



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

SECRETARÍA DE SALUD

**THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

**“Evaluación De La Respuesta Patológica Con Diferentes Regímenes De
Quimioterapia En El Tratamiento Neoadyuvante De Las Pacientes Con Cáncer De
Mama Triple Negativo, En El Centro Médico ABC En El Periodo De enero De 2015
A enero De 2021.”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:

DRA. DIANA ALEJANDRA VILLEGAS OSORNO.

**ASESOR DE TESIS: DRA. GABRIELA OLIVIA REGALADO
PORRAS.**



**REGISTRO DE TESIS TABC-22-191
CIUDAD DE MÉXICO FEBRERO 2022**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

**DR. JUAN OSVALDO TALAVERA PIÑA.
TITULAR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA.**

**DRA. RAQUEL GERSON CWILICH
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO
DE ESPECIALIZACIÓN EN ECOLOGÍA MÉDICA.**

**DR. GUILLERMO MANUEL OLIVARES BELTRAN
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO UNIVERSITARIO
DE ESPECIALIZACIÓN EN ECOLOGÍA MÉDICA.**

**DRA. GABRIELA OLIVIA REGALADO PORRAS
ASESOR DE TESIS.**

REGISTRO DE TESIS TABC-22-191

INDICE

Introducción	4
Epidemiología	4
Epidemiología En México	6
Factores De Riesgo	6
Clasificación De Cancer De Mama Triple Negativo	8
Respuesta Patológica En Cancer De Mama Triple Negativo	9
Neoadyuvancia Y Carboplatino En Cáncer De Mama Triple Negativo	11
Capecitabina En Adyuvancia Post Tratamiento Neoadyuvante	13
Inmunoterapia En Neoadyuvancia	14
Planteamiento Del Problema	16
Justificación	16
Pregunta De Investigación	
Hipótesis	
Objetivos	
Objetivo General	17
Objetivos Específicos	
Metodología	
Diseño Del Estudio	
Materiales Y Métodos	
Definición Conceptual Y Operacional De Variables	18
Metodología	22
Análisis Estadístico	23
Consideraciones Éticas	23
Recursos Y Materiales	24
Resultados	25
Conclusiones	34
Discusión	34
Bibliografía	37

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres, a nivel mundial y se considera curable en 70- 80% de las pacientes en estadios tempranos.

Es una enfermedad con amplia heterogeneidad tumoral que incluye activación de diversas vías moleculares entre ellas HER2, receptor de estrógenos y que puede o no estar asociada a mutaciones en BRCA entre otros genes. Las estrategias de tratamiento son dependientes del subtipo molecular y de las características clínicas del paciente. 1, 2.

El cáncer de mama triple negativo continúa siendo un subtipo de mal pronóstico, representa el 10 – 20% de todos los tumores de mama, se estima una incidencia de 200 000 casos anuales, siendo más frecuente en menores de 40 años.

No hay una combinación totalmente efectiva en el contexto de triple negativo, por lo que se presta a explorar nuevas combinaciones. El entorno neoadyuvante es uno de los escenarios mas efectivos para explorar la eficacia de un tratamiento. (1,2, 3)

EPIDEMIOLOGÍA

Se considera la neoplasia más común en el mundo, con una incidencia de 47.8 por cada 100, 000 habitantes y una mortalidad de 10.6 por 100, 000 habitantes, según cifras de GLOBOCAN. 1

45% de los casos se presentan en países de bajos recursos y 55% de las muertes asociadas se presentan en dichos países. La tasa de mortalidad global representa el 13.2% x 100 000. A pesar del incremento anual en la incidencia de cáncer de mama.

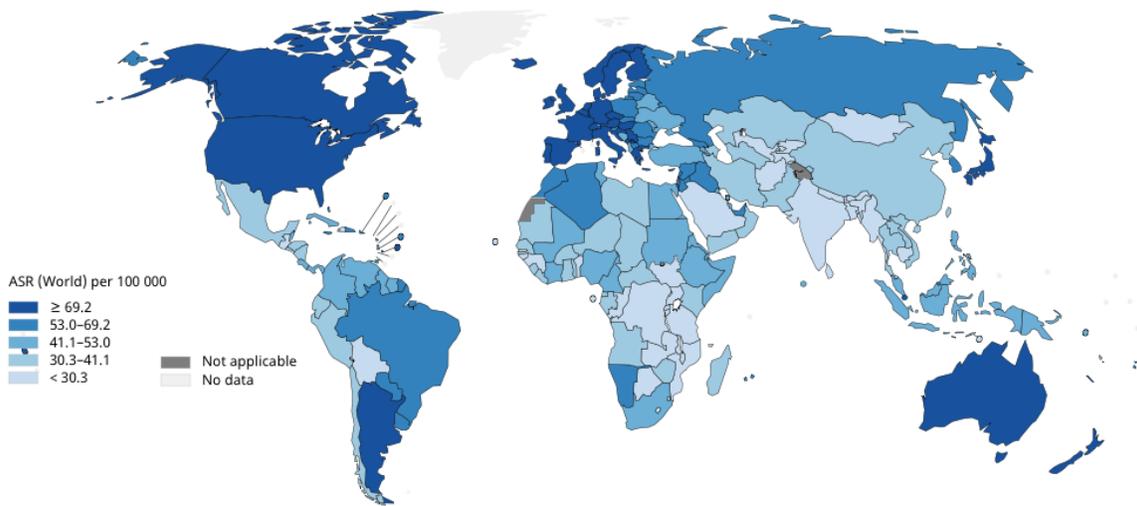
La mortalidad por cáncer de mama ha disminuido desde 1970, esto asociado a la mejora de tratamiento y el acceso a pruebas de tamizaje. varios países, sobretodo aquellos con mayor acceso a servicios de salud y donde el tamizaje es mas difundido. (2, 3)

la terapia para cáncer de mama salva vidas sobre todo en estadios clínicos tempranos, así mismo sea demostrado que el screening disminuye el riesgo de morir por cáncer de mama en un 60% a 10 años y 47% a 20 años, comparado con mujeres que jamás han tenido una prueba de tamizaje. (4)

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

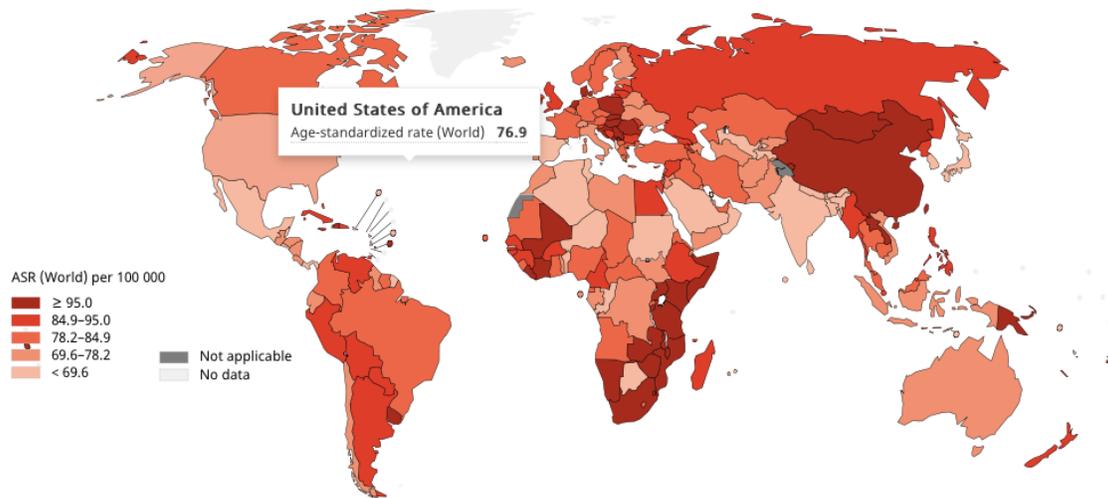
Perou et al. Fue el primero en describir los distintos subtipos moleculares de cáncer de mama, lo cual dio la pauta para que en la actualidad los oncólogos puedan usar el fenotipo triple negativo para describir aquellos tumores que no expresan receptores hormonales y son HER 2 negativos. (5)

Se estima que 10 – 20% de todos los tumores de mama son triple negativo, con una incidencia de 200 000 casos anuales, siendo más frecuente en menores de 40 años VS pacientes mayores de 50 años con OR 2.12, mas comúnmente observado en mujeres de raza negra con OR 2.41. 20% de los tumores de mama triple negativo se asocian a mutación de BRCA 1 y2. (5)



Incidencia atreves del mundo. Tomado de Globocan 2020.

Estimated age-standardized mortality rates (World) in 2020, all cancers, females, all ages



Mortalidad atreves del mundo. Tomado de Globocan 2020.

EPIDEMIOLOGÍA EN MÉXICO

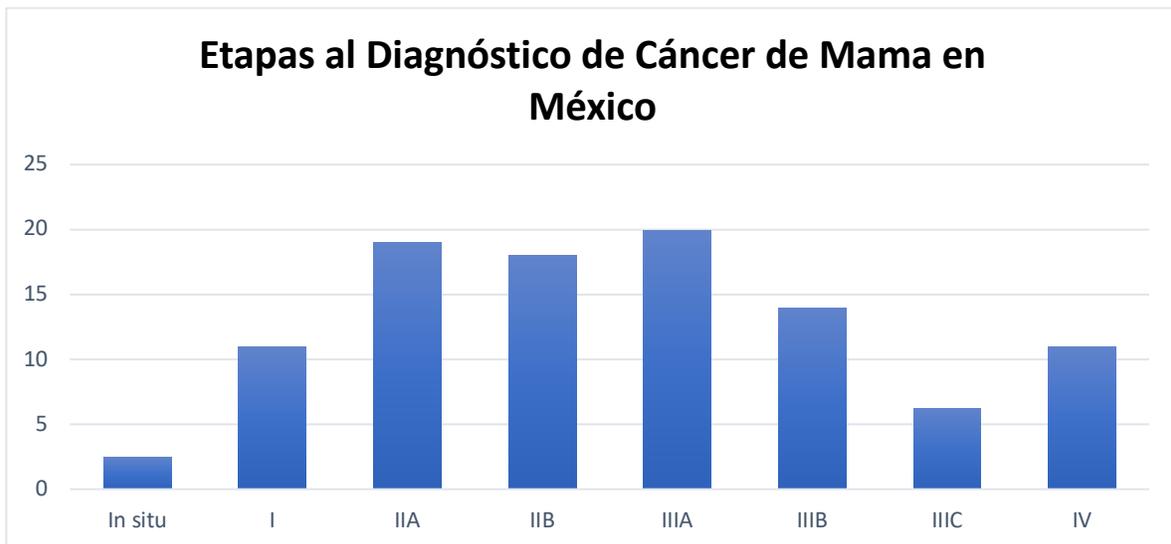
En México el incremento en la frecuencia del cáncer de mama ha sido constante, de igual forma la mortalidad asociada, en las ultimas tres décadas ha habido un incremento en la incidencia de 10.76 a 26.1 por cada 100 000 habitantes.

Se estima que la edad media al diagnóstico en México es de 52 años, 15.3% de las pacientes diagnosticadas son menores de 40 años.

53% de las pacientes son diagnosticadas en estadios tempranos, solo 13% se diagnostican en estadio IV.

El subtipo histopatológico más comúnmente encontrado es con receptores hormonales positivos (RH+), HER2 negativo en 60.7%, HER2 positivos 23,2% y triple negativo (TN) 16%. Según datos provenientes de la base de datos del extinto “Seguro Popular” en 2015 al diagnóstico 30.8% se encontraban en estadios 0, I, IIA, 55.9% localmente avanzado IIB- IIIC y metastásico 10.5%.

En México el manejo neoadyuvante es administrado hasta en 52% de todas las pacientes en estadios localmente avanzados, observándose respuestas patológicas completas hasta del 25.1%, en todos los subtipos histopatológicos. (6, 7)



Modificado de Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento de cáncer mamario 2021.

FACTORES DE RIESGO

Existen diversos factores de riesgo asociados a cáncer de mama y deben ser abordados desde la prevención y promoción de salud, aproximadamente la mitad de los tumores de mama pueden explicarse por un factor de riesgo conocido, como factores reproductivos, enfermedad proliferativa de la mama, en 10% se identifican factores genéticos, de igual

forma el riesgo puede ser modificado por factores demográficos, estilo de vida, y factores ambientales. (8,9)

Factores asociados con mayor riesgo

Edad: el riesgo de cáncer de mama incrementa con la edad.

Edad	Riesgo	
Nacimiento a 49 años	2.1%	1 de cada 49 mujeres
50 a 59 años	2.4%	1 de cada 42 mujeres
60 a 69 años	3.5%	1 de cada 28 mujeres
70 y más	7%	1 de cada 14 mujeres
Nacimiento a muerte	12.9%	1 de cada 8 mujeres

Fuente: SEER database 2013 a 2015.

Sexo Femenino: ocurre 100 veces mas en mujeres que en hombres.

Índice de masa corporal: se ha observado un incremento en el riesgo, morbilidad y mortalidad, con obesidad, sobre todo obesidad abdominal e IMC >30 kg/m².

Su asociación con el estatus postmenopáusico es un de RR de 1.1 por 5 unidades de IMC, particularmente asociado a subtipo de RH+. En un metaanálisis que incluyo 50 estudios se observó que por cada 5 kg de ganancia de peso corporal el RR para cáncer de mama en postmenopáusicas independiente del uso o no de terapia de reemplazo hormonal fue de 1.11 (95% CI 1.08- 1.13). (10, 11)

Factores hormonales: el incremento en los niveles de estradiol se ha asociado con cáncer de mama, por cada 2 veces de incremento en la concentración de estradiol se estima un incremento en el OR de 1.9 (95% CI 1.06- 1.35).

Terapia de reemplazo hormonal no existe una asociación clara, sin embargo, existen estudios que muestran incremento del riesgo de cáncer de mama en aquellas mujeres con útero y terapia de reemplazo combinada estrógenos/ progestágenos. En aquellas mujeres que no tienen útero no se observo ningún riesgo.

El riesgo de cáncer de mama se ve incrementado temporalmente con el uso reciente de anticonceptivos orales, sin embargo, este riesgo se ha visto disminuido con discontinuación de la terapia por 2 a 5 años. (12)

Nuliparidad con un RR de 1.2 – 1.7, asa como primera gesta después de los 30 años.

La edad avanzada al momento del primer embarazo se ha asociado como factor de riesgo, únicamente modificado por la edad del primer embarazo, siendo 20% menor en aquellas

mujeres cuyo embarazo fue a la edad de 20 años, 10% menor si fue a los 25 años y 5% mayor si el embarazo ocurrió después de los 35 años. (13)

La historia personal de cáncer invasor o insitu de mama, incrementa el riesgo de desarrollar carcinoma invasor en la mama contralateral, se ha observado un incremento del riesgo de 4% a 7.5 años.

Se ha visto un incremento de hasta 2 veces cuando existe el antecedente de 1 familiar afectado en primer grado y tres veces más riesgo si existen 2 familiares en primer grado afectados. (14)

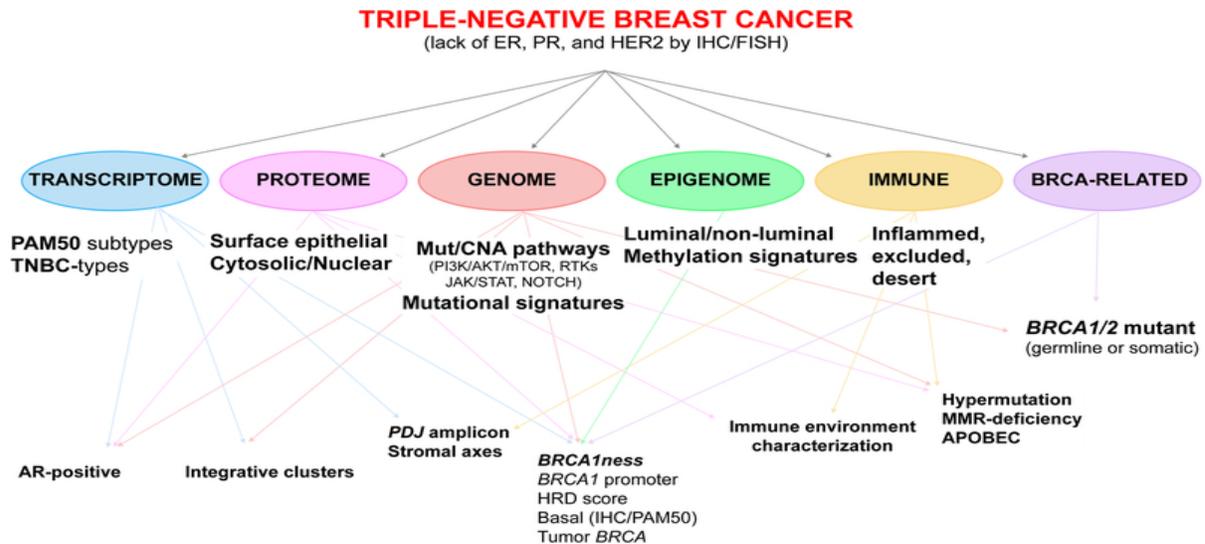
CLASIFICACIÓN DEL CANCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

Se han identificado 6 subtipos moleculares de cáncer de mama triple negativo, cada uno con diferentes características clínicas y respuesta a tratamiento. Estratificados por PAM- 50, se ha observado desenlaces distintos en supervivencia global y supervivencia libre de progresión, aunque no significativo en la mayoría de los estudios excepto para el subtipo BL1 donde se ha observado que es mayor que los otros subgrupos combinados ($p= 0.037$) y SLR (supervivencia libre de recurrencia a 10 años del 60%). (15)

Subtipo molecular	Características
Basal Like 1 (BL1)	Ciclo celular elevado con daño al DNA por expresión de oncogenes
Basal Like 2 (BL2)	Enriquecido en factores de señalización de crecimiento y marcadores mioepiteliales.
Inmunomodulador (IM)	Compuesto por genes que codifican antígenos inmunes y citocinas, e infiltración linfocitaria en las células
Mesenquimal (M)	Expresión de genes implicados en la transición epitelio mesénquima elevados y expresión de factores de crecimiento
Mesenquimal células madre (MSL)	expresión de genes implicados en la transición epitelio mesénquima elevados y expresión de factores de crecimiento y disminución de expresión de genes de proliferación.
Asociado a receptor de andrógenos (LAR)	expresión de genes liminales mediados por expresión de receptor de andrógenos.

El tipo BL1 es el más sensible a quimioterapia basada en platinos.

La estratificación por subtipos moleculares en general no modifica el patrón de metástasis, siendo muy similar en todos los subgrupos, SNC 11%, hueso 19% y pulmón 31%, existe una variación en el subtipo mesenquimal donde el patrón de metástasis a pulmón incrementa a 46% y en el subtipo LAR donde la frecuencia de metástasis óseas incrementa hasta 46%. (16)



Interacciones en la clasificación de CMTN basado en genómica. Tomado de Cancer Discov 2019; 176- 198.

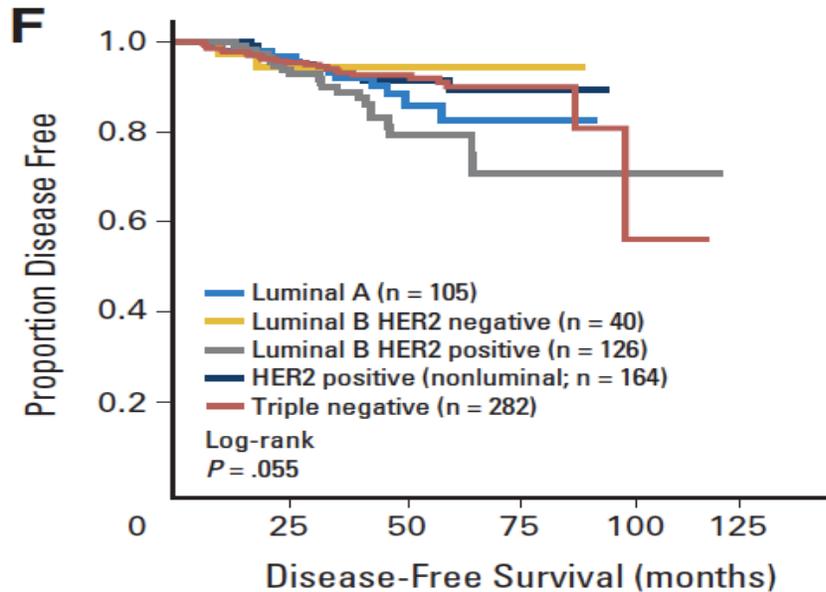
RESPUESTA PATOLÓGICA EN CANCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

La respuesta patológica completa (RPC) se ha propuesto como un subrogado de predicción a largo plazo de beneficio clínico en supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global. De igual forma la RPC ha sido el objetivo primario más utilizado en los estudios de Neoadyuvancia.

En el estudio de von Minckwitz et al, la definición utilizada de respuesta patológica completa fue ypT0 ypN0, ypT0/is ypN0, ypT0/is ypN0/+, ypT<1 mic ypN0/+.

RPC	Características
ypT0 ypN0	Sin invasión, o sin enfermedad residual invasiva en mama o ganglios, usada por los grupos alemanes.
ypT0/is ypN0	Sin enfermedad residual invasiva en mama o ganglios, no presencia de enfermedad residual no invasiva, utilizada por The MD Anderson Cancer Center.
ypT0/is ypN0+	Sin enfermedad residual invasiva. Enfermedad no invasiva residual e infiltrados linfocitarios en ganglios. Usado por el NSABP.
ypT<1 mic ypN0/+.	No enfermedad voluminosa invasiva, invasión focal y enfermedad no invasiva residual en mama e infiltrados en ganglios linfáticos. utilizado por el grupo francés con el índice de Sataloff.

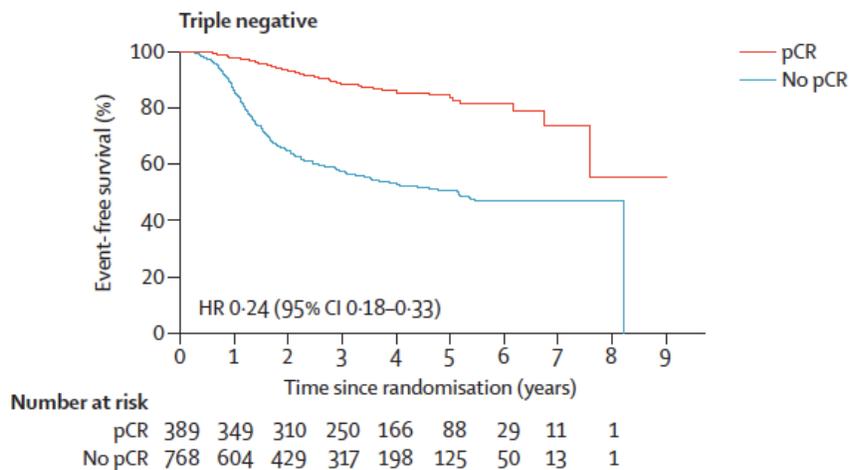
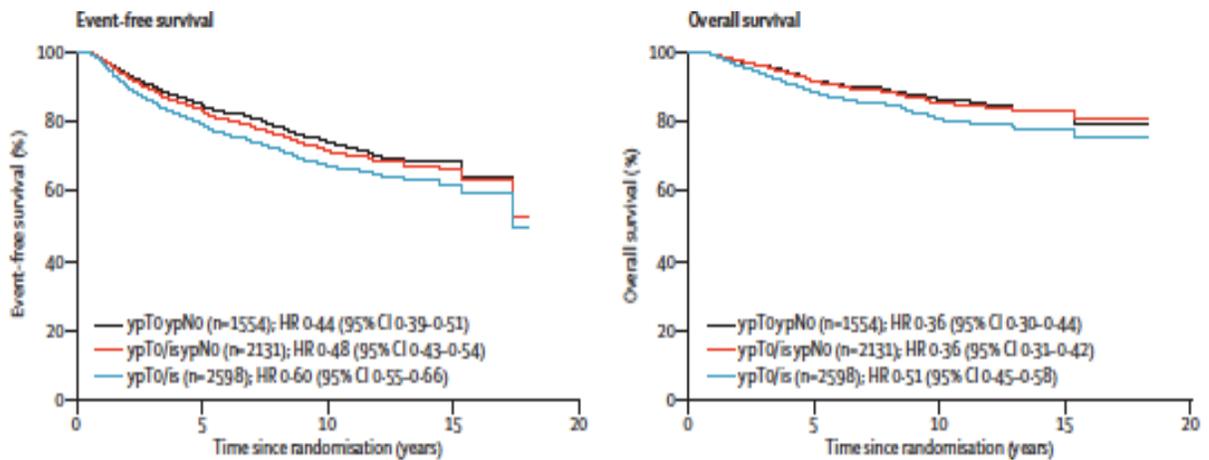
La correlación entre RPC y desenlaces encontrados en el estudio de von Minckwitz, para SLE fueron mejores en el grupo de pacientes ypT0 ypN0 comparado con aquellos pacientes ypTis ypN0 (HR, 1.74; 95% CI, 1.28 a 2.36; $p < 0.001$), así mismo en SG se observaron mejores resultados (HR, 1.41; 95% CI, 0.87 a 2.29; $P = 0.166$). Los tumores con peores desenlaces fueron aquellos ypT0/is ypN+. (17)



Impacto pronóstico de la RPC en SLE y SG. (17)

En el estudio de Cortázar et al, se compararon las tres definiciones más comunes de respuesta patológica completa para establecer su asociación con desenlaces a largo plazo, las definiciones usadas fueron ypT0 ypN0, ypT0/is ypN0 y ypT0/is. Descubriéndose que la respuesta patológica completa disminuye en frecuencia en cuanto más estrictos son los criterios de definición, 22% correspondiendo a ypT0/is, 18% ypT0/is ypN0 y 13% ypT0 ypN0. La erradicación de tumor de la mama y de ganglios linfáticos fue la de mejor pronóstico para SLE y SG, sin embargo, se observó que la definición de ypT0 ypN0 y ypT0/is ypN0 tienen resultados similares en SG y SLE, por lo que en los análisis subsecuentes a este estudio se toma como definición las dos antes mencionadas.

Los subtipos más agresivos Triple negativo y HER2+ tuvieron la mayor frecuencia de RPC, la asociación entre RPC y desenlaces a largo plazo fue más asociada para tumores de alto grado. (18)



Asociación entre RPC y SLE en cáncer CMTN. Tomado de Lancet 2014; 384: 164-72

NEOADYUVANCIA Y CARBOPLATINO EN CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

La quimioterapia es la mejor opción de tratamiento en escenario adyuvante, neoadyuvante y metastásico para las pacientes con tumores triple negativo.

En el escenario de neoadyuvancia se ha observado que las pacientes con cáncer de mama triple negativo tienen tasas de respuesta mayores con el tratamiento estándar que aquellas pacientes con histologías de receptores hormonales positivos.

Aproximadamente 30- 40% de las pacientes con CMTN (cáncer de mama triple negativo) alcanzan respuesta patológica completa después del tratamiento estándar con antraciclina + ciclofosfamida y Taxano. Las ventajas del tratamiento son incremento de la posibilidad de cirugía conservadora, conocer si se ha obtenido respuesta patológica completa al tratamiento, permite individualizar el tratamiento adyuvante basado en la respuesta inicial.

Alcanzar RPC (respuesta patológica completa) en CMTN tiene un alto valor pronóstico, se ha observado que los pacientes con enfermedad residual después de Neoadyuvancia tienen

incremento en el riesgo de recurrencia hasta 6 veces e incremento hasta 12 veces más del riesgo de muerte por enfermedad Metastásica, que aquellas pacientes con RPC. (20)

En el estudio GeparSixto de von Minckwitz et al, evaluó los desenlaces en respuesta patológica completa después de neoadyuvancia con carboplatino, en el estudio 315 pacientes tenían cáncer de mama triple negativo, 53.2% de las pacientes tratadas con carboplatino tuvieron respuesta patológica completa versus 36.9% en el grupo de quimioterapia sin platino ($p=0.005$). En el análisis de supervivencia de este estudio posterior al seguimiento a 47.3 meses solo los pacientes con CMTN mostraron mejoría significativa en SLR en el grupo con quimioterapia basada en platinos 86.1% y 68.2% en los esquemas libres de platino (HR 0.56, 95% CI 0.34- 0.93). el seguimiento a tres años para supervivencia global (SG) fue de 91.9% en el grupo que recibió carboplatino y 86% en aquellos tratados con quimioterapia libre de platinos (HR 0.60, 95% CI 0.32- 1.12). (20,21)

A pesar de existir estudios a favor del uso de platinos, a un no se considera estándar de tratamiento, en un metanálisis de Poggio et al, que incluyó 2109 pacientes provenientes de 9 ensayos clínicos, concluyéndose que la quimioterapia neoadyuvante basada en platinos, incrementa la RPC significativamente de 37% a 52.1% (OR 1.96, 95% CI 1.46- 2.62, $p < 0.001$), en el análisis con ajuste de pacientes con uso de esquema de quimioterapia neoadyuvante estándar AC-T (Paclitaxel semanal, secuencial con antraciclina y ciclofosfamida) siendo de igual manera significativo (OR 2.53, 95% CI 1.37- 4.66, $p < 0.003$), no se observó diferencia significativa en desenlaces de supervivencia (HR 0.86, 95% CI 0.46- 1.63, $P = 0.651$). (22)

El metanálisis de Pandey J, que incluyó 2946 pacientes en tratamiento con esquemas de quimioterapia basados en platino, mostrando un beneficio de RPC de 40% vs 27% (OR 1.75, 95% CI 1.46- 2.62, $p < 0.0001$) en el contexto de neoadyuvancia, en el análisis de subgrupos se vio un incremento en las tasas de RPC (44.6% vs 27.8%) con esquemas que incluyeron Taxano más platino ($p < 0.0001$). en el cáncer de mama TN en el sub-análisis de 531 pacientes, no se observó mejoría en SLP (HR 1.16, 95% CI 0.90-1.49 $p = 0.24$). (23)

En un análisis conjunto que incluyó 190 pacientes en estadio clínico I- III, de dos cohortes prospectivas independientes, todos los pacientes recibieron esquemas basados en platino más Taxano, 16% de las pacientes tenían mutación germinal de BRCA 1 -2. La respuesta patológica completa en pacientes con BRCA mutado y wild type triple negativo fue 59% y 56% respectivamente ($p = 0.83$). en análisis multivariable las pacientes estadio clínico III, se vio como un factor de baja posibilidad para obtener respuesta patológica completa 21% vs 7%. (24)

El estudio CALGB 40603 que incluyó 443 pacientes con CMTN en estadios clínicos II y III, donde se agregó carboplatino o bevacizumab a la terapia neoadyuvante secuencial con T/AC, mostró que aquellos pacientes que lograron RPC tenían mayor SLE Y SG en seguimiento a 5 años, SLE 86.4 vs 57.5% (HR 0.28 (0.19- 0.43)) y SG 88.7 VS 66.5% (HR 0.28

(0.17- 0.44)). Sin embargo, no se observó que no hay diferencia en SLE en aquellos pacientes que recibieron Carboplatino o bevacizumab, carboplatino HR 0.99 (0.7- 1.4), bevacizumab SLE HR 0.91 (0.64- 1.29). (25)

En un estudio de Cárdenas et al, que evalúa la RPC en 32 pacientes con CMTN en estadios clínicos II y III, con esquemas de quimioterapia que incluyeron Nab- Paclitaxel y carboplatino, seguido de antraciclinas. Los resultados de este estudio mostraron que 50% de las pacientes alcanzaron RPC, respuesta parcial 43.8%, enfermedad estable 3.1%, se logró cirugía conservadora de mama en 50% de las pacientes. En el seguimiento a 18.3 meses 93.8% de las pacientes seguían vivas, 6.3% tuvieron recurrencia locoregional y a distancia temprana y murieron por progresión de la enfermedad. (26)

En el estudio GeparOcto, que incluyó 961 pacientes aleatorizados a recibir iddEPC (Epirubicina, Paclitaxel, ciclofosfamida) VS PM (cb) (Paclitaxel, Doxorubicina liposomal, en TN carboplatino), el objetivo primario en estos estudios fue RPC (γ PT0/isypN0) el estudio fue de no inferioridad. Los resultados en RPC fueron 48.3% VS 48% sin embargo $p = 0.97$, no significativa. Se observó mejor perfil de toxicidad para el esquema iddEPC. (27)

CAPECITABINA EN ADYUVANCIA POST TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

El manejo adyuvante post quimioterapia neoadyuvante se ha propuesto para aquellas pacientes con enfermedad residual ypN+ o cN1 ypN0, en el contexto de cirugía conservadora de mama con evaluación de axila.

Cuando la cirugía realizada es una mastectomía radical con evaluación de axila debe considerarse la terapia adyuvante post neoadyuvancia en enfermedad residual cN1 y ypN0 y ypN+.

En el estudio CREATE-X, incluyó 910 pacientes, 32.2% CMTN que fueron tratadas con esquemas neoadyuvante de AC más Taxano estadio clínico I o IIIB que no hayan alcanzado respuesta patológica completa, se aleatorizaron los brazos 1:1 para recibir Capecitabina 1200 mg/m² dos veces al día por 14 días 6 a 8 ciclos vs vigilancia excluyó a todas las pacientes que ya habían recibido Capecitabina previa. En el objetivo primario de este estudio se evaluó la SLE. En los resultados del estudio se observó en SLE a 5 años 74.1% VS 67.6% HR 0.7 (0.53-0.92; $p = 0.01$), SG a 5 años 89.2% VS 83.6% HR 0.59 (0.39- 0.90; $p = 0.01$) en todos los subgrupos, en el subgrupo triple negativo se obtuvieron resultados en SLE a 5 años 69.8% vs 56.1% HR 0.58 (0.39-0.87), SG a 5 años 78.8% vs 70.3% HR 0.52 (0.30- 0.20) significativo en el subgrupo triple negativo.

En aquellos pacientes sin RPC posterior a esquema con AC, Capecitabina adyuvante demuestra beneficio significativo en SLR/ SG. (28)

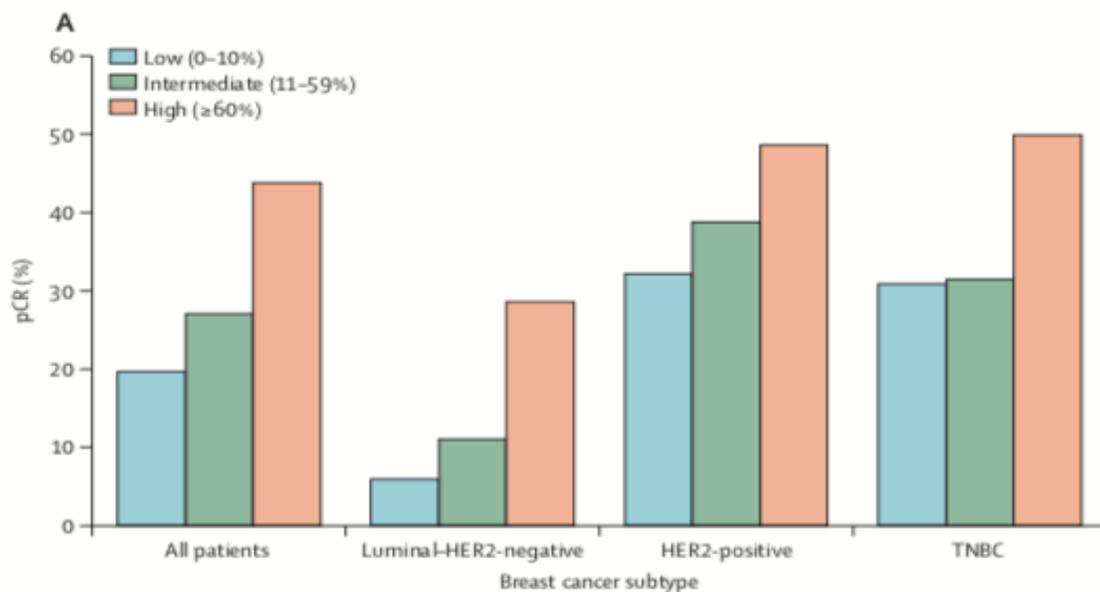
En el estudio GEICAM/200311_ CIBOMA/2004-01 que incluyó 910 pacientes CMTN con enfermedad residual (pN0- pN3 o T > 1cm), de las cuales 18.7% habían recibido terapia

neoadyuvante previa. Se aleatorizaron a recibir Capecitabina a dosis de 1000 mg/m² 2 veces al día por 14 días trisemanal por un máximo de 8 ciclos. El objetivo primario fue evaluar SLE y secundario SG. En los resultados en SLE a 5 años se observó SLE 79.6 VS 76.8% HR ajustado 0.79 (0.61- 1.03; p= 0.082), SG 5 años 86.2%- 1.23; p= 0.45, mediana de seguimiento 7.4 años. En este estudio Capecitabina fallo en demostrar mejoría en SLE posterior a manejo estándar, sin embargo, en aquellos pacientes no basales parece haber mejoría en SLE/SG. (29)

INMUNOTERAPIA EN NEOADYUVANCIA

Las características de agresividad de las células tumorales están estrechamente relacionadas con las características inmunes de tolerancia del microambiente tumoral (TME), los tumores triples negativo tienen niveles elevados de células inmunes en particular los linfocitos tumorales infiltrantes (TILs).

En un análisis conjunto de 3771 pacientes mostro que los TILs se relacionan con un factor predictivo de RPC. (30)



Respuesta patológica y expresión de TILs. Tomado de: Denkert C. Lancet Oncol 2018; 19: 40-50 En el estudio

KEYNOTE- 522 que incluyó 1174 pacientes con CMTN en estadios clínicos tempranos agregó Pembrolizumab a la quimioterapia neoadyuvante Carboplatino + Paclitaxel secuencial con antraciclina más ciclofosfamida seguido de adyuvancia con Pembrolizumab VS quimioterapia neoadyuvante sin Pembrolizumab. El objetivo primario del estudio fue RPC. Los resultados del estudio mostraron 64.8% vs 51.2% en RPC a favor de inmunoterapia por estatus de PD-L1 positivo 68.9 VS 54.9% y PD- L1 negativo 45.3 VS 30.3%. en el análisis de SLE se observó un resultado de 86.6 VS 79.4% HR 0.65 (95% CI 0.48- 0.88, p= 0.0025), SG 92

VS 90% a 27 meses HR 0.80(95% CI 0.53- 1.21). este estudio muestra beneficio en RPC estadísticamente significativo en comparación con QT sin Pembrolizumab, de igual forma se observó beneficio en SLE. (31)

En el estudio IMpassion 031, que incluyó 333 pacientes en estadio clínico temprano, se estratificaron por expresión de PD-L1 < 1% o > 1%. Se aleatorizaron a recibir quimioterapia neoadyuvante con Atezolizumab más Nab Paclitaxel, secuencial con Antraciclina más ciclofosfamida y posterior a cirugía adyuvancia con Atezolizumab, VS quimioterapia sin Atezolizumab. Los resultados en RPC en el grupo de intención a tratar fueron 57.6% VS 41.1% p: 0.0044 y por expresión de PD-L1 68.8% VS 49.3% p: 0.021. estos resultados apoyan un beneficio estadísticamente significativo y clínico de 16.5% en tasa de RPC, siendo independiente este beneficio del estatus de PD-L1. (32)

Estudio	Tratamiento	# de pacientes CMTN	Tasa de RPC	Valor de p
GeparNuevo	Nab P+ Durvalumab followed by EC + durvalumab VS without durvalumab	88 VS 86	53.4 VS 44.2%	0.287
KEYNOTE 173	Nab P with or without Cb+ pembrolizumab followed by AC	60	60%	NA
ISPY2	(weekly) p+ Pembrolizumab seguido de AC vs sin pembrolizumab	29 vs	60% VS 22%	NA
KEYNOTE 522	Cb/P + pembrolizumab seguido de AC o EC + pembrolizumab vs sin pembrolizumab	401 vs 201	64.8% vs 51.2%	<0.001
NeoTRIP	Cb + Nab Pacli + atezolizumab vs sin atezolizumab	138 vs 142	43.5 vs 40.8%	0.66
NeoPACT	Fase II Cb y T + pembrolizumab	Reclutamiento hasta objetivo de 100	NA	NA
Impassion 031	Fase III Nab P+ atezolizumab seguido de ddAC + atezolizumab y atezolizumab adyuvante	Completando 204 pacientes	NA	NA

Estudios con inhibidores de punto de control en estadios tempranos de CMTN. (33)

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama triple negativo es el tipo histológico con mayor agresividad, en estadios tempranos, la quimioterapia neoadyuvante es la mejor herramienta para el manejo de estos pacientes. La respuesta patológica completa sea ha ligado de manera indirecta con desenlaces como son supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global. Existen estudios que sugieren que la adición de carboplatino a la terapia estándar mejora la respuesta patológica completa y con ello desenlaces a largo plazo.

4. JUSTIFICACIÓN

El cáncer de mama triple negativo es un tumor poco frecuente y heterogéneo, representa el 15% de todos los tumores de mama, con comportamiento muy agresivo, con un alto riesgo de recurrencia en los primeros tres años. Se ha observado que las pacientes con enfermedad residual después de neoadyuvancia tienen 6 veces más riesgo de recurrencia y 12 veces más riesgo de muerte por enfermedad Metastásica.

En este estudio compararemos los resultados en respuesta patológica completa en los grupos de quimioterapia con platino y sin platino; al existir evidencia controversial en los resultados en respuesta patológica completa al agregar platino a la quimioterapia neoadyuvante estándar, el objetivo de este estudio es determinar si existe algún beneficio o correlación entre el uso de quimioterapia neoadyuvante con platinos y la respuesta patológica completa en las pacientes con cáncer de mama triple negativo en estadios tempranos del centro médico ABC.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Adicionar carboplatino a la quimioterapia neoadyuvante estándar mejora los resultados en respuesta patológica completa?

7. HIPOTESIS

Agregar carboplatino al esquema de quimioterapia neoadyuvante estándar mejora la respuesta patológica completa y los desenlaces a largo plazo en las pacientes con cáncer de mama triple negativo.

8. OBJETIVOS

Comparar la respuesta patológica y el Residual Cancer burden, en las pacientes tratadas con esquemas neoadyuvante que incluyan platinos vs esquemas de quimioterapia sin platino. Evaluar efectos adversos entre ambos esquemas

8.1 OBJETIVO GENERAL

Comparar la respuesta patológica en las pacientes que recibieron terapia neoadyuvante con esquemas de quimioterapia que incluyeron platinos VS esquemas libres de platino en las pacientes con cáncer de mama triple negativos en estadios clínicos I-III.

8.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Comparar los resultados en respuesta patológica completa en ambos grupos de tratamiento neoadyuvante con y sin platinos.

Comparar el porcentaje de eventos adversos en ambos grupos de estudio de quimioterapia con platinos y libre de platinos.

Determinar si existe relación entre la RPC y las variables con KI-67, ILE, Edad, RCB, Grado histológico.

9. METODOLOGIA

Se incluyeron a las pacientes con cáncer de mama triple negativo, en estadios clínicos I-III que recibieron quimioterapia neoadyuvante, clasificando en 2 grupos, quimioterapia con carboplatino y quimioterapia sin carboplatino.

9.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio unicéntrico, Cohorte histórica

9.2 BASES EPIDEMIOLOGICAS

Estudio realizado durante el periodo comprendido entre enero 2015 a enero 2021 incluyendo pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo estadios clínicos I-III del centro médico ABC: The American British Cowdray Medical Center I.A.P.

9.3 MATERIALES Y METODOS

Se consulto el expediente clínico de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo en estadios tempranos, que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante adyuvante estándar o con carboplatino en el periodo de 5 años comprendido de enero de 2015 a enero de 2021.

Población del estudio: Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama Triple negativo estadios I-III tratadas con quimioterapia neoadyuvante.

Periodo: enero 2015 a enero 2021

Muestra: Acumulativo y por conveniencia, dada la baja frecuencia del tumor y metodología observacional y retrospectiva del estudio.

Criterios de Inclusión:

Pacientes mayores de 18 años.

Diagnostico Oncológico: Cáncer de mama triple negativo estadio clínico I-III

- Triple negativo (Receptores hormonales <1%, HER 2 neu 1+ por inmunohistoquímica.
 - Estadio Clínico I-III
- Pacientes que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante

Criterios de Exclusión:

- Abandono a tratamiento
- No haber concluido el tratamiento neoadyuvante
- Tratamiento adyuvante
- Subtipo histológico diferente a triple negativo

Variables de estudio:

Independiente: cáncer de mama triple negativo, edad, sexo, tratamiento neoadyuvante, estadio clínico.

Dependiente: Respuesta patológica completa, Residual cáncer burden.

DEFINICIÓN CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE VARIABLES Y ESCALA DE MEDICIÓN:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Sexo	Condición orgánica que distingue a una persona en masculino o femenino	Género del paciente	Cualitativa binominal	Masculino . Femenino.
Edad	Periodo de tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo hasta la fecha actual.	Categorización de los años cumplidos del paciente	Cuantitativa discreta	0 – α años
IMC	peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros (kg/m ²)	Categorización de acuerdo con sobrepeso IMC >25, Obesidad IMC >30 e insuficiencia ponderal < 18.5	Cuantitativa continua	>18.5 insuficiencia ponderal, >25 sobrepeso

				, > 30 obesidad
Diagnóstico	Adjetivo describe la actividad diagnóstica	Categorización diagnóstica	Cualitativa nominal	Carcinoma Ductal Invasor/ Carcinoma Lobulillar Invasor
Tamaño Tumoral	Adjetivo define las dimensiones tumorales	Categorización de la mayor dimensión tumoral	Cuantitativa continua	0- α cm
Enfermedad Localizada	Describe una enfermedad que está limitada a cierta parte del cuerpo.	Categorización de acuerdo con presencia o ausencia	Cualitativa binominal	Si/ No
Enfermedad avanzada	Cáncer que es poco probable que se cure o controle mediante tratamiento. Es posible que se haya diseminado desde donde empezó hasta los tejidos o ganglios linfáticos cercanos, o hasta partes del cuerpo alejadas.	Categorización de acuerdo con el sitio de metástasis	Cualitativa nominal	SNC Pulmonar Hepática Ósea
Receptor de Estrógenos	Determinación por inmunohistoquímica a la expresión de receptores de estrógenos	Categorización por porcentaje de expresión de receptores de estrógenos	Cuantitativa discreta	1-100%
Receptor de Progesterona	Determinación por inmunohistoquímica a la expresión de receptores de progesterona	Categorización por porcentaje de expresión de receptores de progesterona	Cuantitativa discreta	1-100%

Ki 67	Determinación por inmunohistoquímica a la expresión del índice de proliferación Ki 67	Categorización por porcentaje de expresión del índice de proliferación de Ki 67	Cualitativa binominal	Alto (>15%)/ Bajo (<15%)
Grado Histológico	Medida de desdiferenciación el tejido tumoral	Categorización determinada por la escala de Bloom-Richarson/Nottingham Prognostic Index	Cuantitativa discreta	Grados 1,2,3
Invasión Linfovascular	Observación por patología, de células neoplásicas en un espacio con revestimiento endotelial definido (vasos sanguíneos, linfáticos)	Categorización por la presencia o ausencia de células neoplásicas en espacio linfovascular	Cualitativa binominal	Presente/ Ausente
Invasión Perineural	Observación, por patología, de células neoplásicas en torno o alineadas a lo largo de una fibra nerviosa	Categorización por la presencia o ausencia de células neoplásicas perineural	Cualitativa binominal	Presente/ Ausente
Disección Ganglionar	Realización de técnica quirúrgica de extracción ganglionar regional	Categorización por la presencia o ausencia de la realización del procedimiento	Cualitativa binominal	Presente/ Ausente
Ganglios	Estructura unitaria del sistema linfático	Categorización por el número de ganglios extraídos	Cuantitativa discreta	0- α ganglios
Recurrencia	Evidencia de presencia de enfermedad neoplásica a nivel local, regional o a distancia.	Evidencia radiológica, clínica, bioquímica o histopatológica de actividad neoplásica a nivel local, regional o a distancia de la enfermedad	Cualitativa binomial	Presente/ Ausente

Tratamiento Quimioterapia Adyuvante	Maniobra médica, posterior un tratamiento curativo -cirugía- con objetivo de prevenir recurrencia de la enfermedad neoplásica, basado en administración de quimioterapia	Categorización por esquema de quimioterapia adyuvante	Cualitativa nominal	AC-T/ EC-T/ FAC/ FEC/ TAC/ CMF
Tratamiento Quimioterapia Neoadyuvante	Tratamiento que se administra como primer paso para reducir el tamaño del tumor antes del tratamiento principal que generalmente consiste en cirugía, basado en administración de quimioterapia	Categorización por esquema de neoadyuvancia	Cualitativa nominal	AC-T/ EC-T/ FAC/ FEC/ TAC/ CMF
Periodo Libre de Recurrencia	Parámetro en medición del tiempo desde ausencia clínica/radiológica de la enfermedad hasta recurrencia de esta	Categorización del tiempo desde culminación del tratamiento adyuvante, hasta diagnóstico de recurrencia	Cuantitativa de razón	0 – α años
Periodo libre de progresion	parámetro en medio del tiempo desde inicio de un tratamiento hasta evidencia clínica o radiológica por RECIST de	Categorización del tiempo de inicio de tratamiento hasta evidencia de progresión de enfermedad	Cuantitativa de razón	0- α años

	incremento en enfermedad			
Supervivencia Global	Parámetro en medición del tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad, hasta muerte por cáncer	Categorización del tiempo desde el diagnóstico hasta muerte por cáncer	Cuantitativa de razón	0 – α años
Respuesta patológica	Parámetro de medida de respuesta tumoral a quimioterapia por ausencia de carcinoma invasor en pieza quirúrgica analizada por patología	Sin invasión, o sin enfermedad residual invasiva en mama o ganglios.	Cualitativa	ypT0 ypN0

METODOLOGÍA

1. Revisión retrospectiva de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo, etapas clínica I-III, que hayan recibido quimioterapia adyuvante o neoadyuvante, seleccionando aquellos esquemas basados en platinos versus esquema convencional, en el periodo de enero 2015 a enero 2021 del Centro de Cáncer ABC, American British Cowdray Medical Center I.A.P.
2. Se registrarán las características clínicas y patológicas de la población en estudio.
3. Se categorizará a los pacientes de acuerdo con su estado funcional, estadio clínico, tratamiento recibido, respuesta patológica, respuesta clínica.
4. Se determinará la asociación entre el uso de platinos adicionados al esquema de neoadyuvancia y adyuvancia estándar y el periodo libre de enfermedad, respuesta patológica y desenlaces a largo plazo.
5. Se determinará la correlación existente entre la respuesta patológica y el periodo libre de enfermedad, estratificando por esquema de quimioterapia.

ANALISIS ESTADISTICO

Se analizo la información con pruebas de proporciones, Xi cuadrada, análisis multivariado, análisis de correspondencia, análisis discriminante y prueba exacta de Fisher dado el numero de pacientes. Regresión logística con modelo de Logit.

La paquetería estadística utilizada para el análisis de los datos será Excel para Microsoft 365 y SPSS v 25 IBM.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El calculo de tamaño de la muestra en este estudio no fue necesario, ya que se trata de un estudio acumulativo.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente protocolo de investigación se llevó a cabo conforme a los aspectos éticos que rigen toda investigación, teniendo como principal exponente a la declaración de Helsinki, la declaración de Ginebra, el código internacional de ética médica y la ley general de salud de los Estados Unidos Mexicanos.

Este trabajo se realizó de acuerdo con el artículo 17 de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud, esta investigación se considera sin riesgo.

Ayudados en la Ley general de protección de datos personales en posesión de sujetos obligados y la Ley Federal de transparencia y acceso a la información pública; hacemos constar que la información obtenida se utilizara únicamente de manera estadística

Riesgos

Al ser un estudio observacional, retrospectivo, donde no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada a las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, se considera una investigación sin riesgos.

CONFIDENCIALIDAD

Se asignó un folio alfa- numérico de identificación por cada paciente, sin emplear datos como nombre o afiliación que lo pueda identificar. La base de datos de folios y su correspondencia con cada sujeto será almacenada, resguardada y utilizada en el equipo de cómputo con el que se cuenta para dichos fines en específico, al cual tendrán acceso el investigador y los tutores.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

El Centro Médico ABC, cuenta con el sistema de expediente médico electrónico TIMSA, SAP, ONCOFARMIS y PACS, que nos permitirá obtener el registro los pacientes, en el periodo 2015-2021.

Recursos humanos

- Investigador y asesores.

Recursos materiales

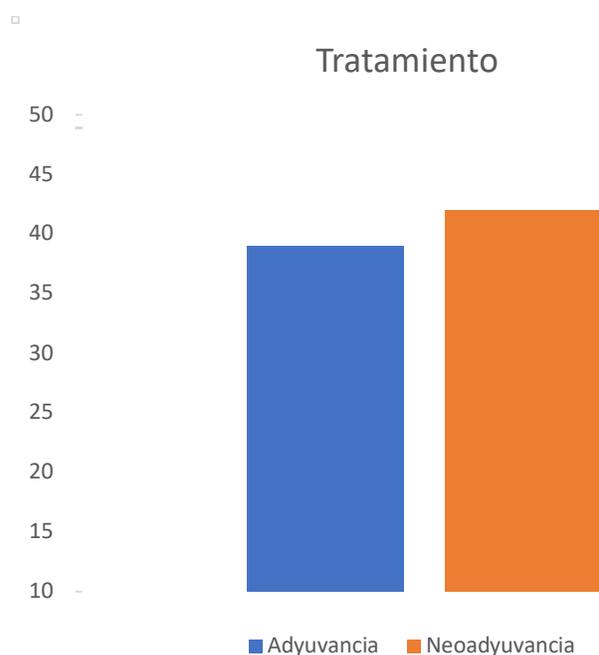
- Centro Médico ABC.
- Expediente clínico físico.
- Expediente médico electrónico TIMSA.
- ONCOFARMIS (programa registro de administración de quimioterapia).
- Computadora portátil.
- SPSS IBM 25, paquetería de Office.

Recursos financieros

- Serán cubiertos por el investigador.

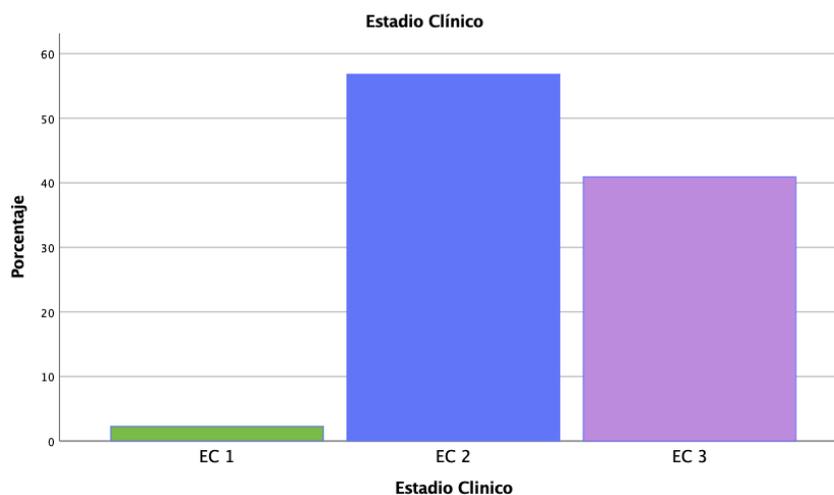
RESULTADOS

Se analizaron 81 expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo en el periodo de enero de 2015 a enero de 2021, de los cuales 44 pacientes fueron sometidas a tratamiento neoadyuvante y 37 pacientes recibieron adyuvancia posterior a cirugía. La mediana de edad al diagnóstico fue 51 años.

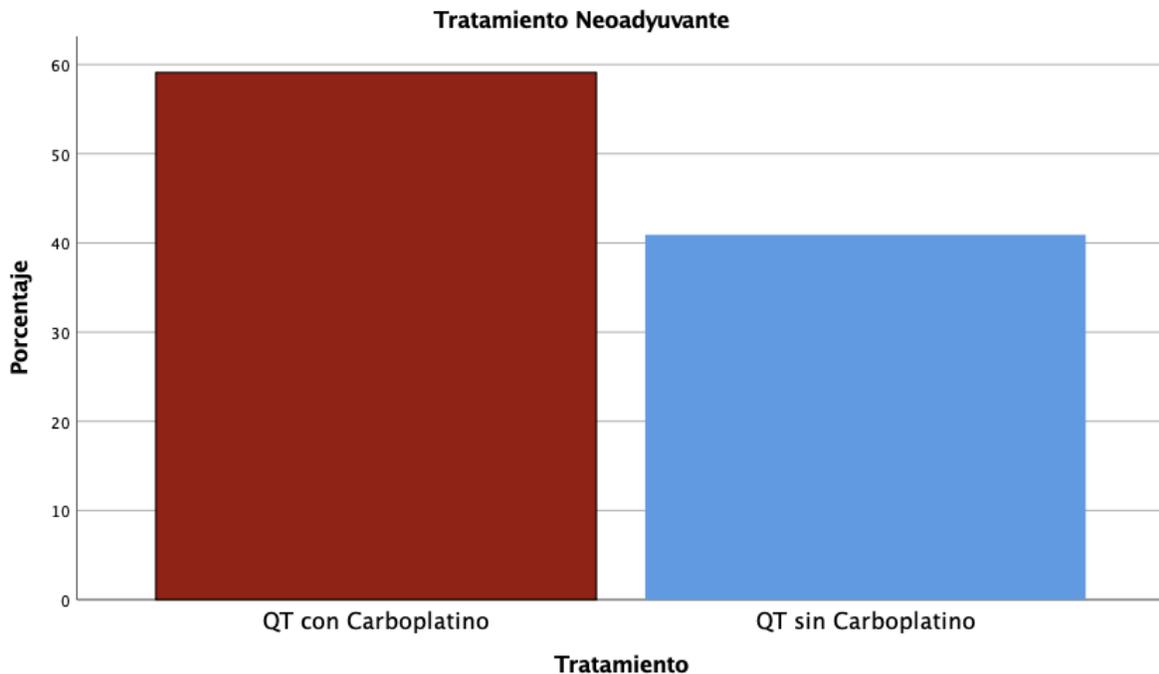


La muestra final analizada fue de 40 pacientes en tratamiento con neoadyuvancia, se excluyeron 4 pacientes de la muestra por no cumplir con los criterios para el análisis.

Al diagnóstico se encontraron 56.8% en estadio clínico II, 40.9% en estadio clínico III y 2.3% estadio clínico I.



El tratamiento neoadyuvante incluyó esquemas estándar como AC secuencial con Taxano, FAC, TC, en combinación con carboplatino o sin carboplatino. 59.1% recibieron combinaciones con carboplatino, 40.9% recibió quimioterapia estándar sin carboplatino.



Tratamiento neoadyuvante, QT (quimioterapia) con carboplatino y sin carboplatino.

En el análisis de objetivo primario donde se comparó la respuesta patológica completa en ambos grupos de quimioterapia con platino y sin carboplatino, se categorizaron las variables de la siguiente manera:

Variable/Categoría	Variable/Categoría
Respuesta Patológica	Etapa Clínica al Dx
Respuesta Parcial	EC-II
Respuesta Completa	EC-III
Tratamiento	ILE
QT sin Carboplatino	ILE < 36 meses
QT con Carboplatino	ILE > 36 meses
KI-67	GH
KI-67 < 30%	GH II
KI-67 > 30%	GH III
Menopausia	Neuropatía
Pre Menopausia	Con Neuropatía
Post Menopausia	Sin Neuropatía
Edad	Nivel Toxicología
Edad < 45 años	Tox. Baja
Edad > 45 años	Tox. Media
RCB	Tox. Alta
RCB Clase I	
RCB Clase II	
RCB Clase 0	

se tomo como variable principal la respuesta patológica, se realizaron pruebas individuales de Chi Cuadrada para contrastar la hipótesis de este estudio y comprobar que existe independencia entre cada variable y la respuesta patológica.

Las variables fueron contrastadas con un 5% de significancia estadística y el Intervalo libre de enfermedad se ajusto a un 5.5% de significancia estadística, tomando como corte para esta variable < 36 meses y > a 36 meses de intervalo libre de enfermedad.

Tabla de independencia e igualdad de variables.

Se realizó un análisis de correspondencias para determinar la asociación entre variables, se analizó de manera independiente el ILE, observándose que existe asociación entre el ILE menor a 36 meses y la quimioterapia sin carboplatino, de igual forma se encontró asociación entre respuesta parcial enfermedad residual RCB clase I con los esquemas sin carboplatino.

Encontramos asociación significativa entre el ILE mayor a 36 meses y la respuesta patológica completa en aquellas pacientes que recibieron quimioterapia con carboplatino. Se encontró una asociación significativa entre la respuesta completa y el intervalo libre de enfermedad mayor a 36 meses, interpretando que al obtener RPC incrementa el intervalo libre de enfermedad.

Respuesta Patológica VS Tratamiento^B			
	Respuesta Parcial	Respuesta Completa	Total
QT sin Carboplatino	12	2	14
QT con Carboplatino	12	14	26
Total	24	16	40
Prueba de chi-cuadrada			
	Chi-cuadrada	GL	Valor p
Pearson	5.934	1	0.015
Relación de verosimilitud	6.468	1	0.011

Respuesta patológica VS Tratamiento

Respuesta Patológica VS ILE			
	Respuesta Parcial	Respuesta Completa	Total
ILE < 36 meses	15	5	20
ILE > 36 meses	9	11	20
Total	24	16	40
Prueba de chi-cuadrada			
	Chi-cuadrada	GL	Valor p
Pearson	3.750	1	0.053
Relación de verosimilitud	3.822	1	0.051

Respuesta patológica VS Intervalo libre de Enfermedad

Respuesta Patológica VS EC al Dx

	Respuesta Parcial	Respuesta Completa	Total
EC-II	11	13	24
EC-III	13	3	16
Total	24	16	40

Prueba de chi-cuadrada

	Chi-cuadrada	GL	Valor p
Pearson	5.017	1	0.025
Relación de verosimilitud	5.294	1	0.021

Respuesta patológica VS Estadio Clínico al Diagnóstico.

No encontramos asociación significativa entre la respuesta patológica y las variables como KI67, estatus de menopausia, Grado histológico y edad al diagnóstico.

Respuesta Patológica VS Ki-67

	Respuesta Parcial	Respuesta Completa	Total
KI-67 < 30%	6	2	8
KI-67 > 30%	18	14	32
Total	24	16	40

Prueba de chi-cuadrada

	Chi-cuadrada	GL	Valor p
Pearson	0.938	1	0.333
Relación de verosimilitud	0.983	1	0.321

Respuesta patológica VS nivel de KI67.

Respuesta Patológica VS Menopausia			
	Respuesta Parcial	Respuesta Completa	Total
Pre Menopausia	14	9	23
Post Menopausia	10	7	17
Total	24	16	40
Prueba de chi-cuadrada			
	Chi-cuadrada	GL	Valor p
Pearson	0.017	1	0.896
Relación de verosimilitud	0.017	1	0.896

Respuesta patológica VS Estatus de Menopausia.

Respuesta Patológica VS GH			
	Respuesta Parcial	Respuesta Completa	Total
GH II	5	3	8
GH III	19	13	32
Total	24	16	40
Prueba de chi-cuadrada			
	Chi-cuadrada	GL	Valor p
Pearson	0.026	1	0.872
Relación de verosimilitud	0.026	1	0.871

Respuesta patológica VS Grado Histológico

Respuesta Patológica VS Edad			
	Respuesta Parcial	Respuesta Completa	Total
Edad < 45 años	13	9	22
Edad > 45 años	11	7	18
Total	24	16	40
Prueba de chi-cuadrada			
	Chi-cuadrada	GL	Valor p
Pearson	0.017	1	0.897
Relación de verosimilitud	0.017	1	0.897

Respuesta patológica VS Grado Edad al diagnóstico.

Probabilidad de obtener RPC

Se utilizó un modelo de Logit para estimar la probabilidad de que un paciente obtenga una respuesta patológica completa.

Logistic regression	Number of obs	=	40
	LR chi2(2)	=	10.88
	Prob > chi2	=	0.0043
Log likelihood = -21.480436	Pseudo R2	=	0.2021

RespuestaPatológica	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
Tratamiento	1.921052	.8977987	2.14	0.032	.1613988 3.680705
EC	-1.60699	.8094421	-1.99	0.047	-3.193467 -.0205123
_cons	-1.211738	.8101496	-1.50	0.135	-2.799602 .3761265

Se encontró significancia entre el tratamiento utilizado y el estadio clínico encontrándose la probabilidad de que un paciente obtenga una respuesta patológica completa del 35.3%, incrementándose en 38.1% para las pacientes que recibieron quimioterapia con carboplatino y disminuyendo 33.7% para aquellas pacientes en estadio clínico III.

En el análisis por variable de estadio clínico la probabilidad de obtener respuesta completa en EC III independiente del tratamiento empleado es de 17.22%, para el estadio clínico II es de 50.92%.

Para el análisis realizado por tratamiento, encontrándose que la probabilidad de obtener respuesta patológica completa con esquemas basados en platino fue del 51.66% y 13.53% en el grupo de quimioterapia sin platino.

	QT con Carboplatino	QT sin Carboplatino	Total
EC-III	28.95%	5.63%	17.22%
EC-II	67.02%	22.94%	50.92%
Total	51.66%	13.53%	

El OR para probabilidad de obtener respuesta patológica completa en el grupo de quimioterapia con carboplatino incrementa en 6.8 veces, p: 0.032.

El OR para estadio clínico, en las pacientes con EC III que recibieron tratamiento con esquemas que contienen carboplatino, la probabilidad de obtener respuesta patológica completa incrementa 5 veces, p: 0.047.

Resultados de Toxicidad

Los eventos adversos más comúnmente encontrados fueron anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia y neuropatía. Los eventos adversos encontrados fueron grado 1 a 3 no hubo eventos adversos grado 4 o 5.

Se observó anemia en 96.2% de los pacientes en tratamiento con carboplatino de los cuales 92.3% fueron anemia grado 1 y 2, contra 94.4% en los esquemas sin carboplatino, de los cuales 83.3% fueron grado 1 y 2.

26.9% de los pacientes en el grupo de QT con carboplatino tuvieron neutropenia grado 1 y 2, 7.7% presentó anemia grado 3 VS 33.3% de neutropenia grado 1 y 2 para el grupo sin carboplatino, no hubo eventos grado 3.

19.2% presentó trombocitopenia grados 1 y 2 en el grupo de carboplatino ningún evento fue grado 3 VS 16.7% de trombocitopenia grado 1 y 2 en el grupo de quimioterapia sin carboplatino.

80.8% de los pacientes en el grupo de quimioterapia con carboplatino presentaron neuropatía grados 1 y 2, los pacientes del grupo de quimioterapia sin carboplatino presentaron neuropatía grado 1 y 2 en 55.6%.

En el análisis de frecuencia por toxicidad parece haber mayor porcentaje de eventos hematológicos grado 1 y 2, neuropatía y solo 7.7% de eventos grado 3 específicamente neutropenia en aquellos pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante con carboplatino VS los esquemas estándar sin carboplatino.

Eventos adversos	QT sin Carboplatino (N=18)			QT con Carboplatino (N=26)		
	Todos los grados	Grado 1 y 2	Grado 3	Todos los grados	Grado 1 y 2	Grado 3
Cualquier Evento Adverso	18 (100)	18 (100)	2 (11.1)	26 (100)	26 (100)	3 (11.5)
Anemia	17 (94.4)	15 (83.3)	2 (11.1)	25 (96.2)	24 (92.3)	1 (3.8)
Leucopenia	12 (66.7)	12 (66.7)	0 (0)	16 (61.5)	14 (53.8)	2 (7.7)
Linfopenia	13 (72.2)	13 (72.2)	0 (0)	12 (46.2)	12 (46.2)	0 (0)
Neuropatía	10 (55.6)	10 (55.6)	0 (0)	21 (80.8)	21 (80.8)	0 (0)
Neutropenia	6 (33.3)	6 (33.3)	0 (0)	9 (34.6)	7 (26.9)	2 (7.7)
Trombocitopenia	3 (16.7)	3 (16.7)	0 (0)	5 (19.2)	5 (19.2)	0 (0)

Tabla de toxicidad y eventos adversos.

CONCLUSIONES

La terapia neoadyuvante continúa siendo la mejor estrategia en el tratamiento del cáncer de mama triple negativo en estadios tempranos.

Agregar carboplatino a la quimioterapia neoadyuvante parece estar relacionado más eventos de respuesta patológica completa.

Existe una asociación entre la respuesta patológica completa e intervalo libre de enfermedad mayor a 36 meses.

Agregar carboplatino al tratamiento neoadyuvante incrementa la probabilidad de obtener respuesta patológica completa en las pacientes con CMTN.

Las pacientes en EC III se benefician de adicionar carboplatino a la terapia neoadyuvante, incrementando 5 veces la probabilidad de obtener respuesta patológica completa, a pesar de considerarse un factor que disminuye la respuesta a quimioterapia neoadyuvante.

Considerar el adicionar carboplatino a la terapia neoadyuvante estándar es una estrategia que puede mejorar los resultados en Respuesta patológica completa, intervalo libre de enfermedad, en las pacientes con cáncer de mama triple negativo.

DISCUSIÓN

Los tumores de mama triple negativo son la variedad histológica más agresiva, representando el 15 a 20% de todos los tumores de mama. La quimioterapia sistémica neoadyuvante continúa siendo la mejor estrategia de tratamiento en este grupo de pacientes. (5,6)

En este estudio se analizaron 81 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo en estadios tempranos, en el periodo de enero de 2015 a enero de 2021, del total de pacientes evaluadas 54.3% recibió terapia neoadyuvante y 45.6% terapia adyuvante, esto en asociación a que el grupo de pacientes que recibió terapia adyuvante al ser evaluadas en consulta ya habían recibido manejo quirúrgico.

En este estudio se observó que al diagnóstico 2.3% de las pacientes se encontraban en Estadio clínico I, 56.8% en estadio clínico II y 40.9% en estadio clínico III, en comparación con el estudio de Reynoso et al, donde se encontraron a las pacientes en estadio clínico I en 11%, estadio clínico II 36% y estadio clínico III 41%. (6)

La elección de tratamiento adyuvante y neoadyuvante es en este grupo de pacientes continúa siendo un tema de discusión dado el comportamiento más agresivo de esta variante en estadios clínicos tempranos respecto a los tumores con RH+. La evidencia de agregar carboplatino a la terapia neoadyuvante clásica continua sin ser un estándar de tratamiento, dada la información ambigua en el tema, sin embargo, la evidencia a favor de agregar carboplatino en estas pacientes con la finalidad de incrementar la probabilidad de

alcanzar respuesta patológica completa muestra beneficio en desenlaces a largo plazo como son SLR. (7,19)

La terapia neoadyuvante en escenario triple negativo ha demostrado ser una herramienta que permite evaluar la respuesta tumoral in vivo, evaluar la necesidad de maniobras adicionales en aquellas pacientes con enfermedad residual y alto riesgo de recurrencia, así como el “down stage” en pacientes con enfermedad positiva en axila. En el estudio de Cortázar et al y Von Minckwitz, donde se evaluó el rol de la respuesta patológica después de neoadyuvancia, mostraron que, para el subtipo triple negativo, alcanzar respuesta patológica completa se relaciona con mejores desenlaces en SLR y SG. (18, 20)

El beneficio absoluto de la quimioterapia sistémica adyuvante en cáncer de mama es del 8%, con reducción del riesgo de recurrencia a distancia del 31- 34% (RR 0.69- 0.66), reducción del riesgo de recurrencia del 27-30% (RR 0.73- 0.70) y reducción de riesgo de muerte del 21- 24% (RR 0.79- 0.76), la quimioterapia neoadyuvante en un meta análisis de Mieog JS, et al mostró ser tan efectiva como la quimioterapia adyuvante, donde no hubo diferencias en supervivencia global HR 0.98 (p: 0.67) 12 0%, con un OR de 0.82 (0.76- 0.89) para reducción de riesgo de mastectomía radical.

En el metaanálisis EBCTG que incluyó 16 ensayos con un total de 4756 pacientes, donde se comparó el uso de quimioterapia neoadyuvante VS adyuvante, observándose un beneficio de + 5.5% en la tasa de SLR local HR 1.37 (p: 0.001). (34, 35)

La RPC se ha evaluado en varios estudios como factor pronóstico, en el estudio de Von Minckwitz et al, se observó que 30- 40% de las pacientes con CMTN que son tratadas con neoadyuvancia alcanzaran RPC, en este estudio observamos que la probabilidad de obtener RPC con terapia neoadyuvante del 35.5% para todos los grupos de tratamiento. (20)

La definición de RPC propuesta en el estudio de Von Minckwitz et al, fue ypT0 ypN0, ypT0/is ypN0, ypT0/is ypN0/+, ypT<1 mic ypN0/+. La definición propuesta por Cortázar et al fue ypT0 ypN0, ypT0/is ypN0 y ypT0/is. En nuestro estudio utilizamos la definición de ypT0 ypN0, para identificar a aquellas pacientes que obtuvieron RPC. (18,20)

En este estudio se encontraron asociación significativa entre el ILE mayor a 36 meses y la RPC, para aquellas pacientes que recibieron quimioterapia con platinos, de igual forma se observó que la enfermedad residual se asocio a periodo libre de enfermedad menor a 36 meses. En relación con el estudio GeparSixto donde se observo en supervivencia global a 3 años de 91.9% en el grupo de quimioterapia con platinos VS 86% para el grupo de quimioterapia sin platino.

La probabilidad de obtener respuesta patológica completa en este estudio fue de 35.5% para ambos grupos de quimioterapia, y 38.1% para el grupo de quimioterapia con platino, observándose que para las pacientes que reciben esquemas que contienen platino el OR de probabilidad para obtener respuesta patológica completa incrementa 6.8 veces (p: 0.032); por estadio clínico para aquellas pacientes en estadios III el OR para probabilidad de obtener

respuesta patológica completa incrementa a 5 veces (p : 0.047); en comparación con el metaanálisis de Pandy J, donde se observó un beneficio en RPC de 40% para el grupo de pacientes que recibió quimioterapia con platinos VS 27% para el grupo de quimioterapia sin platino (OR. 75, 95% CI 1.46- 2.62, p < 0.0001).

En este mismo estudio se observó en el análisis de subgrupos mayor beneficio en aquellas pacientes que recibieron Taxano con platino, en comparación con nuestra población todas las pacientes que recibieron quimioterapia con platinos incluían Taxano en el esquema, con mayor frecuencia Paclitaxel. (23)

En el análisis conjunto de Sharma P, et al, se vio en el análisis multivariable que aquellas pacientes en estadio clínico III al diagnóstico tenían menor probabilidad de obtener respuesta patológica completa 21% VS 7%, en comparación con nuestro estudio también observamos que el estadio clínico III se asocia con una probabilidad menor de obtener RPC 50.92% VS 17.22% con independencia del tratamiento recibido, en el grupo de pacientes en estadio clínico III que recibió quimioterapia con carboplatino la probabilidad de obtener RPC fue de 28.95% VS 5.63% para aquellas pacientes que no recibieron carboplatino en la quimioterapia neoadyuvante estándar. (24)

BIBLIOGRAFÍA

1. Harbeck N, Penault- Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, et al. Breast cancer. *Nature Reviews*. 2019, 5: 66.
2. GLOBOCAN 2020
3. Perou, C., Sørli, T., Eisen, M., van de Rijn, M., Jeffrey, S., & Rees, C. et al. (2000). Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 406(6797), 747-752.
4. Tabár L, Dean P, Hsiu-Hsi T, Yen A, Li-Sheng S, et al. *Cancer*. 2019;125(4):515.
5. P. Boyle. Triple negative breast cancer: epidemiological considerations and recommendations. *Annals of Oncology* 23 (supplement 6): vi7- vi12, 2012.
6. Reynoso-Noverón, N., Villarreal-Garza, C., Soto-Pérez-de-Celis, E., Arce-Salinas, C., Matus-Santos, J., & Ramírez-Ugalde, M. et al. (2017). Clinical and Epidemiological Profile of Breast Cancer in Mexico: Results of the Seguro Popular. *Journal Of Global Oncology*, 3(6), 757-764.
7. Consenso mexicano sobre Diagnóstico y tratamiento de cáncer mamario, novena revisión. México 2021.
8. Chlebowski RT, Chen Z, Anderson GL, et al. Ethnicity and breast cancer: factors influencing differences in incidence and outcome. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:439.
9. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. *Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin* 2021; 71:7.
10. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016; 375:794.
11. Keum N, Greenwood DC, Lee DH, et al. adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107.
12. Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 2000; 152:950.
13. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993; 15:36.
14. Braithwaite D, Miglioretti DL, Zhu W, et al. Family History and Breast Cancer Risk Among Older Women in the Breast Cancer Surveillance Consortium Cohort. *JAMA Intern Med* 2018; 178:494.
15. Lehmann BD, Jovanovic B, Chen X, Estrada MV, Johnson N. Refinement of Triple – Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. *PLoS ONE* 11(06): e0157368.
16. Marra A, Trapani D, Viale G, Criscitiello C, Curigliano G. *Npj Breast Cancer* (2020) 6:54.
17. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa S, Eidtmann H et al. Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. *J Clin Oncol* 30: 1796-1804.

18. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Constantino J, et al. Pathological complete response and long- term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384: 164-72
19. Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., & Rubio, I. et al. (2019). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals Of Oncology*, 30(8), 1194-1220.
20. Von Minckwitz G, Schneeweis A, Loibl S, Salat C, Denkert C, 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, 15: 747- 56.
21. Loibl S, Weber K, Timms K, Elkin E, Hahnen E, et al. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/ taxane- based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response- results from GeparSixto. *Annals of Oncology* 29: 2341-2347, 2018.
22. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, Pondé N.F, La Valle G, et al. Platinum- based neoadjuvant chemotherapy in triple- negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology* 29: 1497-1508, 2018.
23. Pandey J, Balolong- Garcia J, Cruz- Ordinario M, Frances V, et al. Triple negative breast cancer and platinum- based systemic treatment: a meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer* (2019) 19: 1065.
24. Sharma P, López – Tarruella S, García – Saenz J.A, Khan Q, Gómez H, et al. Pathological response and Survival in Triple – Negative Breast Cancer following neoadjuvant Carboplatin plus Docetaxel. *Clin Cancer Res*. 2018 December 01; 24 (23): 5820- 5829.
25. Sikov W, Berry D, Perou C.M, Singh B, Constance T, et al. Impact of the Addition of Carboplatin and/ or Bevacizumab to Neoadjuvant Once – per- week Paclitaxel Followed by Dose- Dense Doxorubicin an Cyclophosphamide on Pathologic complete Response Rate in Stage II to III Triple- Negative Breast Cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 33: 13-21. 2014.
26. Cardenas J, Esteban C, García I, Rosero A, Martinez K, et al. Pathologic Response to Neoadjuvant therapy with Nab- paclitaxel plus Carboplatin followed by Anthracycline regimen in triple – negative breast cancer. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl abstr e 1217).
27. Schneeweiss A, Möbus V, Tesch H, Hanusch C, Denkert C, et al. Intense dose- dense epirubicin, paclitaxel, cyclophosphamide versus weekly, paclitaxel, liposomal doxorubicin (plus carboplatin in triple- negative breast cancer) for neoadjuvant treatment of high- risk early breast cancer (GeparOcto- GBG 84): A randomised phase III trial. *European Journal of Cancer* 106 (2019) 181-192.

28. Masuda N, Lee S-J, S Ohtani, Im Y-H, Lee I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* 2017; 376:2147-59.
29. Lluch A, Barrios C.H, Torrecillas L, Ruíz- Borrego M, Bines J. Phase III Trial of Adjuvant Capecitabine After Standard Neo-/adjuvant Chemotherapy in Patients With Early Triple – Negative Breast Cancer (GEICAM/ 2003- 11_ CIBOMA/ 2004-01). *J Clin Oncol* 2019; 38: 203-213
30. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, et al. Tumor infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol.* 2018; 19:40–50.
31. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, et al. Pembrolizumab for Early Triple- Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 810-21
32. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios C, Saji S, Jung KH, Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab- paclitaxel and anthracycline- based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early- stage triple- negative breast cancer (Impassion 031). *Lancet.* 2020 Oct 10;396(10257):1090-1100
33. Lee JS, E Susan, Yuan Y. Neoadjuvant Treatment for Triple Negative Breast Cancer: Recent Progresses and Challenges. *Cancers* 2020, 12, 1404.
34. Asselain B, Barlow W, Bartlett J, Bergh J, Bergsten- Nordström E, et al. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol.* 2018 Jan;19(1):27-39.
35. Mieog JSD, Van der Hage JA, Van de Velde CJH. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Apr 18;2007(2):CD005002.