

EXPERIENCIA CON EL USO DE PLATINOS EN CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO NO METASTÁSICO

GUILLERMO BORGA H, LILIAM VIVAS C, HÉCTOR SALAZAR A, CARLOS SUCRE M, BÁRBARA MARTÍNEZ A, ÁNGELA OTERO V.

SERVICIO DE ONCOLOGÍA ARSUVE S.C. CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

El cáncer de mama triple negativo no metastásico, tiene un comportamiento clínico diferente, donde la rápida progresión y las pocas opciones terapéuticas son factores a considerar. Los platinos, se asocian con buenas tasas de respuesta en cáncer de mama triple negativo; siendo la respuesta patológica completa uno de los factores pronóstico más importantes. **OBJETIVO:** Determinar la supervivencia global de las pacientes con cáncer de mama triple negativo no metastásico, que recibieron quimioterapia con un régimen basado en antraciclinas y un esquema combinado de taxanos y platinos. **MÉTODO:** Estudio retrospectivo, descriptivo, de cohorte analítico. Se incluyeron 42 pacientes con cáncer de mama triple negativo no metastásico. Se realizó análisis de la supervivencia global a los 3 y 5 años de seguimiento. Se registraron grados de respuesta patológica en las pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante. Se registraron efectos adversos. **RESULTADOS:** La supervivencia global a los 3 y 5 años registró medias de 34,7 meses y 53,4 meses respectivamente. Los pacientes con respuesta patológica completa no registraron fallecidos en el período de seguimiento, con una $P = 0,091$, sin poder demostrar significancia estadística. Los efectos adversos más frecuentes fueron hematológicos, neurológicos y gastrointestinales, con baja incidencia de efectos adversos grado 3-4 (19,52 % con antraciclinas y 19,44 % para la combinación de platinos y taxanos). **CONCLUSIONES:** En este estudio, parece haber beneficio en términos de respuesta patológica con el uso de platinos, a expensas de una toxicidad manejable.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama, triple negativo, carboplatino, supervivencia global.

SUMMARY

Non-metastatic has different clinical behavior, where rapid progression and few therapeutics options are factors to consider. Historically, platinum salts are associated with good response rates in patients with, triple-negative breast cancer confirming their benefit in terms of overall survival in non-metastatic disease; being the complete pathological response one of the most relevant prognostic factors. **OBJECTIVE:** To determine the overall survival of women with non-metastatic triple-negative breast cancer who received chemotherapy with anthracycline-based regimen and a combined taxane-platinum regimen. **METHOD:** A retrospective descriptive study was performed. Our sample population included 42 patients with non-metastatic TNBC. OS analysis was performed at 3 and 5 years of follow-up. Degrees of pathological response were recorded in patients receiving neoadjuvant therapy. We also registered adverse effects to therapy. **RESULTS:** Overall survival at 3 and 5 years had a media of 34.7 months and 53.4 months, respectively. Patients with pathological complete response did not register deaths in the follow-up period, with a $P = 0.091$, without statistical significance. The most frequent adverse effects were hematological, neurological and gastrointestinal, with low incidence of grade 3-4 adverse effects (19.52 % with anthracyclines and 19.44 % for the combination of platinum and taxanes). **CONCLUSIONS:** In this study, there appears to be benefit in the use of platinum in patients, at the expense of manageable toxicity. The use of platinum as a chemotherapeutic agent in this group of patients is an option to consider.

KEY WORDS: Breast cancer, triple negative, carboplatin, overall survival.

Recibido: 12/08/2023 Revisado: 11/09/2023

Aceptado para publicación: 15/10/2023

Correspondencia: Dr. Guillermo Borga. Avenida Intercomunal El Hatillo, Centro Médico Docente La Trinidad. Tel: 0414-9211742.
E-mail: borga@arsuve.com

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International* Licens

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en el mundo y es la causa más común de defunciones asociadas con el cáncer entre mujeres a nivel mundial. En EE.UU se reportan para el año 2022, un estimado de 290 560 nuevos casos y un estimado de 43 780 muertes ⁽¹⁾. En Venezuela, la Sociedad Anticancerosa reportó un estimado para el año 2019 de 7 093 nuevos casos y una mortalidad de 2 819 mujeres por cáncer de mama, siendo la primera causa en mujeres y la segunda en causas oncológicas, después del cáncer de próstata ⁽²⁾. La explicación a esta tasa de mortalidad tan alta, podría deberse a una baja detección temprana por los métodos de pesquisa y por ende diagnósticos tardíos y de ahí una mayor presentación en fases avanzadas de la enfermedad, lo cual se traduce en menor supervivencia ⁽²⁾. La enfermedad local, comprendida por T1-T2 N0, tiene un pronóstico diferente a la enfermedad localmente avanzada, incluyendo aquí enfermedad quirúrgica (T3N0 y T3N1) y no quirúrgica (T4 y/o N2-N3) ⁽³⁾. En EE.UU, la prevalencia de la patología localmente avanzada se encuentra entre 2 % y 5 % ⁽¹⁾, mientras que en Venezuela no tenemos registros oficiales de esta enfermedad por estadios. En este aspecto, la neoadyuvancia juega un papel primordial en las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado en el intervalo libre de enfermedad (ILE), la supervivencia global (SG) y en la tasa de cirugías conservadoras de la mama (CCM) vs., cirugías radicales ⁽⁴⁾; mientras que, por otro lado, el tratamiento adyuvante sería el estándar en enfermedad local ⁽⁴⁾.

Los regímenes de quimioterapia en pacientes con carcinoma de mama localmente avanzado se basan, en esquemas con antraciclinas; pues han demostrado a lo largo del tiempo ser una opción adecuada en

términos de respuesta tumoral en SG e ILE ⁽⁵⁾. La *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN[®]), recomienda el uso de regímenes basados en antraciclinas en neoadyuvancia, para el tratamiento del carcinoma de mama localmente avanzado ⁽⁶⁾. Actualmente, además, aprueba el uso de platinos como opción terapéutica en cáncer de mama triple negativo, basado en estudios presentados en los años 2021 y 2022 ⁽⁶⁻⁸⁾.

En vista de la evidencia clínica de la respuesta a platinos en cáncer de mama triple negativo ⁽⁹⁾, el servicio de oncología ARSUVE S.C. emplea esta maniobra terapéutica desde el año 2014. En Venezuela, no hay datos publicados sobre el uso de platinos en este grupo de pacientes, considerando su uso de esta forma en cáncer de mama triple negativo no metastásico.

ANTECEDENTES

Las firmas moleculares del cáncer de mama propuestos por Perou y col. ⁽¹⁰⁾ en el año 1999; terminó de definir elementos que marcaron el pronóstico del cáncer de mama. Siendo la expresión de receptores hormonales (estrógenos y progesterona) y la sobreexpresión de HER2 en la célula tumoral, elementos de importancia capital tanto por su valor predictivo como por su valor pronóstico. En general, se definieron los tumores Luminales (receptores hormonales +), tumores HER2 + y los Triple Negativos (Denominados *Basal-Like*). La presencia de receptores hormonales se asocia con mejor pronóstico; mientras que la sobreexpresión de HER 2+ se asocia con mal pronóstico ⁽¹⁰⁾. La variedad Triple Negativo, históricamente, se ha vinculado con mayor respuesta a tratamiento con sales de platino ⁽⁹⁾.

Durante la historia del tratamiento de cáncer de mama, la quimioterapia siempre fue una opción de tratamiento

posquirúrgico. Sin embargo, en el año 1997, el *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project – 18 (NSABP-18)* ⁽¹¹⁾, en las 1 523 mujeres fueron aleatorizadas para recibir quimioterapia neoadyuvante vs., quimioterapia adyuvante con Doxorubicina y Ciclofosfamida (AC). El tamaño tumoral fue reducido en 79 % de las pacientes, evidenciándose respuesta clínica completa en un 36 % y respuesta clínica parcial en un 43 %. Cabe destacar, que el 13 % de las pacientes presentaron respuesta patológica completa. La quimioterapia neoadyuvante permitió alcanzar tasas de respuesta ganglionar en 58 % de las pacientes; asimismo, mayor tasa de cirugías preservadoras vs., el que recibió adyuvancia (68 % vs. 60 %). En el seguimiento de estas pacientes a 5 años, no existieron diferencias en cuanto a incidencia de recaída regional o a distancia, concluyéndose que la neoadyuvancia y la adyuvancia tuvieron las mismas tasas de ILE y SG ⁽¹¹⁾.

Por su parte, el protocolo del *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project NSABP-27* ⁽¹¹⁾, incluyó 2 411 pacientes aleatorizados en tres brazos: AC preoperatoria vs., AC seguido de Docetaxel preoperatorio y un tercer grupo con AC preoperatorio seguido de Docetaxel posoperatorio. Todas las pacientes recibieron tamoxifeno adyuvante por 5 años. La adición de Docetaxel como tratamiento neoadyuvante se asoció con una mayor tasa de respuesta clínica (90,7 % frente a 85,5 % [$P \leq 0,001$]), una mayor tasa de respuesta clínica completa (RCc) (63,6 % frente a 40,1 % [$P \leq 0,001$]) y respuesta patológica completa (RPc) de 26,1 % frente a 13,7 % ($P \leq 0,001$), mayor proporción de pacientes ganglios negativos 58,2 % frente a 50,8 % ($P \leq 0,001$), en comparación con el grupo de pacientes que recibieron sólo AC antes de cirugía (brazo I y III). No hubo

diferencias en la tasa de cirugía conservadora de mama (63,1 % en el brazo neoadyuvante con Docetaxel frente a 61,4 % en el de AC solo). La adición de Docetaxel no impactó significativamente la supervivencia libre de enfermedad cuando se analizaron todas las pacientes. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con una RPc, la adición de Docetaxel preoperatorio mostró mayor supervivencia libre de enfermedad local comparado con el esquema de AC, con una reducción del riesgo del 29 %. La RPc se asoció también con una mejor SG y una reducción del riesgo de muerte de 67 % ($P \leq 0,0001$) y supervivencia libre de enfermedad con una reducción de riesgo de 55 % ($P \leq 0,0001$) ⁽¹²⁾. En cuanto a la variedad Triple Negativo, es conocido el beneficio de adicionar una sal de platino al tratamiento con quimioterapia basada en antraciclinas y taxanos, en pacientes con enfermedad metastásica ^(12,13) y en variedades Triple Negativas asociadas a mutación de los genes BRCA ⁽¹⁴⁾; sin embargo, su beneficio en términos de SG e ILE en enfermedad local y localmente avanzada no tenía la evidencia clínica suficiente para su recomendación formal. En diciembre de 2022, fue presentado en San Antonio *Breast Cancer Symposium (SABCS)*, el trabajo de Gupta S. y col., donde se concluye que hay un beneficio neto de 6 % en términos de SG para pacientes con cáncer de mama Triple Negativo localmente avanzado, de agregar Carboplatino al régimen estándar de antraciclinas y taxanos, en tratamiento neoadyuvante ⁽⁸⁾.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar las tasas de SG a los 5 años en pacientes con carcinoma de mama local

y localmente avanzado Triple Negativo, que recibieron quimioterapia adyuvante o neoadyuvante, basada en un régimen con antraciclinas, taxanos y platino; durante los años 2014 y 2020 en el servicio de Oncología ARSUVE S.C.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar la SG según el estadio clínico al momento del diagnóstico oncológico. Evaluar la respuesta patológica en los casos de tratamiento neoadyuvante. Describir los efectos adversos asociados a los esquemas de quimioterapia.

MÉTODO

TIPO DE ESTUDIO

Estudio retrospectivo transversal, de cohorte analítico.

POBLACIÓN Y MUESTRA

Se analizaron todas las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo local y localmente avanzado, estadio I, II y III; del servicio de Oncología ARSUVE S.C. con sede en el Instituto Médico La Floresta y Centro Médico Docente La Trinidad, durante los años 2014 y 2020, que recibieron tratamiento con quimioterapia basada en un régimen de antraciclinas y un régimen de taxanos + platino. Se establecieron 2 puntos de corte, para seguimiento de 3 y 5 años, para determinar SG.

PROCEDIMIENTOS

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con cáncer de mama Triple Negativo estadio I, II y III del servicio de Oncología ARSUVE S.C. Se registraron datos demográficos, histológicos, estadificación e inmunohistoquímica de dichos pacientes. Se consideró Triple

Negativo, cualquier tumor con negatividad para receptores de estrógenos, receptores de progesterona y HER2. Se aceptaron como régimen con antracíclicos los esquemas AC, FEC (5-Fluorouracilo, Epirrubicina y Ciclofosfamida) y FAC (5-Fluorouracilo, Doxorubicina y Ciclofosfamida) durante 4-6 ciclos de tratamiento. El régimen con taxanos, se aceptaron los medicamentos Paclitaxel y Docetaxel, asociados a una sal de platino, como Carboplatino y Cisplatino, por un total de 4 ciclos de tratamiento.

Se permitió el uso de estimulantes de factores de colonia de granulocitos a criterios del oncólogo tratante. Se permitió tratamiento a título adyuvante y neoadyuvante. Se registró la respuesta patológica en los casos de tratamiento neoadyuvante. Las pacientes debían recibir tratamiento con RTE a consideración de especialista en radioterapia. Se distribuyeron los pacientes según estadificación. Se calcularon ILE y SG para seguimiento de 3 y 5 años. Se define ILE desde el momento del tratamiento oncológico definitivo (cirugía) hasta la recaída, muerte o pérdida del seguimiento. Se define SG como el tiempo entre el diagnóstico y la muerte del paciente. Se realiza estadificación según la normativa TNM 2010⁽³⁾. Se documentaron parámetros de respuesta a tratamiento oncológico y recaída, según criterios *RECIST 1.1*⁽¹⁴⁾. Se registran eventos adversos al tratamiento bajo los criterios de la *CTCAE v5.0*.

TRATAMIENTO ESTADÍSTICO ADECUADO

Se incluyeron en un formato de recolección de datos los datos de cada historia clínica para su posterior análisis. Los datos de los pacientes fueron organizados y registrados utilizando el programa *Excel de Microsoft Office 365*. Se presentaron los datos en

Figuras de barras. Se realizaron cálculos de medias y se determinó la moda. Los datos fueron representados en valores absolutos y/o valores relativos según cada caso. Para la presentación del ILE y SG, se emplea la gráfica de Kaplan-Meier. Se realizó análisis de significancia estadística con la prueba exacta de Fisher, con un IC de 95 % para una $P < 0,05$.

RESULTADOS

Se evaluaron las historias médicas de 55 pacientes con cáncer de mama entre los estadios I; II; III; que recibieron tratamiento con un régimen de antraciclinas, seguido de un esquema basado en taxanos y platinos. De estos 55 pacientes, 13 fueron excluidos: 6 no recibieron antraciclinas, 5 recibieron tratamiento incompleto y 2 recibieron Capecitabina. Para un total de 42 pacientes incluidos, la media de edad fue 54,1 años ($DE \pm 12,04$). En su clasificación por estadios, 3 pacientes eran estadio IA (7,14 %), en el estadio II se registraron 17 pacientes estadio IIA (40,48 %) y estadio IIB (19,05 %), y en el estadio III, 5 pacientes tenían estadio IIIA (11,9 %), IIIB 7 pacientes (16,67 %) y IIIC 2 pacientes (4,76 %) (Figura 1). Se evalúan los regímenes de quimioterapia, para las antraciclinas, 39 recibieron esquema AC (92,86 %), 2 recibieron esquema FEC (4,76 %) y 1 paciente con esquema FAC (2,38 %); mientras que para la combinación de taxanos y platinos, 40 pacientes recibieron Paclitaxel y Carboplatino (95,25 %) y 2 pacientes Docetaxel y Carboplatino (4,76 %) (Figura 2). De los 42 pacientes, 24 recibieron tratamiento adyuvante (57,14 %) y 18 pacientes neoadyuvante (42,86 %) (Figura 3). Del total de pacientes en neoadyuvancia, se registraron 10 respuestas patológicas

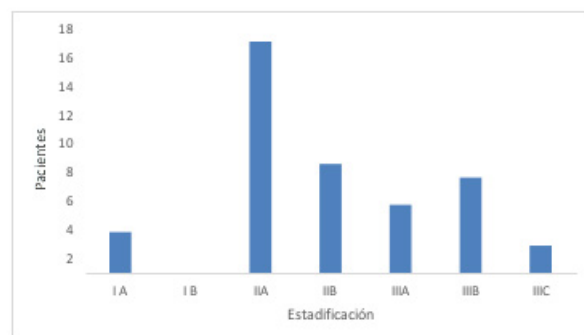


Figura 1. Distribución de las pacientes con cáncer de mama triple negativo según estadificación.

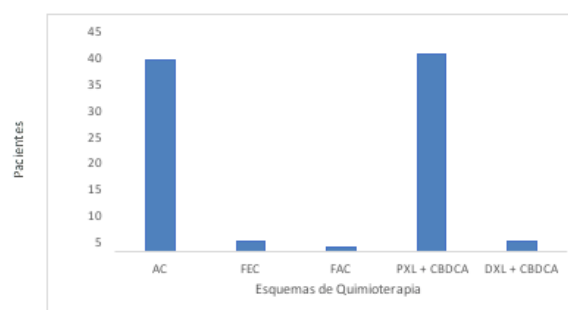


Figura 2. Distribución de las pacientes con cáncer de mama triple negativo según esquemas de tratamiento.

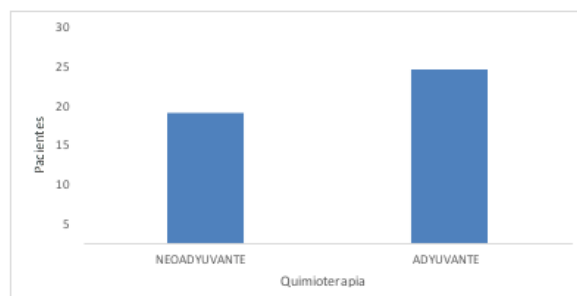


Figura 3. Distribución de las pacientes con cáncer de mama triple negativo según maniobra de tratamiento.

parciales (55,56 %) y 8 respuestas patológicas completas (44,44 %) (Figura 4).

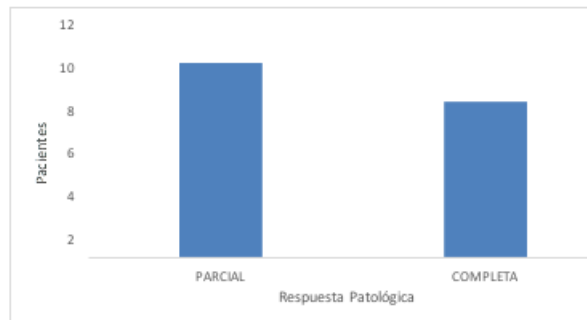


Figura 4. Distribución de las pacientes con cáncer de mama triple negativo según respuesta patológica, que recibieron tratamiento neoadyuvante.

Del total de pacientes, 42 tuvieron un seguimiento de 3 años y 30 pacientes tuvieron un seguimiento de 5 años. Se representan los resultados de SG para un seguimiento de 3 años y 5 años en Figura de Kaplan Meier (Figura 5 y 6). En el seguimiento para 3 años, incluidos 42 pacientes, se obtiene una media de SG de 34,7 meses; mientras que, para el grupo de pacientes con seguimiento de 5 años, la SG media fue de 53,4 meses. Para la evaluación de la SG, las pacientes se clasificaron por estadios. De los pacientes con respuesta patológica completa, ninguno presentó recaída local ni a distancia durante su seguimiento; mientras que 4 con respuesta patológica parcial fallecieron durante el seguimiento. Se realizó un cuadro de 2 x 2 para 1 grado de libertad con un IC de 95 %, para evaluar significancia estadística por la prueba exacta de Fisher, obteniéndose un valor de 0,0915 ($P > 0,05$), por lo que no se pudo demostrar significancia estadística. No hubo diferencias en términos de SG entre

pacientes que recibieron neoadyuvancia vs., adyuvancia, registrándose 3 pacientes en cada grupo que fallecieron durante el seguimiento.

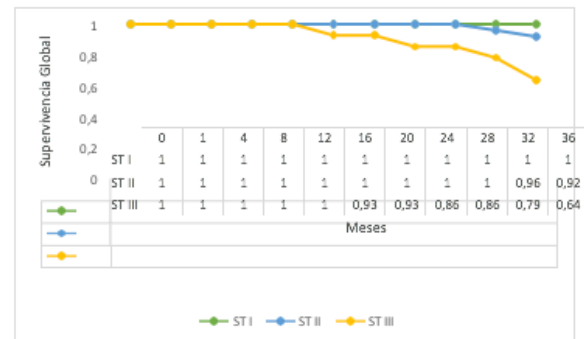


Figura 5. Kaplan Meier. SG para un seguimiento de 3 años de las pacientes con cáncer de mama Triple Negativo.

Supervivencia global media a los 3 años de 34,7 meses.

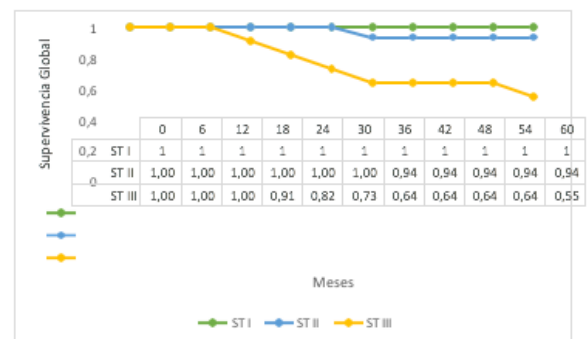


Figura 6. Kaplan Meier. SG para un seguimiento de 5 años de las pacientes con cáncer de mama Triple Negativo.

Supervivencia global media a los 5 años de 53,4 meses.

En cuanto a los efectos adversos, con los esquemas basados en antracíclicos, la toxicidad hematológica fue la de mayor

incidencia, con 36 pacientes (85,71 %), siendo la toxicidad grado 1 y grado 2 las más frecuentes. La toxicidad gastrointestinal fue la segunda con mayor frecuencia, registrándose diarrea, náuseas y hepatitis. Sólo 1 paciente presentó cardiotoxicidad, clasificada como grado 4. Por otro lado,

en los esquemas basados con taxanos y platinos, 35 pacientes presentaron toxicidad hematológica (83,3 %), seguido de la toxicidad neurológica, presentada por 18 pacientes (42,8 %) y finalmente la toxicidad gastrointestinal, siendo la diarrea y la hepatitis las más frecuentes (Cuadro 1).

Cuadro 1. Frecuencia de efectos adversos de las pacientes con cáncer de mama Triple Negativo que recibieron quimioterapia.

QUMIOTERAPIA	TOXICIDAD	GRADO	PACIENTES	%
ANTACÍCLICOS	TOXICIDAD HEMATOLÓGICA	G1	10	24,39
		G2	18	43,90
		G3	4	9,76
		G4	4	9,76
	TOXICIDAD GASTROINTESTINAL	G1	2	4,88
		G2	1	2,44
	HEPATITIS	G1	1	2,44
	CARDIOTOXICIDAD	G4	1	2,44
TAXANOS Y PLATINOS	TOXICIDAD HEMATOLÓGICA	G1	12	29,27
		G2	18	43,90
		G3	5	12,20
	TOXICIDAD GASTROINTESTINAL	G1	1	2,44
		G2	1	2,44
		G3	1	2,44
	HEPATITIS	G1	6	14,63
		G2	2	4,88
		G3	1	2,44
	NEUROTOXICIDAD	G1	11	26,83
		G2	5	12,20
		G3	2	4,88

CTCAE v5.0

DISCUSIÓN

En este trabajo, la mayoría de las pacientes con cáncer de mama Triple Negativo, fueron estadio II (59,53 %), y recibieron tratamiento

con QT adyuvante o neoadyuvante, con un esquema basado en antraciclinas y un régimen de taxanos asociado a platinos. En este trabajo, 100 % de las pacientes presentaron algún grado de respuesta patológica, de los

cuáles 55,56 % fueron respuestas parciales y 44,44 % de respuestas completas, posterior a tratamiento con neoadyuvancia. Al igual que lo expuesto por Fisher B y col.⁽⁵⁾, en el protocolo del NSABP-17, donde registraron respuesta clínica en 80 % de los pacientes, obteniéndose 9 % de pacientes con respuesta patológica completa.

De los 8 pacientes que registraron respuesta patológica completa, todos se encuentran vivos después de 5 años de seguimiento; mientras que, de los 10 pacientes con respuesta patológica parcial, sólo 6 se encuentran vivos después de 5 años de seguimiento sin demostrarse en este estudio significancia estadística. La experiencia de Bear H y col.⁽¹¹⁾, en el protocolo del NSABP-B27, donde incluyen un taxano en el tratamiento con antraciclinas, se logró incrementar la respuesta clínica a 90,7 % y la respuesta patológica completa hasta un 26,1 %. Estos resultados son más cercanos a los obtenidos en nuestro estudio la diferencia en mayor número de respuestas patológicas completas en nuestro trabajo, puede deberse a la acción de las sales de platino como parte del esquema de tratamiento. Lo publicado por Loibl S y col.⁽¹⁶⁾, sugiere que la adición de sales de platino a la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama Triple Negativo, incrementa las tasas de respuesta patológica completa (53 %); lo cual se compara con nuestra experiencia.

La respuesta patológica completa es uno de los factores pronósticos más importantes, cobrando aún más importancia en cáncer de mama Triple Negativo, tal como lo señalan Cortazar P y col.⁽¹⁷⁾, donde la respuesta patológica completa se asocia con mejoría de la SG, con un *HR* de 0,24. Nuestro estudio es de un solo brazo y solo refleja la

experiencia de nuestro servicio; sin embargo, parecen ser hallazgos comparables con la bibliografía. Hasta ahora, el mayor poder de evidencia del beneficio del uso de platinos en el tratamiento del cáncer de mama Triple Negativo fue publicado por Gupta S y col.⁽⁸⁾, quienes demuestran un beneficio de 6 % en términos de SG.

En cuanto a los efectos adversos, registramos alta incidencia de efectos adversos hematológicos en el tratamiento con antraciclinas (85,71 %); registrándose solamente 19,52 % de toxicidad grado 3-4, estas cifras fueron menores a lo consultado en la bibliografía⁽⁷⁻¹⁷⁾. Esto puede deberse al uso G-CSF y eritropoyetina a discreción del oncólogo tratante. Por su parte, el régimen con taxanos y platinos, solo registraron toxicidades grado 3-4, tipo hematológica en un 12,2 %, neurológica en 4,8 % y hepática en 2,44 %.

La quimioterapia con sales de platino en cáncer de mama Triple Negativo, siempre ha tenido un rol importante, demostrándose en enfermedad metastásica beneficios en tasas de respuesta y SG; este beneficio se ha confirmado en enfermedad localmente avanzada. En este trabajo observamos altas tasas de respuestas patológicas completas, uno de los factores pronóstico de mayor impacto en SG; a expensas de efectos adversos manejables, con baja incidencia de toxicidad grado 3 y 4. Ciertamente, esta experiencia tiene baja potencia estadística, sin embargo, los resultados son comparables con la bibliografía consultada; por lo que, incluir sales de platino al tratamiento de pacientes con cáncer de mama Triple Negativo con quimioterapia en estadio I, II y III, es una opción a considerar.

REFERENCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *Ca Cancer J Clin.* 2022;72:7-33.
2. Sociedad Anticancerosa de Venezuela. Boletín de los Pronósticos de la Mortalidad Incidencia de Cáncer en Venezuela 2019. Disponible en: URL: <https://www.cancervenezuela.org/publicaciones/pronosticos-mortalidad-incidencia-cancer-venezuela-2019/>
3. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: The 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(6):1471-1474.
4. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo AM, Buzdar AU, Kau SW, Frye DK, Hortobagyi GN. Paclitaxel improves the prognosis in estrogen receptor negative inflammatory breast cancer: The MD Anderson Cancer Center experience. *Clin Breast Cancer.* 2004;4(6):415-419.
5. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese R, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: Findings from national surgical adjuvant breast and bowel project B-18. *J Clin Oncol.* 1997;15:2483-2493.
6. NCCN Guidelines Version 1.2023 Breast Cancer 01/27/23 © 2023 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), All rights reserved. NCCN Guidelines®. Fecha de consulta: 2/1/2023. Disponible en: URL: www.nccn.org.
7. Sharma P, Kimler BF, O'Dea A, Nye L, Wang YY, Yoder R, et al. Randomized phase II trial of anthracycline-free and anthracycline-containing neoadjuvant carboplatin chemotherapy regimens in stage I-III triple negative breast cancer (NeoSTOP). *Clin Cancer Res.* 2021;27:975-982.
8. Gupta S, Nita S, 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. *Cancer Res.* 2023;83(5 Suppl):GS5-01
9. O'Shaughnessy J, Schwartzberg L, Danso MA, Miller KD, Rugo HS, Neubauer M, et al. Phase III study of iniparib plus gemcitabine and carboplatin versus gemcitabine and carboplatin in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32:3840-3847.
10. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406 (6797):747-752.
11. Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas E, Fisher B, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2003;21(22):4165-4174.
12. Tian H, Ma D, Tan X, Yan W, Wu X, He C, et al. Platinum and taxane based adjuvant and neoadjuvant chemotherapy in early Triple-Negative breast cancer: A narrative review. *Front Pharmacol.* 2021;12:770663.
13. Zhang J, Yao L, Liu Y, Ouyang T, Li J, Wang T, et al. Impact of the addition of carboplatin to anthracycline-taxane-based neoadjuvant chemotherapy on survival in BRCA1/2-mutated triple-negative breast cancer. *Int J Cancer.* 2021;148(4):941-949.
14. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-247.
15. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5. Published: November 27. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Disponible en: URL: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
16. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, Sikov WM, Rugo HS, McKee MD, 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.
17. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384(9938):164-172.