

The importance and role of platinum-based chemotherapy in metastatic triple negative breast cancer

Dr. Nader Abedallaa*

(Received 10 / 5 / 2017. Accepted 6 / 7 / 2017)

□ ABSTRACT □

Background: chemotherapy is the only treatment for metastatic triple negative breast cancer, and many studies strongly suggest the role and importance of platinum-based chemotherapy in improving treatment outcomes in this group of patients.

The aim of this retrospective study was to evaluate the role of platinum-based chemotherapy in this group of patients in terms of objective response rate and median progression – free survival.

Patients and methods: we conducted a retrospective study of 68 patients treated for metastatic triple negative breast cancer between February 2010 and January 2016, at the chemotherapy and radiotherapy center of Tishreen hospital. The patients received platinum based chemotherapy (Cisplatin or Carboplatine) in combination with other cytotoxic (Gemcitabine, Navelbine, Paclitaxel, Docetaxel and cyclophosphamid)

Results: The objective response rate was 51,4% , complete response(CR) in 3 patients and partial response (PR) in 32 patients, 12 patients had a stable disease (SD),while 19 patients had progression diseases (PD). Median progression free survival (PFS)was 7,67 months (2-18), in patients without visceral metastases was 11,47 months (9-18) vs 5,95 months (2-8) in the case of visceral metastases

The best combination was between cisplatin and gemcitabine with PFS 10,06 months (6-15),while PFS in combination between carboplatin and docetaxel was 9,08 months (5-18). Toxicity was acceptable, the most common side effect is myelosuppression especially in carboplatin treated group, nausea and vomiting in cisplatin treated group.

Conclusions: platinum-based chemotherapy is an important therapeutic choice in metastatic triple negative breast cancer, it has significant activity and a favorable safety.

Key Words: metastatic breast cancer, triple negative, platinum

*Assistant Professor, Department of oncology, Faculty of Medicine, Tishreen University , Lattakia, Syria.

أهمية ودور أملاح البلاتين في المعالجة الكيميائية لسرطان الثدي النقائلي الثلاثي السلبي

د. نادر عبدالله*

(تاريخ الإيداع 10 / 5 / 2017. قُبل للنشر في 6 / 7 / 2017)

□ ملخص □

تعتبر المعالجة الكيميائية هي العلاج الوحيد في حالة سرطان الثدي النقائلي ثلاثي السلبي، وتشير العديد من الدراسات بقوة إلى دور وأهمية أملاح البلاتين في تحسين نتائج المعالجة عند هذه المجموعة من المريضات. تهدف هذه الدراسة الراجعة إلى تقييم دور المعالجة بأملاح البلاتين عند هذه المجموعة من المريضات من حيث معدل الاستجابة وزمن البقاء بدون نكس.

شملت الدراسة 68 مريضة من المراجعات لمركز المعالجة الكيميائية والشعاعية في مشفى تشرين الجامعي بين شباط 2010 وكانون الثاني 2016 ولديهن سرطان ثدي نقائلي ثلاثي السلبي (-ER،-PR،-HER2) والمعالجات بأملاح البلاتين (سيسبلاتين، كاربوبلاتين) بالمشاركة مع مركبات دوائية أخرى (جيمسيتابين، دوسيتاكسيل، نافيلين، باكليتاكسيل وسيكلوفوسفاميد).

بلغ معدل الاستجابة 51,4% (استجابة تامة عند ثلاث مريضات واستجابة جزئية عند 32 مريضة)، بينما استقر حجم الإصابة لدى 12 مريضة وحدث تفاقم للمرض عند 19 مريضة. كان زمن البقاء بدون نكس 7,67 شهر (2-18) وكان أفضل عند المريضات بدون نقائل حشوية 11,47 شهر (9-18) مقابل 5,95 شهر (2-8) في حالة النقائل الحشوية.

كانت أفضل المشاركات الدوائية بين السيسبلاتين والجيمسيتابين مع زمن البقاء بدون نكس 10,06 أشهر (6-15) يليه المشاركة بين الكاربوبلاتين والدوسيتاكسيل 9,08 أشهر (5-18). بالمقابل كان التحمل العلاجي مقبول وأكثر التأثيرات الجانبية حدوثاً هو التنشيط النقوي وخاصة في المشاركات الدوائية مع الكاربوبلاتين بالإضافة للغثيان والإقياءات وارتفاع أرقام الكرياتينين عند المريضات المعالجات بالسيسبلاتين.

تعتبر المعالجة بأملاح البلاتين من الخيارات العلاجية الهامة من الناحية السريرية عند النساء المصابات بسرطان ثدي نقائلي ثلاثي السلبي من حيث معدل الاستجابة وزمن البقاء بدون نكس مع سمية دوائية مقبولة.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي النقائلي، الثلاثي السلبي، أملاح البلاتين.

* مدرس - قسم الأورام - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية

مقدمة

يعتبر سرطان الثدي من السرطانات الأكثر شيوعاً عند النساء والسبب الثاني للوفيات بعد سرطان الرئة [1] يعتمد التصنيف الحالي لسرطان الثدي على حالة المستقبلات الهرمونية (الاستروجين ER ، البروجسترون PR) وحالة مستقبلات عوامل النمو الغشائية 2 (HER2) بحيث تصنف حالياً إلى Luminal A (ER+and/or PR+,HER2-,KI-67 <14%) ، Luminal B (ER+and/or PR+,HER2-,KI-67 <14%) ، HER2- (ER-،PR-، HER2-) [2,3].

يشكل سرطان الثدي الثلاثي السلبي %20-12 من حالات سرطان الثدي ويعتبر ذو سلوكية وإنذار خطير، حيث يكون منذ البداية ورم سيء التمايز (درجة III) مع حجم ورم كبير وميل عالي ومبكر لحدوث النقائل للعقد اللمفية والنقائل الحشوية، كما يتميز بارتفاع معدل حدوث النكس وزمن بقيا قصيرة بالمقارنة مع الأنماط الأخرى لسرطان الثدي [4,5,6].

تعتبر المعالجة الكيميائية هي العلاج الوحيد في حالة سرطان الثدي الثلاثي السلبي بسبب عدم الجدوى من استخدام المعالجة الهرمونية والمعالجة الهدفية Anti-HER2. تعالج هذه المجموعة من المريضات بالانتراسلين والتاكسين مثل باقي مجموعات سرطان الثدي كمعالجة إضافية بعد العمل الجراحي أو قبل العمل الجراحي في حال سرطان الثدي المتفقم موضعياً أو الالتهابي [7,8].

تبقى الخيارات العلاجية محدودة جداً في حالة ظهور النقائل بسبب ميل أغلبية المريضات للنكس المبكر وحالياً تجرى العديد من الدراسات الجديدة لاختبار الأدوية الحديثة مثل المعالجة الهدفية لإصلاح الأديبات المحدثة DNA (مثبطات PARP) ، مثبطات EGFR، مضادات التشكل الوعائي ومثبطات نقاط المراقبة Chk1 ، بانتظار النتائج لأغلب هذه الدراسات ، يبقى الخيار العلاجي محدود ويعتمد على الأدوية التقليدية المتوفرة [9].

لقد أظهرت أملاح البلاتين فعالية جيدة في هذا النمط من سرطان الثدي مع زيادة في زمن البقيا بدون نكس بالمقارنة مع المعالجة بدون أملاح البلاتين (7,8 شهر مقابل 4,9 شهر مع $p < 0,001$) بالإضافة لزيادة زمن البقيا العام حتى 19,1 شهر [10,11].

تهدف هذه الدراسة الراجعة إلى تأكيد أهمية ودور المعالجة بأملاح البلاتين عند هذه المجموعة من المريضات ذوات الخيارات العلاجية المحدودة فيما يتعلق بزمن الاستجابة وزمن البقيا بدون نكس.

طرائق البحث ومواده:

1. معايير الدخول في الدراسة

- i. مريضات لديهن سرطان الثدي ثلاثي سلبي معالجات سابقاً بالانتراسلين (Anthracycline) أو التاكسين (Taxane) في حالة سرطان الثدي الموضع والناكس لاحقاً ومثبت شعاعياً أو مخبرياً.
- ii. مريضات لديهن سرطان الثدي ثلاثي سلبي نقائلي مباشرة ومثبت شعاعياً أو مخبرياً.
- iii. جميع المريضات لديهن نكس قابل للتقييم بعد المعالجة.
- iv. عولجت جميع المريضات ب4 جرعات على الأقل.

2. معايير الاستبعاد

- i. المريضات اللواتي لديهن مستقبلات هرمونية إيجابية أو HER2 إيجابي.

- ii. المريضات اللواتي لديهن نقائل غير قابلة للتقييم والمتابعة لاحقاً.
iii. المريضات اللواتي لم يتمكن من متابعة 4 جرعات.

أهمية البحث وأهدافه

تهدف هذه الدراسة الراجعة إلى تأكيد دور وأهمية أملاح البلاتين في معالجة المريضات المصابات في سرطان الثدي النقائلي الثلاثي السلبي كخط علاجي أول أو ما بعد وتقييم معدل الاستجابة وزمن البقاء بدون نكس.

1. موضوع الدراسة

دراسة راجعة للمريضات المراجعات لمركز المعالجة الكيميائية والشعاعية في مستشفى تشرين الجامعي بين شباط 2010 و كانون الثاني 2016 واللواتي لديهن سرطان ثدي نقائلي مع مستقبلات هرمونية سلبية (-ER,-PR) و HER2- على الورم البدئي في حالة عدم القدرة على إجراء خزعة من الآفات النقائلية أو على مستوى الآفات النقائلية في حالة إجراء الخزعة من النقائل والمعالجات بأملاح البلاتين.

2. تقييم المعالجة والمتابعة

- i. فحص سريري مع تحاليل مخبرية قبل كل جرعة مع التركيز على المعايير السريرية للإستجابة.
ii. معايرة الواسمات الورمية قبل بدء المعالجة ثم كل ثلاثة جرعات حتى تقاوم الإصابة أو إيقاف المعالجة بسبب السمية.
iii. إجراء تصوير طبقي محوري قبل بدء المعالجة ثم كل ثلاثة جرعات حتى تقاوم الإصابة أو إيقاف المعالجة بسبب السمية.

3. معايير الإستجابة

- i. استجابة تامة (CR): تعرف بغياب تام للنقائل مع واسمات ورمية طبيعية.
ii. استجابة جزئية (PR): تعرف بنقص حجم النقائل مع انخفاض في مستوى الواسمات الورمية أكثر من 25%.
iii. استقرار بحجم الإصابة (SD): تعرف بنقص حجم النقائل وانخفاض الواسمات الورمية أقل من 25% أو بزيادة حجم النقائل وارتفاع الواسمات الورمية أقل من 25%.
iv. عدم الاستجابة (PD): زيادة حجم النقائل أو ارتفاع الواسمات الورمية أكثر من 25%.

النتائج والمناقشة:

شملت الدراسة 68 مريضة من المراجعات لمركز المعالجة الكيميائية والشعاعية في مستشفى تشرين الجامعي خلال فترة الدراسة يوضح الجدول رقم(1) الخصائص السريرية للمريضات ،حيث بلغ متوسط عمر المريضات 51,9 سنة (29 - 76) ، 79% من المريضات لديهن سرطان ثدي بدئي عالي الخطورة درجة III ، 55,8% لديهن حجم ورم T3,T4 ، بينما 82,3% لديهن نقائل للعقد اللمفية.

جدول (1): الخصائص السريرية للمريضات المشمولات بالدراسة

متوسط العمر (السنة)	51,9 (29 - 76)
درجة III	54 مريضة (79%)
Pt3,Pt4	38 مريضة (55,8%)

عقد لمفية ايجابية	56 مريضة (82,3%)
نقائل حشوية	47 مريضة (69%)
نقائل لا حشوية	21 مريضة (31%)
سوابق معالجة كيميائية بالانتراسكلين	12 مريضة (17,6%)
سوابق معالجة كيميائية بالتاكسين	52 مريضة (76,4%)
سوابق معالجة كيميائية بالانتراسكلين والتاكسين	56 مريضة (82,3%)
متوسط عدد الجرعات	5,97 (3-12)

16 مريضة لديهن سرطان نقائلي منذ البداية وبنسبة (23,5%) بينما طورت 52 مريضة (76,5%) نقائل لاحقا بعد علاج موضعي لسرطان الثدي . 47 مريضة (69%) لديهن نقائل حشوية (كبدية، دماغية ورئوية) و21 مريضة (31%) لديهن نقائل لاحشوية (عظمية، جلدية وعقدية لمفية).
يوضح الجدول رقم (2) أهم المشاركات الدوائية.

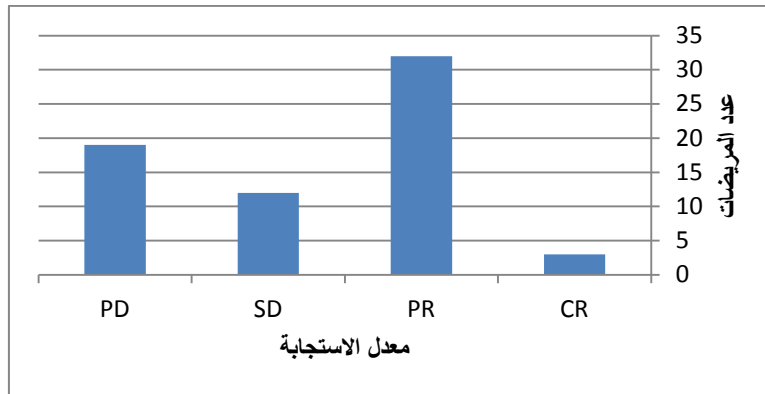
جدول (2):

البروتوكول العلاجي	عدد المريضات (النسبة المئوية)
سيسبلاتين + نافيلين	8 (11,8%)
سيسبلاتين + جيمسيتابين	17 (25%)
سيسبلاتين + اندوكسان	12 (17,6%)
سيسبلاتين + دوسيتاكسيل	6 (8,8%)
كاربوبلاتين + باكليتاكسيل	2 (2,9%)
كاربوبلاتين + نافيلين	3 (4,5%)
كاربوبلاتين + جيمسيتابين	4 (5,9%)
كاربوبلاتين + اندوكسان	4 (5,9%)
كاربوبلاتين + دوسيتاكسيل	12 (17,6%)

شكل السيسبلاتين أساس المعالجة عند 43 مريضة وبنسبة (63,2%) مقابل 25 مريضة معالجات بالكاربوبلاتين وبنسبة (36,8%) كما موضح بالجدول السابق.

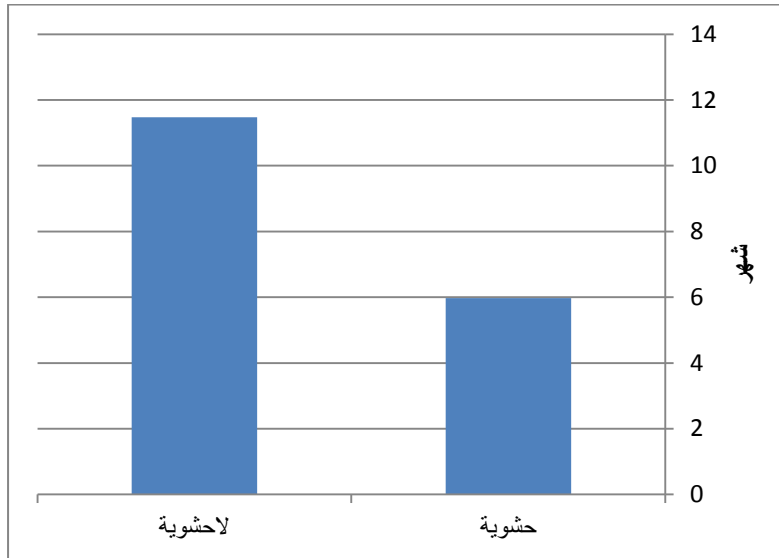
1. معدل الاستجابة

حدث استجابة تامة لدى ثلاثة مريضات، استجابة جزئية لدى 32 مريضة، استقرار بحجم الإصابة لدى 12 مريضة وتفاقم بالإصابة لدى 19 مريضة كما هو موضح بالشكل (1)،.



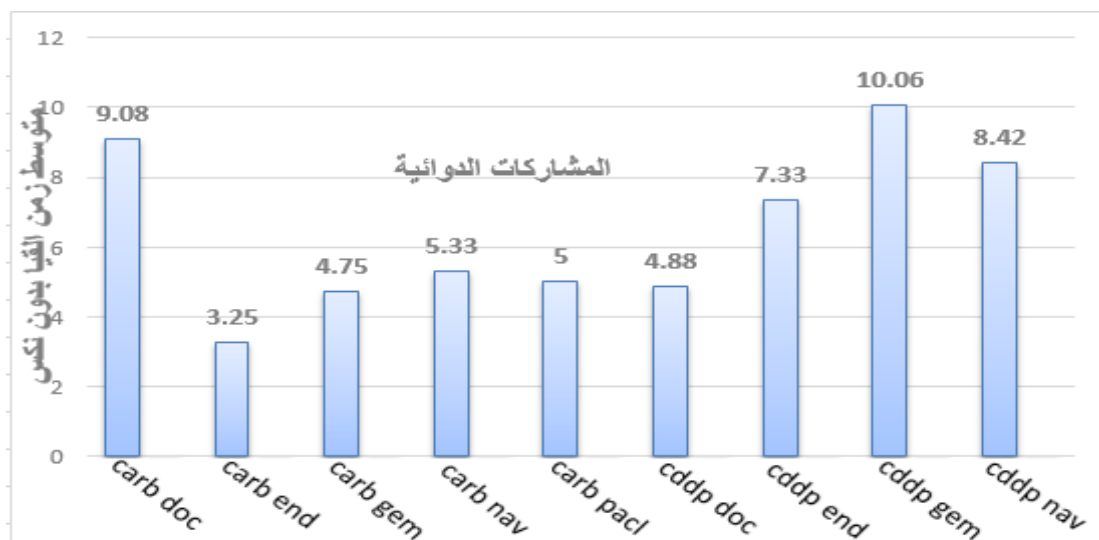
شكل (1): معدل الاستجابة

بلغ متوسط زمن البقيا بدون نكس 7,67 شهر (2-18) وكان أفضل عند المريضات بدون نقائل حشوية مع متوسط 11,47 شهر (9-18) مقابل 5,95 شهر (2-8) في حالة النقائل الحشوية كما هو موضح بالشكل (2).



شكل (2): متوسط زمن البقيا بدون نكس حسب نمط النقائل

أما فيما يخص نوع العلاج فقد كان متوسط زمن البقيا بدون نكس أفضل عند المريضات المعالجات بالسيسبلاتين 8,25 شهر (3-15) مقابل 6,52 شهر (2-18) للمريضات المعالجات بالكاربوبلاتين. كانت أفضل المشاركات الدوائية بين السيسبلاتين والجيمسيتابين مع متوسط زمن البقيا بدون نكس 10,06 شهر (6-15) ثم كاربوبلاتين والدوسيتاكسيل 9,08 شهر (5-18)، سيسبلاتين ونافيلين 8,42 شهر (5-13)، سيسبلاتين مع سيكلوفوسفاميد 7,33 شهر (3-12)، كاربوبلاتين مع نافيلين 5,33 شهر (3-9)، كاربوبلاتين مع باكليتاكسيل 5 أشهر (3-8)، سيسبلاتين مع دوسيتاكسيل 4,83 شهر (4-6)، كاربوبلاتين مع جيمسيتابين 4,75 شهر (3-7) وكاربوبلاتين مع سيكلوفوسفاميد 3,25 شهر (2-4).



الشكل (3): متوسط زمن البقيا بدون نكس حسب البروتوكول المستخدم

2. السمية الدوائية

شملت التأثيرات الجانبية للمعالجة على التنشيط النقوي وخاصة نقص العدلات حيث لوحظ عند 34 مريضة نقص عدلات درجة III,IV بدون ترفع حروري بينما لوحظ نقص العدلات مع الترفع الحروري عند 16 مريضة. عانت 32 مريضة من فقر دم درجة III,IV بينما عانت 18 مريضة من نقص صفيحات درجة III,IV . لوحظ حدوث الغثيان والإقياءات درجة III,IV عند 22 مريضة وخاصة مجموعة المريضات المعالجات بالسيبلائين كما لوحظ ارتفاع بأرقام الكرياتينين عند 16 مريضة معالجة بالسيبلائين مع تراجع معظمها بالمعالجة العرضية (الإمهاة الوريدية) باستثناء تطور قصور كلوي عند 6 مريضات. لوحظ اعتلال أعصاب حسي عند 4 مريضات وخاصة أثناء المشاركة بين السيبلاتين والنافيلين كما هو موضح بالجدول (3)

عدد المريضات (النسبة)	السمية الدوائية
22 (32,3%)	الغثيان والإقياءات (درجة III, IV)
34 (50%)	نقص العدلات بدون ترفع حروري (درجة III, IV)
16 (23,5%)	نقص العدلات مع ترفع حروري (درجة III, IV)
32 (47%)	فقر الدم (درجة III, IV)
18 (26,4%)	نقص الصفيحات (درجة III, IV)
6 (8,8%)	قصور كلوي < درجة 1
4 (5,8%)	اعتلال الأعصاب الحسي

1. المناقشة

لقد أظهرت العديد من الدراسات بأن هذا النمط الخاص من سرطان الثدي مترافق مع إنذار سيء سريريا (إصابة النساء الشابات، تطور موضعي ونقائلي خطير مع زمن بقيا قليلة) ونسجيا (حجم ورم كبير، غالبا درجة III وسيء التمايز)

تعتبر الخيارات العلاجية في هذا النمط النسيجي من سرطان الثدي النقائلي محدودة جدا ولا يوجد نصائح عالمية متفق عليها حتى تاريخه باستثناء العديد من الدراسات التي أوضحت أهمية ودور أملاح البلاتين. انطلقت الفكرة من كون الخلايا الورمية في هذا النمط النسيجي لديها خلل في آلية إصلاح سلسلتي الحمض النووي DNA بسبب شذوذ الطفرة BRCA1 وبالتالي كان من المنطقي استخدام الأدوية التي تؤثر على مستوى سلسلة أو سلسلتي DNA (العوامل المؤكدة وأملاح البلاتين) [12,13].

أظهرت العديد من الدراسات فعالية ضعيفة جدا لأملاح البلاتين كعلاج وحيد في سرطان الثدي النقائلي الثلاثي السلبي. ففي دراسة قارنت الكاربوبلاتين كعلاج وحيد مقارنة بالدوسيتاكسيل في هذا النمط من سرطان الثدي كخط علاجي أول حيث كان متوسط زمن البقاء بدون نكس حوالي 3,1 شهر للكاربوبلاتين مقابل 4,5 شهر للدوسيتاكسيل وارتفع في حال وجود طفرة BRCA1/2 إلى 6,8 شهر للكاربوبلاتين بينما لم يتغير في حالة المعالجة بالدوسيتاكسيل [14].

وفي دراسة أخرى استخدمت السيسبلاتين كعلاج وحيد بجرعة 75 ملغ/م² كل ثلاثة أسابيع، كان معدل الاستجابة حوالي 10,3% ومتوسط زمن البقاء بدون نكس 1,5 شهر. وفي دراسة ثالثة كان معدل الاستجابة عند المعالجة بالسيسبلاتين بجرعة 75 ملغ/م² كل ثلاثة أسابيع أو الكاربوبلاتين AUC6 كل ثلاثة أسابيع حوالي 30,2% ومتوسط زمن البقاء بدون نكس حوالي 3 أشهر [15,16].

في حين أظهرت العديد من المشاركات الدوائية بين أملاح البلاتين وزمر دوائية أخرى فعالية جيدة، فقد أظهرت أحد الدراسات أن معدل الاستجابة أثناء المشاركة بين السيسبلاتين والجمسيتابين كان حوالي 62,5% مع متوسط زمن البقاء بدون نكس حوالي 7,2 شهر [11]، من الملاحظ أن نتائجنا أفضل من نتائج هذه الدراسة.

بينما أدت المشاركة بين السيسبلاتين والدوسيتاكسيل في دراسة أخرى إلى معدل استجابة 63% مع متوسط زمن بقيا بدون نكس 10,9 شهر [17] وهذا أفضل من نتائج دراستنا. في حين كان معدل الاستجابة أثناء المشاركة بين السيسبلاتين والنافيلبين حوالي 34,1% ومتوسط زمن البقاء بدون نكس 6,7 شهر [18]. وقد يعود هذا الاختلاف بالنتائج إلى الحساسية الخلوية للمعالجات الكيميائية حسب المجتمعات .

أظهرت العديد من الدراسات أن المشاركات الدوائية مع السيسبلاتين أكثر فعالية منها في حالة الكاربوبلاتين ففي دراسة نشرت من قبل Isakof sj وزملائه والتي قارنت بين السيسبلاتين والكاربوبلاتين أوضحت أن معدل الاستجابة 59,6% للسيسبلاتين مقابل 35% للكاربوبلاتين ومتوسط زمن البقاء بدون نكس 8 أشهر مقابل 4,3 أشهر. وهذا ما تم إثباته في دراستنا حيث كان متوسط زمن البقاء بدون نكس في حالة المعالجة بالسيسبلاتين 8,25 شهر مقابل 6,52 شهر للكاربوبلاتين [16].

لقد أكدت العديد من الدراسات أهمية هذه الزمرة الدوائية في حالة المريضات المصابات بسرطان الثدي نقائلي ثلاثي سلبي مع وجود ايجابية الطفرة BRCA1/2، ففي دراسة نشرت من قبل Byrski وزملائه عند 12 مريضة مصابة بسرطان الثدي ثلاثي سلبي مع طفرة ايجابية حيث استخدم السيسبلاتين قبل العمل الجراحي ولوحظ استجابة نسيجية تامة عند 10 مريضات ونسبة 83% [19, 20].

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات: تعتبر هذه الدراسة من الدراسات الهامة سريريا حيث أظهرت فعالية جيدة لأملاح البلاتين وخاصة السيسبلاتين عند النساء المصابات بسرطان الثدي النقائلي الثلاثي السلبي مع سمية دوائية مسيطر عليها في معظم الأحيان ويمكن أن تعتبر من الخيارات العلاجية الهامة جدا في هذه المجموعة من المريضات وخاصة المشاركة بين السيسبلاتين والحيمسيتابين أو بين الكاربوبلاتين والدوسيتاكسيل.

تعتبر هذه الدراسة ذات محدودية بسبب اعتماد أغلب الخيارات العلاجية على توفر الدواء بالإضافة لكونها دراسة راجعة وعدم القدرة على إجراء الطفرة BRCA1/2 .

التوصيات: ضرورة العمل على تطوير مركز الأبحاث السرطاني في المستشفى لإجراء الدراسات الجينية و الفحوص والطفرات الوراثية الضرورية لتحديد مجموعة المريضات المستفيدة بشكل أفضل من العلاج بأملاح البلاتين في هذا النمط من سرطان الثدي.

المراجع

- 1- Rebecca L. Siegel; Kimberly D. Miller; Ahmedin Jemal, *Cancer Statistics*, CA CANCER J CLIN 2017; Vol. 67,7–30
- 2- Sotiriou C, Pusztai L. *Gene-expression signatures in breast cancer*. N Engl J Med 2009; Vol 360: 790–800.
- 3- . Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S *et al*. *Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer tha over expresses HER2*. N Engl J Med 2001; Vol 344, 783–792.
- 4- Schneider BP, Winer EP, Foulkes WD *et al*. *Triple-negative breast cancer: risk factors to potential targets*. Clin Cancer Res 2008; Vol 14,8010–8018.
- 5- . Reis-Filho JS, Tutt AN. *Triple negative tumours: a critical review*. Histopathology 2008; Vol 52, 108–118.
- 6- . Dent R, Hanna WM, Trudeau M *et al*. *Pattern of metastatic spread in triple negative breast cancer*. Breast Cancer Res Treat 2009; Vol 115, 423–428.
- 7- Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, *et al*. *Response to neo adjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer*. J Clin Oncol. 2008; Vol 26,1275–1281
- 8- Clark O, Botrel TE, Paladini L, Ferreira MB. *Targeted therapy in triple-negative metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis*. Core Evid. 2014; Vo 19,1–11.
- 9- Santana-Davila R, Perez EA. *Treatment options for patients with triple-negative breast cancer*. J Hematol Oncol. 2010; Vol 3:No 42.
- 10- Jian Zhang *et al*. *chemotherapy of metastatic triple negative breast cancer: experience of using platinum- based chemotherapy Oncotarget*, Vol.6, No 40, 43135-43143.
- 11- Jian Zhang *et al*. *et al*. Cisplatin and gemcitabine as the first line therapy in metastatic triple negative breast cancer. Int.J.Cancer: 136, 204-211.
- 12- Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. *Basal-like breast cancer: a critical review*. J Clin Oncol 2008; Vol 26, 2568–2581.
- 13- Heinemann V, Stemmler HJ, Wohlrab A *et al*. *High efficacy of gemcitabine and cisplatin in patients with predominantly anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer*. Cancer Chemother Pharmacol 2006; 57: 640–646.

- 14- Tutt A, Ellis P, Kilburn L, *et al.* *The TNT trial: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer (CRUK/07/012).*
- 15- Baselga J, Gomez P, Greil R, *et al.* *Randomized phase II study of the anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab with cisplatin versus cisplatin alone in patients with metastatic triple-negative breast cancer.* J Clin Oncol 2013;Vol 31,2586–92
- 16- Isakoff SJ, Goss PE, Mayer EL, *et al.* *TBCRC009: A multicenter phase II study of cisplatin or carboplatin for metastatic triple-negative breast cancer and evaluation of p63/p73 as a biomarker of response.* J Clin Oncol 2011;29:1025.
- 17- Fan Y, Xu BH, Yuan P, *et al.* *Docetaxel-cisplatin might be superior to docetaxel-capecitabine in the first-line treatment of metastatic triple negative breast cancer.* Ann Oncol 2013;Vol 24,1219–25
- 18- Meiyong Li *et al.* *Vinorelbine plus Platinum in patients with Metastatic Triple Negative Breast Cancer and Prior Anthracycline and Taxane.* Treatment. Medicine. Vol 94, No 43, Octobre 2015.
- 19- Byrski T, Gronwald J, Huzarski T *et al.* *Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neo adjuvant chemotherapy.* J Clin Oncol 2010;Vol 28, 375–379.
- 20- Byrski T, Huzarski T, Dent R *et al.* *Response to neo adjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients.* Breast Cancer Res Treat 2009;Vol 115,359–363