

الاستجابة النسيجية وفعالية الكاربوبلاتين قبل العمل الجراحي في سرطان الثدي ثلاثي السلبي المبكر

د. نادر عبدالله*

تاريخ الإيداع 26 / 6 / 2021. قبل للنشر في 19 / 9 / 2021

□ ملخص □

أظهرت العديد من الدراسات العالمية الحديثة بأن إضافة الكاربوبلاتين إلى مركبات الإنتراسكلين والتاكسين يحسن من معدل الاستجابة النسيجية التامة في سرطان الثدي الثلاثي السلبي. تهدف هذه الدراسة الراجعة إلى تقييم دور الكاربوبلاتين بإضافته لمركبات التاكسين (دوسيتاكسيل ، باكليتاكسيل) عند مريضات سرطان الثدي الثلاثي السلبي المبكر المعالجات كيميائياً قبل العمل الجراحي من حيث معدل الاستجابة النسيجية .

شملت الدراسة 54 مريضة من المراجعات لمركز المعالجة الكيميائية والشعاعية في مشفى تشرين بين آذار 2016 حتى كانون الثاني 2020 لديهن سرطان ثدي غير نقائلي ثلاثي سلبي (مستقبلات هرمونية سلبية (ER-،PR-) ومستقبلات مضادات الهرمون الغشائي 2 سلبية (HER2 -)) مع حجم ورم ≤ 2 سم و/أو ضخامات عقدية لمفية مجسوسة سريريا . عولجت جميع المريضات كيميائياً قبل العمل الجراحي (4 جرعات AC مع 4 جرعات من الكاربوبلاتين بإضافته (دوسيتاكسيل ، باكليتاكسيل اسبوعي أو كل ثلاثة أسابيع).

لوحظ معدل استجابة نسيجية تامة عند 25 مريضة بنسبة 46.3% ، استجابة نسيجية غير تامة عند 24 مريضة بنسبة 44.4%، بينما حدث تفاقم الإصابة عند 5 مريضات بنسبة 9.3% لوحظت الاستجابة أفضل عند النساء بعد سن اليأس ، اللواتي لديهن سرطان قنوي، حجم ورم بين (2-5 سم) وعقد لمفية سلبية مع فرق هام إحصائياً.

كانت أفضل المشاركات بين الكاربوبلاتين والباكليتاكسيل الإسبوعي حيث حدثت الإستجابة النسيجية التامة عند 18 مريضة من أصل 25 (72%) بينما حدثت الاستجابة التامة عند 6 مريضات عند المشاركة بين الكاربوبلاتين والدوسيتاكسيل (24%). كانت أسوأ المشاركات بين الكاربوبلاتين والباكليتاكسيل كل ثلاثة أسابيع حيث حدثت استجابة نسيجية تامة عند مريضة واحدة (4%) وبدون فرق هام إحصائياً.

تعتبر إضافة الكاربوبلاتين لمركبات التاكسين وخاصة الباكلتاكسيل الإسبوعي من الخيارات العلاجية الهامة لدى مريضات سرطان الثدي ثلاثي السلبي المبكر المرشحات للعلاج الكيميائي قبل العلاج الجراحي.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي ثلاثي السلبي، العلاج الكيميائي قبل العمل الجراحي، استجابة نسيجية.

* استاذ مساعد - قسم الأورام-كلية الطب البشري-جامعة تشرين-سورية. NaderAbdullah@gmail.com

Pathological response and efficacy of neoadjuvant carboplatine in early triple negative breast cancer

Dr. Nader Abdullah*

(Received 26 / 6 / 2021. Accepted 19 / 9 / 2021)

□ ABSTRACT □

Several recent international studies showed that adding carboplatin to anthracyclines and taxanes improves the rate of complete pathological response in triple negative breast cancer. This retrospective study aims to evaluate the role of carboplatin by adding it to taxanes (docetaxel, paclitaxel) in early triple-negative breast cancer patients treated with chemotherapy before surgery in terms of pathological response rate.

The study included 54 patients who attended the Chemotherapy and Radiotherapy Center in Tishreen Hospital between March 2016 and January 2020 with non-metastatic triple negative breast cancer (hormone receptor negative (ER-,PR-) and anti-membrane receptor 2 negative (HER2-)) with Tumor size ≥ 2 cm and/or clinically palpable lymph node enlargement. All patients were treated before surgery (4 doses of AC with 4 doses of carboplatin added to it (docetaxel/paclitaxel weekly or every three weeks).

A complete pathological response rate was observed in 25 patients (46.3%), partial pathological response in 24 patients (44.4%), while a progression in 5 patients with a rate of 9.3%. The response was better in postmenopausal women who had ductal carcinoma, with tumor size between (2-5 cm) and negative lymph nodes with a statistically significant difference.

The best combination was between carboplatin and weekly paclitaxel, where the complete pathological response occurred in 18 patients (72%), while the complete response occurred in 6 patients (24%) when carboplatin and docetaxel combined. The worst combination of carboplatin and paclitaxel every three weeks, with a complete pathological response in one patient (4%), without a statistically significant difference between the three protocols.

The addition of carboplatin to taxanes, especially weekly paclitaxel, is an important treatment option in patients with early triple negative breast cancer who are candidates for neoadjuvant chemotherapy.

Keywords: triple negative breast cancer, pathological response, neoadjuvant chemotherapy.

* Associate Professor - Department of Oncology - Faculty of Medicine - Tishreen University - Syria
NaderAbdullah@gmail.com

مقدمة

يشكل سرطان الثدي الثلاثي السليبي حوالي 15-20% من سرطانات الثدي ويتميز بنقص أو فقدان التعبير عن مستقبلات الأستروجين (ER) ومستقبلات البروجسترون (PR) ومستقبلات عوامل النمو الظهارية (HER2)، ويعتبر من الأنماط النسيجية سيئة الإنذار من حيث ميله للنكس المبكر وإعطائه نقائل حشوية (دماغية، كبدية) مع معدل بقيا أقل [1، 2].

حالياً يعتبر العلاج الكيميائي قبل العمل الجراحي العلاج المثالي في سرطان الثدي الثلاثي السليبي متبوعاً بالعلاج الجراحي في الأورام ≤ 2 سم أو المترافقة بضخامة عقدية لمفية ابطية [3، 4].

تعتبر الاستجابة للمعالجة الكيميائية عامل تنبؤي سريري هام لمعدل البقايا [5، 6]، حيث يعتبر تقييم الاستجابة النسيجية روتينياً بعد العلاج الكيميائي ويفيد في تحديد الإنذار بحيث تترافق الاستجابة النسيجية التامة مع إنذار جيد ومعدل بقيا أفضل [4، 7]، بعكس حالة عدم الاستجابة النسيجية التامة حيث تترافق مع إنذار سيء ومعدل بقيا أقل [8]. يعطي العلاج التقليدي بمركبات الانتراسكلين والسيكلوفوسفاميد مع التاكسين معدل استجابة بين 35-45% [9].

أدت إضافة أملاح البلاتين إلى العلاج الكيميائي قبل العمل الجراحي في سرطان الثدي الثلاثي السليبي إلى تحسن الاستجابة النسيجية والنتائج السريرية [10]، حيث أظهر الكاربوبلاتين في العديد من الدراسات بإضافته للعلاج التقليدي تحسن سريري واضح ومعدل استجابة نسيجية تامة أفضل [11، 12].

أهمية البحث وأهدافه

تهدف هذه الدراسة إلى:

- تقييم دور الكاربوبلاتين عند إضافته لمركبات التاكسين (دوسيتاكسيل ، باكليتاكسيل) لدى مريضات سرطان الثدي الثلاثي السليبي المبكر المعالجات كيميائياً قبل العمل الجراحي من حيث معدل الاستجابة النسيجية.
- تحديد المشاركة الأكثر فعالية بين الكاربوبلاتين ومركبات التاكسين.

طرائق البحث ومواده

1- عينة الدراسة

شملت الدراسة مريضات سرطان الثدي ثلاثي السليبي غير النقائلي من المراجعات لمركز المعالجة الكيميائية والشعاعية في مشفى تشرين بين آذار 2016 حتى كانون الثاني 2020 (حجم ورم ≤ 2 سم - عقد لمفية مجسوسة سريرياً) واللواتي تلقين علاج كيميائي قبل العمل الجراحي.

2- معايير الإدخال

(a) سرطان الثدي غير نقائلي ثلاثي سليبي

(b) حجم ورم ≤ 2 سم

(c) عقد لمفية مجسوسة سريرياً

(d) خاضع للعلاج الكيميائي بالكامل قبل الجراحة

(e) مستأصل جراحياً بعد نهاية العلاج

(f) دراسة نسيجية تامة بعد الجراحة

3- معايير الاستبعاد

(a) سرطان ثدي نقائلي

(b) سرطان ثدي معالج جراحيا بالبداية

(c) سرطان ثدي ايجابي للمستقبلات الهرمونية أو HER2

(d) المريضات غير مكتملات المعلومات الخاصة بالدراسة

تم جمع بيانات المرضى من العمر، الحالة الطمئية، النمط النسيجي، حجم الورم، حالة العقد اللمفية سريريا، البروتوكول العلاجي المستخدم وحالة الاستجابة للمعالجة من خلال مراجعة أضاير المريضات.

4- المرضى والطرائق المستخدمة

جميع مريضات الدراسة لديهن سرطان ثدي ثلاثي سلبي مرحلة III-II ومعالجات قبل الجراحة بالعلاج الكيميائي على النحو التالي: جميع المريضات تلقين 4 جرعات AC كل 2-3 أسابيع (دوكسوروبيسين 60 mg/m^2 + سيكلوفوسفاميد 600 mg/m^2) متبوعة بـ :

• المجموعة الأولى: تلقت 4 جرعات كاربوبلاتين 5 AUC بالمشاركة مع باكليتاكسيل 80 mg/m^2 اسبوعيا لمدة 12 أسبوع (31 مريضة)

• المجموعة الثانية: تلقت 4 جرعات كاربوبلاتين 5 AUC مع دوسيتاكسيل 75 mg/m^2 (14 مريضة).

• المجموعة الثالثة: تلقت 4 جرعات كاربوبلاتين 5 AUC مع باكليتاكسيل 175 mg/m^2 كل ثلاثة أسابيع (9 مريضات).

بعد نهاية تلقي العلاج الكيميائي تم إجراء العمل الجراحي باستئصال ثدي تام أو محافظ مع تعريف عقد لمفية وإجراء دراسة نسيجية للثدي والعقد المستأصلة لتقييم الاستجابة النسيجية التي صنفت كالتالي: تامة (تعرف بغياب تام للورم على مستوى الثدي والعقد اللمفية) أو غير تامة (تعرف بوجود بقايا ورمية على مستوى الثدي أو العقد اللمفية) أو عدم حصول استجابة (تعرف بعدم حصول استجابة سريرية أو ظهور نقائل أثناء أو بنهاية المعالجة).

5- البرنامج الإحصائي:

البرنامج الاحصائي المستخدم هو SPSS V. 26 - القوانين المستخدمة: الإحصاءات الوصفية - اختبار Chi-Square Tests

النتائج والمناقشة

يلخص الجدول التالي الخصائص السريرية لمريضات الدراسة:

الجدول رقم (1): الخصائص السريرية لمريضات الدراسة.

الخصائص	العدد الكلي 54
متوسط العمر (سنة)	55.35 سنة (29-74)
الحالة الطمئية	
قيد الطمئ	14 (25.6%)
انقطاع طمئ	40 (74.1%)
حجم الورم	

18 مريضة (33.3%) 27 مريضة (50%) 9 مريضات (16.7%)	T2 (2-5سم) T3 (<5سم) T4
21 مريضة (38.9%) 33 مريضة (61.1%)	حالة العقد اللمفية (سريريا) إيجابي سليبي
42 مريضة (77.8%) 12 مريضات (22.2%)	النمط النسيجي IDC ILG
31 مريضة (57.4%) 14 مريضة (25.9%) 9 مريضة (16.7%)	البروتوكول العلاجي Crbo+Taxol W Crbo+TXT Crbo+Taxol 3W

1. دراسة العلاقة بين الاستجابة والحالة الطمئية:

لدراسة علاقة الارتباط بين الاستجابة والحالة الطمئية قمنا باختبار علاقة الارتباط باستخدام اختبار كاي مربع، يبين الجدول التالي الإحصاء الوصفي لكلا المتغيرين وكذلك قيمة الاختبار:

الجدول رقم (2): العلاقة بين الاستجابة والحالة الطمئية.

Cross tabulation الحالة الطمئية * الاستجابة					
		الاستجابة			Total
		PCR	RCB	PD	
الحالة الطمئية	نعم	7	7	0	14
	لا	18	17	5	40
Total		25	24	5	54
Chi-Square Tests		Value: 1.937 ^a Asymptotic Significance (2-sided) : 0.380			

بلغت قيمة الاختبار 1.937 بمستوى دلالة 0.380 وهذه القيمة أكبر من 0.05 وبالتالي يوجد ارتباط بين المتغيرين أي ان الاستجابة تتعلق بالحالة الطمئية.

2. دراسة العلاقة بين الاستجابة والنمط النسيجي:

لدراسة علاقة الارتباط بين الاستجابة والنمط النسيجي قمنا باختبار علاقة الارتباط باستخدام اختبار كاي مربع، يبين الجدول التالي الإحصاء الوصفي لكلا المتغيرين وكذلك قيمة الاختبار:

الجدول رقم (3): العلاقة بين الاستجابة والنمط النسيجي.

Crosstabulation النمط النسيجي * الاستجابة					
		الاستجابة			Total
		PCR	RCB	PD	
النمط النسيجي	IDC	20	17	5	42
	ILC	5	7	0	12
Chi-Square Tests		Value: 2.170 ^a Asymptotic Significance (2-sided) : 0.338			

بلغت قيمة الاختبار 2.170 بمستوى دلالة 0.338 وهذه القيمة أكبر من 0.05 وبالتالي يوجد ارتباط بين المتغيرين أي ان الاستجابة تتعلق بالنمط النسيجي

3. دراسة العلاقة بين الاستجابة وحجم الورم:

لدراسة علاقة الارتباط بين الاستجابة وحجم الورم قمنا باختبار علاقة الارتباط باستخدام اختبار كاي مربع، يبين الجدول التالي الإحصاء الوصفي لكلا المتغيرين وكذلك قيمة الاختبار:

الجدول رقم (4): العلاقة بين الاستجابة وحجم الورم.

Crosstabulation * الاستجابة * حجم الورم					
		الاستجابة			Total
		PCR	RCB	PD	
حجم الورم	T2	9	7	2	18
	T3	13	11	3	27
	T4	3	6	0	9
Total		25	24	5	54
Chi-Square Tests		Value: 2.608 ^a			Asymptotic Significance (2-sided) : 0.625

بلغت قيمة الاختبار 2.608 بمستوى دلالة 0.625 وهذه القيمة أكبر من 0.05 وبالتالي يوجد ارتباط بين المتغيرين أي ان الاستجابة تتعلق بحجم الورم.

4. دراسة العلاقة بين الاستجابة والعقد اللمفية:

لدراسة علاقة الارتباط بين الاستجابة وحالة العقد اللمفية قمنا باختبار علاقة الارتباط باستخدام اختبار كاي مربع، يبين الجدول التالي الإحصاء الوصفي لكلا المتغيرين وكذلك قيمة الاختبار:

الجدول رقم (5): العلاقة بين الاستجابة وحالة العقد اللمفية.

Crosstabulation * العقد اللمفية * الاستجابة					
		الاستجابة			Total
		PCR	RCB	PD	
العقد اللمفية	سلبية	15	15	3	33
	إيجابي	10	9	2	21
Total		25	24	5	54
Chi-Square Tests		Value: .0350 ^a			Asymptotic Significance (2-sided) : 0.983

بلغت قيمة الاختبار 0.035 بمستوى دلالة 0.983 وهذه القيمة أكبر من 0.05 وبالتالي يوجد ارتباط بين المتغيرين أي ان الاستجابة تتعلق بحالة العقد اللمفية حيث تكون أفضل عندما تكون العقد سلبية.

5. دراسة العلاقة بين الاستجابة والبروتوكول العلاجي:

لدراسة علاقة الارتباط بين الاستجابة والبروتوكول العلاجي قمنا باختبار علاقة الارتباط باستخدام اختبار كاي مربع، يبين الجدول التالي الإحصاء الوصفي لكلا المتغيرين وكذلك قيمة الاختبار:

الجدول رقم (6): العلاقة بين الاستجابة و البروتوكول العلاجي.

Crosstabulation * الاستجابة العلاجي					
		الاستجابة			Total
		PCR	RCB	PD	
البروتوكول العلاجي	Crbo + Taxol W	18	13	0	31
	Crbo + TXT	6	6	2	14
	Crbo+taxol 3 W	1	5	3	9
Total		25	24	5	54
Chi-Square Tests		Value: 12.557 ^a		Asymptotic Significance (2-sided) : 0.014	

بلغت قيمة الاختبار 12.557 بمستوى دلالة 0.014 وهذه القيمة أصغر من 0.05 وبالتالي لا يوجد ارتباط بين المتغيرين وبالتالي لا يؤثر البروتوكول العلاجي على نمط الاستجابة.

المناقشة

يعتبر سرطان الثدي الثلاثي السليبي من الأنماط النسيجية سيئة الإنذار إذ يترافق بخطورة عالية للنكس وإعطاء نقائل للبعد مع معدل بقيا عام أقل. ومع تطور مفهوم المعالجة الكيميائية قبل العمل الجراحي وحيث أظهرت العديد من الدراسات بأن النمط النسيجي ثلاثي السليبي يترافق مع معدل نكس عالي في حال عدم حدوث استجابة تامة للمعالجة الكيميائية التقليدية (بقايا ورمية) بالمقارنة مع الأنماط الأخرى. من هنا ظهرت أهمية البحث عن إضافات دوائية أخرى في هذا النمط النسيجي لتحسين الإنذار. أظهرت العديد من الدراسات أن إضافة املاح البلاتين وخاصة الكاربوبلاتين لمركبات التاكسين زاد من معدل الاستجابة التامة ولكن تبقى الفائدة على المدى الطويل غير واضحة وتختلف حسب المجتمعات. كما أظهرت العديد من الدراسات تناغم وانسجام مع زيادة الفعالية المضادة للورم عند المشاركة بين أملاح البلاتين والتاكسين في سرطان الثدي النقائلي الثلاثي السليبي [13,14].

أظهرت دراستنا نسبة استجابة نسيجية تامة عند 25 مريضة (46.3%) بإضافة الكاربوبلاتين لمركبات التاكسين مقارنة مع العلاج التقليدي حوالي 35% [8,6]، بينما حدثت استجابة نسيجية جزئية عند 24 مريضة ونسبة 44.4% (بقايا ورمية على مستوى السرير الورمي أو بقايا ورمية على مستوى العقد اللمفية) بينما تفاقمت الإصابة عند 5 مريضات بنسبة 9.3% (ظهور نقائل للبعد).

قمنا بدراسة الاستجابة حسب العديد من المتغيرات . منها الحالة الطمثية، حيث لوحظ معدل الاستجابة أكثر عند النساء بعد سن اليأس وبلغت قيمة الاختبار 1,937 بمستوى دلالة 0,380 وهذه القيمة أكبر من 0,05 وهذا الفرق هام من الناحية الإحصائية حسب اختبار كاي مربع، وقد يفسر ذلك بالاكشاف المبكر ونسبة العقد اللمفية السلبية بالمقارنة مع النساء قبل سن اليأس.

كذلك لوحظت الاستجابة الأفضل عند المريضات مع النمط النسيجي القنوي بالمقارنة مع الفصيبي وبلغت قيمة الاختبار 2.170 بمستوى دلالة 0.338 وهذه القيمة أكبر من 0.05 وبالتالي الفرق هام من الناحية الإحصائية. يفسر ذلك بأن النمط النسيجي القنوي أكثر حساسية للمعالجة الكيميائية حسب معظم الدراسات من النمط الفصيبي.

أما فيما يتعلق بحجم الورم والعقد اللمفية، فقد لوحظت الاستجابة النسيجية التامة عند المريضات بحجم ورم أكبر من 5 سم ويعقد لمفية سلبية حيث بلغت قيمة الاختبار 2.608 بمستوى دلالة 0.625 وهذه القيمة أكبر من 0.05 وهذا

الفرق هام إحصائياً فيما يخص حجم الورم، بينما بلغت قيمة الاختبار 0.035 بمستوى دلالة 0.983 وهذه القيمة أكبر من 0.05 يمكن تفسير ذلك بأن الحجم الورمي يكون أقل في حالة العقد اللمفية السلبية. أخيراً تم دراسة معدل الاستجابة حسب البروتوكول العلاجي. حيث بلغت قيمة الاختبار 12.557 بمستوى دلالة 0.014 وهذه القيمة أصغر من 0.05 وبالتالي هذا الفرق غير هام إحصائياً رغم حدوث الاستجابة التامة عند 18 مريضة من أصل 25 مريضة تلقت بروتوكول كاربوبلاتين مع باكليتاكسيل اسبوعي ويفسر ذلك بقلة عدد المرضى المعالجين بالبروتوكولات الأخرى.

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات

تعتبر هذه الدراسة من الدراسات السريرية الهامة حيث أظهرت أن إضافة الكاربوبلاتين لمركبات التاكسين وخاصة الباكليتاكسيل الإسبوعي يزيد من معدل الإستجابة النسيجية التامة وخاصة عند المريضات بعد سن اليأس مع نمط نسيجي قنوي وحجم ورم أكبر من 5سم وعقد لمفية سلبية.

التوصيات

- إضافة الكاربوبلاتين إلى الباكليتاكسيل وخاصة الأسبوعي عند مريضات سرطان الثدي المبكر الثلاثي السلبي مع حجم ورم أكبر من 2سم أو بوجود عقد لمفية مجسوسة سريريا.
- متابعة الدراسة ودراسة العلاقة بين الاستجابة النسيجية ومعدل البقيا بدون نكس ومعدل البقيا العام.
- دراسة العلاقة بين الاستجابة النسيجية ووجود طفرة BRCA1, BRCA 2 .

Reference

- [1] Malorni, L.; Shetty, P.B.; De Angelis, C.; Hilsenbeck, S.; Rimawi, M.F.; Elledge, R.; Osborne, C.K.; De Placido, S.; Arpino, G. *Clinical and biologic features of triple-negative breast cancers in a large cohort of patients with long-term follow-up*. Breast Cancer Res. Treat. **2012**, 136, 795–804.
- [2] Li, X.; Yang, J.; Peng, L.; Sahin, A.A.; Huo, L.; Ward, K.C.; O'Regan, R.; Torres, M.A.; Meisel, J.L. *Triple-negative breast cancer has worse overall survival and cause-specific survival than non-triple-negative breast cancer*. Breast Cancer Res. Treat. **2017**, 161, 279–287.
- [3] Kozak, M.M.; Jacobson, C.E.; Von Eyben, R.; Pollom, E.L.; Telli, M.; Horst, K.C. *Outcomes Following Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer in Women Aged 40 Years and Younger: Impact of Pathologic Nodal Response*. J. Natl. Compr. Cancer Netw. **2018**, 16, 845–850.
- [4] Biswas, T.; Efird, J.T.; Prasad, S.; Jindal, C.; Walker, P.R. *The survival benefit of neoadjuvant chemotherapy and pCR among patients with advanced stage triple negative breast cancer*. Oncotarget **2017**, 8, 112712–112719
- [5] Chen, V.E.; Gillespie, E.F.; Zakeri, K.; Murphy, J.D.; Yashar, C.M.; Lu, S.; Einck, J.P. *Pathologic response after neoadjuvant chemotherapy predicts locoregional control in patients with triple negative breast cancer*. Adv. Radiat. Oncol. **2017**, 2, 105–109.

- [6] Cortazar, P.; Zhang, L.; Untch, M.; Mehta, K.; Costantino, J.P.; Wolmark, N.; Bonnefoi, H.; Cameron, D.; Gianni, L.; Valagussa, P.; *et al.* *Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis.* *Lancet* **2014**, *384*, 164–172.
- [7] Liedtke, C.; Mazouni, C.; Hess, K.R.; André, F.; Tordai, A.; Mejia, J.A.; Symmans, W.F.; Gonzalez-Angulo, A.M.; Hennessy, B.; Green, M.; *et al.* *Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer.* *J. Clin. Oncol.* **2008**, *26*, 1275–1281.
- [8] Von Minckwitz, G.; Untch, M.; Blohmer, J.-U.; Costa, S.D.; Eidtmann, H.; Fasching, P.A.; Gerber, B.; Eiermann, W.; Hilfrich, J.; Huober, J.; *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.
- [9] Gamucci, T.; Pizzuti, L.; Sperduti, I.; Mentuccia, L.; Vaccaro, A.; Moschetti, L.; Marchetti, P.; Carbone, L.; Michelotti, A.; Iezzi, L.; *et al.* *Neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: A multicentric retrospective observational study in real-life setting.* *J. Cell. Physiol.* **2018**, *233*, 2313–2323.
- [10] Poggio, F.; Bruzzone, M.; Ceppi, M.; Pondé, N.F.; La Valle, G.; Del Mastro, L.; De Azambuja, E.; Lambertini, M. *Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis.* *Ann. Oncol.* **2018**, *29*, 1497–1508.
- [11] Sikov, W.M.; Polley, M.-Y.; Twohy, E.; Perou, C.M.; Singh, B.; Berry, D.A.; Tolane, S.M.; Somlo, G.; Port, E.R.; Ma, C.X.; *et al.* *CALGB (Alliance) 40603: Long-term outcomes (LTOs) after neoadjuvant chemotherapy (NACT) +/- carboplatin (Cb) and bevacizumab (Bev) in triple-negative breast cancer (TNBC).* *JCO* **2019**, *37*, 591.
- [12] Sharma, P.; López-Tarruella, S.; García-Saenz, J.A.; Ward, C.; Connor, C.S.; Gómez, H.L.; Prat, A.; Moreno, F.; Jerez-Gilarranz, Y.; Barnadas, A.; *et al.* *Efficacy of Neoadjuvant Carboplatin plus Docetaxel in Triple-Negative Breast Cancer: Combined Analysis of Two Cohorts.* *Clin. Cancer Res.* **2017**, *23*, 649–657.
- [13] Gluz O, Nitz U, Liedtke C, Christgen M, Grischke EM, Forstbauer H, *et al.* *Comparison of neoadjuvant nab-paclitaxel+carboplatin vs nab-paclitaxel+gemcitabine in triple-negative breast cancer: randomized WSG-ADAPT-TN trial results.* *J Natl Cancer Inst* **2018**;110.
- [14] Yardley D, Coleman R, Conte P, Cortes J, Brufsky A, Shtivelband M, *et al.* *Nab-paclitaxel + carboplatin or gemcitabine vs gemcitabine/carboplatin as first-line treatment for patients with triple-negative metastatic breast cancer: results from the randomized phase 2 portion of the tnAcity trial [abstract].* *Cancer Res* **2017**;77(4 Suppl):Abstract nr P5-15-03.