).

Del mismo modo, el ensayo clínico GeparSixto, indica cirugía de conservación de 43.3% y 51% en el grupo sin y con carboplatino, sin encontrar diferencias significativas, pero podemos ver que en ambos grupos se logra un porcentaje adecuado de cirugía conservadora, y es de notar que en este estudio la mayoría de pacientes tenían estadio tumoral y ganglionar más bajo en comparación con nuestra población (27).

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio, podemos mencionar cuatro principales: 1) el número limitado de pacientes, 2) el comparador en cuanto a intervención, 2) la variación en el reporte de la respuesta patológica y 4) la inclusión de pacientes con enfermedad de inicio no operables.

En cuanto al número de pacientes, podemos ver que en nuestra institución se ha presentado un total de 59 pacientes con CMTN, que representa el 16.2% de todos los nuevos casos de CM en 24 meses, de ellos 29 han sido portadoras de CMTN localmente avanzado no operable para tratamiento con QTN, que al igual que otros estudios, el total de pacientes evaluados termina siendo una limitante importante para valorar la significancia estadística de los hallazgos.

En otras publicaciones el número total de pacientes evaluados ha llegado a más 100 en aquellos en donde se han utilizado anticuerpos monoclonales, antiangiogénicos y moléculas pequeñas, con la finalidad de demostrar el rol de estos fármacos y no sólo demostrar el rol del carboplatino en este escenario. En contraste, vemos que otros ensayos clínicos y estudios observacionales tienen un número reducido de pacientes e incluso con participación de una sola institución y en comparación con nuestro estudio, podemos ver que algunos resultados están afectados por el número de pacientes incluidos, lo cual afecta el poder estadístico, conclusión a la que también llegan los autores de dichos estudios (29).

En nuestra investigación, esta limitación afectó la significancia y el poder estadístico del estudio, ya que al ser un estudio observacional en donde se ha incluido el total de la población que se presentó en el periodo estudiado, no ha sido posible tomar una muestra representativa de la población en un periodo más prolongado. El tiempo planeado para el estudio ha sido elegido, debido a que se contaba con la

información necesaria, ya que desde el 2014 se cuenta con digitalización normada de la información en nuestra institución.

Por lo indicado previamente, estimamos que se debe contemplar una población mayor para mejorar el poder estadístico de las diferencias encontradas en nuestra investigación, pero al contrastar esta información con lo publicado, podemos ver que la condición estudiada es también de prevalencia relativamente baja en los centros de atención oncológica, motivo por lo cual los estudios son de largo tiempo (ensayos clínicos), reclutamiento con estudios retrospectivos con largos periodos de recolección de datos (observacionales analíticos) (29).

Cuando se hace un cálculo del poder (ideal de 0,80) para lograr una diferencia con significancia estadística en cuanto al objetivo principal entre las dos poblaciones, se estima que se debe tener al menos una población de 476 pacientes, lo cual difiere en forma importante de los estudios que se han realizado para esta condición.

Otra debilidad en nuestro estudio es el hecho del tipo de reporte patológico que se ha utilizado para definir la respuesta patológica completa, ya que en diversos estudios utilizan el sistema de Miller & Payne, en otros describen cómo será evaluada la respuesta patológica según los hallazgos de la patología final, que en algunas ocasiones concuerda con el sistema de Miller & Payne, pero en algunos toman como mejores respuestas incluso el residual microinvasor. Es así como, para poder mejorar los resultados de nuestra investigación, se han tomado ambas formas de informar el grado de respuesta para poder hacer un estimado más real y acorde a lo reportado por otras investigaciones. Este hecho no compromete los resultados de la investigación, pero es importante indicar las diferencias y similitudes que tendría informarla de una y otra manera.

Una limitante en contraste con otras investigaciones, es que en nuestra investigación se incluyó solo pacientes con enfermedad localmente avanzada no operable de primera intención, ya que estos resultados difieren al de otras investigaciones en donde se han incluido pacientes con enfermedad localizada

operable, pero con la intención de tener mejores opciones de cirugía de conservación, hecho se explica cuando se ven porcentajes más altos de respuesta completa en la mayoría de esta población y con la consecuente mejor opción de cirugías de conservación.

CONCLUSIONES

La RPC es un importante predictor de la sobrevida en pacientes con CMTN. Nuestra investigación proporciona información sobre la comparación de la QTN secuencial clásica basada en antraciclinas y taxanos comparada con la adición de carboplatino en la segunda parte secuencial. Esta investigación muestra que no existe diferencia significativa en cuanto a RPC, pero indica una tendencia a mejor respuesta ganglionar con la consecuente posibilidad de reseccabilidad axilar a favor de brazo de platino, sin impacto en los eventos adversos con el uso de FEC profiláctico.

La prevalencia del CMTN en nuestra población es del 16.2%, en mujeres de edad mediana de 50 años, predominio histológico del tipo ductal infiltrante, con estadios tumorales mayor a 40 mm y presencia de compromiso axilar, con índice de proliferación Ki67 predominante mayor al 50%.

Eventos adversos en general son hematológicos en ambos grupos de estudio, sin diferencia significativa entre ellos, pero con una tendencia mayor a neutropenia febril en el grupo sin platino durante la primera parte de la terapia secuencial, ya que el uso profiláctico de factor estimulante de colonias durante la terapia secuencial en el grupo de carboplatino disminuyó el porcentaje de esta complicación. Estos eventos no fueron motivo para suspensión definitiva del tratamiento, pero puede afectar en el cumplimiento de la terapia pues existe suspensiones o diferimientos de tratamiento en casi la mitad de los pacientes, en especial durante la primera parte de doxorubicina y ciclofosfamida.

Uso de factor estimulante de colonias, se ha iniciado durante la primera parte secuencial de manera secundaria debido a eventos de neutropenia severa y neutropenia febril. El uso de profilaxis primaria durante la segunda parte secuencial mejora la posibilidad de eventos de neutropenia.

Existe una tendencia a mejorar el porcentaje de cirugías de conservación en el grupo de intervención de platino, lo cual se puede contrastar con el hecho de haber tenido mejor respuesta a nivel ganglionar axilar, pero es de importancia tomar en

cuenta que los pacientes incluidos en este estudio han sido en su totalidad aquellas que no han tenido opción quirúrgica inicial.

La evidencia evaluada apoya la posibilidad de no usar antraciclinas en la QTN, muestra que el uso de platinos en dupletas desde el inicio de la QTN, puede estimar una mejor respuesta patológica con toxicidad aceptable con el uso de FEC. Estas recomendaciones aun no son contundentes para ser parte de la recomendación sobre algunos esquemas clásicos.

La diversidad de esquemas utilizados en los estudios de investigación en CMTN para QTN, hacen difícil poder hacer una comparación directa sobre la mejor intervención y dejan la posibilidad de valorar nuevas hipótesis en este escenario.

RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar una investigación de carácter multicéntrico e interinstitucional, para mejorar el número de pacientes investigadas con esta condición.

La evidencia indica que la exposición temprana a los platinos mejora la posibilidad de RPC, por ello es que se debe de realizar un estudio en donde se utilice terapia secuencial inversa ya que es la que mejor resultado en estudios de mejor calidad metodológica ha encontrado.

Se debe participar de ensayos clínicos de fase III multinacionales, con pacientes de CMTN y QTN basada en platino.

El uso profiláctico de factor estimulante de colonias debería indicarse en todos los esquemas en donde se utilice terapia secuencial en dupletas, tripletas, densidad de dosis o intensidad de dosis basadas en platino.

Se debe optar por indicar QTN a etapas más tempranas de CMTN para mejorar la posibilidad de cirugía de conservación.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Dirección General de Epidemiología. Análisis de la Situación del Cáncer en el Perú, 2013. [Internet]. Ministerio de Salud; 2013. Disponible en: http://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis_cancer.pdf
2. World Health Organization. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [Internet]. International Agency for Research on Cancer; 2012. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
3. Gerencia Central de Prestaciones de Salud. Oficina de Planeamiento e inteligencia Sanitaria. Sistema de Vigilancia en Salud Pública e Inteligencia Sanitaria. [Internet]. EsSalud; 2011. Disponible en: www.essalud.gob.pe/noticias/boletinepidemiologico2.
4. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K. Race, breast cancer subtypes, and survival in the carolina breast cancer study. *JAMA*. 2006 Jun 7;295(21):2492–502.
5. Oakman C, Viale G, Di Leo A. Management of triple negative breast cancer. *The Breast*. 2010 Oct;19(5):312–21.
6. Gradishar WJ, Anderson BO, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, Elias AD, et al. Breast Cancer Version 3.2014. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014 Apr 1;12(4):542–90.
7. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple- Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007 Aug 1;13(15):4429–34.
8. Amaral AL, Koifman S. Triple negative breast cancer in Brazilian women without metastasis to axillary lymph nodes: ten-year survival and prognostic factors. *Br J Med Med Res*. 2013;4(3):880–96.

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 Aug 1;10(4):294–300.
10. Alarcon-Rozas, A, Cueva, R., Galarreta, J., Torres, J., Ramirez, J., Gonzales, E. Features of recurrence of triple negative (TN) non-metastatic breast cancer (NMBC) patients: A single institution study. *The Breast*. 2011;20:S32.
11. Román Guindo A, Martí Álvarez C, Hardisson Hernández D, de Santiago García FJ, Sánchez Méndez JI. Evaluación de la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en mama y axila según los fenotipos moleculares del cáncer de mama. *Rev Senol Patol Mamar*. 2016 Jul;29(3):120–4.
12. Luis IMVD, Ottesen RA, Hughes ME, Mamet R, Burstein HJ, Edge SB, et al. Time trends in the use of adjuvant chemotherapy (CTX) and outcomes in women with T1N0 breast cancer (BC) in the National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *ASCO Meet Abstr*. 2013 May 20;31(15_suppl):1006.
13. Compton CC, Byrd DR, Garcia-Aguilar J, Kurtzman SH, Olawaiye A, Washington MK. *AJCC Cancer Staging Atlas: A Companion to the Seventh Editions of the AJCC Cancer Staging Manual and Handbook*. Springer Science & Business Media; 2012. 621 p.
14. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to Neoadjuvant Therapy and Long-Term Survival in Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 10;26(8):1275–81.
15. Minckwitz G von, Untch M, Blohmer J-U, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. *J Clin Oncol*. 2012 Apr 16;JCO.2011.38.8595.

16. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F, et al. The Triple Negative Paradox: Primary Tumor Chemosensitivity of Breast Cancer Subtypes. *Clin Cancer Res.* 2007 Apr 15;13(8):2329–34.
17. Von Minckwitz G, Schneeweiss A, Salat C, Rezai M, Zahm DM, Klare P, et al. A randomized phase II trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto). *ASCO Meet Abstr.* 2013 May 20;31(15_suppl):1004.
18. Leone JP, Guardiola V, Venkatraman A, Pegram MD, Welsh C, Silva O, et al. Neoadjuvant platinum-based chemotherapy (CT) for triple-negative locally advanced breast cancer (LABC): Retrospective analysis of 125 patients. *ASCO Meet Abstr.* 2009 May 20;27(15S):625.
19. Torrisi R, Balduzzi A, Ghisini R, Rocca A, Bottiglieri L, Giovanardi F, et al. Tailored preoperative treatment of locally advanced triple negative (hormone receptor negative and HER2 negative) breast cancer with epirubicin, cisplatin, and infusional fluorouracil followed by weekly paclitaxel. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2007 Dec 7;62(4):667–72.
20. Sirohi B, Arnedos M, Popat S, Ashley S, Nerurkar A, Walsh G, et al. Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2008 Jan 1;mdn395.
21. Sikov WM, Dizon DS, Strenger R, Legare RD, Theall KP, Graves TA, et al. Frequent pathologic complete responses in aggressive stages II to III breast cancers with every-4-week carboplatin and weekly paclitaxel with or without trastuzumab: a Brown University Oncology Group Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009 Oct 1;27(28):4693–700.

22. Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, Wang ZC, Szallasi Z, Li Q, et al. Efficacy of Neoadjuvant Cisplatin in Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Mar 1;28(7):1145–53.
23. Chen XS, Nie XQ, Chen CM, Wu JY, Wu J, Lu JS, et al. Weekly paclitaxel plus carboplatin is an effective nonanthracycline-containing regimen as neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Oncol*. 2010 May 1;21(5):961–7.
24. Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, Grzybowska E, Budryk M, Stawicka M, et al. Pathologic Complete Response Rates in Young Women With BRCA1-Positive Breast Cancers After Neoadjuvant Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 20;28(3):375–9.
25. Alba E, Chacon JI, Lluch A, Anton A, Estevez L, Cirauqui B, et al. A randomized phase II trial of platinum salts in basal-like breast cancer patients in the neoadjuvant setting. Results from the GEICAM/2006-03, multicenter study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Oct 9;136(2):487–93.
26. Roy V, Pockaj BA, Allred JB, Apsey H, Northfelt DW, Nikcevich D, et al. A Phase II trial of docetaxel and carboplatin administered every 2 weeks as preoperative therapy for stage II or III breast cancer: NCCTG study N0338. *Am J Clin Oncol*. 2013 Dec;36(6):540–4.
27. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jun;15(7):747–56.
28. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolaney SM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III

- triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Jan 1;33(1):13–21.
29. Petrelli F, Coinu A, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, et al. The value of platinum agents as neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Apr;144(2):223–32.
30. National Cancer Institute. NCI Dictionary of Cancer Terms. In: *Dictionary Of Cancer Terms*. 2015.
31. Leiva M. Caracterización de pacientes con cáncer de mama y respuesta patológica completa al tratamiento quimioterapéutico neoadyuvante [Tesis de grado]. Lima - Perú: Universidad de San Martín de Porres; 2014.
32. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn H-J, et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011 Jun 27;mdr304.
33. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and Clinical Characterization of the Basal-Like Subtype of Invasive Breast Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004 Aug 15;10(16):5367–74.
34. Zaharia M, Gómez H. Cáncer de mama triple negativo: una enfermedad de difícil diagnóstico y tratamiento. *Revista Peruana de Medicina Experimental Salud Pública*. 2013 Oct;30(4):649–56.
35. Harris JR, Lippman ME, Osborne CK, Morrow M. *Diseases of the Breast*. Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 2886 p.
36. Kaufmann M, Minckwitz G von, Bear HD, Buzdar A, McGale P, Bonnefoi H, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of

neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol.* 2007 Dec 1;18(12):1927–34.

37. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology . Breast Cancer [Internet]. National Comprehensive Cancer Network; 2015. Report No.: Version 3.2015. Disponible en: www.nccn.org
38. Spitale A, 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 Apr 1;20(4):628–35.
39. Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, Grunfeld E, Muss HB, Vogel VG, et al. American Society of Clinical Oncology 2006 Update of the Breast Cancer Follow-Up and Management Guidelines in the Adjuvant Setting. *J Clin Oncol.* 2006 Nov 1;24(31):5091–7.
40. National Collaborating Centre for Cancer (UK). Early and Locally Advanced Breast Cancer: Diagnosis and Treatment [Internet]. Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK); 2009 [cited 2015 Nov 12]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11643/>
41. Buzard Antonio Carlos, Maluf Fernando Cotait, Lima Caiao M. Rocha. MOC 2015 - Manual de Oncologia Clínica do Brasil - Tumores Sólidos. 13th ed. Brasil: MOC Brasil 2015; 2015. 764 p.
42. Laurence B, Bruce C, Bjorn K. Goodman y Gilman “Las bases farmacológicas de la Terapéutica.” 12th ed. MCGRAW HILL; 2012. 1687-90 p.
43. Sparano JA, Goldestin LJ, Childs BH, Shak S, Badve S, Baehner FL, et al. Genotypic characterization of phenotypically defined triple-negative breast cancer. *ASCO Meet Abstr.* 2009 May 20;27(15S):500.

44. Sorlie T, Perou C, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U A*. 2001;98(19):10869–74.
45. Diallo-Danebrock R, Ting E, Gluz O, Herr A, Mohrmann S, Geddert H, et al. Protein Expression Profiling in High-Risk Breast Cancer Patients Treated with High-Dose or Conventional Dose–Dense Chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2007 Jan 15;13(2):488–97.
46. Nofech-Mozes S, Trudeau M, Kahn HK, Dent R, Rawlinson E, Sun P, et al. Patterns of recurrence in the basal and non-basal subtypes of triple-negative breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 Feb 3;118(1):131–7.
47. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast Cancer Molecular Subtypes Respond Differently to Preoperative Chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2005 Aug 15;11(16):5678–85.
48. Rakha EA, Elsheikh SE, Aleskandarany MA, Habashi HO, Green AR, Powe DG, et al. Triple-Negative Breast Cancer: Distinguishing between Basal and Nonbasal Subtypes. *Clin Cancer Res*. 2009 Apr 1;15(7):2302–10.
49. Aebi S, Davidson T, Gruber G, Castiglione M, Group O behalf of the EGW. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow- up. *Ann Oncol*. 2010 May 1;21(suppl 5):v9–14.
50. von Minckwitz G, Blohmer JU, Costa SD, Denkert C, Eidtmann H, Eiermann W, et al. Response-Guided Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Oct 10;31(29):3623–30.
51. Minckwitz G von, Raab G, Caputo A, Schütte M, Hilfrich J, Blohmer JU, et al. Doxorubicin With Cyclophosphamide Followed by Docetaxel Every 21 Days Compared With Doxorubicin and Docetaxel Every 14 Days As Preoperative Treatment in Operable Breast Cancer: The GEPAR DUO Study of the German Breast Group. *J Clin Oncol*. 2005 Apr 20;23(12):2676–85.

52. Jung YY, Hyun CL, Jin M-S, Park IA, Chung YR, Shim B, et al. Histomorphological Factors Predicting the Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer. *J Breast Cancer*. 2016;19(3):261.
53. Bustreo S, Osella-Abate S, Cassoni P, Donadio M, Airoidi M, Pedani F, et al. Optimal Ki67 cut-off for luminal breast cancer prognostic evaluation: a large case series study with a long-term follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;157:363–71.
54. Kern P, Kalisch A, Kolberg H-C, Kimmig R, Otterbach F, von Minckwitz G, et al. Neoadjuvant, anthracycline-free chemotherapy with carboplatin and docetaxel in triple-negative, early-stage breast cancer: a multicentric analysis of feasibility and rates of pathologic complete response. *Chemotherapy*. 2013;59(5):387–94.
55. Julka PK, Chacko RT, Nag S, Parshad R, Nair A, Oh DS, et al. A phase II study of sequential neoadjuvant gemcitabine plus doxorubicin followed by gemcitabine plus cisplatin in patients with operable breast cancer: prediction of response using molecular profiling. *Br J Cancer*. 2008 Apr 22;98(8):1327–35.
56. Ithimakin S, et al. A phase II study of the combination of gemcitabine plus carboplatin as the neoadjuvant treatment in locally advanced breast cancer. *J Med Assoc Thai Chotmaihet Thangphaet*. 2013 2013;96 Suppl 2:S67-74.
57. Zhang P, Yin Y, Xu B, Wang X, Zhang B, Li Q, et al. Abstract P3-14-07: Carboplatin plus paclitaxel compared with epirubicin plus paclitaxel as neoadjuvant chemotherapy for triple-negative breast cancer - A phase II clinical trial. *Cancer Res*. 2013 Dec 15;73: P3-14-7-P3-14–07.
58. Kim HR, Jung KH, Im S-A, Im Y-H, Kang SY, Park KH, et al. Multicentre phase II trial of bevacizumab combined with docetaxel–carboplatin for the

neoadjuvant treatment of triple-negative breast cancer (KCSG BR-0905). *Ann Oncol*. 2013 Jun 1;24(6):1485–90.

59. Huang L, Chen S, Yao L, Liu G, Wu J, Shao Z. Phase II trial of weekly nab-paclitaxel and carboplatin treatment with or without trastuzumab as nonanthracycline neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Int J Nanomedicine*. 2015;10:1969–75.
60. Sharma P, Lopez-Tarruella S, Garcia-Saenz JA, Ward C, Connor CS, Gomez HL, et al. Efficacy of Neoadjuvant Carboplatin plus Docetaxel in Triple-Negative Breast Cancer: Combined Analysis of Two Cohorts. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2016 Jun 14 [cited 2016 Dec 16]; Disponible en: <http://clincancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1078-0432.CCR-16-0162>
61. Domagala P, Hybiak J, Rys J, Byrski T, Cybulski C, Lubinski J. Pathological complete response after cisplatin neoadjuvant therapy is associated with the downregulation of DNA repair genes in BRCA1-associated triple-negative breast cancers. *Oncotarget*. 2016;7(42):68662–68673.
62. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. U.S Department of Health and Human Services: National Cancer Institute; 2009 May. Report No.: 4.0.
63. Frasci G, Comella P, Rinaldo M, Iodice G, Di Bonito M, D'Aiuto M, et al. Preoperative weekly cisplatin-epirubicin-paclitaxel with G-CSF support in triple-negative large operable breast cancer. *Ann Oncol*. 2009 Jul 1;20(7):1185–92.

ANEXOS

1. Instrumentos de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Grupo: _____ Número de ficha: _____

Numero de historia clínica: _____ Edad: _____

Fecha de diagnóstico histopatológico: _____

Fecha de inicio de tratamiento de quimioterapia neoadyuvante: _____

Características histopatológicas: _____

Tipo de neoplasia triple negativo: _____

Índice de proliferación Ki67: _____

Grado

1)G1

2)G2

3)G3

Estadio T

1)T1

2)T2

3)T3

4)T4a

5)T4b

Estadio N

1)N0

2)N1

3)N2

4)N3

Estadio Clínico.

1)IIB

2)IIIA

3)IIIB

4)IIIC

Tamaño de tumor al fin de primera parte de terapia secuencial neoadyuvante

1)T1

2)T2

3)T3

4)T4a

5)T4b

Tamaño tumoral al fin de segunda parte de terapia secuencial neoadyuvante

1)T1

2)T2

3)T3

4)T4a

5)T4b

Tamaño ganglionar al fin de primera parte de terapia

1)N0

2)N1

3)N2

4)N3

Tamaño ganglionar al fin de segunda parte de terapia

1)N0

2)N1

3)N2

4)N3

Uso de FEC

Profiláctico

1) SÍ

0) NO

Secundario.

1) SÍ

0) NO

En qué curso de tratamiento inició FEC

1) Primera parte de la terapia secuencial

2) Segunda parte de la terapia secuencial

Evento adverso

Nombre del evento: _____

Grado CTCAE: _____

Decisión del sobre el tratamiento: _____

1) Ninguno 2)Suspendido temporalmente 3)Suspendido

Tratamiento quirúrgico

Fecha del tratamiento: _____

Tipo del tratamiento:

1) Cirugía conservadora 2) Cirugía radical

Respuesta patológica según Miller y Payne

Grado:

1)G1

2)G2

3)G3

4)G4

5)G5

Tipo:

1) Respuesta completa (G5)

2) Mejor respuesta (G4, G5)

2) Respuesta parcial (G1, G2, G3)

3) Progresión de enfermedad

2. Resultados complementarios

Figura 1. Total de pacientes con cáncer de mama durante años 2014-2015 y distribución según grupos de estudio

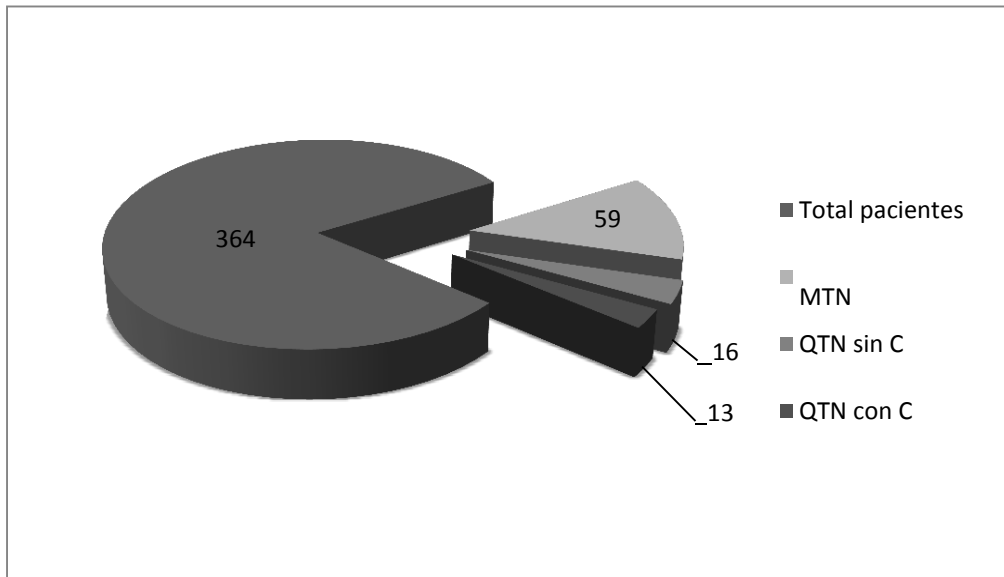


Tabla 7. Características de la población total del estudio

N.º Pac	Intervención	Edad	Histología	Ki67%	T	N	EC	Cirugía	Respuesta M&P	RC
1	QT sin C	25	Ductal	80	3	1	IIIA	Radical	G1	.
2	QT sin C	49	Ductal	10	2	1	IIB	Radical	G1	.
3	QT sin C	47	Ductal	38	3	1	IIIA	Radical	G1	.
4	QT sin C	64	Ductal	10	3	1	IIIA	Conservador	G5	RC
5	QT sin C	51	Ductal	66	2	3	IIIC	Radical	PE	.
6	QT sin C	45	Ductal	40	4	0	IIIB	Radical	G4	RC
7	QT sin C	46	Ductal	40	3	1	IIIA	Radical	G2	.
8	QT sin C	62	Ductal	36	1	2	IIIA	Radical	G2	.
9	QT sin C	50	Otro	55	2	1	IIB	Radical	G5	.
10	QT sin C	52	Lobulillar	50	2	1	IIB	Radical	G3	.
11	QT sin C	39	Ductal	35	2	1	IIB	Conservador	G5	RC
12	QT sin C	75	Ductal	28	2	0	IIB	Radical	G5	RC
13	QT sin C	46	Ductal	50	3	1	IIIA	Radical	G4	RC
14	QT sin C	72	Otro	35	2	1	IIB	Radical	G3	.
15	QT sin C	44	Ductal	45	3	1	IIIA	Radical	G4	RC
16	QT sin C	55	Ductal	15	2	1	IIB	Radical	G1	.
17	QT con C	43	Ductal	60	2	2	IIIA	Conservador	G2	.
18	QT con C	41	Ductal	90	2	1	IIB	Radical	G4	RC
19	QT con C	47	Ductal	84	2	0	IIB	Conservador	G5	RC
20	QT con C	67	Ductal	80	3	1	IIIA	Radical	G2	.
21	QT con C	44	Ductal	50	3	1	IIIA	Conservador	G4	RC
22	QT con C	36	Ductal	70	4	3	IIIC	Radical	G1	.
23	QT con C	59	Ductal	16	3	2	IIIB	Radical	G1	.
24	QT con C	32	Lobulillar	80	4	3	IIIC	Radical	G3	.
25	QT con C	57	Ductal	70	2	1	IIB	Conservador	G5	RC
26	QT con C	72	Ductal	50	3	2	IIIB	Conservador	G4	RC
27	QT con C	48	Otro	60	2	1	IIB	Radical	G3	.
28	QT con C	66	Ductal	80	3	1	IIIA	Radical	G3	.
29	QT con C	36	Ductal	60	2	1	IIB	Radical	G4	RC

N.º Pac: número de paciente, QT sin C: quimioterapia sin carboplatino, QT con C: quimioterapia con carboplatino, T: estadio tumoral, N: estadio ganglionar, EC: estadio clínico, M&P: Miller & Payne, RC: respuesta completa, G: grado de respuesta M&P, PE: Progresión de enfermedad.