



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

Instituto Mexicano del Seguro Social

UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI

Tesis para obtener el Título en la Especialidad en Oncología Médica

Título de Tesis:

“Tasa de Respuesta Patológica Completa en mujeres con Cáncer de Mama Triple Negativo Localmente Avanzado posterior a Quimioterapia Neoadyuvante en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS”

Alumno de Posgrado Autor: Dra Daniela Hernández Lara

UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS

Área Clínica Oncología Médica

Dirección: Cuauhtémoc No 330 Col Doctores Del Cuauhtémoc, México DF

Correo Electrónico: dackta@hotmail.com Tel 56276900 ext 22530

Asesor Clínico: Dra María de la Luz García Tinoco

UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS

Área Clínica Oncología Médica

Dirección: Cuauhtémoc No 330 Col Doctores Del Cuauhtémoc, México DF

Correo Electrónico: mariadelaluz_g@yahoo.com.mx Tel 56276900 ext 22530

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO DE 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

FIRMAS

Dra. Daniela Hernández Lara
Médico Residente de Oncología Médica

Dra María de la Luz García Tinoco
Profesor Adjunto del curso de Oncología Médica, UMAE HO CMN Siglo XXI
Asesor Clínico

Dr. Gabriel González Ávila
Director de Educación e Investigación en Salud, UMAE HO CMN Siglo XXI
Asesor Metodológico

Dr. Juan Alejandro Silva
Profesor Titular del Curso de Oncología Médica, UMAE HO CMN Siglo XXI



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3602** con número de registro **13 CI 09 015 164** ante COFEPRIS

HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **24/02/2016**

DRA. MARIA DE LA LUZ GARCIA TINOCO

PRESENTE


Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Tasa de Respuesta Patológica Completa en mujeres con Cáncer de Mama Triple Negativo Localmente Avanzado posterior a Quimioterapia Neoadyuvante en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2016-3602-9

ATENTAMENTE


DR. (A). PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3602

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar a Dios por darme la fuerza de concluir esta maravillosa carrera que tanto amo.

A mis padres Juan y Laura por apoyarme en todas las decisiones que he tomado y alentarme a seguir adelante a pesar de las dificultades presentadas. A mis hermanos Paulina y Daniel que han confiado y se han sentido orgullosos de mi en cada momento de mi vida, y gracias por darme los 3 sobrinos más maravillosos del planeta. No tienen idea cuanto los amo!!!

A todos mis maestros por ofrecerme enseñanzas invaluable.

Y a mi familia Hernández y Lara por brindarme todo su apoyo y cariño.

Y una mención especial a mis abuelos Fina y Beto que se que desde donde estén seguramente estarán con una gran sonrisa diciendo: "SI SE PUDO".

INDICE

Antecedentes	6-13
Planteamiento del Problema	14
Justificación	15-16
Hipótesis	17
Objetivos	18
Material y Métodos	19
Evaluación del Estudio	20-30
Análisis Estadístico	31
Aspectos Éticos	32-33
Resultados	34-43
Discusión..	44-46
Conclusiones	47
Cronograma	48
Bibliografía	49-52
Hoja de Recolección de Datos	53
Hoja de Recolección de Toxicidades	54

ANTECEDENTES

El cáncer de mama es una enfermedad con una evolución natural compleja, que a pesar de los múltiples avances en la oncología moderna, sigue siendo la primera causa de muerte por neoplasia en la mujer en el ámbito mundial, con cerca de 500 mil muertes cada año, de las cuales el 70% ocurre en países en desarrollo. El riesgo de enfermar es superior en las mujeres de países con nivel socioeconómico alto, pero el riesgo de morir es mayor entre las mujeres que habitan países pobres, debido a un deficiente acceso a los servicios de salud para la detección temprana, tratamiento y control. ⁽¹⁾

La tasa de incidencia tiene una variación considerable en todo el mundo, las más altas se encuentran en Europa y Norteamérica con cifras estandarizadas de 99.4 por 100 000 mujeres. En el sur y centro de América, excepto Brasil y Argentina con incidencia también alta; se ha reportado una incidencia de moderada a baja de esta enfermedad. ⁽²⁾

En México es un problema de salud cada vez mas importante por la tendencia ascendente en su incidencia y mortalidad, determinadas por el envejecimiento de la población, el aumento en la prevalencia de los factores de riesgo y la falta de un programa nacional de detección oportuna integral, lo cual resulta evidente debido al diagnóstico del cáncer de mama en etapas tardías hasta en un 52%. ⁽¹⁾

Es conocido que el cáncer es una enfermedad genética y puede ser entendida mediante el estudio de las alteraciones del ADN. El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea fundamentalmente causada por acumulación progresiva

de alteraciones genéticas incluyendo: mutaciones puntuales, amplificaciones cromosómicas, deleciones, rearrreglos, traslocaciones y duplicaciones. Las mutaciones de la línea germinal acontecen solo en el 10% de todos los cánceres de mama, la mayoría aparece esporádicamente y son atribuidos a alteraciones genéticas somáticas. ⁽³⁾

La primera mención de “Triple Negativo” (TN) fue en Octubre de 2006, desde ese momento se ha presentado en más de 600 publicaciones. Este incremento refleja el mayor reconocimiento de la importancia del Cáncer de Mama Triple Negativo (CMTN) por los oncólogos, patólogos y genetistas. Se conoce también como tipo-basal, fenotipo epitelial-basal, cáncer de mama basal y cáncer de mama basaloide. Se presenta del 12% al 17% de mujeres con cáncer de mama, representando un subgrupo con pobre pronóstico debido a que no pueden ser tratadas con terapia endócrina o terapias anti-HER. Este subtipo molecular es caracterizado por un perfil de expresión genética que es similar a la capa basal mioepitelial del tejido mamario normal. Marcadores de inmunohistoquímica han sido usados como subrogado de este perfil. Los múltiples nombres que recibe reflejan la falta de entendimiento de la verdadera naturaleza de esta entidad. ⁽⁵⁾

Los tumores TN se caracterizan por la falta de expresión de Receptor de Estrógeno (RE), Receptor de Progesterona (RPg) y la falta de sobreexpresión del Receptor 2 del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano (HER2). ⁽⁶⁾

El tipo-basal constituye uno de los 5 subtipos intrínsecos del cáncer de mama, el cual ha sido revelado por estudios de perfiles genéticos basados en microarreglos.

⁽⁵⁾ Este subgrupo es caracterizado por ausencia o bajos niveles de expresión del RE en ausencia de sobreexpresión de HER2 y expresión de genes usualmente encontrados en células basales o mioepiteliales del tejido mamario normal. Muchos cánceres cumplen las definiciones de ambos: TN y tipo-basal. ⁽⁷⁾

Otros subtipos moleculares son los Tumores Bajos en Claudina, los cuales son enriquecidos con células con propiedades similares a las células madre y tienen hallazgos de células transicionales de epiteliales a mesenquimales; el subgrupo rico en Interferón presenta mejor pronóstico que otros subtipos y el subgrupo similar al tejido mamario normal, el cual puede ser un artefacto (puede comprender muestras enriquecidas con una desproporción con alto contenido de estroma y células normales). ⁽⁸⁾

Del 18% al 40% de los cánceres basaloides no tienen fenotipo triple negativo por inmunohistoquímica. ⁽⁹⁾ Hasta el 20% de los tipo-basal expresan RE o sobreexpresan HER2. El nivel genético, TN y tipo-basal son muy heterogéneos. La amplificación de numerosas regiones genéticas han sido documentadas, pero la prevalencia de cada una de estas regiones amplificadas es baja. ⁽¹⁰⁾

Debido a que la mayoría de los cánceres tipo-basal son también triple negativo, y la mayoría de triple negativo (aproximadamente 80%) también son Tipo Basal, se ha concluido que son sinónimo. ⁽¹¹⁾

Los factores de riesgo para TN y tipo-basal difieren de aquellos usualmente asociados con otros tipos de cáncer de mama. Incrementando con la paridad y la circunferencia cintura-cadera. Parece haber una compleja interacción de la genética

y factores sociales sobre todo en mujeres de raza negra e hispanas con incremento de ambos subtipos. ⁽¹²⁾

Las mujeres con CMTN no se benefician de terapia endócrina o antiher-2, siendo la quimioterapia el pilar del tratamiento sistémico, a pesar de ello las pacientes TN después de quimioterapia tienen peor pronóstico que las pacientes con otros subtipos; hallazgos que reflejan el pronóstico adverso intrínseco de esta enfermedad. ⁽⁵⁾

Análisis retrospectivos de grandes ensayos clínicos concluyen que la falta de expresión del RE en tumores de mama predice una gran respuesta al tratamiento con quimioterapia comparado con tumores RE positivo. ⁽¹³⁾

Comparado con mujeres que no reciben quimioterapia, las pacientes sin expresión del RE que reciben quimioterapia presentan una reducción considerable del riesgo de recurrencia, mortalidad asociada a cáncer y muerte por cualquier causa. Uno de estos estudios demostraron que la tasa de recurrencia en mujeres menores de 50 años que recibieron poliquimioterapia fue del 33% vs 45% en aquellas que no la recibieron. ⁽¹⁴⁾

La quimioterapia neoadyuvante se define como la intervención terapéutica antes de la cirugía. En el cáncer de mama el objetivo de manera histórica ha sido reducir el tamaño de tumores no resecables permitiendo la realización de cirugía. En adición para tumores operables permite altas tasas de cirugías conservadoras y disminución de la necesidad de mastectomía. Al día de hoy se ha convertido en una plataforma para probar nuevas terapias. ⁽⁴⁾

Los estudios de neoadyuvancia sugieren que este tratamiento es altamente efectivo en una minoría de pacientes con tumores TN que logran una Respuesta Patológica Completa (pRC), en contraste con los resultados de la mayoría que presenta enfermedad residual posterior a completar el tratamiento. ⁽¹⁵⁾

Ensayos clínicos prospectivos de pacientes con cáncer de mama operables han demostrado tasas de respuesta clínicas con quimioterapia neoadyuvante altas; en el estudio EORTC del 49% con esquema FEC (Fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida), 70% en el estudio NSABP B-18 con esquema AC (Doxorrubicina y Ciclofosfamida) y 91% en el estudio NSABP B-27 donde se evalúa la adición de Docetaxel (T) al esquema AC. Las tasas de pRC se reportaron en 4%, 13% y 19% correspondientemente en dichos estudios. A pesar de estas altas tasas de respuesta solo 25% a 30% de las pacientes que no son candidatas a cirugía conservadora a la presentación son llevadas a este procedimiento después de la quimioterapia. Existe dificultad para evaluar la extensión del tumor residual viable debido a la naturaleza irregular de las células tumorales que permanecen viables en el tejido mamario. ⁽³⁾

El uso de Cisplatino (CDDP) o Carboplatino (CBP) en CMTN ha sido evaluado basándose en la disfunción de BRCA1, ya que esta vía es asociada con un defecto específico en la reparación del ADN que sensibiliza a las células a estos agentes platino. Hallazgos iniciales sugieren que la quimioterapia neoadyuvante basada en CDDP resulta en altas tasas de pRC en pacientes con mutación de BRCA1 y por lo tanto en pacientes con tumores TN. ⁽¹⁶⁾

El uso de terapia con objetivo molecular ha sido investigado, la adición de Bevacizumab que es un inhibidor de angiogénesis a Paclitaxel como primera línea de tratamiento en cáncer metastásico, lo cual ha resultado en beneficio en Sobrevida Libre de Progresión (SLP), sin beneficio demostrado en neoadyuvancia. (17)

Un meta-análisis de 9 ensayos clínicos de quimioterapia neoadyuvante no incrementó o disminuyó la sobrevida con tratamiento preoperatorio o posoperatorio, pero se evidenció un elevado riesgo de recurrencia en el brazo de quimioterapia neoadyuvante (RR 1.22, IC 95% 1.04-1.45). Este incremento en tasa de recurrencia se debió a la inclusión de estudios en los cuales los pacientes que lograron Respuesta Clínica Completa (cRC) no fueron llevados a cirugía. La mayoría de los pacientes con cRC no tenían pRC, por lo tanto alto riesgo de recurrencia, enfatizando la importancia de cirugía para reducir la carga tumoral. (18)

En el estudio NSABP B-18 la tasa de recurrencia fue del 15% en pacientes que requirieron quimioterapia y posterior cirugía conservadora comparado con sólo 7% en pacientes que fueron candidatas iniciales a cirugía. (19)

El incremento en la tasa de recurrencia local después de tratamiento neoadyuvante puede reflejar diferencias en el entendimiento de la excisión con margen negativo; por definición el volumen de tejido resecado es mayor que el volumen de tejido originalmente ocupado por cáncer. En este contexto, un margen negativo puede ser asociado con un residual tumoral que no puede ser controlado por radioterapia. Por lo tanto, una evaluación adecuada de ambos márgenes quirúrgicos y la extensión

del tumor viable es esencial para dictaminar resecabilidad. La colocación de clips dentro del tumor primario antes del inicio de quimioterapia provee un punto de referencia para la localización adecuada para la excisión a pesar de la ocurrencia de cRC o pRC. La falta de beneficio en supervivencia con quimioterapia neoadyuvante y la complejidad para determinar la apropiada extensión de la resección sugiere que para las mujeres candidatas a cirugía conservadora a la presentación el tratamiento preoperatorio proporciona un beneficio mínimo. ⁽¹⁸⁾

Los platinos como CDDP y CBP son agentes que causan daño al ADN con actividad en cáncer de mama, particularmente en el subgrupo de TN. La utilidad de estos agentes en adición a la terapia neoadyuvante estándar es controversial. El interés deriva del hecho que casi todos los CMTN pertenecen al subgrupo molecular de basal-like de acuerdo a la clasificación de Perou. ⁽²⁴⁾ Estos tumores exhiben tasas altas de proliferación y son asociados a mutación de BRCA1. Una alta proporción de pacientes con tumores TN exhiben alteraciones funcionales de BRCA1, implicando que estos tumores son altamente sensibles a agentes que producen entrecruzamientos intercadena como las sales de platino. En un registro de 6903 pacientes, 10 de cada 12 pacientes con mutación de BRCA1 obtienen pRC cuando son tratados con CDDP como agente simple. ⁽²⁵⁾

La mutación de BRCA1 y BRCA2 se presenta en aproximadamente la mitad de los cánceres hereditarios. Estas mutaciones confieren un riesgo relativo de cáncer de mama de 10 a 30 veces más que la población general, resultando en cerca de 85% de riesgo de desarrollar cáncer a lo largo de la vida. ⁽³⁾

En el año 2013 al menos 2 ensayos clínicos confirman el beneficio de adicionar CBP a la quimioterapia neoadyuvante. En el estudio CALGB el agregar CBP a una AUC 6 incrementa la tasa de pRC de 26% a 42% en CMTN EC II-III. ⁽¹⁵⁾ Similar en un estudio Alemán, se introdujo CBP semanal a una AUC 1.5-2 a la quimioterapia estándar con Doxorrubicina Liposomal no pegilada, Paclitaxel semanal y Bevacizumab, incrementando las tasas de pRC de 37.9% a 58.7%. ⁽²⁷⁾

En conclusión, el CMTN muestra una evolución clínica agresiva, pero este subgrupo es extremadamente sensible a quimioterapia y es asociado con mejoría en el pronóstico cuando es tratado con los regímenes de quimioterapia convencional. En adición, algunos TN presentan mutación de BRCA1 por lo cual pueden ser sensibles a la quimioterapia con sales de platino o inhibidores de PARP. El diagnóstico de TN tiene implicaciones importantes en la elección de la terapia sistémica. Sin embargo se requiere mayor conocimiento de la biología de esta entidad para mejorar los resultados al tratamiento. ⁽⁵⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la tasa de Respuesta Patológica Completa obtenida en mujeres con Cáncer de Mama Triple Negativo Localmente Avanzado posterior a Quimioterapia Neoadyuvante con esquema secuencial Antraciclina-Taxano tratadas en el Hospital de Oncología CMN SXXI del IMSS?

JUSTIFICACIÓN

Los CMTN típicamente se han asociado con pobre pronóstico, debido a la agresividad fenotípica del tumor solo se obtienen respuestas parciales a quimioterapia, ⁽²⁰⁾ no beneficiándose de terapia con objetivo molecular ni de terapia endócrina. ⁽¹⁵⁾ No existen marcadores pronósticos establecidos y los que han estudiado han resultado inconsistentes. ⁽²²⁾

La quimioterapia neoadyuvante actualmente ha demostrado beneficio en control tumoral y un potencial de curación en cáncer de mama en etapa temprana. ⁽²¹⁾

La pRC es un punto subrogado que predice beneficio clínico a largo plazo, así como de Sobrevida Libre de Enfermedad (SLE) y Sobrevida Global (SG). ⁽²¹⁾ Se ha demostrado que la tasa de pRC es mayor en tumores TN comparado con los que no lo son. También se demostró que los pacientes que alcanzan pCR tienen excelente supervivencia independiente del estatus del receptor hormonal; sin embargo, los pacientes que tienen CMTN con enfermedad residual después de la quimioterapia tienen significativamente menor SG y supervivencia posterior a recurrencia que los tumores no-Triple Negativo.

Existe fuerte asociación entre la pRC y el incremento en SLE y SG en pacientes con cáncer de mama subtipos agresivos (TN, receptor hormonal positivo con alto grado y HER2 Negativo; y HER2 positivo y receptor hormonal negativo). No se considera pronóstico en pacientes con Luminal A, Luminal B y HER2 Positivo. ⁽²¹⁾

Los tumores TN presentan mal pronóstico a pesar de la buena respuesta a la quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclina y taxano. Resultando en pCR

aproximadamente del 20% y ésta respuesta es considerada subrogada de incremento en la supervivencia comparado con pacientes sin pCR. ⁽²³⁾

La justificación de este estudio retrospectivo es la ausencia de estadísticas para determinar el porcentaje de pacientes con cáncer de mama subtipo TN en la población adscrita al Hospital de Oncología CMN SXXI, la tasa de respuesta patológica completa obtenida en nuestra población con esquema secuencial antraciclina-taxano que se considera el estándar y el desarrollo de nuevos estudios basados en los resultados que se reportarán para determinar si la pCR es subrogado de SG (la cual no se considera objetivo en este estudio).

Aunque aún no existe un tratamiento dirigido para este subgrupo debido a su heterogeneidad, se requiere caracterizar mejor qué pacientes son la que presentan pRC, si ésta guarda relación con algunas características clínico-patológicas y si impacta en supervivencia. Evaluándose en este estudio el número de ciclos aplicados a cada paciente y la respuesta patológica alcanzada, la intención es determinar si guarda correlación para considerarse factor predictivo. No se evalúa la adición de platinos a la quimioterapia secuencial antraciclina-taxano ya que no es un esquema estándar en ningún hospital.

HIPÓTESIS

De acuerdo a la Ley General de Salud de México en su Título Quinto referente a la Investigación para la Salud, en su capítulo único y artículo 100 que establece las bases para desarrollar investigación en seres humanos, dada la naturaleza retrospectiva de este trabajo, no se requiere de hipótesis.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO

Determinar la tasa de respuesta patológica completa en las mujeres con cáncer de mama localmente avanzado con perfil biológico triple negativo que recibieron quimioterapia neoadyuvante con esquema secuencial Antracilina-Taxano durante el periodo de 2010-2015 adscritas al Hospital de Oncología CMN Siglo XXI del IMSS.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: Cohorte histórica.

Universo de Trabajo: Mujeres con cáncer de mama localmente avanzado con perfil biológico triple negativo adscritas al Hospital de Oncología del CMN SXXI/ IMSS.

Tamaño de Muestra: Mujeres atendidas del año 2010 al año 2015

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Paciente que cumplan completamente los siguientes criterios:

- Mujeres
- Cáncer de mama localmente avanzado
- Perfil biológico triple negativo por inmunohistoquímica
- Mayores de 18 años
- Que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante con esquema secuencial Antraciclina-Taxano
- Resultado de patología posterior a cirugía para evaluar respuesta patológica

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Cáncer de mama metastásico o inflamatorio

EVALUACIÓN DEL ESTUDIO

Revisión de todos los expedientes de mujeres adscritas al Hospital de Oncología CMN Siglo XXI con Ca Mama Localmente Avanzado con Perfil Biológico Triple Negativo que hayan recibido Quimioterapia Neoadyuvante con Esquema Secuencial Antraciclina-Taxano.

VARIABLES OPERACIONALES

Variable	
Número de ciclos de Quimioterapia programados y aplicados	Definición Conceptual: NÚMERO DE CICLOS PROGRAMADOS: 4 ciclos de Antraciclina seguido de 4 ciclos de Taxano. Definición Operacional: NÚMERO DE CICLOS APLICADOS: Cada ciclo consiste en aplicación de QT programada en el día 1 durante 4-6 horas cada 21 días; con evaluación clínica y de estudios de laboratorio previo a administración (Biometría Hemática y Función Renal-Hepática) en la Consulta Externa de OM antes de

	<p>cada ciclo. Evaluándose en cada paciente el número de ciclos completos que se lograron administrar antes de la suspensión por cualquier causa (toxicidad o decisión de suspensión por parte de la paciente).</p> <p>Tipo de Variable: Cuantitativa</p> <p>Escala de Medición: Numérica</p> <p>Unidad de Medición: Número de Ciclos</p>
<p>Toxicidad</p>	<p>Definición Conceptual: Es la presentación de eventos adversos (Hematológicos y No Hematológicos) asociados a la Quimioterapia Aplicada.</p>

Definición Operacional: Se evalúa severidad, frecuencia y duración de los eventos adversos de acuerdo a los Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional de Cáncer (CTCAE v4.03), correspondiendo a eventos adversos esperados con este tipo de quimioterapia: anemia, neutropenia febril, diarrea, náusea, vómito, mucositis, fatiga y alopecia. Requiriendo ajuste de dosis del 25% con toxicidad grado 3, y suspensión y/o retraso en aplicación del ciclo correspondiente con toxicidad grado 4, excepto para alopecia. Anexándose en las páginas 23-27 las definiciones de los grados de toxicidad para cada evento adverso. ⁽³⁰⁾

Tipo de Variable: Cuantitativa y Cualitativa.

	<p>Escala de Medición: Numérica.</p> <p>Unidad de Medición: Número de Ciclos.</p>
<p>Respuesta Clínica</p>	<p>Definición Conceptual:</p> <p>COMPLETA: Desaparición completa de todos los signos de tumor en la mama y ganglios por palpación y método de imagen apropiado.</p> <p>PARCIAL: Reducción $\geq 50\%$ en el producto de los 2 diámetros perpendiculares mayores del tumor primario al momento de la cirugía o por estudio de imagen.</p> <p>Definición Operacional: Se evalúa clínicamente y por Ultrasonido o Resonancia Magnética al final de los 8 ciclos de QT o al momento de</p>

	<p>suspensión del tratamiento por toxicidad presentada antes de completar todos los ciclos programados.</p> <p>Medición de Respuesta en base a Criterios de RECIST. ⁽²⁸⁾</p> <p>Tipo de Variable: Cuantitativa.</p> <p>Escala de Medición: Numérica</p> <p>Unidad de Medición: Completa o Parcial.</p>
<p>Respuesta Patológica Completa (Variable Dependiente)</p>	<p>Definición Conceptual: ausencia de cáncer invasor en la mama (ypT0 ypN0). ⁽²¹⁾</p> <p>Definición Operacional: Evaluada de acuerdo a la Clasificación del Sistema de</p>

	<p>Regresión: grado 5 sin evidencia microscópica de células tumorales viables (invasor o no invasor) en mama y ganglios; Grado 4 sin residual en mama pero si en ganglios; Grado 3 solo residual no invasor en mama; grado 2 tumor invasor focal <5mm; grados I y 0: sin efecto de QT o nuevas lesiones reportadas. ⁽³¹⁾</p> <p>Los grados de regresión 4 y 5 son considerados pCR.</p> <p>Se realiza el análisis directo sobre en el espécimen posquirúrgico.</p> <p>Tipo de Variable: Cuantitativa.</p> <p>Escala de Medición: Numérica.</p> <p>Unidad de Medición: Porcentaje.</p>
--	--

GRADOS DE TOXICIDAD

Grado 1: Leve, asintomática o síntomas moderados; observación clínica o diagnóstica únicamente, la intervención no está indicada.

Grado 2: Moderada; está indicada intervención mínima, local o no invasiva; limitación en las actividades diarias de instrumentación.

Grado 3: Severa pero que no pone en riesgo la vida, está indicada hospitalización.

Grado 4: Consecuencias que ponen en riesgo la vida, está indicada intervención urgente.

Grado 5: Muerte relacionada al evento adverso.

TOXICIDADES ESPECÍFICAS

1. ANEMIA

Desorden caracterizado por una reducción en la cantidad de Hemoglobina en 100 ml de sangre. Los signos y síntomas de anemia incluyen: palidez de la piel y mucosas, disnea, palpitaciones, soplo sistólico y fatiga.

Grado 1: Hb <10g/dL, <6.2 mmol/L, < 100g/L.

Grado 2: Hb 10-8 g/dL, 6.2-4.9 mmol/L, < 100g/L.

Grado 3: Hb <8 g/dL, <4.9 mmol/L, < 80g/L. Indicada transfusión de concentrado eritrocitario.

Grado 4: Consecuencias que ponen en riesgo la vida, está indicada intervención urgente.

Grado 5: Muerte.

2. NEUTROPENIA FEBRIL

Desorden caracterizado por un Conteo Absoluto de Neutrófilos $< 1000/\text{mm}^3$ con temperatura $> 38.3^\circ\text{C}$ (101°F) ó temperatura $\geq 38^\circ\text{C}$ (100.4°F) por más de 1 hora.

Grado 1: No definida.

Grado 2: No definida.

Grado 3: Conteo Absoluto de Neutrófilos $< 1000/\text{mm}^3$ con temperatura $> 38.3^\circ\text{C}$ (101°F) o temperatura mayor o igual a 38°C (100.4°F) por más de 1 hora.

Grado 4: Consecuencias que ponen en riesgo la vida, está indicada intervención urgente.

Grado 5: Muerte.

3. DIARREA

Desorden caracterizado de frecuencia y descarga intestinal secundaria a movimientos intestinales.

Grado 1: Incremento en 4 evacuaciones por día sobre la línea basal, incremento leve del gasto del estoma comparada con la línea basal.

Grado 2: Incremento de $>4-6$ evacuaciones por día sobre la línea basal, incremento moderado del gasto del estoma comparada con la línea basal.

Grado 3: Incremento de >7 evacuaciones por día sobre la línea basal, incontinencia donde la hospitalización está indicada. Incremento severo del gasto del estoma comparada con la línea basal. Limitación de la capacidad de autocuidado.

Grado 4: Consecuencias que ponen en riesgo la vida, está indicada intervención urgente.

Grado 5: Muerte.

4. NAUSEA

Desorden caracterizado por sensación de mareo y/o urgencia de vomitar.

Grado 1: Pérdida del apetito sin alteración en los hábitos alimentarios.

Grado 2: Disminución en la ingesta oral sin pérdida de peso significativa, deshidratación o malnutrición.

Grado 3: Inadecuada ingesta calórica o de líquidos; requerimiento de alimentación por sonda nasogástrica-enteral, nutrición parenteral y hospitalización.

Grado 4: No definida.

Grado 5: No definida.

5. VÓMITO

Desorden caracterizado por el acto reflexivo de eyección del contenido del estómago por la boca.

Grado 1: 1-2 episodios (separados mínimo por 5 minutos) en 24 horas.

Grado 2: 3-5 episodios (separados mínimo por 5 minutos) en 24 horas.

Grado 3: >6 episodios (separados mínimo por 5 minutos) en 24 horas.

Requerimiento de alimentación por sonda nasogástrica-enteral, nutrición parenteral y hospitalización.

Grado 4: Consecuencias que ponen en riesgo la vida, está indicada intervención urgente.

Grado 5: Muerte.

6. MUCOSITIS ORAL

Desorden caracterizado por la inflamación de la mucosa oral.

Grado 1: Asintomática o síntomas leves, la intervención no está indicada.

Grado 2: Dolor moderado o interfiere con la ingesta oral, las modificaciones en la dieta están indicadas.

Grado 3: Dolor severo que interfiere con la ingesta oral.

Grado 4: Consecuencias que ponen en riesgo la vida, está indicada intervención urgente.

Grado 5: Muerte.

7. FATIGA

Desorden caracterizado por estado generalizado de debilidad con incapacidad pronunciada de tener suficiente energía para cumplir actividades diarias.

Grado 1: Fatiga que mejora con el reposo.

Grado 2: Fatiga que no mejora con el reposo, limita actividades diarias de tipo instrumental.

Grado 3: Fatiga que no mejora con el reposo, limitación para el autocuidado.

Grado 4: No definida.

Grado 5: No definida.

8. ALOPECIA

Desorden caracterizado por disminución en la densidad del cabello comparado con el cabello normal para un individuo normal a una determinada edad y localización corporal.

Grado 1: Pérdida de cabello de <50% del normal para un individuo, no observable a distancia, no requiere uso de peluca.

Grado 2: Pérdida de cabello de >50% del normal para un individuo, observable a distancia, requiere uso de peluca, se asocia a impacto psico-social.

Grado 3: No definida.

Grado 4: No definida.

Grado 5: No definida.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará una base de datos en Excel y posteriormente se realizará el vaciado de datos donde se analizarán las variables operacionales provenientes de la hoja de recolección de datos.

Se realizará estadística descriptiva e inferencial. Las variables cuantitativas como edad, IMC se resumirán a partir de su tipo de distribución. Para definir el tipo de distribución se usarán métodos mentales y pruebas de normalidad de Kolmogorov-Smirnov asumiendo una $p < 0.05$ para asumir libre distribución. En caso de tener distribución normal la medida de tendencia central será la media y la mediana y la medida de dispersión será la desviación estándar. Para las variables cualitativas ordinales como respuesta patológica completa, etapa patológica, tamaño tumoral, grado nuclear, sus medidas de resumen serán la mediana y su medida de dispersión el percentil o el rango, así como U de Mann-Whitney para 2 grupos o Spearman para mostrar relación entre dos variables. Para las variables dicotómicas como estado de postmenopausia, sexo, ganglios linfáticos positivos, se utilizará χ^2 .

ASPECTOS ÉTICOS

El desarrollo del presente trabajo de investigación atiende a las normas éticas y jurídicas universales, entre ellas el Código de Nuremberg, la Declaración de Helsinki, el Informe de Belmont y la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO que aspiran a limitar y controlar abusos en la utilización de las ciencias y las tecnologías asociadas a las biotecnologías, limitar las tendencias invasivas del mercado e impulsar y proteger los derechos fundamentales de las personas.

Al respecto, los principios éticos generales que rigen la investigación en seres humanos de acuerdo con la *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS) son tres: a) El respeto absoluto por las personas, fundamentalmente referida a la autonomía del sujeto quien debe decidir libremente su participación, y aun si ha decidido participar, pueda decidir su retiro del estudio si así lo cree conveniente; y la protección de las personas vulnerables, es decir, con autonomía limitada, a quienes se les debe ofrecer las seguridades del caso; b) Beneficencia, referida a la obligación ética de maximizar los beneficios y disminuir la probabilidad de daño, es decir que una investigación no sea nunca maleficente; y c) Justicia, particularmente la que considera la distribución equitativa de los riesgos y beneficios entre todos los participantes.

Por otra parte acuerdo al artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, título segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo I, se considera como riesgo de la investigación a la

probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este reglamento dada la naturaleza retrospectiva de estudio se considera como categoría I de Investigación Sin Riesgo ya que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos sin realizar ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los cuales se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros en los que no se identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta; y no requiere consentimiento informado.

El protocolo de investigación será sometido a evaluación en el comité de ética del Hospital de Oncología CMN Siglo XXI para su registro.

RESULTADOS

Entre el periodo de enero 2010 a diciembre de 2015 se atendieron 123 pacientes con cáncer de mama perfil biológico triple negativo en el servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología CMN Siglo XXI, de las cuales 23 pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante secuencial con Antraciclina-Taxano cumpliendo los criterios de inclusión para análisis del presente protocolo (18.6%), representando el 100% género femenino.

Media de edad de 48.4 años, con rango entre 27 y 72 años; de las cuales 7 pacientes son menores de 40 años (30.43%), 7 pacientes entre 40 y 50 años (30.43%), y 9 pacientes mayores de 50 años (39.13%).

Todas las pacientes cuentan con perfil biológico TN y fueron asignadas a recibir quimioterapia neoadyuvante con esquema secuencial Antraciclina-Taxano (100%). Cumpliendo criterio de cáncer de mama localmente avanzado al diagnóstico, la etapa más frecuente fue III de acuerdo a la American Joint Committee on Cancer (AJCC 2010) representando 95.66% y sólo 1 paciente con etapa clínica II (4.34%) (Gráfica 1); correspondiendo el primario en mama derecha en 6 pacientes (26.08%) y mama izquierda en 17 pacientes (73.91%) (Gráfica 2), con media de IMC de 27.2.

Cinco pacientes tuvieron antecedente familiar de cáncer de mama, representando el 21.7% (1 paciente con tía materna, 3 pacientes con hermana y 1 paciente con tía paterna); antecedente de cualquier tipo de cáncer en 2 pacientes, siendo el 8.69% (1 paciente con madre con cáncer gástrico y 1 paciente con abuela con cáncer gástrico y tía materna con cáncer de colon).

Nueve pacientes presentaron recurrencia, representando el 39.13% y 14 pacientes (60.86%) no la han presentado (Gráfica 3A). Las recurrencias fueron: sistémicas en el 55.55%, siendo los sitios hepático, pulmonar, óseo y sistema nervioso central (2 pacientes); y locorregionales en 44.44%, correspondientes a ganglio supraclavicular (2 pacientes), ganglios mediastinales y recurrencia locorregional (Gráfica 3B).

Se programó la aplicación de 8 ciclos de quimioterapia secuencial trisemanal con 4 ciclos de antraciclina y 4 ciclos de taxano, recibiendo 17 pacientes los 8 ciclos programados (73.21%), 1 paciente cambiándose esquema a taxano semanal (4.34%) y 5 pacientes menos de 8 ciclos (21.73%), (Gráfica 4); no completando número de ciclos programados por suspensión por toxicidad en 3 pacientes (13.04%), completando 6 ciclos; y 2 pacientes, 7 ciclos respectivamente; 1 paciente suspendió tratamiento por decisión propia aplicándose únicamente 6 ciclos (4.34%) y 1 paciente suspendido por hipersensibilidad al quinto ciclo (4.34%), (Gráfica 5).

La media entre el último ciclo de quimioterapia y la cirugía fue de 1.52 meses, con rango entre 1 y 3 meses.

Respuesta patológica completa

Se obtuvo pRC (ypT0 ypN0) en 4 pacientes (17.39%) vs 19 pacientes sin pRC (82.60%), (Gráfica 6A y 6B).

La mediana fue ypT0ypN2 y ypT1ypN2 (con rango ypT0 ypN0 a ypT3 ypN3).

Excluyéndose las pacientes que lograron pRC estricta (ypT0ypN0), se obtuvo respuesta patológica completa en T en 1 paciente, representando el 4.34%

(ypT0ypN2) y respuesta patológica completa en N en 10 pacientes, correspondiendo el 43.47% (rango entre ypT1ypN0 a ypT3ypN0), (Gráfica 8).

Se consideró con respuesta mínima a las pacientes con ypTis ypN3 y ypT3 yp N2 y sin respuesta a las pacientes con ypT3ypN3, correspondiendo en total 4 pacientes (17.39%).

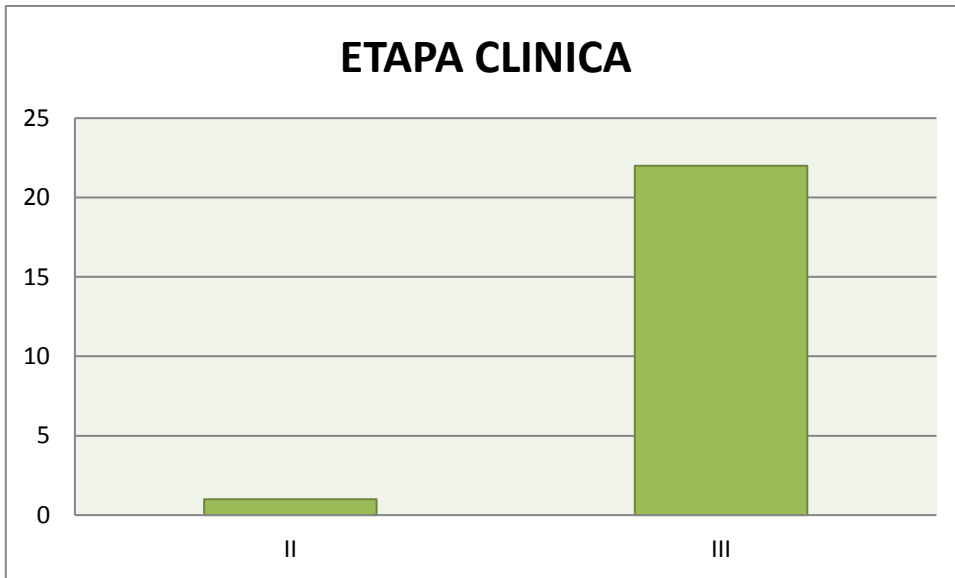
De las 4 pacientes que lograron respuesta patológica completa 1 presenta recurrencia pulmonar (25%) y 3 pacientes continúan sin recurrencia a la finalización del presente protocolo (Diciembre de 2015).

Número de ciclos de quimioterapia y respuesta patológica completa

De las 17 pacientes que recibieron los 8 ciclos de quimioterapia programada solo 4 lograron pRC (ypT0 ypN0); representando el número de ciclos la maniobra (variable cuantitativa con libre distribución) y la respuesta patológica el desenlace (variable nominal: presente o ausente). Considerándose la hipótesis que las pacientes que completen 8 ciclos obtendrán pRC, se concluye en este protocolo que el número de ciclos no es estadísticamente significativo para alcanzar pRC.

Número de ciclos de quimioterapia y respuesta clínica completa

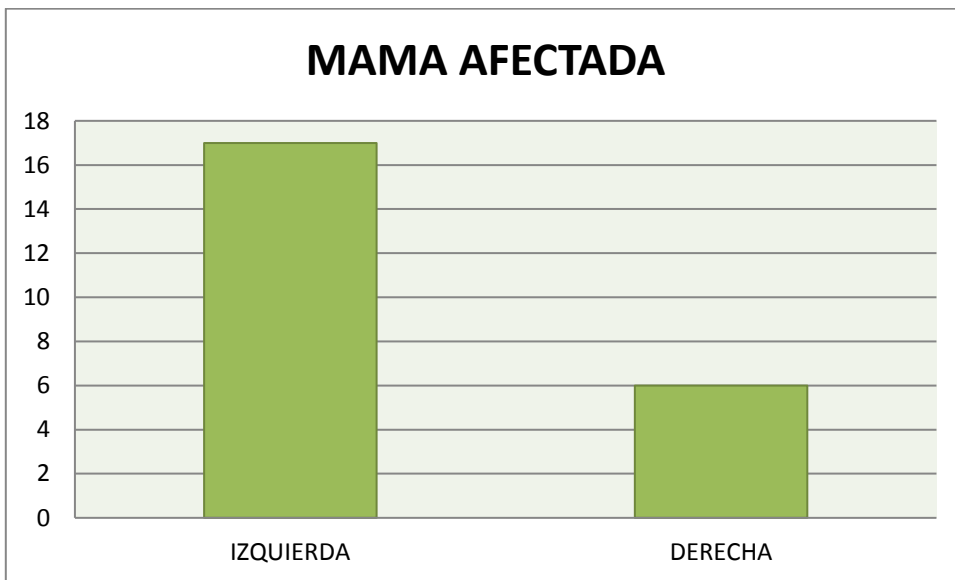
De las 23 pacientes analizadas se obtuvo cRC en 12 pacientes, representando el 52.17%, con mediana de ciclos aplicados de 8, media de 7.75 ciclos; con rango entre 6 a 8 ciclos, (Gráfica 7). Considerándose la hipótesis que las pacientes que completen 8 ciclos obtendrán cRC, se encuentra en este análisis que existe asociación entre el número de ciclos aplicados y la cRC.



EC II: N 1

EC III: N 22

(Gráfica 1)

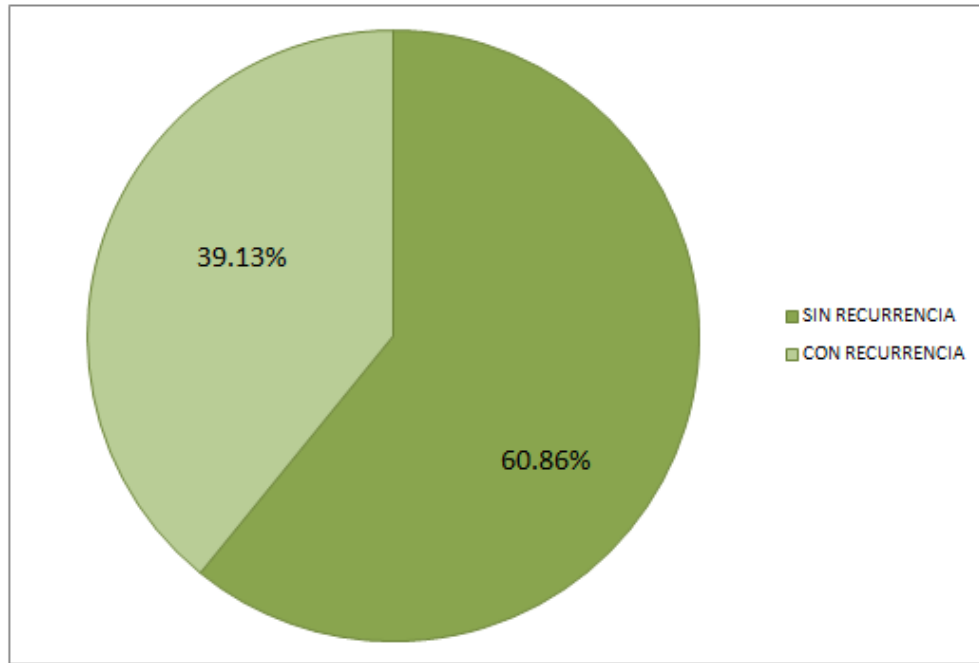


IZQUIERDA: N 17

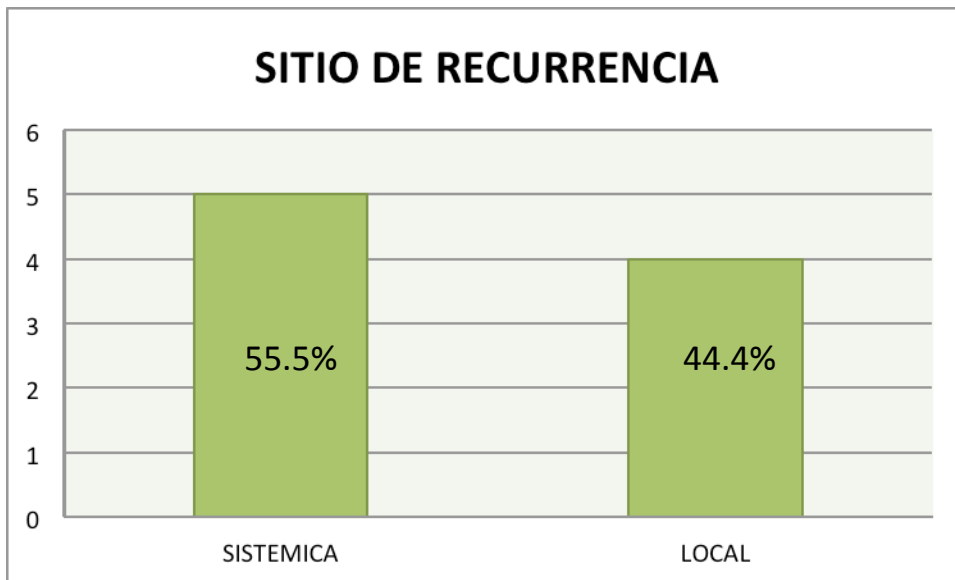
DERECHA: N 6

(Gráfica 2)

ANALISIS DE RECURRENCIA

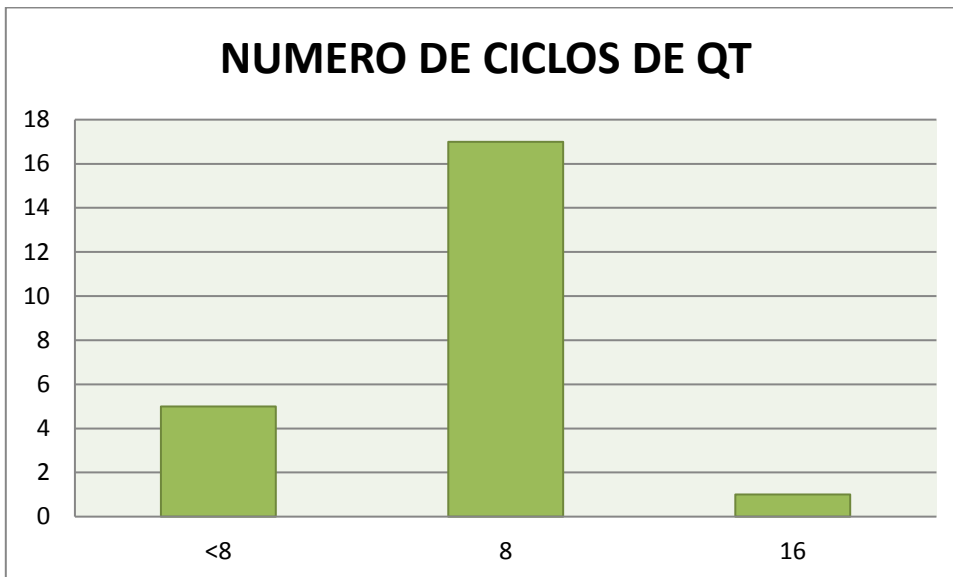


(Gráfica 3A)



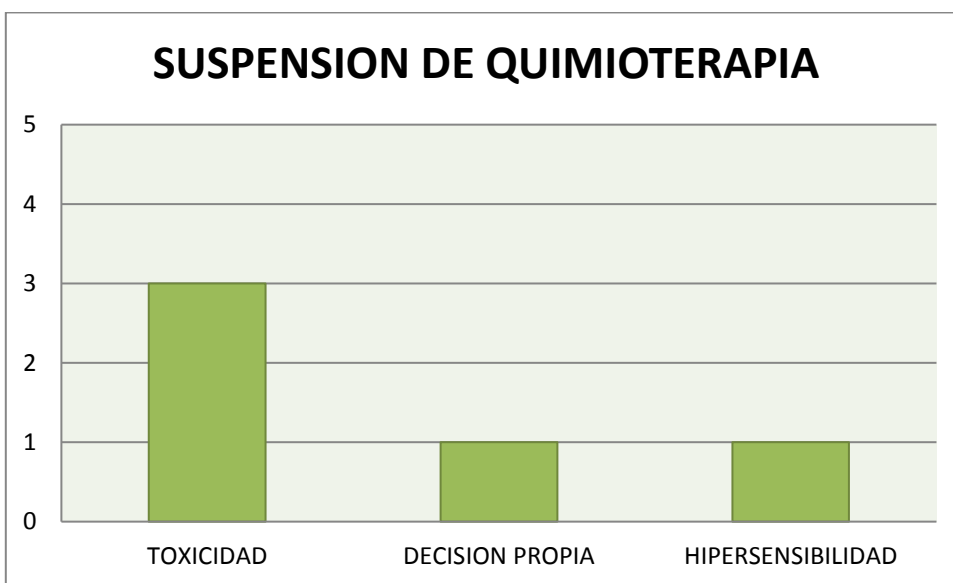
RECURRENCIA SISTEMICA: 5 pacientes

RECURRENCIA LOCAL: 4 pacientes (Gráfica 3B)



Menos de 8 ciclos: 5 pacientes, 8 ciclos: 16 pacientes, 16 ciclos: 1 paciente

(Gráfica 4)

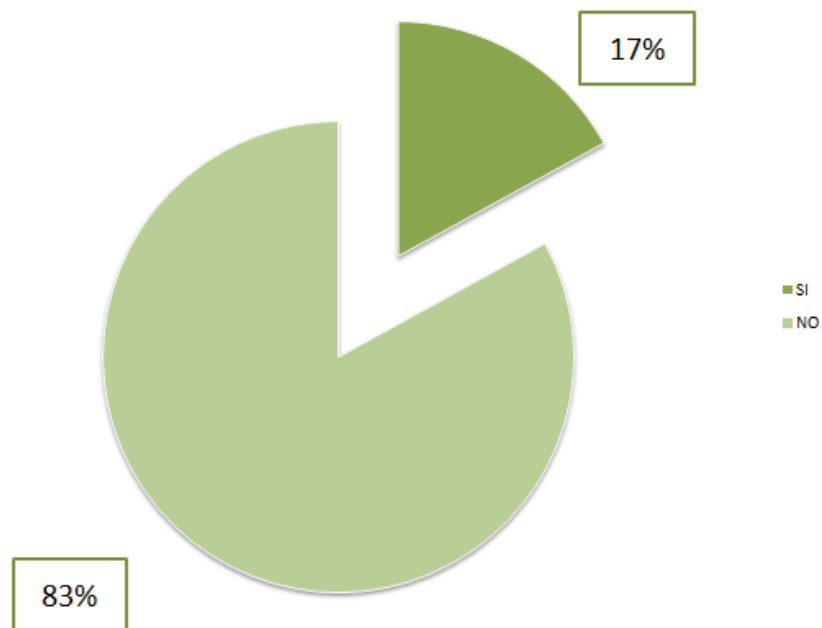


Suspensión por toxicidad: 3 pacientes

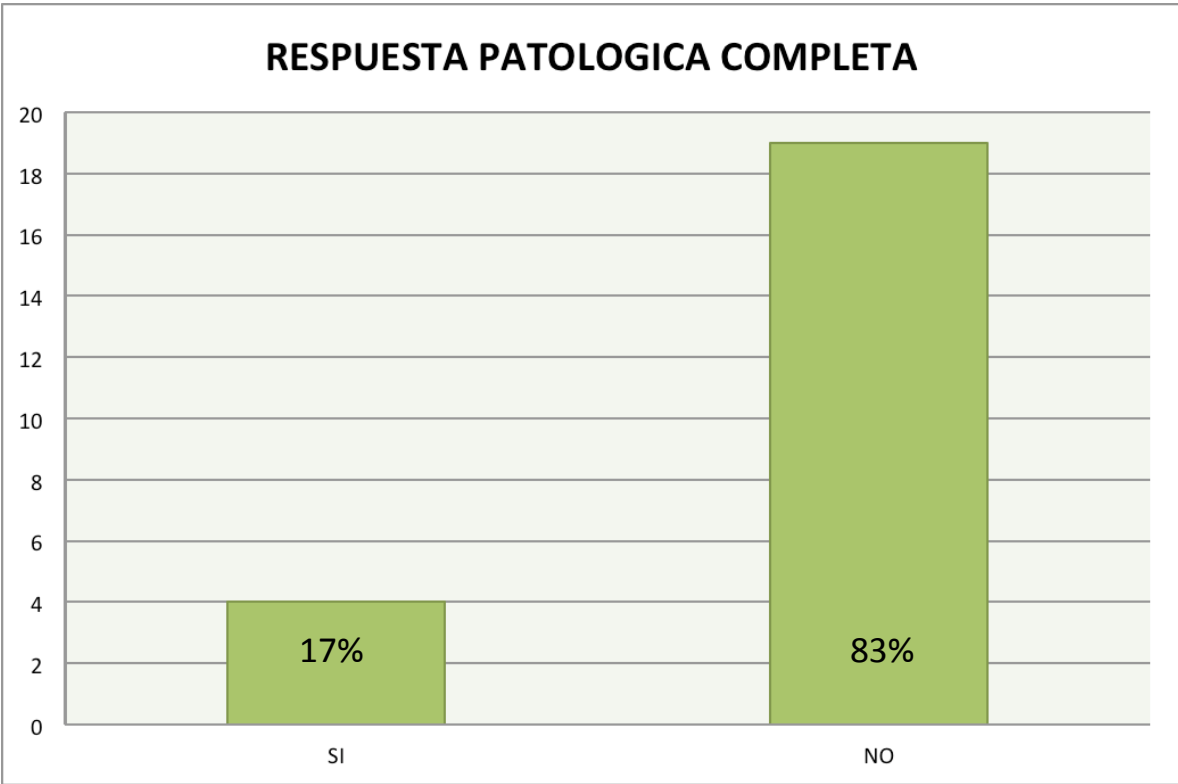
Suspensión por decisión propia: 1 paciente

Suspensión por hipersensibilidad: 1 paciente **(Gráfica 5)**

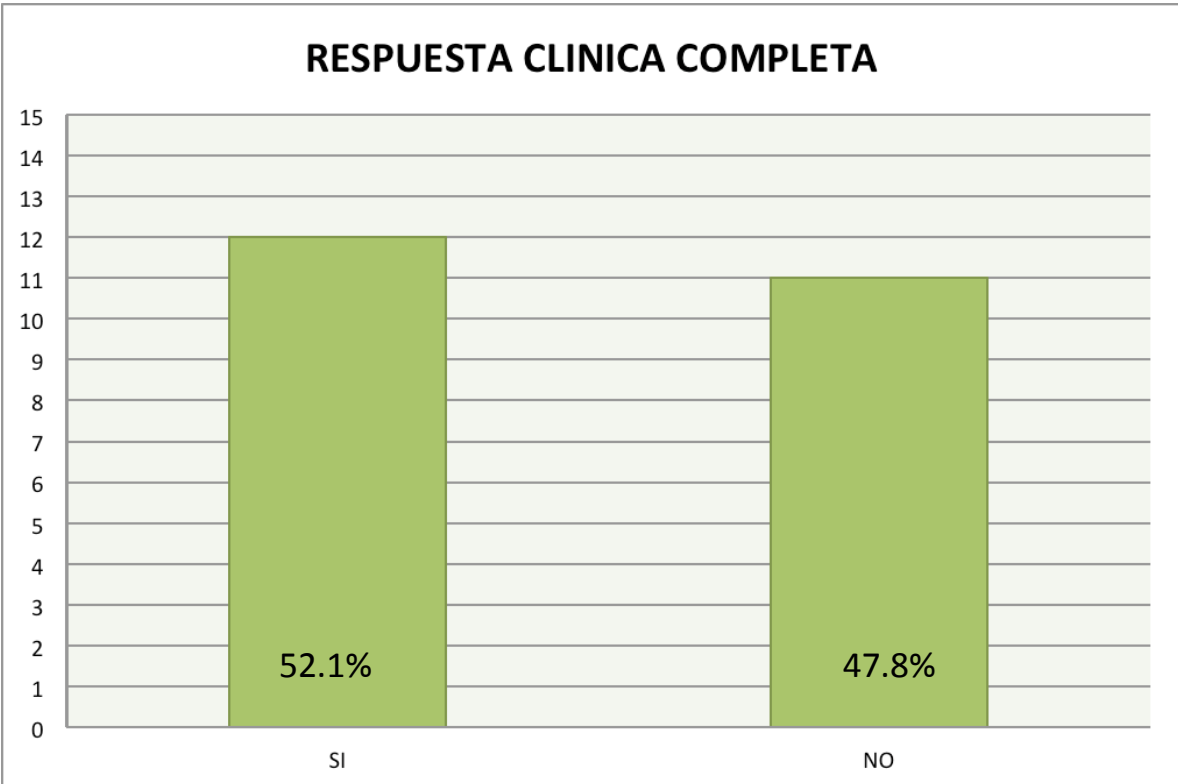
RESPUESTA PATOLOGICA COMPLETA



Respuesta Patológica Completa en el 17% de las pacientes **(Gráfica 6A)**

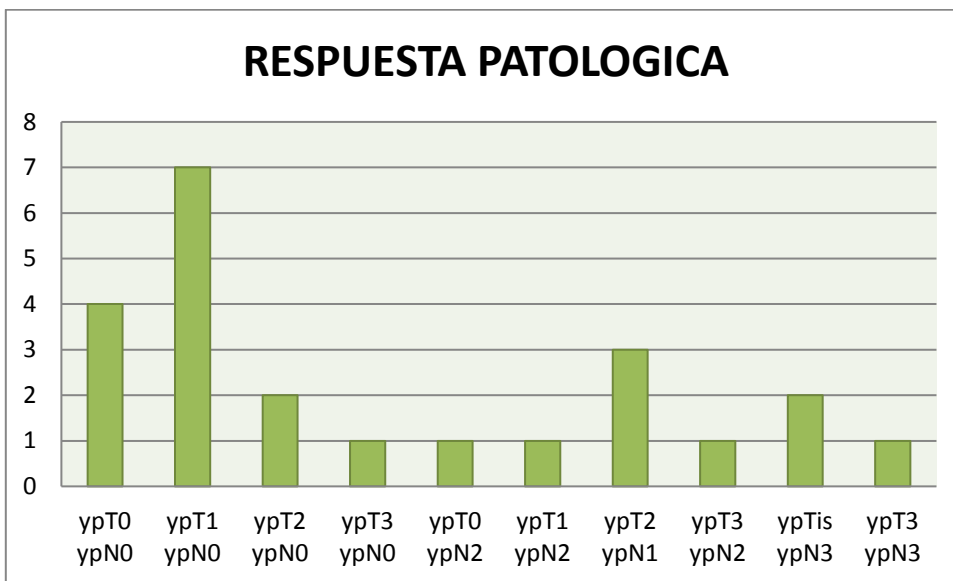


SI: 4 pacientes NO: 19 pacientes **(Gráfica 6B)**



RESPUESTA CLINICA COMPLETA: 12 pacientes

SIN RESPUESTA CLINICA COMPLETA: 11pacientes **(Gráfica 7)**



(Gráfica 8)

ypT0 ypN0: 4 pacientes

ypT1 ypN0: 7 pacientes

ypT2 ypN0: 2 pacientes

ypT3 ypN0: 1 paciente

ypT0 ypN2: 1 paciente

ypT1 ypN2: 1 paciente

ypT2 ypN1: 3 pacientes

ypT3 ypN2: 1 paciente

ypTis ypN3: 2 pacientes

ypT3 ypN3: 1 paciente

DISCUSIÓN

El cáncer de mama es el mayor problema de salud mundial, representando el de mayor incidencia entre las mujeres alrededor del mundo, con incidencia en aumento sin embargo con disminución en mortalidad sobre todo en países con alto ingreso per cápita. Las últimas décadas han revolucionado el entendimiento de la biología molecular, con nuevas clasificaciones propuestas con significativo valor pronóstico y predictivo. El perfil biológico triple negativo definido por la ausencia de receptor de estrógeno, receptor de progesterona y no sobre-expresión de HER2; se considera un subgrupo de pobre pronóstico a diferencia del resto de subgrupos (Luminal A, Luminal B y Her2 positivo) esto es secundario a la evolución natural de la enfermedad, donde la mayoría de las pacientes presentan pico de recurrencia dentro de los 3 primeros años del diagnóstico y la tasa de mortalidad que parece incrementar 5 años después del diagnóstico, aunado a que las pacientes con perfil triple negativo no se benefician de tratamiento con objetivo molecular como hormonoterapia ni antiher2. Representa del 20-25% de todos los cánceres de mama, se ha asociado a mujeres de raza afro-americanas, jóvenes, mayor etapa clínica al diagnóstico, alto grado, alto índice mitótico e historia de cáncer de mama familiar o mutación de BRCA1.

Ya que no existe una escala específica para diferenciar pronóstico en este subgrupo posterior a quimioterapia neoadyuvante; se utiliza únicamente como clasificación pronóstica a la enfermedad residual, considerándose como estratificación dicotómica a aquellas que logran respuesta patológica completa como buen pronóstico y las que no logran dicha respuesta como pobre pronóstico.

En el análisis del presente protocolo el grupo etéreo más prevalente en el 31% corresponde a las menores de 40 años coincidiendo a lo reportado en la literatura internacional, que es del 32%. La raza fue no valorable ya que sólo se analizaron mujeres mexicanas las cuales corresponden a mujeres hispanas que en la literatura representan el 14%. El 26% de las pacientes fue reportado con IMC mayor o igual a 30, comparado con lo reportado en la literatura donde se considera que a mayor IMC, mayor porcentaje de perfil triple negativo siendo de hasta el 50% o más de las pacientes.

En cuanto a la etapa clínica se considera que se presentan en etapas más avanzadas, coincidiendo lo analizado en nuestra población donde de las 23 pacientes el 95.6% corresponden a EC III de la AJCC (22 pacientes) y únicamente el 4.34% a etapa clínica II. De las 100 pacientes que no se incluyeron en el análisis por no cumplir los criterios de inclusión, 60 correspondían a enfermedad metastásica y 40 se sometieron cirugía primaria y quimioterapia adyuvante secuencial.

En cuanto a la Respuesta Patológica Completa, los resultados son heterogéneos en la literatura internacional, reportando desde 15% hasta 45% en este subgrupo, coincidiendo lo obtenido en el análisis de la población mexicana adscrita al Hospital de Oncología CMN SXXI donde se reportó del 17%.

No se analiza la adición de Platino a la quimioterapia secuencial antraciclina-taxano ya que no es un estándar en ninguna unidad.

Se consideró la Respuesta Patológica Completa como subrogado de Sobrevida Global a 3 años del 74% y Sobrevida Libre de Recurrencia del 63%, pudiendo analizarse únicamente la SLR en las pacientes con Respuesta Patológica Completa, que en nuestro análisis fue del 75% (3 pacientes) y 1 recurrencia (25%). No se analizó la Sobrevida Global ya que no fue el objetivo del presente estudio.

CONCLUSIONES

El cáncer de mama con perfil biológico triple negativo es un subgrupo de pobre pronóstico con evolución agresiva; esto secundario a alto grado nuclear, alta tasa de mitosis, presentación en etapas más avanzadas, mujeres jóvenes y sobre todo a la falta de tratamientos dirigidos por la ausencia de expresión de biomarcadores predictivos. Considerándose únicamente la Respuesta Patológica Completa como factor predictivo de Sobrevida, sin embargo hasta el momento no lográndose esta respuesta en todas las pacientes con la quimioterapia actualmente establecida, por lo cual se debe entender mejor la biología molecular de esta enfermedad y desarrollar nuevos blancos terapéuticos para mejorar los resultados generales en este subgrupo de pacientes.

De acuerdo a lo mencionado en el presente estudio se considera que no existe asociación entre el número de ciclos de quimioterapia neoadyuvante recibidos y la respuesta patológica completa, por lo cual deben existir otros factores predictivos ampliando el campo de investigación de la Oncología Médica para poder ofrecer mejores oportunidades de tratamiento en estas pacientes.

CRONOGRAMA

	Febrero 2016	Febrero-Marzo 2016	Marzo 2016
Investigación Bibliográfica	XXX		
Realización de Protocolo	XXX		
Reclutamiento de Expedientes		XXX	
Análisis de resultados y procesamiento de datos		XXX	
Revisión de datos por Asesor Metodológico y Asesor Clínico		XXX	
Revisión y corrección de tesis		XXX	XXX
Presentación de Tesis			XXX

BIBLIOGRAFIA

1. Cárdenas J, Bargallo E, Erazo A, et al. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. *Colima* 2013
2. Segunda Revisión del Consenso Nacional sobre el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. *Rev Gamo* 2006; 5 (suppl 2)
3. Hofstatter EW et al. Molecular Biology of Breast Cancer. *Principles and Practice of Oncology 9th edition DeVita*
4. Von Minckwitz G et al. Neoadjuvant treatments for triple-negative breast cancer (TNBC). *Annals of Oncology* 2012,23 (suppl 6):vi35-vi39
5. Foulkes WD et al. Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1938-48
6. Cleere DW et al. Triple-negative breast cancer: a clinical update. *Community Oncol* 2011;7:203-211
7. Rakha EA et al. Basal-like breast cancer: a critical review. *J Clin Oncol* 2008;26:2568-81
8. Sotiriou C et al. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360:790-800
9. Bertucci F et al. How basal are triple-negative breast cancer? *Int J Cancer* 2008;123:236-40

10. Turner N et al. Integrative molecular profiling of triple negative breast cancers identifies amplicon drivers and potential therapeutic targets. *Oncogene* 2010;29:2013-23
11. Weigelt B et al. The contribution of gene expression profiling to breast cancer classification, prognostication and prediction: a retrospective of the last decade. *J Pathol* 2010;220:263-80
12. Millikan RC et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109:123-39
13. Berry DA et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 2006;295:1658-1667
14. Clarke M et al. Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2008;371:29-40
15. Liedtke C et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1275-81
16. Byrski T et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115:359-63
17. Miller K et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2666-76

18. Mauri D et al. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(3):188
19. Fisher B et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1988;16(8):2672
20. Podo F et al. Triple-negative breast cancer: Present challenges and new perspectives. *Molecular Oncology* 2010;4:209-229
21. Cortazar P et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CNTeoBC pooled analysis. *The Lancet* 2014;14:62422-8
22. Hudis CA et al. Triple-Negative Breast Cancer: An Unmet Medical Need. *The Oncologist* 2011;16(suppl 1):1-11
23. Petrelli F et al. The value of platinum agents as neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014;144(2):223-32
24. Perou CM et al. Molecular stratification of triple-negative breast cancer. *Oncologist* 2010;15(5s):39-48
25. Byrski T et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA 1 positive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28:1145-1153
26. Sikov WM et al. Impact of the addition of carboplatin and/or Bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense Doxorubicin

and Cyclophosphamide on Pathologic Complete Response Rates in Stage II to III Triple-Negative Breast Cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 2014;32

27. Von Minckwitz G et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomized phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:747-56

28. Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* 2009;45:228-247.

29. Von Minckwitz et al. Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. *J Clin Oncol* 2012;30:1796-1804.

30. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0, 2009.

31. Sinn HP et al. Histologic regression of breast cancer after primary (neoadjuvant) chemotherapy (in German). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1994;54:552-558.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

	DATOS RECOLECTADOS	
CARACTERISTICAS DE LA PACIENTE		
ID PACIENTE		
NOMBRE		
AFILIACION		
EDAD AL DX		
IMC		
ANTECEDENTES		
COMORBILIDADES		
AHF DE CANCER DE MAMA	SI	NO
AHF DE OTRO TIPO DE CANCER	SI	NO
ETAPA CLINICA AL DIAGNOSTICO		
EXPLORACION FISICA		
MAMA AFECTADA		
RECURRENCIA	SI	NO
SITIO DE RECURRENCIA	VISCERAL VISCERAL	NO
QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE		
ESQUEMA		
NUMERO DE CICLOS PROGRAMADOS		
NUMERO CICLOS APLICADOS		
SUSPENSIÓN POR TOXICIDAD	SI	NO
FECHA DE INICIO DE TRATAMIENTO		
INTERVALO ENTRE QT Y CIRUGIA		
RESPUESTA PATOLOGICA COMPLETA	SI	NO
RESPUESTA CLINICA COMPLETA	SI	NO
FECHA DE CIRUGIA		
RESULTADO HISTOPATOLOGICO		
NUMERO DE GANGLIOS POSITIVOS		
DISECCION RADICAL DE AXILA	SI	NO
GANGLIOS DISECADOS		
RESPUESTA A QT NEOADYUVANTE	ypT	ypN
INVASION LINFATICA	SI	NO
INVASION VASCULAR	SI	NO
INVASION PERINEURAL	SI	NO
INFILTRADO LINFOCITARIO	SI	NO
SUBTIPO BIOLOGICO		

TOXICIDADES

EVENTO ADVERSO					
	Grado 1-2	Grado 3	Grado 4	Grado 5	Total
HEMATOLOGICO					
Anemia					
Neutropenia Febril					
NO HEMATOLOGICA S					
Diarrea					
Nausea					
Vómito					
Mucositis					
Fatiga					
Alopecia					