



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

NEOADYUVANCIA CON
CARBOPLATINO EN PACIENTES CON
CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO
EN ESTADIOS LOCALIZADOS

Alumno: Morales Giménez, Roberto

(Firma alumno aquí)

Tutor : Rodríguez-Lescure, Álvaro

(Firma tutor aquí)

Co-Tutora : Quintanar Verdúñez, Maria Teresa

Curso: 2016-2017

ÍNDICE

RESUMEN. PALABRAS CLAVE	3
INTRODUCCIÓN	5
HIPÓTESIS	8
OBJETIVOS	8
PRINCIPAL	8
ESPECÍFICOS	8
METODOLOGÍA	9
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	9
SUJETOS DEL ESTUDIO	9
VARIABLES DEL ESTUDIO	10
RECOGIDA DE VARIABLES	11
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	12
DIFICULTADES Y LIMITACIONES	12
PLAN DE TRABAJO	13
ASPECTOS ÉTICOS A TENER EN CUENTA.....	14
CONSENTIMIENTO INFORMADO	14
APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS PREVISIBLES.....	15
PRESUPUESTO	15
RESULTADOS	16
DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.....	16
ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA	19
IMPACTO DE LA ADICIÓN DE CARBOPLATINO A LA NEOADYUVANCIA	20
MUTACIÓN EN BRCA	23
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES FINALES	23
BIBLIOGRAFÍA	25
ANEXO 1. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS.....	26
ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO	29
ANEXO 3. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE	30

RESUMEN. PALABRAS CLAVE

INTRODUCCIÓN:

Los cánceres de mama triple negativo (CMTN) constituyen aproximadamente el 15% de todos los cánceres de mama, siendo más propensos a tener un comportamiento clínico más agresivo y un peor pronóstico. Gran parte de la evidencia acumulada apunta a que los tumores CMTN tienen una mayor quimiosensibilidad, especialmente tras tratamiento neoadyuvante, con tasas de Respuesta Patológica Completa (pCR) más altas.

Sin embargo, la pCR no ha probado ser un buen marcador subrogado en estos tumores de una mayor supervivencia libre de progresión o supervivencia global. Por otro lado a adición de Carboplatino a los esquemas de quimioterapia neoadyuvante ha demostrado en ensayos clínicos fase II aportar un beneficio en términos de pCR, no habiéndose realizado hasta la fecha ensayos clínicos aleatorizados fase III que consoliden estos datos.

OBJETIVO:

Describir la tasa de respuesta completa patológica, tasa de respuesta clínica, el tipo de cirugía empleado, la tasa de recaída y el tiempo hasta la recaída de las pacientes diagnosticadas de Cáncer de Mama Triple Negativo en el área 20 y 21 de salud entre 2010 y 2016 en base al empleo de Carboplatino dentro del esquema quimioterápico neoadyuvante.

MATERIAL y MÉTODOS:

Se han incluido un total de de 26 pacientes pertenecientes al área de salud 20 y 21 de la provincia de alicante con diagnóstico de Cáncer de Mama Triple Negativo candidatas a tratamiento neoadyuvante tras decisión consensuada en comité multidisciplinar de tumores. Se ha calculado la tasa de respuesta completa patológica , la tasa de espuesta clínica, el tipo de cirugía empleado, la tasa de recaída y el tiempo hasta la recaída. Posteriormente se ha realizado un análisis univariante para establecer la influencia que ejerce la adición de carboplatino a los esquemas de quimioterapia neoadyuvantes.

RESULTADOS:

Del total de 26 pacientes, aquellas que recibieron Carboplatino dentro del esquema de neoadyuvancia (n= 12) un 66,7% (8) alcanzaron una pCR, con una OR de 3,6 y un IC de 0,71-18,25. Para la Respuesta Clínica radiológica, la adición de Carboplatino se

tradijo en un 91,7% (11) de respuestas completas con una OR de 6,875 y un IC de 0,667-70,816. El 81,8 % (9) de las pacientes en tratamiento con Carboplatino fueron candidatas a una cirugía conservadora de la mama (OR 3,375, IC 0,54-21,72). La tasa de recaídas en las pacientes con Carboplatino fue del 8,3% (1) (OR 0,303 IC 0,027-3,047) . No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en supervivencia libre de progresión entre ambos grupos, no habiéndose alcanzado en ninguno de los dos grupos la mediana de supervivencia.

CONCLUSIONES:

La adición de Carboplatino a los esquemas de neoadyuvancia en las pacientes con Cáncer de Mama triple Negativo podría suponer un beneficio en términos de respuesta completa patológica, respuesta clínica, realización de cirugías no invasivas y tasa de recaídas, si bien estos datos deberían consolidarse con un mayor tamaño muestral.

PALABRAS CLAVE

- Cáncer de Mama Triple Negativo
- Neoadyuvancia
- Carboplatino
- Respuesta Patológica
- Respuesta Clínica

INTRODUCCIÓN

El Cáncer de Mama Triple Negativo (CMTN en su acrónimo), es un subtipo dentro de los cánceres de mama que se caracteriza por no expresar en el estudio inmunohistoquímico de la muestra tumoral receptores estrogénicos, receptores de progestágenos o receptor de factor de crecimiento epidermal humano (HER-2). Constituye aproximadamente el 15-20% de todos los cánceres de mama y, epidemiológicamente, se asocia a mujeres jóvenes, con una edad de menarquia precoz, no lactantes, obesas y BRCA1 mutadas (5).

Aunque su incidencia es baja si la comparamos con la de otros subtipos de cáncer de mama, son más propensos a tener un comportamiento clínico más agresivo, como por ejemplo: mayor riesgo de metástasis, un tamaño tumoral más grande, grados histológicos de desdiferenciación altos y afectación linfática axilar.

Este tipo de tumores presenta con mayor frecuencia alteraciones inmunohistoquímicas como son el índice Ki 67 elevado y la mutación en p53. El Ki 67 es una tinción inmunohistoquímica que equivale a índice de proliferación tumoral. Menor del 10% se considera bajo; entre el 10 y el 30% se considera intermedio; y mayor al 30% se considera alto. Recientes trabajos apuntan a que un índice intermedio o alto implica un peor pronóstico. Por otro lado, las mutaciones en p53 pueden valorarse inmunohistoquímicamente detectando la proteína alterada de expresión de este gen en la muestra tumoral. La positividad de esta tinción se correlaciona de forma negativa con el riesgo de recaída y el pronóstico (10)

No obstante, gran parte de la evidencia acumulada apunta a que los tumores CMTN tienen una mayor quimiosensibilidad si se compara con los No-CMTN, especialmente tras tratamiento neoadyuvante. Este tratamiento consiste en la administración de tratamiento quimioterápico sistémico previo a la intervención quirúrgica.

El principal objetivo de la neoadyuvancia en este tipo de tumores reside en disminuir el tamaño tumoral para, por un lado, permitir realizar cirugías más conservadoras, optimizando el abordaje quirúrgico y, por otro lado, disminuir la carga de enfermedad ganglionar en la axila y evitar, de esta forma, el vaciamiento axilar,

permitiendo la realización de procedimientos menos invasivos como la biopsia selectiva de ganglio centinela. Además, dado el perfil más agresivo que presentan este tipo de tumores, el tratamiento sistémico de entrada que constituiría la neoadyuvancia con quimioterapia supone un abordaje precoz de una enfermedad que, pese a su debut localizado en el órgano primario y ganglios locales, tiene un mayor riesgo de diseminación a distancia (7).

El CMTN presenta, en comparación con otros subtipos de Cáncer de Mama, tasas de Respuesta Patológica Completa más altas. Se define la Respuesta Patológica Completa (o pCR) como la desaparición de material tumoral en la pieza quirúrgica y los ganglios linfáticos asociados tras la neoadyuvancia, lo que en términos de estadiaje tumoral se define como ypT0/isypN0 (1).

El tratamiento sistémico de los CMTN se encuentra limitado a agentes quimioterápicos citotóxicos debido a la falta de dianas terapéuticas en la actualidad. Varios fármacos quimioterápicos se constituyen como el eje sobre el que pivota este tratamiento oncológico. Los Taxanos (Paclitaxel y Docetaxel), las Antraciclinas (Doxorrubicina y Epirubicina) y la Ciclofosfamida son los tratamientos más frecuentemente empleados en neoadyuvancia.

Las sales de platino, como el Cisplatino o el Carboplatino (CBDCA), son fármacos cuyo mecanismo de acción consiste en la unión de forma covalente al DNA, produciendo de esta forma fallos en la replicación y síntesis de las cadenas de DNA. Datos preclínicos sugieren que los CMTN son más sensibles a agentes quimioterápicos con este mecanismo de acción debido a deficiencias en los mecanismos de reparación de DNA relacionados con los genes BRCA. Los genes BRCA forman parte de un grupo de genes que constituyen un aparato de reparación de errores del DNA denominado "Recombinación Homóloga". El déficit de expresión de los productos proteicos intracelulares de estos genes se traduce en una mayor tasa de errores replicativos de base, a lo cual le debemos añadir el efecto de las sales de platino. Estos defectos en BRCA pueden adquirirse de forma hereditaria o aparecer de forma espontánea en el individuo por otros mecanismos epigenéticos (8).

En este contexto, la adición de Sales de Platino a los esquemas de quimioterapia en la neoadyuvancia de los CMTN se ha asociado en distintos estudios a una mayor tasa

de pCR, tanto en ensayos clínicos Fase II, como series retrospectivas y prospectivas. Sin embargo, por el momento, no se han puesto en marcha ensayos clínicos Fase III que corroboren esta hipótesis (1).

Por otro lado, el papel de la pCR como predictor de supervivencia es controvertido y se encuentra en la actualidad en debate. Cortazar et al, publicaron un metaanálisis en 2014 que pretendía establecer la validez de la pCR como marcador subrogado de supervivencia en pacientes con cáncer de mama que reciben tratamiento neoadyuvante. En dicho estudio, se estableció una asociación entre respuesta completa patológica y supervivencia libre de evento en aquellos subtipos de cáncer de mama que se caracterizan por tener un comportamiento más agresivo, como es el caso de los HER 2+ y los Triple Negativo. No obstante, en otro análisis ulterior del estudio, se estableció que un incremento en la frecuencia de respuesta completa patológica entre los distintos grupos de tratamiento no se traducían en un incremento o mejora de supervivencia libre de evento o supervivencia global. En consecuencia, los autores concluyeron que la pCR no se puede establecer como marcador subrogado de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global (2). Es por ello por lo que no podemos concluir que un aumento en la pCR tras la administración de un tratamiento, como en este caso sería el Carboplatino, implique necesariamente que este tratamiento se vaya a traducir en un beneficio en términos de supervivencia.

En base a lo expuesto, a continuación desarrollamos un proyecto a partir del cual pretendemos evaluar los resultados en nuestro medio de una cohorte retrospectiva de pacientes que recibieron distintos tratamientos quimioterápicos en neoadyuvancia, e intentar evaluar el impacto de la adición de Carboplatino a estos esquemas de tratamiento que nos pueda dar pie a posteriores análisis de supervivencia.

HIPÓTESIS

La adición de Carboplatino a los esquemas de quimioterapia neoadyuvante de los Cánceres de Mama Triple Negativo con enfermedad localizada presenta un impacto beneficioso en términos de tasa de Respuesta Completa Patológica, tasa de Respuesta Clínica, tipo de cirugía empleado, tasa de recaída y el tiempo hasta la recaída.

OBJETIVOS

PRINCIPAL

Describir la tasa de respuesta completa patológica, tasa de respuesta clínica, el tipo de cirugía empleado, la tasa de recaída y el tiempo hasta la recaída de las pacientes diagnosticadas de Cáncer de Mama Triple Negativo en el área 20 y 21 de salud entre 2010 y 2016 en base al empleo de Carboplatino dentro del esquema quimioterápico neoadyuvante.

ESPECÍFICOS

- 1) Describir las características basales de las pacientes incluidas en el estudio, así como las características inmunohistológicas de su tumor.
- 2) Describir la asociación entre el índice de proliferación Ki67 alto (>30%) y los tumores triple negativo.
- 3) Describir las combinaciones de quimioterapia más empleadas como neoadyuvancia en nuestro centro.
- 4) Describir la tasa de detección de mutaciones de BRCA entre las pacientes incluidas en el estudio.

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio presenta un diseño de tipo cohortes retrospectivo.

SUJETOS DEL ESTUDIO

El estudio incluye a todas las pacientes con de Cáncer de Mama Triple Negativo que fueron diagnosticadas en el área de salud 20 y 21 de la provincia de Alicante entre los años 2010 y 2016 y que cumplieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Firma de consentimiento informado.
- Pacientes con edad superior o igual a 18 años.
- Biopsia tumoral que tras análisis inmunohistoquímico no presenta expresión de receptores de estrógenos, de progesterona ni de receptor de factor de crecimiento epidermal humano (HER-2)
- Pacientes que tras evaluación en Comité Multidisciplinar de Tumores de Mama del Hospital General Universitario de Elche y el Hospital de Vega Baja Orihuela se decide tratamiento Neoadyuvante con quimioterapia previo a cirugía.
- Índice de Karnofsky superior o igual a 80 o ECOG de 0 o 1

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Evidencia de enfermedad metastásica

VARIABLES DEL ESTUDIO

Variable Independiente:

Como variable independiente o principal se tomó la administración de Carboplatino en el esquema quimioterápico neoadyuvante.

Variables Dependientes:

- Respuesta Patológica Completa: Definida como ausencia de enfermedad en la pieza quirúrgica una vez realizada la cirugía y la ausencia de enfermedad ganglionar (ypT0/isypN0).
- Respuesta Clínica: Definida como la disminución o desaparición completa del volumen tumoral por estudio iconográfico de imagen. Se puede clasificar en: Parcial si la reducción de las lesiones diana se reducen en >30%; y Completa si se objetiva desaparición de las mismas.
- Tipo de Cirugía: se recogen los diferentes tipos de cirugía indicados: mastectomía simple, mastectomía radical modificada y tumorectomía.
- Tasa de Recaída: Porcentaje de pacientes que recaen sobre el total de tratadas tras neoadyuvancia.
- Tiempo hasta la Recaída: Tiempo en meses que transcurrieron desde el fin de la quimioterapia neoadyuvante hasta la recaída.

Covariables:

Constituidas por aquellas variables que, tras revisión bibliográfica preliminar, podrían constituir potenciales factores de confusión entre la variable independiente y las variables consideradas dependientes de ésta. En nuestro estudio destacan:

- Edad
- Ki67%: Tinción inmunohistoquímica que equivale a índice de proliferación tumoral.
- Mutación en p53

RECOGIDA DE VARIABLES

Todas las variables se encuentran recogidas en el cuaderno de recogida de datos (anexo 1). Destacan las siguientes variables:

- Localización: MI, MD , Bilateral
- Localización dentro de la mama: CSE , CIE , CSI , CII , Periareolar , LSI , LII, CIEy CSE , CSI y CSE , CSE y CSE , LII y CII
- Histología: Tubular , Coloide, Ductal , Lobulillar, Mixto, Metaplásico, Ductal y Lobulillar
- Grado Diferenciación: Grado I , Grado II , Grado III
- Foco: Unicéntrico, Multicéntrico , Multifocal,
- Estadio al diagnóstico: Localizado, Avanzado
- T (clínico): T1a , T1b , T1c , T2 , T3 , T4a, T4b, T4c , T4d
- N (clínico): N0 N1 N2a N2b N3a N3b N3c
- M (clínico): M0 M1
- P53: Positivo Negativo
- Ki 67%: <10% 10-30 >30
- Marcadores Tumorales: CEA, CA15.3
- Tipo de QT Neoadyuvante
- Fecha Inicio QT neoadyuvante
- Fecha de Fin QT neoadyuvante
- N° de Ciclos
- T Post-Neoadyuvancia: yT0, yT1a , yT1b , yT1c , yT2 , yT3 , yT4a , yT4b , yT4c , yT4d
- N Post-Neoadyuvancia: yN0, yN1, yN2a, yN2b, yN3a, yN3b, yN3c
- Respuesta Clínica: Parcial, Completa , EE , Progresión
- Respuesta Patológica Neo: Completa, Casi Completa, No completa
- Cirugía Postneoadyuvancia: Lumpectomía , Mastectomía , Mastectomía Simple, Mastectomía Radical, Mastectomía Radical Modificada, Tumorectomía , Biopsia Escisional , Mastectomía Radical Modificada Bilateral, Tumorectomía Bilateral
- RT posterior: Sí, No
- Estado de BRCA: Mutado BRCA 1 , Mutado BRCA 2 , No informativo, No realizado
- Recaída tras cirugía: Sí , No

- Tipo de Recaída: Local , Metastásica, Local y metastásica
- Estado de la enfermedad: vivo con enfermedad, vivo sin evidencia de enfermedad
Exitus por neoplasia, Exitus por otras causas

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para las estimaciones, se ha establecido el nivel de significación en 0.05 y la precisión estadística mediante intervalos de confianza al 95% con los métodos adecuados al tipo de medida y de datos disponibles. Los datos se han analizado por intención de tratar y todos los cálculos se han realizado utilizando el software SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago IL).

Para determinar si existe asociación entre las variables dependientes y la variable independiente de administración o no de Carboplatino, se ha realizado un análisis univariante utilizando los test de Chi-cuadrado para comparar dos variables cualitativas. Como medida de asociación se ha empleado la odds ratio cruda. Por otro lado, para determinar el impacto en la supervivencia en forma de meses hasta la progresión del tratamiento con Carboplatino se ha empleado un análisis de supervivencia mediante la estimación por fórmulas de Kaplan-Meier.

DIFICULTADES Y LIMITACIONES

Como principal limitación presenta el escaso tamaño muestral (n=26) sobre el que se realizó el análisis estadístico. Al tratarse de un estudio unicéntrico y de una patología cuya frecuencia anual es escasa si lo comparamos con otros subtipos de cáncer de mama, se partía de un tamaño muestral a priori bajo. A eso le debemos añadir que hemos seleccionado, dentro de las pacientes con Cáncer de Mama Triple Negativo con enfermedad no avanzada, a aquellas que fueron candidatas a recibir tratamiento neoadyuvante previo a cirugía. Los criterios de inclusión para neoadyuvancia se han ido modificando a lo largo de los últimos años, siendo en la actualidad menos restrictivos que en fechas anteriores (2010 como inicio de fecha de tratamiento en nuestro trabajo). De esta forma se reducía aún más la “n” del estudio. Dicha limitación podría ser solventada en el futuro con la colaboración de varios centros en el proyecto.

Otra de las limitaciones sería el tipo de estudio. Al tratarse de un estudio descriptivo, podemos establecer correlación en nuestros resultados pero no causalidad, siendo necesario la realización de estudios analíticos para ello.

PLAN DE TRABAJO

Enero de 2017:

- Elaboración teórica del proyecto de investigación. Planteamiento de hipótesis, objetivos, pacientes a incluir en el estudio y posibles variables a analizar.

Febrero 2017:

- Revisión bibliográfica exhaustiva sobre el estado actual del tema a tratar

Marzo de 2017:

- Diseño de metodología y viabilidad del proyecto.

Abril, Mayo y Junio de 2017:

- Recogida de información, selección de pacientes incluibles en nuestro estudio y construcción de base de datos en SPSS con las variables predeterminadas previamente.

Julio y Agosto de 2017:

- Análisis estadístico y obtención de resultados. Interpretación de los mismos y análisis de aplicabilidad.

Septiembre de 2017:

- Publicación de resultados.

Enero 2017	Febrero 2017	Marzo 2017	Abril, Mayo y Junio 2017	Julio y Agosto 2017	Septiembre 2017
Elaboración teórica de proyecto de investigación	Revisión bibliográfica	Diseño metodología y viabilidad	Recogida de datos y construcción de base de SPSS	Análisis estadístico y resultados	Publicación de resultados

ASPECTOS ÉTICOS A TENER EN CUENTA

Este estudio se ha llevado a cabo siguiendo las directrices éticas de la Declaración de Helsinki y el Código de Buenas Prácticas Clínicas. Todas las pacientes del estudio han leído la hoja de información para comprender las características del estudio y han firmado el consentimiento informado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para la firma del consentimiento informado, las pacientes eran citadas en consultas externas de Oncología o en Hospital de Día de Oncología en el Hospital General Universitario de Elche y Hospital de Vega Baja Orihuela, donde se les explicaba el motivo por el que se recogía su información y para qué sería utilizada. Se les entregaba una Hoja de Información para el paciente, que se llevaban consigo a casa y se firmaban dos copias del Consentimiento Informado. Una copia quedaría en el centro con su historia y la otra copia sería propiedad del paciente. Quedaba abierta la posibilidad posterior de, una vez firmado el consentimiento informado, la paciente pudiera revocar este consentimiento en un segundo tiempo.

APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS PREVISIBLES

Tanto el objetivo principal como los objetivos secundarios de este estudio surgen de preguntas y cuestiones habituales de la práctica clínica diaria de un especialista en Oncología Médica. En este caso específico, nos hemos centrado en un subgrupo de una patología sobre la cual no existe demasiada evidencia de calidad que haya cambiado los paradigmas de tratamiento en los últimos 20 años. Por la baja frecuencia en la que se presenta y por su agresividad, el Cáncer de Mama Triple Negativo constituye un desafío terapéutico y es necesaria la continua investigación clínica para optimizar su manejo en el futuro.

PRESUPUESTO

Este estudio no ha supuesto ningún coste económico ya que todos datos recogidos en las variables del estudio son aspectos habituales de la práctica clínica que se recogen de forma sistemática en todas las pacientes con cáncer de mama siguiendo los criterios de las guías clínicas más recientes.

Por otro lado, el investigador principal trabaja de forma voluntaria sin percibir compensación económica ninguna al respecto.

RESULTADOS

DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Se incluyeron un total de 26 pacientes (n=26), de las cuales 12 recibieron tratamiento neoadyuvante con Carboplatino y 14 con esquemas sin Carboplatino. Como podemos observar en la tabla 1, en donde se recogen las características basales de la población, el 26,9% (7) presentaba antecedentes de cáncer de mama en familiares de primer grado. El 57,7% (15) presentaban un tumor en el cuadrante supero-externo de la mama afecta y el 92,3% (24) era de histología ductal. El 92% (24) de los tumores eran unicéntricos. El 19,5% (5) se diagnosticaron con un tamaño tumoral entre 10 y 20 mm, compatible con un T1c. El 57,7% (15) debutaron con un tumor T2, que medía entre 20 y 50 mm. El 15,5% (4) presentaba un tumor T3, o lo que es lo mismo, superior a 50 mm en su mayor diámetro. Por último en cuanto al tamaño tumoral, un 3,8% (1) presentaron un tumor T4a (extendido hacia la pared torácica) y T4b (tumor ulcerado), respectivamente. En cuanto a la afectación ganglionar, el 46,2% en el momento del debut no presentaba diseminación ganglionar (N0). El 42,3% (11) presentaba N1, con afectación a nivel de cadena axilar ipsilateral en niveles ganglionares I y II.

El 84,6% de las pacientes presentaba en la pieza tumoral un Ki 67 superior a 30% (21), que es el límite que se establece como alto. El 42,3% presentó en la pieza tumoral una mutación del gen p53.

Tabla 1. CARACTERÍSTICAS POBLACION

	TOTAL % (n)	CBDCA Sí (n=12)	CBDCA no (n=14)
Hospital de procedencia (N=26)			
Hospital General Universitario de Elche	76.9 (20)	91.7 (11)	64.3 (9)
Hospital Vega Baja Orihuela	23.1 (6)	8.3 (1)	35.7 (5)
IMC (N=26)			
<30	61.5 (16)	66.7 (8)	57.1 (8)
≥30	38.5 (10)	33.3 (4)	42.9 (6)

Historia oncológica previa (N=26)			
No	92.3 (24)	91.7 (11)	92.9 (13)
Sí	7.7 (2)	8.3 (1)	7.1 (1)
Antecedentes familiares cáncer de mama (N=26)			
Ninguno	53.8 (14)	50.0 (6)	57.1 (8)
Primer grado	26.9 (7)	25.0 (3)	28.6 (4)
Segundo grado	19.2 (5)	25.0 (3)	14.3 (2)
Mama Afecta (N=26)			
MI	53.8 (14)	50.0 (6)	57.1 (8)
MD	46.2 (12)	50.0 (6)	42.9 (6)
Localización (N=26)			
CSE	57.7 (15)	58.3 (7)	57.1 (8)
CIE	3.8 (1)	8.3 (1)	0 (0)
CSI	3.8 (1)	8.3 (1)	0 (0)
CII	7.7 (2)	0 (0)	14.3 (2)
LSI	3.8 (1)	8.3 (1)	0 (0)
LII	7.7 (2)	8.3 (1)	7.1 (1)
CIE y CSE	3.8 (1)	0 (0)	7.1 (1)
LII y CII	3.8 (1)	0 (0)	7.1 (1)
Lóbulo intercuadrántico superior	3.8 (1)	0 (0)	7.1 (1)
Retroareolar	3.8 (1)	8.3 (1)	0 (0)
Histología (N=26)			
Ductal	92.3 (24)	97.1 (11)	92.9 (13)
Lobulillar	7.7 (2)	8.3 (1)	7.1 (1)
Grado de diferenciación tumoral (N=26)			
Desconocido	3.8 (1)	0 (0)	7.1 (1)
Grado II	11.5 (3)	8.3 (1)	14.3 (2)
Grado III	84.6 (22)	91.7 (11)	78.6 (11)
Focos tumorales (N=26)			
Unicéntrico	92.3 (24)	100.0 (12)	85.7 (12)

Multicéntrico	3.8 (1)	0 (0)	7.1 (1)
Multifocal	3.8 (1)	0 (0)	7.1 (1)
T Clínico (N=26)			
cT1c	19.2 (5)	33.3 (4)	7.1 (1)
cT2	57.7 (15)	50.0 (6)	64.3 (9)
cT3	15.5 (4)	16.2 (2)	14.3 (2)
cT4a	3.8 (1)	0 (0)	7.1 (1)
cT4b	3.8 (1)	0 (0)	7.1 (1)
N Clínico (N=26)			
N0	46.2 (12)	41.7 (5)	50.0 (7)
cN1	42.3 (11)	41.7 (5)	42.9 (6)
cN2b	3.8 (1)	0 (0)	7.1 (1)
cN3a	3.8 (1)	8.3 (1)	0 (0)
p53 (N=26)			
Positivo	42.3 (11)	66.7 (8)	21.4 (3)
Negativo	34.6 (9)	25.0 (3)	42.9 (6)
Ki67 (N=26)			
<10 %	3.8 (1)	0 (0)	7.1 (1)
10-30 %	11.5 (3)	8.3 (1)	14.3 (2)
>30 %	80.8 (21)	91.7 (11)	71.4 (10)

ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA

En la siguiente tabla se adjuntan los diferentes tipos de esquemas de quimioterapia que se emplearon:

Esquema QT Neoadyuvante (N=26)	Total % (n)
TAC (Docetaxel + Doxorubicina + Ciclofosfamida)	3.8 (1)
Paclitaxel	3.8 (1)
AC (Doxorubicina + Ciclofosfamida) + Docetaxel	42.3 (11)
TC (Docetaxel + Ciclofosfamida)	3.8 (1)
Carboplatino + Docetaxel + AC (Doxorubicina + Ciclofosfamida)	30.8 (8)
Carboplatino + Docetaxel	7.7 (2)
Carboplatino + Paclitaxel	7.7 (2)

Tabla 2. Esquemas de QT empleados

Como podemos observar, un 66,7 (8) de los pacientes que recibieron esquemas con Carboplatino recibieron Carboplatino en combinación con Docetaxel por cuatro ciclos, seguido de Doxorubicina + Ciclofosfamida por cuatro ciclos. Un 16,7% (2) respectivamente recibieron Carboplatino en combinación con Docetaxel o Paclitaxel, por un total de 4 ciclos. Por otro lado, dentro del grupo de pacientes que no recibió Carboplatino, un 78,6% (11) de las pacientes recibieron un esquema de quimioterapia que contenía Doxorubicina y Ciclofosfamida durante cuatro ciclos, seguido de Docetaxel por cuatro ciclos. De forma más residual, se empleó en un 7,1% de los casos respectivamente TAC, Paclitaxel en monoterapia y TC.

IMPACTO DE LA ADICIÓN DE CARBOPLATINO A LA NEOADYUVANCIA

Centrándonos en el objetivo principal del estudio, entre las pacientes que recibieron Carboplatino dentro del esquema de neoadyuvancia, un total de 12, un 66,7% (8) alcanzaron una respuesta patológica completa (pCR), con una OR de 3,6 y un IC de 0,71-18,25. Por otro lado, en aquellas pacientes que no recibieron Carboplatino el porcentaje de pCR fue de 35,7% (5).

	pCR		
	% (n)	OR	p
CBDCA	66,7 (8/12)	3,6 (0,71-18,25)	NS
No CBDCA	35,7 (5/14)	-	-

Tabla 3. Tasas de pCR

Para la Respuesta Clínica radiológica, la adición de Carboplatino se tradujo en un 91,7% (11) de respuestas completas con una OR de 6,875 y un IC de 0,667-70,816, frente al 61,7% (8) de pacientes que presentaron respuesta completa radiológica y no recibieron Carboplatino.

	RESPUESTA CLÍNICA COMPLETA		
	% (n)	OR	p
CBDCA	91,7 (11/12)	6,875 (0,667-70,816)	NS
No CBDCA	61,5 (8/14)	-	-

Tabla 4. Tasas de Respuesta Clínica

En cuanto al tipo de cirugía empleado, el 81,8 % (9) de las pacientes en tratamiento con Carboplatino fueron candidatas a una cirugía conservadora de la mama (OR 3,375 IC 0,54-21,72), mientras que en el grupo de pacientes que no recibieron carboplatino este porcentaje fue del 57,1% (8)

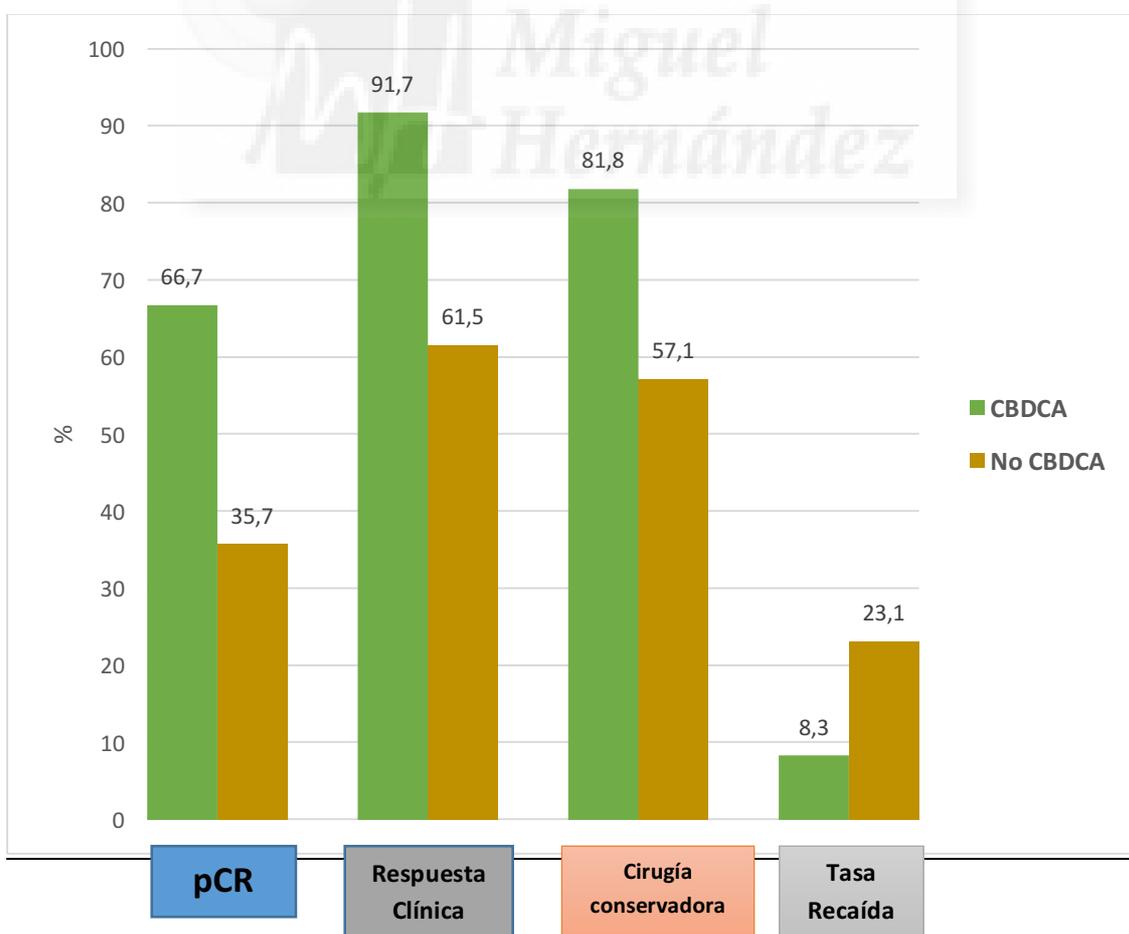
	CIRUGÍA CONSERVADORA		
	% (n)	OR	p
CBDCA	81,8 (9/12)	3,375 (0,54-21,72)	NS
No CBDCA	57,1 (8/14)	-	-

Tabla 5. Porcentaje de Cirugía Conservadora

La tasa de recaídas en las pacientes con Carboplatino fue del 8,3% (1/12) (OR 0,303 IC 0,027-3,047) y en las pacientes tratadas con esquemas sin Carboplatino fue del 23,1% (3/14)

	RECAÍDA		
	% (n)	OR	p
CBDCA	8,3 (1/12)	0,303 (0,027-3,407)	NS
No CBDCA	23,1 (3/14)	-	-

Tabla 6. Tasa de recaída



En cuanto al tiempo hasta la progresión, un total de 4 pacientes (15% de la muestra) presentaron progresión de la enfermedad. De estas pacientes, una había recibido tratamiento con Carboplatino y el resto con tratamiento estándar. Una de las pacientes presentó progresión a la neoadyuvancia, sin llegar a intervenir quirúrgicamente. En la paciente con Carboplatino, el tiempo a la progresión fue de 12 meses, por los 0 meses, 16 meses y 1 mes de las pacientes que no recibieron dicho tratamiento. En el momento del análisis, una única paciente (1/26) había sido exitus como consecuencia de la enfermedad.

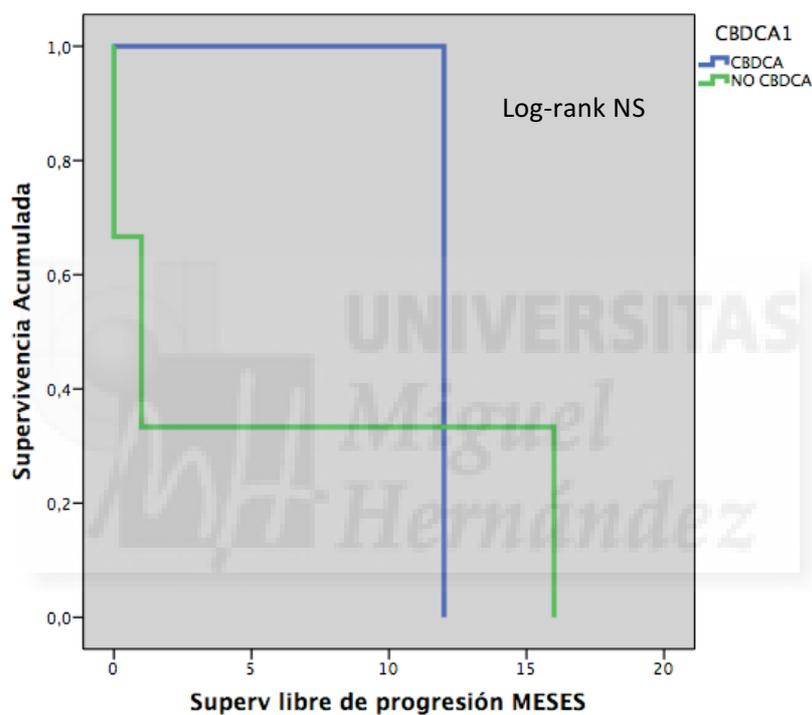


Figura 1. Análisis de supervivencia con tiempo hasta la progresión en función de la adición de Carboplatino a la neoadyuvancia.

MUTACIÓN EN BRCA

Los criterios para la realización de un estudio genético de BRCA se han ido modificando continuamente a lo largo de los últimos años dado el gran volumen de publicaciones que existen al respecto de este tema. En la actualidad, todas las pacientes que presentan un Cáncer de Mama Triple Negativo son enviadas a la unidad de Consejo Genético de referencia provincial (en nuestro caso se encuentra en nuestro centro). En nuestra muestra hemos incluido pacientes que se diagnosticaron previamente a que se adoptase este consenso y, por lo tanto, no todas nuestras pacientes presentan un estudio genético realizado. El 35% (9/26) de las pacientes se realizó un estudio genético. En todos los casos, el estudio fue “no informativo”, es decir, con los paneles genéticos que tenemos en la actualidad para valorar una mutación en los genes BRCA, no se encontró ninguna mutación compatible en nuestras pacientes.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES FINALES

Los resultados previamente analizados muestran una tendencia a favor de la adición de Carboplatino a los esquemas de neoadyuvancia en las pacientes diagnosticadas de Cáncer de Mama Triple Negativo. Se intuyen datos a favor de este tratamiento, con una mayor tasa de respuesta completa patológica, una mayor tasa de respuesta clínica radiológica, un mayor número de cirugías conservadoras asociadas al tratamiento, además de una menor tasa de recaídas. No obstante, los resultados no se acompañan de solidez estadística como consecuencia del escaso tamaño muestral. Este hecho hace necesaria la colaboración entre distintos centros para conseguir un número de pacientes suficiente que permitan consolidar estos datos y continuar esta línea de trabajo hacia posteriores análisis de supervivencia.

Debido a que se han recogido pacientes hasta Diciembre de 2016, los datos de tiempo hasta la recaída y supervivencia libre de enfermedad se encuentran en el momento de la publicación de este trabajo inmaduros, siendo necesario más tiempo de observación para valorar posibles recaídas más a largo plazo.

No se han observado en las características basales de las pacientes incluidas en el estudio factores que pudieran desvirtuar o alterar la magnitud de los resultados observados.

En conclusión, estos resultados que presentamos muestran un punto de partida prometedor para futuras investigaciones en este terreno, dirigidas a posteriores análisis de supervivencia que confirmen los buenos resultados clínicos obtenidos y publicados hasta la fecha.



BIBLIOGRAFÍA

1. Petrelli F, Coinu A, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V et al. The value of platinum agents as neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 144(2):223–232
2. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, Bonnefoi H et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014; 384(9938): 164–172.
3. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(7):747-56
4. Loibl S, Denkert C, von Minckwitz G. Neoadjuvant treatment of breast cancer. Clinical and research perspective. *Breast.* 2015;24:S73-7.
5. Shao Z, Chaudhri S, Guo M, Zhang L, Rea D. Neoadjuvant Chemotherapy in Triple Negative Breast Cancer: An Observational Study. *Oncol Res.* 2016;23(6):291-302
6. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirricione CT, Tolaney SM et al. Impact of the Addition of Carboplatin and/or Bevacizumab to Neoadjuvant Once-per-Week Paclitaxel Followed by Dose-Dense Doxorubicin and Cyclophosphamide on Pathologic Complete Response Rates in Stage II to III Triple-Negative Breast Cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2015 ; 33(1): 13–21.
7. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006; 24:1940.
8. Rugo HS, Gelmon K. “Use of Neoadjuvant Platinum-The Ongoing Conundrum”. *JAMA Oncol.* 2017 Jul 13.
9. G. Curigliano, “(Neo) Adjuvant Chemotherapy in Triple Negative Early Breast Cancer” ESMO Preceptorship on Breast Cancer Lisbon September 2016
10. Pan Y, Yuan Y, “P53 and Ki-67 as prognostic markers in triple- negative breast cancer patients “*PLoS One.* 2017; 12(2): e0172324.

ANEXO 1. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS:

- Nombre:
- Fecha de nacimiento.
- Peso (kg).
- Altura (m).
- IMC. (*Calcular a partir de las 2 anteriores*)
- Hospital de origen. 1: *elche* 2: *Vega Baja* 3: *Otro* -99: *perdido*.
- Historia Oncológica Previa: 1: *MD* 2: *MI* 3: *Ovario* 4: *Colon* 5: *Útero* 6: *Otros* 7: *Ninguno* -99: *Perdido*
- Historia Oncológica Familiar Ca. Mama: 1: *1er Grado* 2: *2º Grado* 3: *1er y 2º grado* 4: *No* -99: *Perdido*

CARACTERÍSTICAS CA. MAMA

- Fecha Dx Ca. Mama
- Localización: 1: *MI* 2: *MD* 3: *Bilateral* -99: *desconocido*
- Localización dentro de la mama: 1: *CSE* 2: *CIE* 3: *CSI* 4: *CII* 5: *Periareolar* 6: *LSI* 7: *LII* 8: *CIEy CSE* 9: *CSI y CSE* 10: *CSE y CSE* 11: *LII y CII* -99 *Perdido*
- Histología: 1: *Tubular* 2: *Coloide* 3: *Ductal* 4: *Lobulillar* 5: *Mixto* 6: *Metaplásico* 7: *Ductala y Lobulillar* -99 *Perdido*
- Grado Diferenciación: 1: *Grado I* 2: *Grado II* 3: *Grado III* -99: *Perdido*
- Foco: 1: *unicéntrico* 2: *Multicéntrico* 3: *Multifocal* -99: *Perdido*
- Estadio al diagnóstico: 1: *Localizado* 2: *Avanzado* -99: *Desconocido*
- T (clínico): 1: *T1a* 2: *T1b* 3: *T1c* 4: *T2* 5: *T3* 6: *T4a* 7: *T4b* 8: *T4c* 9: *T4d* -99: *Perdido*
- N (clínico): 1: *N0* 2: *N1* 3: *N2a* 4: *N2b* 5: *N3a* 6: *N3b* 7: *N3c* -99: *Perdido*
- M (clínico): 1 *M0* 2 *M1* -99 *Perdido*
- RE: 1: *RE +* 2: *RE-* -99: *Perdido*
- RP: 1: *RP +* 2: *RP -* -99: *Perdido*
- HER 2: 1: *HER 2+* 2: *HER 2 ++* 3: *HER 2 +++* 4: *HER 2 -* -99: *Perdido*
- HER 2 FISH: 1. *FISH +*, 2: *FISH -* 3: *No FISH* -99: *Perdido*
- P53: 1: *Positivo* 2: *Negativo* -99: *Perdido*
- Ki 67%: 1: *<10%* 2: *10-30* 3: *>30* -99: *Perdido*
- *Marcadores Tumorales:*

1. CEA

2. CA15.3

NEOADYUVANCIA

- Neoadyuvancia: 1: Sí 2: No -99: Perdido
- QT Neoadyuvante:
 1. CMF
 2. FAC
 3. FEC
 4. AC
 5. EC
 6. TAC
 7. AT
 8. AC-T
 9. TRSTZ
 10. EC + DOCETAXEL
 11. PACLITAXEL
 12. AC + DOCETAXEL
 13. DOXORRUBICINA + CTX + DOCETAXEL
 14. PACLITAXEL + DOXORRUBICINA + CETUXIMAB
 15. EC + PACLITAXEL
 16. CMF + CAPECITABINA
 17. DOXORRUBICINA + CMF + DOCETAXEL
 18. PACLITAXEL + GEMCITABINA
 19. EC + DOCETAXEL + CAPECITABINA
 20. VINORELBINA
 21. CLORAMBUCILO
 22. EC + DOCETAXEL
 23. PACLITAXEL + BEVACIZUMAB
 24. DOCETAXEL + GEMCITABINA + AC
 25. AC + PACITAXEL
 26. TC
 27. DOCETAXEL
 28. LAPATINIB
 29. CARBOPLATINO + DOCETAXEL + AC
 30. OTRO (Especificar cuál para añadir si hiciera falta)
- Fecha Inicio QT neoadyuvante

- Fecha de Fin QT neoadyuvante
- Nº de Ciclos
- T Post-Neoadyuvancia: 1: yT1a 2: yT1b 3: yT1c 4: yT2 5: yT3 6: yT4a 7: yT4b 8: yT4c 9: yT4d 10: yT0 -99: Perdido
- N Post-Neoadyuvancia: 1: yN0 2: yN1 3: yN2a 4: yN2b 5: yN3a 6: yN3b 7: yN3c -99: Perdido
- Respuesta Clínica: 1: Parcial 2: Completa 3: EE 4: Progresión -99: Perdido
- Respuesta Patológica Neo: 1: Completa 2: Casi Completa 3: No completa -99: Perdido
- Cirugía Postneoadyuvancia: -99: Perdido 1: Lumpectomía 2: Mastectomía 3: Mastectomía Simple 4: Mastectomía Radical 5: Mastectomía Radical Modificada 6: Tumorectomía 7: Biopsia Escisional 8: Mastectomía Radical Modificada Bilateral 9: Ninguna 11: Tumorectomía Bilateral
- RT posterior: 1: Sí 2: No -99: Perdido
- Estado de BRCA: 1: Mutado BRCA 1 2: Mutado BRCA 2 3: No informativo 4: No realizado -99: Perdido
- Recaída tras cirugía: 1: Sí 2: No -99: Perdido
- Tipo de Recaída: 1: Local 2: Metastásica 3: Local y metastásica 4: No aplica -99: Perdido
- Estado actual seguimiento: 1: vivo con enfermedad; 2: Vivo sin evidencia de enfermedad 3: exitus por neoplasia; 4: exitus por otras causas; -99: perdido
- Fecha último contacto

ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO DE CESIÓN DE DATOS DEMOGRÁFICOS Y DE SALUD PARA UNA BASE DE DATOS DE USO HOSPITALARIO E INVESTIGACIONAL

Declaraciones y firmas:

D./D^a: con DNI:

DECLARO: Que he sido informado con antelación y de forma satisfactoria por el médico, del proyecto en que voy a ser incluido.

Que conozco y asumo los riesgos y/o secuelas que pudieran derivarse de mi participación.

Que he leído y comprendido este escrito. Estoy satisfecho con la información recibida, he formulado todas las preguntas que he creído conveniente y me han aclarado todas las dudas planteadas.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto, con sólo comunicarlo al equipo médico.

Firma del médico que informa

Firma del paciente

Dr/a:

D./D^a:

Colegiado nº

Fecha:

Fecha:

Revocación del consentimiento:

D./D^a:, con DNI:

REVOCO el consentimiento anteriormente dado para la realización de este procedimiento por voluntad propia, y asumo las consecuencias derivadas de ello.

Firma del paciente

Firma del representante

Fecha

ANEXO 3. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

CONSENTIMIENTO INFORMADO DE CESIÓN DE DATOS DEMOGRÁFICOS Y DE SALUD PARA UNA BASE DE DATOS DE USO HOSPITALARIO E INVESTIGACIONAL

Investigador principal: Dr. Roberto Morales Giménez **Servicio:** Oncología Médica

Objetivo: El objetivo de este consentimiento es pedirle que nos permita registrar sus datos demográficos y de salud en una base de datos que tiene como objetivo ampliar el conocimiento sobre el tratamiento y evolución de los pacientes afectos de cáncer de mama. Estos datos se usarán en proyectos de investigación médica, con análisis de práctica clínica sin carácter intervencionista.

Descripción del tratamiento: Se llevará a cabo un registro de los datos relativos a su cáncer, así como del tratamiento empleado para el mismo, tanto farmacológico como quirúrgico y un seguimiento de la evolución de su enfermedad. Estos datos serán recogidos en una base de datos diseñada para tal fin y con carácter anónimo, a la que sólo tendrán acceso los investigadores involucrados en los proyectos para los que puedan ser empleados.

Beneficios del tratamiento: Los análisis derivados de este registro nos permitirán ampliar el conocimiento sobre el cáncer de mama, las actitudes terapéuticas empleadas y los beneficios de las mismas en función de las características de la enfermedad.

Riesgos del procedimiento: Este registro no conlleva ningún riesgo adicional para usted, ya que no interfiere ni modifica la actitud terapéutica que su médico vaya a adoptar en cada momento. Tampoco supone visitas adicionales ni pruebas extraordinarias. Su médico consensuará con usted las alternativas terapéuticas disponibles en el marco de la práctica clínica habitual para su enfermedad.

Alternativas de tratamiento: Su médico le informará de las alternativas posibles en cada momento y consensuará con usted las que mejor se ajusten a las características de su enfermedad de acuerdo con la práctica clínica habitual.

Confidencialidad de los datos: El tratamiento de los datos de carácter personal será tratado con respeto a su derecho a la intimidad y de forma confidencial. Este tratamiento se rige por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de carácter personal y su desarrollo a través del Real Decreto 1720/2007. El acceso a su información personal queda restringido al equipo investigador y circunscrito al Servicio de Oncología Médica del Hospital General Universitario de Elche, comprometido al deber de secreto inherente a su profesión. Los datos que se emplearán para proyectos de investigación serán recogidos en una base de datos en la que de ninguna manera se recogerá información que pueda identificarle personalmente. Se le identificará mediante un código único y de acceso limitado, únicamente su médico podrá correlacionar sus datos con su historia clínica. Toda difusión de los resultados de los análisis que se realice a posteriori nunca mostrará datos personales del paciente.

Cesión de datos a países extranjeros: En el caso en que sea conveniente la participación o puesta en común de diferentes estrategias terapéuticas con investigadores de ámbito internacional, siempre se exigirá el cumplimiento de la normativa nacional en cuanto a cesión de los datos obtenidos.