



Original

[Artículo traducido] Efectividad y seguridad del tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama triple negativo en la vida real

Cristina Galindo García^{a,*}, Rocío Díaz Acedo^a, Silvia Artacho Criado^a y María Rodríguez de la Borbolla Artacho^b^a Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla, España^b Departamento de Oncología, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de enero de 2024

Aceptado el 29 de marzo de 2024

Palabras clave:

Cáncer de mama triple negativo

Tratamiento neoadyuvante

Respuesta patológica completa

Quimioterapia basada en platino

Regímenes clásicos de quimioterapia

neoadyuvante

Clasificación de Miller y Payne

Quimioterapia basada en taxanos

R E S U M E N

Objetivo: el cáncer de mama triple negativo es un subtipo agresivo de cáncer de mama. Nuestro objetivo es evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento neoadyuvante en el cáncer de mama triple negativo en etapas tempranas e identificar predictores de la respuesta patológica completa.

Métodos: este es un estudio retrospectivo de un solo centro que incluye a 79 pacientes con cáncer de mama triple negativo que iniciaron tratamiento neoadyuvante entre enero de 2017 y octubre de 2022. Se realizaron análisis descriptivos según corresponda. El análisis estadístico utilizó la regresión logística bivalente para explorar la presencia de factores relacionados con la respuesta patológica completa, y se empleó el método de Kaplan–Meier para el análisis de supervivencia.

Resultados: en la población general, 27 pacientes ($n = 78$; 34,6%) alcanzaron respuesta patológica completa en la mama y los ganglios linfáticos axilares y 31 ($n = 73$; 42,5%) lograron una respuesta patológica completa de grado 5 en la mama, según la clasificación de Miller y Payne. La adición de platino al tratamiento estándar mejoró las tasas de respuesta patológica completa, tanto en la mama como en los ganglios linfáticos axilares. La edad menor de 40 años fue identificada como un predictor de respuesta patológica completa en nuestra población de estudio mediante análisis bivalente, mientras que niveles de Ki67 inferiores al 70% se asociaron con una tasa de respuesta patológica completa más baja. Se informaron eventos adversos en 72 pacientes (91,1%), con eventos adversos de grado 3–5 observados en 33 (41,8%). Hubo un aumento notable en los eventos adversos gastrointestinales y hematológicos cuando se agregó platino.

Conclusiones: en esta población, observamos tasas moderadas de respuesta patológica completa con tolerancia aceptable a la quimioterapia. La quimioterapia basada en platino parece aumentar la probabilidad de lograr respuesta patológica completa, aunque con un perfil de seguridad menos favorable. Por lo tanto, evaluar el equilibrio entre beneficio y riesgo es crucial al seleccionar el régimen de quimioterapia óptimo para cada paciente individual.

© 2024 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H.). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Effectiveness and safety of neoadjuvant therapy in triple-negative breast cancer in a real-world population

A B S T R A C T

Keywords:

Triple-negative breast cancer

Neoadjuvant treatment

Pathological complete response

Platinum-based chemotherapy

Classical neoadjuvant chemotherapy regimens

Miller and Payne classification

Taxane-based chemotherapy

Objective: Triple-negative breast cancer is a subtype of aggressive breast cancer. Our aim is to evaluate the effectiveness and safety of neoadjuvant treatment in early-stage triple-negative breast cancer and to identify predictors of pathological complete response.

Methods: This is a single-center, retrospective study involving 79 patients with triple-negative breast cancer who initiated neoadjuvant treatment between January 2017 and October 2022. Descriptive analyses were performed as appropriate. Statistical analysis utilized bivariate logistic regression to explore the presence of factors related to pathological complete response, and the Kaplan–Meier method was employed for survival analysis.

Results: In the overall population, 27 patients ($n = 78$; 34,6%) achieved pathological complete response in the breast and axillary lymph nodes, and 31 ($n = 73$; 42,5%) achieved a grade 5 pathological complete response in

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.farma.2024.03.014>.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cristina.galindo.sspa@juntadeandalucia.es (C. Galindo García).

<https://doi.org/10.1016/j.farma.2024.06.007>

1130-6343/© 2024 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H.). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

the breast, according to the Miller and Payne classification. The addition of platinum to standard therapy improved both breast and axillary lymph node pathological complete response rates. Age less than 40 years was identified as a predictor of pathological complete response in our study population through bivariate analysis, while Ki67 levels lower than 70% were associated with a lower pathological complete response rate. Adverse events were reported in 72 patients (91.1%), with grade 3–5 adverse events observed in 33 (41.8%). There was a particularly notable increase in gastrointestinal and hematological adverse events when platinum was added. **Conclusions:** In this population, we observed moderate rates of pathological complete response with acceptable chemotherapy tolerance. Platinum-based chemotherapy appears to enhance the likelihood of achieving pathological complete response, albeit with a less favorable safety profile. Therefore, evaluating the benefit–risk balance is crucial when selecting the optimal chemotherapy regimen for individual patients.

© 2024 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en las mujeres de todo el mundo. En Europa, es el tipo de cáncer más diagnosticado, con una prevalencia a 5 años de 2.138.117 pacientes (GLOBOCAN 2020)¹. El cáncer de mama triple negativo (CMTN) representa aproximadamente el 15% de los diagnósticos de cáncer de mama en todo el mundo, lo que supone casi 200.000 casos al año².

El CMTN es un subtipo tumoral caracterizado por la ausencia de expresión de receptores hormonales y del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2)². Este subtipo molecular de cáncer de mama se asocia a un peor pronóstico en comparación con otros subtipos³.

En la mayoría de los casos, el cáncer de mama se diagnostica en estadios localizados y requiere tratamiento con quimioterapia adyuvante o neoadyuvante, los cuales muestran eficacia similar en términos de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG)⁴. La terapia neoadyuvante se refiere al tratamiento sistémico del cáncer de mama antes de la terapia quirúrgica definitiva y debe comenzar tan pronto como se finalice el diagnóstico y la estadificación (idealmente en un plazo de 2–4 semanas)⁵. El CMTN es actualmente el subtipo de cáncer de mama con peor pronóstico, y la terapia neoadyuvante desempeña un papel cada vez más relevante en estadios tempranos, dando la oportunidad de una terapia local y mejores resultados a largo plazo en pacientes con mal pronóstico³. Además, la terapia neoadyuvante determina la respuesta a la quimioterapia y permite una mayor tasa de cirugía conservadora de la mama⁴. Esto es especialmente importante para las pacientes con CMTN en estadios I–III con diámetros tumorales de más de 2 cm y/o ganglios positivos, pues se espera que el uso de la terapia neoadyuvante sea más beneficioso en estos casos⁶.

Además, varios estudios demuestran que una respuesta patológica completa (RpC) tras la quimioterapia neoadyuvante es un importante marcador pronóstico⁷. La RpC se define como la ausencia total de células neoplásicas tras el tratamiento en la mama y la axila según los criterios de carga de cáncer residual propuestos por Symmans (equivalente a una respuesta de grado 5 en la clasificación anatomopatológica de Miller y Payne), y su obtención es por tanto uno de los principales objetivos del tratamiento neoadyuvante^{8,9}.

Los regímenes clásicos de quimioterapia neoadyuvante suelen incorporar agentes alquilantes, taxanos y antraciclinas, y las tasas de RpC suelen rondar el 34%⁷. Actualmente no existen pruebas directas procedentes de ensayos clínicos aleatorizados en fase III sobre el régimen de quimioterapia neoadyuvante más óptimo para las pacientes con CMTN. El tratamiento de los tumores CMTN consiste en quimioterapia, con o sin inhibidor del punto de control inmunitario (ICI) como pembrolizumab^{10,11}. Se prefiere la terapia neoadyuvante para el CMTN cT1c–4 N0, y se recomienda la quimioterapia neoadyuvante con pembrolizumab para el CMTN cT2–4 N0 o el CMTN N-positivo en estadio II–III, a menos que exista riesgo de toxicidad inmunitaria. Los regímenes de quimioterapia son similares entre la

neoadyuvancia y la adyuvancia, excepto por el uso de pembrolizumab en la primera para pacientes de alto riesgo. Los regímenes no-ICI son secuenciales, basados en antraciclinas como doxorubicina/ciclofosfamida (AC) o epirubicina/ciclofosfamida (EC), seguidas de un taxano o taxano/carboplatino. En los casos en que las antraciclinas estén contraindicadas, puede utilizarse un régimen basado en taxanos sin antraciclinas, como docetaxel/ciclofosfamida o un taxano más carboplatino¹⁰. En pacientes de alto riesgo, la incorporación de platino al régimen estándar de quimioterapia neoadyuvante ha demostrado sistemáticamente una mejora de las tasas de respuesta completa de hasta el 20%^{12,13}. Las sales de platino se transportan al interior de la célula tumoral, se unen al ADN y forman enlaces cruzados dentro y entre las cadenas de ADN para impedir su replicación. Las sales de platino deberían ser más eficaces que otras opciones en el CMTN debido a los daños más frecuentes en la reparación del ADN causados por mutaciones germinales en genes supresores de tumores (BRCA1/2) o por mutaciones somáticas que conducen a una deficiencia de recombinación homóloga⁹. Además, pruebas recientes sugieren que un régimen de dosis densa con AC para las pautas clásicas de quimioterapia, junto con la incorporación de agentes inmunoterapéuticos como pembrolizumab, tienen un impacto positivo en las tasas de RpC a largo plazo^{6,11}.

Sin embargo, actualmente no existen recomendaciones sobre el perfil de pacientes que obtienen el máximo beneficio de los distintos tratamientos. Basándose en un enfoque personalizado, el clínico necesita equilibrar los posibles beneficios y perjuicios⁹, lo que lleva a una selección de terapias basada en el riesgo individual de recaída, la sensibilidad esperada al tratamiento, el beneficio y las toxicidades del tratamiento, la edad biológica del paciente, el estado general de rendimiento, las comorbilidades y las preferencias de los pacientes⁵.

Por lo tanto, el objetivo primario de este estudio es evaluar la efectividad del tratamiento neoadyuvante en el CMTN en estadio temprano, con un objetivo secundario de evaluar la seguridad e identificar posibles predictores de RpC.

Métodos

Diseño y población del estudio

Se trata de un estudio observacional, analítico, unicéntrico y retrospectivo. Se incluyeron todas las pacientes con CMTN en estadio temprano que habían iniciado tratamiento neoadyuvante entre enero de 2017 y octubre de 2022. Se excluyeron las pacientes con metástasis viscerales u óseas en el momento del diagnóstico. Este estudio fue aprobado por el Comité Ético del Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla y se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki (revisada en 2013).

Se recogieron las características basales de las pacientes, incluyendo edad, diámetro tumoral, afectación ganglionar, Ki67, estado funcional según el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), estadio de la enfermedad, estado TNM (T = tumor, N = ganglio y M = metástasis),

histología, grado histológico de Nottingham, mutación BRCA y niveles de Ca 15.3. Además, se recogió información sobre el tratamiento neoadyuvante recibido, la cirugía tras el tratamiento neoadyuvante (sí/no), la necesidad de quimioterapia y/o radioterapia adyuvante (sí/no) y el número de líneas posteriores en el contexto metastásico. Se evaluaron 3 regímenes de quimioterapia neoadyuvante: antraciclinas + taxanos (CE + docetaxel/paclitaxel/nab-paclitaxel), quimioterapia estándar + platino (CE + paclitaxel/nab-paclitaxel-carboplatino o paclitaxel/nab-paclitaxel-carboplatino) y quimioterapia basada en taxanos (docetaxel como monoterapia o docetaxel-ciclofosfamida).

El criterio de valoración principal del estudio fue la RpC en mama y axila. La tasa de RpC en mama se determinó siguiendo el sistema de Miller y Payne⁹ y también se estimaron las tasas de RpC con el tratamiento neoadyuvante recibido, la SG y la SLE. La SLE se definió como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento neoadyuvante hasta la detección de la recurrencia de la enfermedad (clínica/radiológica) o la muerte por cualquier causa. La SG se definió como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa.

Para el análisis de seguridad, se recogió la incidencia de acontecimientos adversos (AA) de cualquier grado y la incidencia de AA de grado 3–4 del CTCAE v. 5.0 (del inglés, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*)¹⁴.

Al tratarse de un estudio observacional y descriptivo, se incluyeron todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión, sin estimación formal del tamaño de la muestra. Los datos se recopilaron usando las historias clínicas electrónicas hasta la fecha de fallecimiento, la fecha del último contacto asistencial (en caso de pérdida de seguimiento) o la fecha de corte predeterminada (31 de mayo de 2023).

Análisis estadístico

Se realizaron análisis descriptivos, con variables categóricas descritas como frecuencia con porcentajes, y variables cuantitativas presentadas como mediana con rango intercuartil (RIC) o media con desviación estándar, según procediera. Las variables con datos ausentes se trataron calculando el porcentaje de valores ausentes en relación con el conjunto total de datos disponibles. Se indica explícitamente el número de valores que faltan para cada variable.

El análisis de supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan–Meier. Además, se realizaron comparaciones bivariadas para explorar la presencia de factores relacionados con la RpC, con un nivel alfa de 0,05 y una significación estadística establecida en un valor $p < 0,05$. El análisis se limita a una comparación bivalente debido al pequeño tamaño de la muestra y a las disparidades en el tamaño de las muestras entre los grupos, lo que impide realizar análisis multivariantes estadísticamente fiables. En los casos de pérdida de seguimiento, se aplicó la censura en el análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan–Meier, con la fecha de la última interacción con el sistema de atención sanitaria como punto de referencia. El análisis de datos se realizó con el paquete estadístico IBM SPSS[®] v. 29.0.

Teniendo en cuenta la prevalencia mundial del CMTN (15%)² y la población de nuestra área, se calculó un tamaño muestral de al menos 72 para un nivel de confianza del 95% y un margen de error del 5%, considerando una tasa de pérdidas estimada del 5%.

Resultados

En nuestro estudio se incluyeron 79 pacientes, todas mujeres, con una edad mediana de 54 años (rango: 29–85). El resto de características basales se recogen en la [tabla 1](#).

Efectividad del tratamiento neoadyuvante

Durante el periodo de seguimiento, 78 pacientes fueron intervenidas quirúrgicamente. Una paciente falleció durante el tratamiento

neoadyuvante debido a cardiotoxicidad relacionada con la quimioterapia, por lo que fue excluida del análisis de efectividad de la variable principal.

De la población total, 27 pacientes ($n = 78$; 34,6%) lograron una RpC en la mama y los ganglios linfáticos axilares. Para evaluar la efectividad, se tuvieron en cuenta un total de 73 pacientes de las 78 de referencia. Además del fallecimiento ya mencionado, no disponemos de datos sobre el grado de RpC en la muestra de biopsia para el resto de pacientes excluidas. De las 73 pacientes, 31 (42,5%) alcanzaron una RpC de grado 5 según la clasificación de Miller y Payne en mama, mientras que 49 pacientes (62,8%) no mostraron afectación de los ganglios linfáticos axilares tras el tratamiento neoadyuvante. La [tabla 2](#) muestra los resultados de la RpC en los diferentes subgrupos en relación con el tratamiento neoadyuvante recibido. Veinticinco pacientes recibieron quimioterapia adyuvante con capecitabina y 70 (89,7%) recibieron radioterapia adyuvante.

Durante el periodo de seguimiento, con mediana de duración de 34,3 meses (RIC 16,8–51,2), 21 pacientes (26,6%) experimentaron una recaída del cáncer de mama y 15 pacientes (19,0%) fallecieron. En la [figura 1](#) se muestra la función de supervivencia para la SLE y la SG en la población total. No se alcanzó la mediana de SLE y SG global.

Seguridad del tratamiento neoadyuvante

Durante la quimioterapia neoadyuvante, 72 pacientes (91,1%) experimentaron AA, con toxicidades de grado 3–5 en 33 pacientes (41,8%) y un fallecimiento atribuido a cardiotoxicidad asociada a la quimioterapia. La [tabla 3](#) recoge las diferentes toxicidades registradas para la población global y los diferentes subgrupos en relación con el tratamiento neoadyuvante.

Factores predictivos de RpC

Una edad inferior a 40 años se detectó como factor predictivo de RpC en nuestra población de estudio mediante análisis bivalente (OR [odds ratio] 7,00; IC 95%: 1305–37,558), mientras que Ki67 inferior al 70% se relacionó con una menor tasa de RpC (OR 0,278; IC 95%: 0,100–0,770). También se exploraron los factores predictivos de la respuesta patológica de grado 5 (considerando únicamente la mama). En la [tabla 4](#) se presentan todas las comparaciones bivariantes. En cuanto al tratamiento neoadyuvante, las comparaciones bivariantes entre todos los grupos de tratamiento mostraron diferencias estadísticamente significativas (valor de Chi-cuadrado de Pearson 7302; $p = 0,026$).

Discusión

Este estudio representa una cohorte real de mujeres con CMTN en estadio temprano que recibieron tratamiento neoadyuvante. La mayoría de las pacientes fueron diagnosticadas con carcinoma ductal (78,5%), tenían un grado histológico de Nottingham III (83,3%) y se encontraban en estadio II (57,0%) en el momento del diagnóstico.

En nuestro estudio, se encontraron diferencias en las características basales entre varios subgrupos en función del tratamiento neoadyuvante recibido. Las pacientes que recibieron quimioterapia basada en platino o antraciclina más taxanos eran más jóvenes (mediana de edad de 49 y 52 años, respectivamente) que las que recibieron tratamientos basados en taxanos solamente (mediana de edad de 75 años), probablemente debido a la menor toxicidad asociada a estos últimos regímenes quimioterapéuticos. Por otra parte, la afectación ganglionar axilar fue mayor en el subgrupo de quimioterapia basada en taxanos (63,6%) y en las pacientes que recibieron platino (66,7%), en comparación con el subgrupo de antraciclinas más taxanos (28,8%). Las demás características basales estaban bien equilibradas entre los distintos subgrupos.

El criterio de valoración principal de este estudio fue la tasa de RpC, ya que su consecución es uno de los objetivos esenciales del tratamiento

Tabla 1

Características basales de la población del estudio

	Población total (n = 79)	Tratamiento con antraciclinas + taxanos (n = 59)	Quimioterapia estándar + platino (n = 9)	Quimioterapia basada en taxanos (n = 11)
Mujeres, n (%)	79 (100)	59 (100)	9 (100)	11 (100)
Edad (años), mediana (intervalo)	54 (29–85)	52 (29–78)	49 (30–74)	75 (42–85)
Diámetro del tumor (cm), media ± DE	3,6 ± 2,9	3,5 ± 3,2	4,1 ± 2,5	3,2 ± 1,5
ECOG, n (%)				
ECOG = 0	64 (81,0)	50 (84,7)	7 (77,8)	7 (63,6)
ECOG = 1	14 (17,7)	9 (15,3)	1 (11,1)	4 (36,4)
ECOG = 2	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)
Ki67 (%), mediana (RIC)	62 (50–80)	60 (50–80)	70 (70–90)	70 (30–80)
CEA (ng/dl); media ± DE	1,9 ± 1,5	1,4 ± 0,5	1,9 ± 1,4	3,4 ± 3,0
Ca 15,3 (U/ml); mediana (RIC)	19,4 (13,7–25,6)	19,4 (14,0–26,6)	16,1 (11,2–32,3)	20,2 (12,6–20,2)
T (clasificación TNM); n (%)				
T = 1	21 (26,6)	16 (27,1)	2 (22,2)	3 (37,3)
T = 2	44 (55,7)	35 (59,3)	4 (44,4)	5 (45,5)
T = 3	10 (12,7)	5 (8,5)	3 (22,2)	3 (27,3)
T = 4	4 (5,1)	5 (5,1)	1 (11,1)	0 (0,0)
Afectación ganglionar axilar, n (%)				
No	49 (62,0)	42 (71,2)	3 (33,3)	4 (36,4)
Sí	30 (38,0)	17 (28,8)	6 (66,7)	7 (63,6)
Estadio, n (%)				
IA	9 (11,4)	8 (13,6)	0 (0,0)	1 (9,1)
IB	9 (11,4)	5 (8,5)	1 (11,1)	2 (18,2)
IIA	30 (38,0)	27 (45,8)	1 (11,1)	2 (18,2)
IIB	15 (19,0)	9 (15,3)	4 (44,4)	2 (18,2)
IIIA	9 (11,4)	5 (8,5)	1 (11,1)	3 (27,3)
IIIB	3 (8,8)	4 (6,8)	2 (22,2)	1 (9,1)
Histología, n (%)				
Ductal	62 (78,5)	47 (79,7)	7 (77,8)	8 (72,7)
Medular	4 (5,1)	4 (6,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Metaplásico	3 (3,8)	2 (3,4)	1 (11,1)	0 (0,0)
Apocrino	4 (5,1)	2 (3,4)	0 (0,0)	2 (18,2)
Lobular	3 (3,8)	1 (1,7)	1 (11,1)	1 (9,1)
Otros	3 (3,8)	3 (5,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Grado Nottingham, n (%) ^a				
II	13 (16,7)	10 (17,2)	1 (11,1)	2 (18,2)
III	65 (83,3)	48 (82,8)	8 (88,8)	9 (81,8)
Estado del BRCA; n (%) ^b				
No mutado	33 (80,0)	26 (44,1)	6 (66,7)	1 (50,0)
Mutado	8 (20,0)	5 (8,5)	2 (22,2)	1 (50,0)

DE: desviación estándar; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; RIC: rango intercuartil.

^a Valor omitido = 1 (subgrupo de tratamiento basado en antraciclinas + taxanos).^b El estado BRCA no se determinó de forma rutinaria, por lo que solo estaba disponible para 41 pacientes de la población global (31 pacientes en el subgrupo de tratamiento con antraciclinas + taxanos, 8 en el subgrupo de quimioterapia estándar + platino y 2 en el subgrupo de tratamiento basado en taxanos).**Tabla 2**

Respuesta patológica completa en la mama y los ganglios linfáticos axilares y clasificación de la respuesta patológica completa de Miller y Payne

	Población total (n = 78 ^a)	Tratamiento con antraciclinas + taxanos (n = 59)	Quimioterapia estándar + platino (n = 9)	Quimioterapia basada en taxanos (n = 10 ^a)
RpC (mama + ganglios linfáticos axilares), n (%)	27 (34,6)	20 (33,9)	6 (66,7)	1 (10,0)
Grado de RpC (clasificación de Miller y Payne), n (%) ^b				
Grado 1	4 (5,5)	3 (5,6)	1 (11,1)	0 (0,0)
Grado 2	8 (11,0)	6 (11,1)	0 (0,0)	2 (20,0)
Grado 3	16 (21,9)	10 (18,5)	1 (11,1)	5 (50,0)
Grado 4	14 (19,1)	12 (22,2)	0 (0,0)	2 (20,0)
Grado 5	31 (42,5)	23 (42,6)	7 (77,8)	1 (10,0)
Metástasis axilar tras la BGLC, n (%)				
Sí	29 (37,2)	22 (37,3)	2 (22,2)	5 (50,0)
No	49 (62,8)	37 (62,7)	7 (77,8)	5 (50,0)

RpC: respuesta patológica completa; BGC: biopsia del ganglio linfático centinela.

^a 1 paciente falleció durante el tratamiento neoadyuvante debido a cardiotoxicidad relacionada con la quimioterapia, por lo que fue excluida para el análisis de efectividad de la variable principal.^b El grado de RpC de Miller y Payne solo estaba disponible para 73 pacientes de la población total (54 para el subgrupo de tratamiento con antraciclinas + taxanos, 9 para el subgrupo de quimioterapia estándar + platino y 10 para el subgrupo de quimioterapia basada en taxanos).

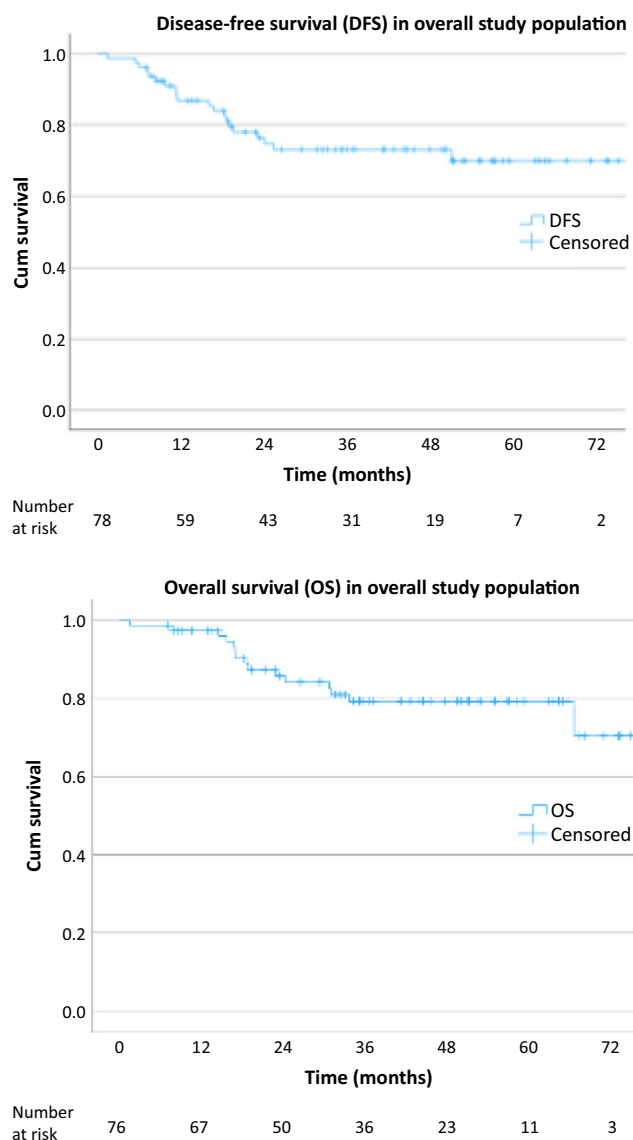


Figura 1. Supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en la población total del estudio.

neoadyuvante del cáncer de mama. En la población general de este estudio, se obtuvo una tasa de RpC del 34,6% en mama y ganglios axilares y una tasa de RpC de grado 5 del 42,5% en mama según la clasificación de Miller y Payne. Los resultados en el grupo más grande, basado en antraciclinas y taxanos, fueron similares a los resultados globales. Sin embargo, fueron significativamente superiores en el grupo de platino añadido a la quimioterapia estándar e inferiores en el grupo de pacientes que recibieron quimioterapia basada en taxanos.

En los últimos años se han publicado otros estudios con datos reales sobre la evaluación del CMTN. Rala de Paula et al.⁶ realizaron otro estudio observacional retrospectivo, incluyendo 187 pacientes con CMTN tratadas con terapia neoadyuvante entre 2010 y 2013, con el objetivo de analizar el impacto del tamaño tumoral en la RpC. La mediana de edad fue de 48 años, el 50,3% eran posmenopáusicas, el 93,0% estaban clasificadas en TNM T3/T4 y el 75,4% tenían ganglios axilares positivos. La mediana de seguimiento fue de 36 meses. Treinta y nueve (20,9%) de las 187 pacientes lograron una RpC, una tasa algo inferior a la observada en nuestra población de estudio.

Holanek et al.⁹ realizaron un estudio retrospectivo con 237 pacientes con CMTN y una mediana de seguimiento de 36 meses para evaluar el efecto de añadir platino a la quimioterapia neoadyuvante estándar.

Observaron una tasa total de RpC del 41,0%, algo superior a la observada en nuestra población de estudio (RpC = 34,6%).

Otro estudio con datos reales¹⁵ incluyó 156 pacientes con CMTN en estadios I-III, tratados con quimioterapia neoadyuvante en Chile. La mediana de edad fue de 51 años. El 13,5% recibió regímenes que contenían carboplatino y el 80,1% antraciclinas más taxanos. La RpC global alcanzada fue de 29,5%, una proporción algo inferior a la obtenida en nuestra población de estudio. Soares et al.¹⁶ realizaron otro estudio retrospectivo unicéntrico que incluye 127 pacientes con CMTN, estadio II-III, que recibieron tratamiento neoadyuvante entre enero de 2016 y 2020. En esta cohorte de pacientes, el 48,8% alcanzó RpC, una tasa de RpC superior a la obtenida en nuestro estudio. Nuestro estudio presenta unos resultados que se sitúan dentro del rango, entre el 20,9% y el 48,8%, publicado en otros estudios con datos reales.

En cuanto a la supervivencia, dado que solo el 26,6% de las pacientes experimentaron recaídas y el 19,0% de las pacientes fallecieron, no se pueden extraer conclusiones sobre la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE). Por lo tanto, estos datos requieren de un análisis a largo plazo.

En nuestro estudio, se exploraron los factores predictivos de la RpC y las respuestas patológicas de grado 5 en la mama. Se observaron tasas más elevadas de RpC en pacientes menores de 40 años en comparación con pacientes de más edad (OR 7000; IC del 95%: 1305-37,558; $p = 0,018$), así como tasas más elevadas de respuestas patológicas de grado 5 en la mama (OR 5400; IC del 95%: 1013-28,781; $p = 0,031$). El diagnóstico de cáncer de mama a una edad más temprana se correlaciona teóricamente con una mayor agresividad. Sin embargo, el mejor resultado de eficacia que observamos puede atribuirse a la adición de platino a la quimioterapia estándar en pacientes más jóvenes, ya que *a priori* son las mejores candidatas para esta terapia debido a su mejor estado funcional.

Un artículo original publicado en 2022¹⁷ analiza la influencia de la edad y otros factores en el pronóstico de 21,429 pacientes con CMTN. Los datos se extrajeron de la base de datos SEER (del inglés, *Surveillance, Epidemiology, and End Results*) entre 2011 y 2014. Los pacientes mayores de 75 años mostraron una tasa de supervivencia a 5 años, significativamente menor en comparación con el grupo de referencia (los menores de 75 años), a pesar de que los pacientes de edad avanzada con CMTN tenían un estadio de mejor grado, tumores más pequeños y menos afectación de ganglios axilares. Esta diferencia puede estar relacionada con las dosis inferiores de quimioterapia que a veces reciben los pacientes de más edad debido a su peor estado funcional. En nuestro caso, en el grupo tratado con quimioterapia basada en taxanos, la mediana de edad fue más elevada, lo que probablemente pueda atribuirse a este factor.

Además, hubo una mayor respuesta patológica de grado 5 en las pacientes que recibieron platino en comparación con las que recibieron un tratamiento estándar basado en antraciclinas y taxanos (OR 0,183; IC 95%: 0,035-0,956; $p = 0,037$), a pesar de tener una mayor afectación de los ganglios linfáticos en el momento del diagnóstico respecto a los otros subgrupos. La RpC de grado 5 en la mama ha mostrado diferencias significativas con esta terapia, incluso con el bajo tamaño muestral de los subgrupos de tratamiento neoadyuvante analizados. Por lo tanto, es probable que la adición de platino a la terapia estándar aumente la RpC. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la RpC de la mama y la axila. Además, no se han detectado diferencias estadísticamente significativas en la efectividad entre los subgrupos 1 y 3, probablemente debido al pequeño tamaño de la muestra. Por lo tanto, probablemente sea mejor reservar el tratamiento basado en taxanos para aquellas pacientes que no son candidatas a terapias más agresivas.

Algunos estudios han demostrado el beneficio para la RpC que tiene añadir platino a la quimioterapia estándar en el CMTN neoadyuvante. Un metaanálisis publicado en 2021¹⁸ evaluó la efectividad y la seguridad de añadir platino a la quimioterapia neoadyuvante en el CMTN

Tabla 3

Acontecimientos adversos registrados durante el tratamiento neoadyuvante

AA y grado (CTCAE V 5.0)	Población total (n = 79)	Tratamiento con antraciclinas + taxanos (n = 59)	Quimioterapia estándar + platino (n = 9)	Quimioterapia basada en taxanos (n = 11)
AA relacionados con el tratamiento, n (%)	72 (91,1)	54 (91,5)	8/9 (88,9)	10/11 (90,9)
Grado 3–5	33/79 (41,8)	22/59 (37,3)	6/9 (66,7)	5/11 (45,5)
Astenia, n/N (%)	38/79 (48,1)	30/59 (50,8)	4/9 (44,4)	4/11 (36,4)
Grado 1–2	29/38 (76,3)	22/30 (73,3)	4/4 (100)	3/4 (75,0)
Grado 3–4	3/38 (7,9)	2/30 (6,7)	–	1/4 (25,0)
Grado desconocido	6/38 (15,8)	6/30 (20,0)	–	–
EA gastrointestinales, n/N (%)	46/79 (58,2)	35/59 (59,3)	6/9 (66,7)	5/11 (45,5)
Náuseas	16/79 (20,3)	12/59 (20,3)	2/9 (22,2)	2/11 (18,2)
Grado 1–2	12/16 (75,0)	9/12 (75,0)	2/2 (100)	1/2 (50,0)
Grado 3–4	3/16 (18,8)	3/12 (25,0)	–	–
Grado desconocido	1/16 (1,2)	–	–	1/2 (50,0)
Vómitos	5/79 (6,3)	5/59 (8,5)	–	–
Grado 1–2	5/5 (100)	5/5 (100)	–	–
Mucositis	27/79 (34,2)	25/59 (42,4)	–	2/11 (18,2)
Grado 1–2	25/27 (92,6)	23/25 (92,0)	–	2/2 (100)
Grados 3–4	1/27 (3,7)	1/25 (4,0)	–	–
Grado desconocido	1/27 (3,7)	1/25 (4,0)	–	–
Diarrea	15/79 (19,0)	8/59 (13,6)	3/9 (33,3)	4/11 (36,4)
Grado 1–2	12/15 (80,0)	6/8 (75,0)	3/3 (100)	3/4 (75,0)
Grado 3–4	2/15 (13,3)	1/8 (12,5)	–	1/4 (25,0)
Grado desconocido	1/15 (6,7)	1/8 (12,5)	–	–
Otros AA GI	14/79 (17,7)	11/59 (18,6)	3 (33,3)	–
Grado 1–2	11/14 (78,6)	8/11 (72,7)	3/3 (100)	–
Grado 3–4	1/14 (7,1)	1/11 (9,1)	–	–
Grado desconocido	2/14 (14,3)	2/11 (18,2)	–	–
AA hematológicos, n/N (%)	42/79 (53,2)	30/59 (50,8)	7/9 (77,8)	5/11 (45,5)
Neutropenia	28/79 (35,4)	23/59 (39,0)	4/9 (44,4)	1/11 (9,1)
Grado 1–2	12/28 (42,9)	11/23 (47,8)	1/4 (25,0)	–
Grado 3–4	16/28 (57,1)	12/23 (52,2)	3/4 (75,0)	1/1 (100)
Anemia	18/79 (22,8)	11/59 (18,6)	2/9 (22,2)	5/11 (45,5)
Grado 1–2	14/18 (77,8)	8/11 (72,7)	2/2 (100)	4/5 (80,0)
Grado 3–4	4/18 (22,2)	3/11 (27,3)	–	1/5 (20,0)
Trombocitopenia	6/79 (7,6)	1/59 (1,7)	5/9 (55,6)	–
Grado 1–2	1/6 (16,7)	–	1/5 (20,0)	–
Grado 3–4	5/6 (83,3)	1 (100)	4/5 (80,0)	–
Neurotoxicidad, n/N (%)	7/79 (8,9)	4/59 (6,8)	1/9 (11,1)	2/11 (18,2)
Grado 1–2	7/7 (100)	4/4 (100)	1/1 (100)	2/2 (100)
Toxicidad cutánea, n/N	9/79 (11,4)	8/59 (13,6)	–	1/11 (9,1)
Grado 1–2	6/9 (66,7)	6/8 (75,0)	–	–
Grado 3–4	1/9 (11,1)	1/8 (12,5)	–	–
Grado desconocido	2/9 (22,2)	1/8 (12,5)	–	1/1 (100)
Otros AA, n/N (%)	17/79 (21,5)	13/59 (22,0)	1/9 (11,1)	3/11 (27,3)
Grado 3–5	2/17 (11,8) ^a	1/13 (7,7)	–	1/3 (33,3)

AA: acontecimiento adverso; CTCAE: criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos; GI: gastrointestinal.

^a Un paciente cardiotoxicidad grado 5 (muerte por insuficiencia cardíaca) y un paciente toxicidad pulmonar grado 4.

resecable. Para ello, los autores realizaron una revisión sistemática de los estudios publicados antes de agosto de 2020. Este análisis mostró mejoras significativas en las tasas de RpC en pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante con platino en comparación con las que recibieron quimioterapia neoadyuvante sin platino ($RR = 1,51$; $p < 0,001$). En la India, en un ensayo aleatorizado en fase III¹⁹ presentado por investigadores del Tata Memorial Centre de Mumbai en el San Antonio Breast Cancer Symposium 2022, se demostró que la adición de carboplatino semanal a la quimioterapia neoadyuvante estándar basada en taxanos/antraciclinas mejoraba la tasa de RpC en un 18,5% ($p < 0,001$), la supervivencia libre de acontecimientos (SLA) en un 12,5% ($p = 0,004$) y la SG en un 11,2% ($p = 0,003$). El análisis por edad mostró un aumento absoluto del 12,5% en la SLA y del 18,5% en la RpC en la mama y los ganglios linfáticos de las pacientes de edad menores de 50 años (aproximadamente, el 70% de las pacientes incluidas en este estudio).

Sin embargo, un ensayo en fase II denominado NACATRINE, publicado en agosto de 2023, reveló resultados que indicaban que

la adición de carboplatino a la quimioterapia neoadyuvante estándar en 73 de 146 pacientes con CMTN en estadios II y III se asociaba a un aumento no estadísticamente significativo de la tasa de RpC²⁰.

En este escenario de incertidumbre, empujado por la necesidad de confirmar si la quimioterapia basada en platino mejora la RpC y la supervivencia, la base de datos Cochrane²¹ realizó una revisión de estudios controlados aleatorizados (última fecha de búsqueda: 4 de abril de 2022) para dilucidar el papel de la quimioterapia basada en platino en el CMTN temprano. Como resultado principal, la quimioterapia basada en platino con carboplatino en el contexto adyuvante o neoadyuvante mejoró los resultados de SLP y SG a largo plazo en el CMTN temprano, independientemente de los subgrupos analizados, aunque a expensas de retrasos más frecuentes de la quimioterapia, reducciones de dosis y mayor toxicidad hematológica. Además, el análisis confirmó que la quimioterapia basada en platino mejora la RpC, en consonancia con los resultados de nuestro estudio.

Tabla 4

Análisis bivariable de los factores relacionados con la respuesta patológica completa

	Respuesta patológica completa (mama y ganglios linfáticos)	Respuesta patológica de grado 5 (mama)
Edad (años), <40 vs. ≥40	OR 7000 (IC 95%: 1305–37,558); $p = 0,018$	OR 5400 (IC 95%: 1013–28,781); $p = 0,031$
Tratamiento neoadyuvante, grupo 1 frente a grupo 2 ^a	OR 0,256 (IC 95%: 0,058–1,134); $p = 0,076$	OR 0,183 (IC 95%: 0,035–0,956); $p = 0,037$
Tratamiento neoadyuvante, grupo 1 frente a grupo 3 ^a	OR 5128 (IC 95%: 0,612–42,944); $p = 0,154$	OR 6389 (IC 95%: 0,766–53,289); $p = 0,083$
Grado Nottingham, II frente a III	OR 0,133 (IC 95%: 0,016–1,089); $p = 0,050$	OR 0,422 (IC 95%: 0,106–1,680); $p = 0,349$
Afectación ganglionar, no frente a sí	OR 1355 (IC 95%: 0,512–35,85); $p = 0,540$	OR 0,950 (IC 95%: 0,375–2,406); $p = 1,000$
Diámetro del tumor (cm), <5 frente a ≥5	OR 2616 (IC 95%: 0,523–13,082); $p = 0,315$	OR 3346 (IC 95%: 0,672–16,670); $p = 0,186$
Estado T, T1-T2 frente a T3-T4	OR 2146 (IC 95%: 0,544–84,67); $p = 0,359$	OR 2775 (IC 95%: 0,707–10,895); $p = 0,227$
Estadio, I-II frente a III	OR 1180 (IC 95%: 0,364–38,31); $p = 0,782$	OR 1096 (IC 95%: 0,354–33,98); $p = 0,873$
Ki67 (%), <70 frente a ≥70	OR 0,278 (IC 95%: 0,100–0,770); $p = 0,012$	OR 0,318 (IC 95%: 0,122–0,833); $p = 0,018$
Estado del BRCA, no mutado frente a mutado	OR 0,650 (IC 95%: 0,138–3,068); $p = 0,698$	OR 0,500 (IC 95%: 0,102–2,444); $p = 0,454$

OR: razón de posibilidades; IC: intervalo de confianza.

^a Grupo 1: antraciclinas + taxanos, grupo 2: quimioterapia estándar + platino, grupo 3: tratamiento basado en taxanos.

En relación con el marcador de proliferación celular Ki67, hemos obtenido una mayor RpC (OR 0,278; IC 95%: 0,100–0,770, $p = 0,012$ y una RpC de grado 5 en mama (OR 0,318, IC 95%: 0,122–0,833; $p = 0,018$) para pacientes con Ki67 mayores al 70%, con diferencias estadísticamente significativas.

El CMTN es el subtipo de cáncer de mama de peor pronóstico, caracterizado por su elevada tasa de proliferación y a menudo asociado a una expresión elevada de Ki67²². Ki67 es un marcador de proliferación celular y se ha estudiado como indicador predictivo de RpC a la terapia neoadyuvante. Una revisión sistemática publicada en 2023²³ muestra varios estudios con tasas basales de Ki67 significativamente más elevadas en pacientes que posteriormente obtuvieron una RpC en comparación con las que no lograron una RpC. Sin embargo, otros estudios no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Estos resultados contradictorios podrían estar relacionados con el uso de diferentes valores de corte para definir la expresión elevada de Ki67. Por lo tanto, aunque *a priori* un Ki67 elevado se asocia a un peor pronóstico, podría correlacionarse con una mejor respuesta a la quimioterapia, ya que los agentes quimioterapéuticos afectan principalmente a las células en rápida multiplicación²⁴.

En cuanto a la seguridad, un alto porcentaje de pacientes (91,1%) de nuestro estudio experimentaron AA relacionados con el tratamiento, observándose toxicidad de grado 3–5 en 33 (41,8%) pacientes. La tasa de toxicidad de grado 3–5 fue mayor entre las pacientes que recibieron quimioterapia basada en platino (66,7%), como han señalado otros autores^{21,25}.

La adición de platino a la terapia estándar puede conducir a un aumento de los AA gastrointestinales y hematológicos²⁶, como se observó en nuestro estudio (66,7 y 77,8%, respectivamente). Por lo tanto, es importante seleccionar la terapia neoadyuvante en función del perfil de la paciente.

En el subgrupo de quimioterapia neoadyuvante basada en taxanos, hubo un paciente que presentó cardiotoxicidad de grado 5 (con resultado de muerte por insuficiencia cardíaca durante el tratamiento neoadyuvante). Aunque la toxicidad cardíaca se asocia típicamente a las antraciclinas²⁷, en este caso, la paciente no había recibido este tipo de terapia, pero era una paciente de alto riesgo cardiovascular.

En nuestro estudio, cabe destacar la menor tasa de neutropenia en el subgrupo de pacientes con quimioterapia basada en taxanos (9,1%), ya que suelen utilizar factores estimulantes de colonias de forma rutinaria cuando se administra docetaxel.

Este estudio tiene varias limitaciones, derivadas principalmente de su reducido tamaño muestral, que se traduce en una escasa potencia estadística, y de la necesidad de un seguimiento a más largo plazo para recopilar datos de supervivencia. Dado el pequeño tamaño de la muestra, no fue posible realizar análisis multivariantes ni ajustar los factores de confusión. Además, los datos de seguridad, especialmente los AA de grado 1–2, pueden estar infravalorados debido al sesgo de notificación típico de los estudios retrospectivos. Por ejemplo, la alopecia es un AA frecuente en los ensayos clínicos de

terapias neoadyuvantes, pero esta reacción se notificó en muy pocas pacientes de nuestro estudio. Esta discrepancia podría explicarse por la frecuencia con la que historias clínicas no incluyen algunos AA que los clínicos pueden no considerar clínicamente relevantes.

El análisis estadístico se ve restringido por el tamaño de la muestra en los grupos de pacientes tratados con quimioterapia basada en platino ($n = 9$) o taxanos ($n = 11$), en contraste con el grupo de pacientes que recibieron antraciclinas + taxanos ($n = 59$). Esta discrepancia en el tamaño de las muestras limita las conclusiones que pueden extraerse en relación con los diferentes tratamientos recibidos. Dado que el pequeño tamaño muestral y las diferencias en el número de pacientes incluidas en cada subgrupo podrían ser las razones de la ausencia de diferencias estadísticamente significativas observadas entre los subgrupos, la realización de estudios con tamaños muestrales superiores sería un enfoque interesante para dilucidar el impacto de los factores más fuertemente asociados con la RpC y la supervivencia a largo plazo en el tratamiento neoadyuvante dentro de poblaciones reales. Esto ayudará a personalizar el tratamiento para los pacientes y a mejorar su efectividad en este tipo de tumor con un pronóstico tan negativo.

Respecto al avance del tratamiento a largo plazo de la enfermedad, cabe destacar la reciente autorización de comercialización de sacituzumab govitecan, específicamente en el contexto del CMTN. Este fármaco está indicado como monoterapia para pacientes adultos con CMTN irrecesable o metastásico que hayan recibido al menos 2 tratamientos sistémicos previos²⁸. La introducción de sacituzumab govitecan en el panorama terapéutico puede influir en los resultados de supervivencia, introduciendo así un posible «factor de confusión» que podría afectar a los resultados de SG a largo plazo de nuestro estudio. Sin embargo, es crucial subrayar que la importancia de este factor se ve atenuada por la ausencia de datos sobre la mediana de supervivencia global y su efecto limitado sobre los resultados de RpC y SLP, especialmente teniendo en cuenta el enfoque terapéutico.

En conclusión, los resultados obtenidos en este estudio en una población real de pacientes con CMTN indican que las tasas de RpC tras la quimioterapia neoadyuvante son significativas, y son aún mayores cuando se considera únicamente la RpC de grado 5 según la clasificación de Miller y Payne en la mama, todo ello manteniendo el perfil de seguridad esperado. La adición de platino al tratamiento neoadyuvante estándar para el CMTN parece aumentar la tasa de respuesta patológica de grado 5, con un aumento concomitante de los AA gastrointestinales y hematológicos. Por lo tanto, parece esencial definir el perfil de las pacientes que pueden beneficiarse de la adición de platino a la quimioterapia estándar mediante la evaluación de la relación beneficio-riesgo.

Contribuciones de autoría

Cristina Galindo García, Rocío Díaz Acevedo y Silvia Artacho Criado han contribuido sustancialmente a la concepción y el diseño del estudio,

al análisis e interpretación de los datos, a la redacción del artículo o revisión crítica del mismo en busca de contenido intelectual importante y a la aprobación final de la versión del artículo para su publicación.

Contribución a la literatura científica

Aunque el cáncer de mama triple negativo presenta el peor pronóstico, los casos en estadios iniciales son potencialmente curables mediante cirugía, radioterapia y quimioterapia para minimizar el riesgo de recaída. Este estudio compara diversos regímenes de terapia neoadyuvante en pacientes con CMTN en estadio temprano, centrándose en la efectividad y la seguridad. La quimioterapia basada en platino mejora la respuesta patológica completa en esta población específica de CMTN.

Los resultados avalan el uso de la quimioterapia neoadyuvante basada en platino en los casos en los que los beneficios superan a los riesgos, como indican los resultados de respuesta patológica completa.

Responsabilidades éticas

Este estudio se llevó a cabo de acuerdo con todos los principios éticos consensuados, incluida la Declaración de Helsinki, las Directrices de Buenas Prácticas Clínicas del Consejo Internacional de Armonización y todas las leyes, normas y reglamentos aplicables. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético del Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla el 3 de julio de 2023.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido ayudas ni públicas ni privadas para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Declaración de contribución de autoría CRediT

Cristina Galindo García: Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Resources, Investigation, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Rocío Díaz Acedo:** Writing – original draft, Validation, Supervision, Methodology, Investigation, Formal analysis, Data curation. **Silvia Artacho Criado:** Visualization, Validation, Supervision, Methodology, Conceptualization. **María Rodríguez de la Borbolla Artacho:** Visualization, Validation, Supervision.

Bibliografía

- Breast Cancer. GLOBOCAN, Global Cancer Observatory. [Consultado 1 May 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie>.
- Anders CK, Zagar TM, Carey LA. The management of early stage and metastatic triple negative breast cancer: a review. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013;27(4):737–49. doi: [10.1016/j.hoc.2013.05.003](https://doi.org/10.1016/j.hoc.2013.05.003).
- Huang M, O'Shaughnessy J, Zhao J, Haiderali A, Cortés J, Ramsey SD, et al. Association of pathologic complete response with long-term survival outcomes in triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *Cancer Res*. 2020;80(24):5427–34. doi: [10.1158/0008-5472.CAN-20-1792](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-1792).
- Velasco Capellas M, Martínez Peralta S, Cerdá Serdà P, Estival González A, Fernández Bruno M, Llanes Barragan P. Quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado. *Rev Senol Patol Mamar*. 2012;25(1):14–21.
- Early Breast Cancer. ESMO, European Society of European for Medical Oncology; 2019 [consultado 14 Jun 2023]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/breast-cancer>.
- Rala de Paula BH, Kumar S, Marques Morosini F, Calábria Cardoso DEM, Moreira de Sousa CA, Crocamo S. Real-world assessment of the effect of impact of tumor size on pathological complete response rates in triple negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Chin Clin Oncol*. 2020;9(6):78. doi: [10.21037/cco-20-111](https://doi.org/10.21037/cco-20-111).
- Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Constantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC

- pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164–72. doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8).
- Wang W, Liu Y, Zhang H, Zhang S, Duan X, Ye J, et al. Prognostic value of residual cancer burden and Miller-Payne system after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Gland Surg*. 2021;10(12):3211–21. doi: [10.21037/gs-21-608](https://doi.org/10.21037/gs-21-608).
- Holaneek M, Selingerova I, Bilek O, Kazda T, Fabian P, Foretova L, et al. Neoadjuvant chemotherapy of triple-negative breast cancer: evaluation of early clinical response, pathological complete response rates, and addition of platinum salts benefit based on real-world evidence. *Cancers*. 2021;13(7):1586. doi: [10.3390/cancers13071586](https://doi.org/10.3390/cancers13071586).
- Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2024;35(2):159–82. doi: [10.1016/j.annonc.2023.11.016](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.016).
- Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:810–21. doi: [10.1056/NEJMoa1910549](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910549).
- Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol*. 2021;39(13):1485–505. doi: [10.1200/JCO.20.03399](https://doi.org/10.1200/JCO.20.03399).
- Poggio F, Buzzzone M, Ceppi M, Del Mastro L, de Azambuja E, Lambertini M. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2018;29(7):1497–508. doi: [10.1093/annonc/ndy127](https://doi.org/10.1093/annonc/ndy127).
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. US Department of Health and Human Services, National Cancer Institute; 2017 [consultado 14 Jun 2023]. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50.
- Walbaum B, Acevedo F, Medina L, Bravo ML, Merino T, Camus M, et al. Pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy, but not the addition of carboplatin, is associated with improved survival in Chilean triple negative breast cancer patients: a report of real world data. *Ecancer*. 2021;15:1178. doi: [10.3332/ecancer.2021.1178](https://doi.org/10.3332/ecancer.2021.1178).
- Soares RF, Garcia AR, Monteiro AR, Macedo F, Cunha Pereira T, Cunha Carvalho J, et al. Prognostic factors for early relapse in non-metastatic triple negative breast cancer – real world data. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2021;26(4):563–72. doi: [10.5603/rpor.a2021.0073](https://doi.org/10.5603/rpor.a2021.0073).
- Tan H, Fu D. Influence of advanced age on the prognosis of triple-negative breast cancer patients: a surveillance, epidemiology, and end results-based study. *J Can Res Ther*. 2023;19(Suppl 1):S323–7. doi: [10.4103/jcrt.jcrt_90_21](https://doi.org/10.4103/jcrt.jcrt_90_21).
- Wuna F, Yujing H, Jingsy X, Zhang H, Yuxiu S, Jiaxuan X, et al. A meta-analysis of the effect and safety of platinum-based neoadjuvant chemotherapy in treatment of resectable triple-negative breast cancer. *Anticancer Drugs*. 2022;33(1):e52–60. doi: [10.1097/CAD.0000000000001196](https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000001196).
- Gupta S, Nair NS, Hawaldar R, Vanmali V, Parmar V, Gulia S, et al. Addition of platinum to sequential taxane-anthracycline neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer: a phase III randomized controlled trial. 2022 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract GS5–01. *Cancer Res*. 2023;83(Supl 5). doi: [10.1158/1538-7445.SABCS22-GS5-01](https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS22-GS5-01).
- Toxicidad de los tratamientos oncológicos. SEOM, Sociedad Española de Oncología Médica; 2019 [consultado 31 Jul 2023]. Disponible en: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/toxicidad-de-los-tratamientos-oncologicos>.
- Mason SRE, Wilson ML, Egger SJ, Beith J, Dear RF, Annabel G. Platinum-based chemotherapy for early triple-negative breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;9(9):CD014805.
- Oshi M, Newman S, Murthy V, Tokumaru Y, Yan L, Matsuyama R, et al. ITPKC as a prognostic and predictive biomarker of neoadjuvant chemotherapy for triple negative breast cancer. *Cancers*. 2022;12(10):2758. doi: [10.3390/cancers12102758](https://doi.org/10.3390/cancers12102758).
- Van den Ende NS, Nguyen AH, Jager A, Kok M, Debets R, van Deurzen CHM. Triple-negative breast cancer and predictive markers of response to neoadjuvant chemotherapy: a systematic review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2969. doi: [10.3390/ijms24032969](https://doi.org/10.3390/ijms24032969).
- De Pádua Souza C, Barroso Carneiro AS, de Oliveira Lessa AC, Carvalho Lacerda D, Paiva CE, Moreira Costa Zorretto M, et al. Neoadjuvant carboplatin in triple-negative breast cancer: results from NACATRIINE, a randomized phase II clinical trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2023;202(1):57–65. doi: [10.1007/s10549-023-07011-0](https://doi.org/10.1007/s10549-023-07011-0).
- Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, Sikov WM, Rugo HS, MD McKee, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(4):497–509. doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30111-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30111-6).
- Geyer CE, Sikov WM, Huober J, Rugo HS, Wolmark N, O'Shaughnessy J, et al. Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase III trial. *Ann Oncol*. 2022;33(4):384–94. doi: [10.1016/j.annonc.2022.01.009](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.01.009).
- Shah AN, Gradichar WJ. Adjuvant anthracyclines in breast cancer: what is their role? *Oncologist*. 2018;23(10):1153–61. doi: [10.1634/theoncologist.2017-0672](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0672).
- Informe de posicionamiento terapéutico de sacituzumab govitecan (Trodelvy®) en el tratamiento del cáncer de mama triple negativo. AEMPS; 2023 [consultado 3 Mar 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-096-2023-Trodelvy.pdf>.