

1. TÍTULO

Informe SEOM de evaluación de Pembrolizumab combinado con quimioterapia en el tratamiento neoadyuvante, seguido de monoterapia adyuvante, para el cáncer de mama triple negativo (CMTN) localmente avanzado o en estadios iniciales con alto riesgo de recurrencia.

2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.

Pembrolizumab (Keytruda) está aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) combinado con quimioterapia en el tratamiento neoadyuvante, seguido de monoterapia adyuvante, para el cáncer de mama triple negativo (CMTN) localmente avanzado o en estadios iniciales con alto riesgo de recurrencia.

Pembrolizumab se administra durante el tratamiento neoadyuvante mediante perfusión intravenosa de 30 minutos en 8 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 4 dosis de 400 mg cada 6 semanas en combinación con quimioterapia. Tras la cirugía, pembrolizumab se administra en monoterapia en 9 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 5 dosis de 400 mg cada 6 semanas.

A diferencia de la indicación de pembrolizumab para cáncer de mama metastásico triple negativo, el beneficio es independiente de la expresión de PD-L1, no siendo precisa su determinación para la selección de las pacientes candidatas a su administración.

En la escala ESMO-MCBS v.1.1, pembrolizumab en el escenario de tratamiento con intención curativa tiene una puntuación A (mejoría en Supervivencia libre de enfermedad como objetivo principal; HR < 0.65) para el tratamiento del CMTN en estadios tempranos que justificaría su recomendación y la sustitución del actual estándar de tratamiento en estas pacientes (1).

3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME

Febrero 2022

4. INTRODUCCIÓN

Epidemiología e historia natural del CMTN precoz

En España, se estima que en el año 2022 se diagnosticarán 34.750 nuevos casos de cáncer de mama, siendo el cáncer mas frecuente en mujeres y el segundo tumor más diagnosticado a nivel global (2).

El CMTN definido por la falta de expresión de receptores hormonales (RE, RP y ausencia de sobreexpresión y/o amplificación de HER2 representa entre el 15-20% de todos los cánceres de mama (3). Comparado con otros subtipos tumorales, se diagnostica más frecuentemente en edades más jóvenes y en estadios más avanzados. Las recurrencias del CMTN son más frecuentes y tempranas y generalmente se producen a nivel visceral, afectando con mayor frecuencia al pulmón y el sistema nervioso central (SNC) (4). Además, las pacientes con CMTN tienen peor supervivencia específica por cáncer de mama y supervivencia global (SG) a 3 años comparadas con las pacientes con tumores luminales (RH positivo/HER2 negativo) y HER2 positivos. Sin embargo, el riesgo de recaída y muerte desciende a partir de entonces siendo las recaídas tardías menos frecuentes que en los casos de cáncer de mama luminal (3).

Indicaciones de tratamiento sistémico en CMTN precoz

Pese a su peor pronóstico global asociado a una mayor tasa de recidiva, el CMTN muestra mayor quimiosensibilidad que otros subtipos de CM y mayor beneficio absoluto con la administración de quimioterapia en estadios iniciales (5).

Actualmente, la mayoría de las guías recomiendan la administración de quimioterapia para cualquier paciente con CMTN > 0.5 cm así como aquellos con afectación ganglionar independientemente del tamaño tumoral (6).

Aunque la eficacia del tratamiento adyuvante y neoadyuvante es equivalente en términos de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG), el mayor porcentaje de respuestas patológicas completas (RPC) obtenido en CMTN, junto con el mayor porcentaje de cirugías conservadoras, la posibilidad de evaluar la respuesta a la quimioterapia y adaptar el tratamiento postquirúrgico en función de la misma, hace que la estrategia de tratamiento neoadyuvante sea la opción recomendada en la mayoría de las guías de práctica clínica para tumores de más de 2 cm, pudiendo considerarse su administración en tumores ≥ 1 cm (7,8).

Valor de la RPC al tratamiento neoadyuvante

La RPC definida habitualmente como la ausencia de tumor infiltrante en mama y ganglios axilares (ypT0/Tis ypN0) se considera como un marcador subrogado de SLE y SG en CMTN.

Tanto la FDA como la EMA aceptan el uso de RPC en los ensayos clínicos aleatorizados de tratamientos neoadyuvantes en cáncer de mama precoz como criterio de valoración sustitutivo del resultado clínico a largo plazo de las pacientes en el proceso de aprobación acelerada de nuevos fármacos. Las pruebas que apoyan la decisión de las agencias reguladoras se derivan principalmente de un metanálisis promovido por la FDA de los datos de pacientes individuales, procedentes de un total de 12 ensayos clínicos (9). Este análisis mostró de forma sólida la existencia de una correlación entre la RPC y la supervivencia libre de enfermedad y la SG a nivel de paciente. Sin embargo, el citado

metanálisis no pudo concluir una asociación estadísticamente significativa a nivel de ensayo fundamentalmente debido a la heterogeneidad de los ensayos clínicos incluidos.

Regímenes de tratamiento adyuvante y neoadyuvante

Esquemas basados en antraciclinas y taxanos

Actualmente tanto las guías europeas como americanas recomiendan la administración de quimioterapia basada en antraciclinas y taxanos para el CMTN en el entorno adyuvante y neoadyuvante. Esta recomendación se basa en los resultados del metaanálisis del Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) que incluyó estudios en los cuales las pacientes no eran seleccionadas según el fenotipo tumoral y en los cuales el tratamiento se administraba en el entorno adyuvante (10). A pesar de estas limitaciones se pudo concluir como la adición de taxanos a regímenes basados en antraciclinas se asociaba a una reducción del riesgo de recaída, reducción de mortalidad por cáncer de mama, y reducción de la mortalidad global independientemente del status de los receptores hormonales.

Sobre la base del tratamiento basado en antraciclinas y taxanos se han realizado estudios que pretenden conocer cuál es el taxano de elección, el papel de las dosis densas de tratamiento y la posibilidad de omitir el uso de antraciclinas en el tratamiento (neo)adyuvante del CMTN:

a) Selección del taxano en combinación con antraciclinas

La frecuencia de administración es relevante para los diferentes taxanos. En el estudio ECOG 1199 se demostró que paclitaxel semanal (80 mg/m²) durante 12 semanas es más eficaz que administrado cada 3 semanas (175 mg/m²) durante 4 ciclos. Por el contrario, docetaxel es más eficaz administrado cada 3 semanas a dosis de 100 mg/m² que semanal a dosis de 35 mg/m². La comparación de paclitaxel semanal y docetaxel cada 3 semanas no mostró diferencias en SLE ni SG (11).

b) Papel de las dosis densas vs dosis convencionales

Se considera dosis densas la administración de tratamiento con mayor frecuencia que los regímenes clásicos de administración trisemanal.

Los resultados del metaanálisis que incluyó 37.000 pacientes procedentes de 26 ensayos clínicos demostraron que la administración de dosis densas se asociaba a reducción del riesgo de recaída, reducción de la mortalidad por cáncer de mama y reducción de mortalidad por cualquier causa (12).

No existe comparación directa de los dos esquemas de dosis densas más comúnmente utilizados (AC cada 2 semanas x 4 ciclos seguido de paclitaxel cada 2 semanas x 4 ciclos vs AC cada 2 semanas x 4 ciclos seguido de paclitaxel semanal x 12 semanas) por lo que cualquiera de estas dos alternativas se puede considerar adecuadas.

c) Regímenes de tratamiento adyuvante sin antraciclinas

Debido a la toxicidad aguda y tardía (cardiotoxicidad, riesgo de segundas neoplasias hematológicas) relacionada con las antraciclinas se han desarrollado esquemas de tratamiento basados en taxanos que obvian la administración de las antraciclinas.

En el análisis conjunto de los ensayos ABC (USOR 06-090, NSABP B-46/USOR07132 y NSABP B-49) se compararon 6 ciclos de Docetaxel + Ciclofosfamida (TC) con diferentes regímenes basados en AC y taxanos (TaxAC) en pacientes con cáncer de mama HER2 negativo. Los esquemas TaxAC ofrecieron una mejoría significativa en SLE comparado con TC siendo esta mejoría más evidente en las pacientes con CMTN y en aquellas con

afectación ganglionar (13). Sin embargo, los hallazgos de los estudios ABC contrastan con

los observados en el estudio fase III WSG Plan B. Un total de 2449 pacientes con cáncer de mama precoz de alto riesgo fueron randomizadas a recibir TC x 6 o EC x 4 seguido de docetaxel x 4 ciclos sin observarse diferencias a 5 años en SLE ni en SG (14).

Esquemas con derivados del platino

a) Esquemas basados en platino, antraciclinas y taxanos

En las pacientes con CMTN tratadas con quimioterapia neoadyuvante, la adición de platino al tratamiento standard con quimioterapia basada en paclitaxel y AC (adriamicina y ciclofosfamida) o EC (epirubicina y ciclofosfamida) ha demostrado consistentemente aumentar el porcentaje de RPC hasta en un 20%. A pesar de que ninguno de los estudios que incorporaban carboplatino en neoadyuvancia estaba potenciado para demostrar un impacto en la supervivencia, dos de ellos han mostrado una mejoría en SLE con la adición de carboplatino(15,16). Para aclarar el impacto en supervivencia de la incorporación de los derivados del platino sobre regímenes basados en antraciclinas y taxanos, recientemente, se ha publicado un metaanálisis que evalúa el efecto en SLE (6 ensayos, n=1681 pacientes) y en SG (5 ensayos, n=1557 pacientes). Comparado con los regímenes sin platino, la quimioterapia basada en platino se asoció con una mejoría significativa en SLE (HR 0.70; 95% CI 0.56-0.89) y con una reducción no significativa en el riesgo de muerte (HR 0.82; 95% CI 0.64-1.04) (17). En base a estos resultados, la adición de derivados del platino a un régimen basado en antraciclinas y taxanos debería considerarse el esquema de elección en pacientes con CMTN tratados con quimioterapia neoadyuvante.

b) Esquemas basados en platinos y taxanos

Dada la actividad demostrada con los derivados del platino en el tratamiento neoadyuvante del CMTN se han desarrollado esquemas de tratamiento basados en platinos y taxanos omitiendo la administración de antraciclinas.

En el ensayo clínico WSG-ADAPT, la combinación de nab-paclitaxel y caboplatino mostró un mayor porcentaje de RPC que nab-paclitaxel y gemcitabina (46% vs 29%; p=0.002) (18).

En el análisis de dos cohortes (norteamericana y española) que incluyó 190 pacientes con CMTN estadios I-III tratadas con docetaxel y carboplatino neoadyuvante el porcentaje de RPC fue del 55% comparable al alcanzado con esquemas que incluyen antraciclinas. Estos resultados llevaron al desarrollo del estudio NeoSTOP en el cual 100 pacientes fueron randomizadas a recibir tratamiento con carboplatino + paclitaxel seguido de AC o docetaxel + carboplatino sin que se observaran diferencias en el porcentaje de RPC (54% en ambos brazos de tratamiento) (19).

Tratamiento con capecitabina en pacientes con enfermedad residual tras neoadyuvancia

El elevado riesgo de recaída de las pacientes con enfermedad residual tras quimioterapia neoadyuvante las convierte en candidatas a administración de tratamientos adyuvantes tras la cirugía. Siguiendo esta estrategia, en el estudio CREATE-X se administró capecitabina durante 8 ciclos tras la cirugía en pacientes con enfermedad residual postneoadyuvancia demostrándose una mejoría en términos de supervivencia en la población general y de manera más llamativa en las pacientes con CMTN (69.8% vs 56.1%; HR 0.58 y 78.8% vs 70.3%; HR 0.52 en SLE y SG respectivamente) (20). Estos resultados confirman la administración de capecitabina adyuvante como la quimioterapia de elección en pacientes con enfermedad residual postneoadyuvancia.

Tratamiento con olaparib en pacientes con mutación germinal de BRCA y alto riesgo de recaída

El estudio OLYMPIA incluyó 1836 pacientes con cáncer de mama con mutación de BRCA y criterios de alto riesgo de recaída a recibir un año de olaparib o placebo tras haber completado el tratamiento standard (neo)adyuvante. Las pacientes con CMTN debían presentar afectación ganglionar o un tamaño de ≥ 2 cm en caso de haber recibido cirugía de inicio o presentar enfermedad residual en la mama o axila en caso de haber recibido tratamiento neoadyuvante previo. Del total de pacientes incluidas, 1509 (82.1%) eran CMTN. Tras una mediana de seguimiento de 3 años, la supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI) fue del 85.9% para las pacientes tratadas con olaparib y del 77.1% para las pacientes tratadas con placebo (HR 0.58; 95% CI 0.41-0.82; $p < 0.001$) (21). Recientemente, con un seguimiento más prolongado se ha demostrado una mejoría en supervivencia global a los 4 años a favor del brazo de olaparib (89.8) frente a placebo 86.4% (HR 0.68; CI 95% 0.47-0.97; $p = 0.009$) (22).

Incorporación de inmunoterapia en CMTN precoz

El ensayo clínico NeoTRIPaPDL1 randomizó a 280 pacientes con CMTN a recibir quimioterapia neoadyuvante con carboplatino y nab-paclitaxel durante 8 ciclos en combinación con placebo o atezolizumab. Tras la cirugía las pacientes recibieron quimioterapia basada en antraciclinas. Aún no se dispone de los datos de SLE (objetivo principal del estudio) pero el análisis del porcentaje de RPC no mostró una mejoría asociada al tratamiento con atezolizumab frente a placebo (43.5% vs 40.8%; $p = 0.06$). La expresión de PD-L1 predijo una mayor tasa de RPC en ambos brazos de tratamiento (23).

El estudio IMpassion 031 incluyó un total de 333 pacientes con CMTN estadio II y III que fueron aleatorizadas a recibir quimioterapia neoadyuvante con nab-paclitaxel semanal seguido de AC a dosis densas durante 4 ciclos en combinación con atezolizumab o placebo. Tras la cirugía se desveló el ciego y sólo las pacientes asignadas a atezolizumab completaron 11 ciclos adicionales de tratamiento adyuvante. El porcentaje de RPC en las pacientes tratadas con atezolizumab + quimioterapia fue del 57.6% frente al 41.1% en las pacientes tratadas con placebo + quimioterapia ($\Delta 17\%$ [95% CI 6-27], $p = 0.0044$) (24).

Durvalumab ha sido evaluado en el tratamiento neoadyuvante del CMTN en el estudio GeparNuevo. Un total de 174 pacientes fueron randomizadas a recibir una combinación de durvalumab o placebo con un esquema de quimioterapia basado en nab-paclitaxel semanal secuencial con epirubicina y ciclofosfamida a dosis densas. 117 pacientes fueron incluidas en un periodo “de ventana” durante el cual se administró una dosis de durvalumab o placebo 2 semanas antes del inicio del tratamiento con quimioterapia. En la población global del estudio no se observó una mejoría en el porcentaje de RPC (52% vs 44%; OR 1.45; IC 95% 0.8-2.63; $p = 0.224$). Sin embargo, en el subgrupo de pacientes que recibieron tratamiento durante el periodo ventana se observó un beneficio en el porcentaje de RPC con la incorporación de durvalumab (61% vs 41%; OR 2.22; 95% CI 1.06-4.64; $p = 0.035$) (25). Aunque el estudio no estaba potenciado para demostrar un beneficio en supervivencia y de la escasa mejoría en el porcentaje de RPC, se observó un beneficio en SLE a 3 años a favor del brazo de durvalumab (91.4% vs 79.5%; HR 0.37, $p = 0.0559$) (26).

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (tipo inmunoglobulina IgG4 kappa), que se une al PD-1 y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de las células T implicado en el control de la respuesta inmune, así potencia las respuestas de las células T, mediante el bloqueo de PD-1 (unido a PD-L1 y PD-L2) que se expresan en las células presentadoras

de antígenos, en células tumorales y otras células en el microambiente. Actualmente pembrolizumab está aprobado por las principales agencias reguladoras e incluido en las guías de práctica clínica para pacientes con CMTN localmente recurrente irresecable o metastásico cuyos tumores expresen PD-L1 con un CPS ≥ 10 (evaluado utilizando el test validado PD-L1 IHC 22C3 pharmDx), que no hayan recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica. La eficacia de pembrolizumab en cáncer precoz triple negativo se evaluó en el ensayo KEYNOTE-522 (KN-522, NCT03036488).

5. EFICACIA

Diseño del estudio:

El KN-522, es un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo. Los criterios principales de inclusión comprendían: diagnóstico de CMTN (confirmado de manera centralizada), estadios II y III (T1c N1-2 o T2-4 N0-2, situación funcional según escala EGOG 0-1 y una función cardíaca correcta. Los criterios de exclusión incluían enfermedades autoinmunes (activas y tratadas sistémicamente en los 2 años previos), diagnóstico de inmunodeficiencia, el uso de terapias inmunosupresoras en la semana previa, pacientes con VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), historia de neumonitis no infecciosa para la cual se hubiera recibido corticoides, neumonitis, tuberculosis, hepatitis B y C activas o cualquier infección para cual el paciente estuviera recibiendo terapia sistémica así como cualquier enfermedad cardiovascular clínicamente relevante. Los pacientes fueron estratificados en función de la presencia o no de afectación ganglionar, el tamaño del tumor (T1-T2 vs T3-T4), y la frecuencia de administración de carboplatino (semanal vs cada 3 semanas). Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 a los siguientes brazos de tratamiento:

- Un brazo experimental (**pembrolizumab**) consistente en:
 - a) Una primera fase neoadyuvante con 4 ciclos (12 semanas) de **pembrolizumab** (200 mg) cada 3 semanas, más **paclitaxel** (80 mg/m² semanal); y **carboplatino** (AUC 5 cada 3 semanas, o bien AUC 1.5 semanal).
 - b) Seguida una segunda fase neoadyuvante de 4 ciclos (12 semanas) de **pembrolizumab** (200 mg) más **doxorrubicina** (60 mg/m²) o **epirubicina** (90 mg/m²), más **ciclofosfamida** (600 mg/m²) cada 3 semanas.
 - c) Una tercera fase adyuvante tras la cirugía consistente en 9 ciclos (27 semanas) de pembrolizumab en monoterapia (200 mg).
- Un brazo control (**placebo**) consistente en:
 - a) La primera fase neoadyuvante con 4 ciclos de **placebo** cada 3 semanas más **paclitaxel** y **carboplatino** (a la misma dosis que el brazo experimental).
 - b) La segunda fase neoadyuvante de 4 ciclos de placebo más **doxorrubicina/epirubicina** más **ciclofosfamida** (a la misma dosis que el brazo experimental).
 - c) Una tercera fase adyuvante tras la cirugía en la que se administró 9 ciclos de placebo.

La cirugía se realizó entre 3-6 semanas tras el último ciclo de la fase neoadyuvante, y la fase adyuvante empezó entre 30-60 días tras la cirugía.

Objetivos del estudio:

Los objetivos principales del estudio fueron:

- a) El porcentaje de respuesta completa patológica (RPC), definida como la ausencia en carcinoma infiltrante en la mama y en axila (ypT0/Tis ypN0).
- b) Supervivencia libre de eventos (SLE), evaluada por el investigador y definida como el tiempo desde la aleatorización hasta el primer evento (considerándose como evento la progresión de la enfermedad, la recurrencia local o distancia la aparición de un segundo tumor primario o la muerte debida a cualquier causa; lo que suceda primero).

Como variables secundarias se incluyeron: la supervivencia global (SG); el porcentaje de RPC atendiendo a las definiciones alternativas (ypT0 ypN0, ausencia de tumor infiltrante e in situ en la mama y axila, así como ypT0/Tis ausencia de tumor infiltrante en mama); el porcentaje de RPC, la SLE y SG en los pacientes con tumores PD-L1 positivos (CPS ≥ 1). Adicionalmente se incluyeron como objetivos secundarios el perfil de seguridad, tolerabilidad y la evaluación de la calidad de vida a lo largo de las fases tanto neo- como adyuvante, mediante los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-BR23.

El estudio se consideraría positivo, en el caso de cumplir cualquiera de sus objetivos principales (superioridad del brazo de pembrolizumab en RPC o SLE) en cualquiera de los análisis intermedios (AIs) planificados (se consideraron 2 AIs para RPC y 7 para SLE) o bien en el análisis final.

Resultados

Se presentan en el presente informe los resultados del primer y segundo análisis intermedio, con fechas 24 de septiembre de 2018 y 24 de abril de 2019 respectivamente; y el cuarto para SLE a fecha de cierre 15 de junio de 2021, según fueron presentados por Schmid et al 2020 (27), Schmid et al en ESMO 2021 (28), Schmid et al en SABC 2019 (29), Schmid et al en SABC 2021(30), Schmid et al 2022 (31) y Puzsai et al en ASCO 2022 (32).

Características de la población analizada:

Un total de 1174 pacientes de 181 centros en 21 países fueron asignados aleatoriamente a las ramas de pembrolizumab-quimioterapia (784 pacientes) o placebo-quimioterapia (390 pacientes). Las características demográficas como las propias de la enfermedad estuvieron bien balanceadas en las dos ramas (**Figura 1**) (27).

Characteristic	Pembrolizumab- Chemotherapy (N = 784)	Placebo- Chemotherapy (N = 390)
Age		
Median (range) — yr	49 (22–80)	48 (24–79)
<65 yr — no. (%)	701 (89.4)	342 (87.7)
Menopausal status — no. (%)		
Premenopausal	438 (55.9)	221 (56.7)
Postmenopausal	345 (44.0)	169 (43.3)
PD-L1 status — no. (%) [†]		
Positive	656 (83.7)	317 (81.3)
Negative	127 (16.2)	69 (17.7)
ECOG performance-status score — no. (%) [‡]		
0	678 (86.5)	341 (87.4)
1	106 (13.5)	49 (12.6)
Lactate dehydrogenase level — no. (%)		
≤ULN	631 (80.5)	309 (79.2)
>ULN	149 (19.0)	80 (20.5)
Administration of carboplatin — no. (%)		
Every 3 wk	335 (42.7)	167 (42.8)
Weekly	449 (57.3)	223 (57.2)
Primary tumor classification — no. (%)		
T1 to T2	580 (74.0)	290 (74.4)
T3 to T4	204 (26.0)	100 (25.6)
Nodal involvement — no. (%)		
Positive	405 (51.7)	200 (51.3)
Negative	379 (48.3)	190 (48.7)
Overall disease stage — no. (%)		
Stage II	590 (75.3)	291 (74.6)
Stage III	194 (24.7)	98 (25.1)
HER2 status score — no. (%) [§]		
0–1	595 (75.9)	286 (73.3)
2+	188 (24.0)	104 (26.7)

Figura 1. Características de la población al inicio del ensayo (27)

En la población de primer análisis intermedio (AI1) se incluyeron los primeros 602 participantes del estudio aleatorizados y asignados a un tratamiento. El cierre de datos del AI1 fue preespecificado cuando más de 500 pacientes hubieran completado la cirugía, aproximadamente 6 meses después de recibir el tratamiento (25). En el momento del segundo análisis intermedio (AI2, final para RPC y con seguimiento medio de 15.5 meses), 1138 pacientes habían recibido tratamiento quirúrgico (27). En el momento del cuarto análisis intermedio (AI4), 1149 pacientes había recibido cirugía y la mediana de duración de seguimiento fue 39.1 meses (30,31) (**Figura 2**).

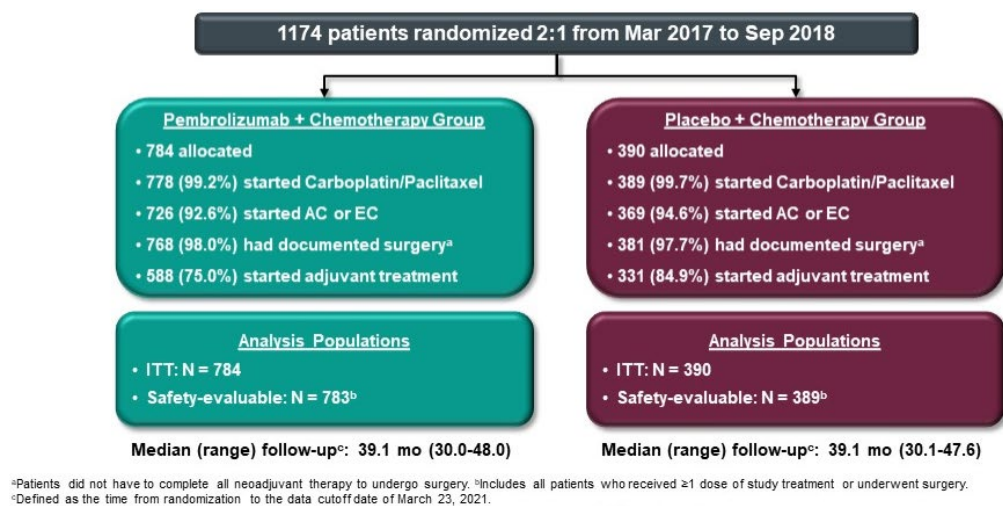


Figura 2. Disposición de tratamientos y análisis en ambas poblaciones según los datos del AI4 (30)

Resultados de eficacia:

1.- Objetivo principal: Respuesta patológica completa (RPC, ypT0/Tis ypN0)

El impacto de la combinación de pembrolizumab con quimioterapia como terapia neoadyuvante en la respuesta patológica al tratamiento, fue evaluada formalmente en dos análisis intermedios (AI1 e AI2). El criterio estadístico de superioridad preestablecido para dicha variable ($p \leq 0.003$) fue cumplido ya en el IA1 observándose un porcentaje de RPC de 64.8% en las pacientes tratadas con pembrolizumab + quimioterapia frente al 51.2% en las pacientes tratadas con placebo + quimioterapia ($p=0.00055$) (**Figura 3**) y continuó siendo estadísticamente significativo en el AI2 (27,29). La superioridad del tratamiento con pembrolizumab + quimioterapia en RPC no fue testada oficialmente en el AI4, en cualquier caso, los análisis descriptivos de esta variable en el AI4 fueron consistentes con los datos de los análisis intermedios anteriores.

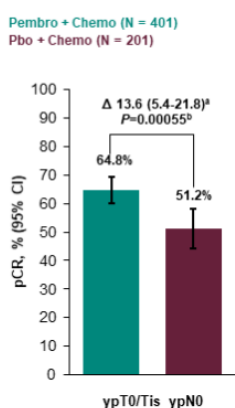


Figura 3. Resultados de RPC en IA1 (28,29)

El beneficio de la administración de pembrolizumab en el porcentaje de RPC fue observado en todos los subtipos analizados, incluyendo los distintos niveles de PD-L1, en los diferentes análisis (29) (**Figura 4**).

	MK+chemo #pCR/N	Pbo+chemo #pCR/N	Total #pCR/N	pCR Rate Diff (%)	95% CI	pCR Rate Diff (95% CI)
Overall	494/784	217/390	711/1174	7.5	(1.6,13.4)	
Nodal status						
Positive	255/408	99/196	354/604	12.0	(3.6,20.4)	
Negative	239/376	118/194	357/570	2.7	(-5.6,11.2)	
Tumor size						
T1/T2	393/581	175/290	568/871	7.3	(0.6,14.1)	
T3/T4	101/203	42/100	143/303	7.8	(-4.2,19.3)	
Choice of Carboplatin						
Q3W	214/334	100/167	314/501	4.2	(-4.7,13.3)	
Weekly	280/444	117/220	397/664	9.9	(1.9,17.8)	
PD-L1 CPS 1 Cutoff						
PD-L1 CPS ≥ 1	436/656	187/317	623/973	7.8	(1.4,14.2)	
PD-L1 CPS < 1	58/128	27/69	85/197	7.1	(-7.8,21.1)	
PD-L1 CPS 10 Cutoff						
PD-L1 CPS ≥ 10	298/393	119/177	417/570	8.7	(0.8,16.9)	
PD-L1 CPS < 10	196/391	95/209	291/600	4.3	(-4.1,12.6)	
PD-L1 CPS 20 Cutoff						
PD-L1 CPS ≥ 20	197/247	89/121	286/368	6.8	(-2.2,16.5)	
PD-L1 CPS < 20	297/537	125/265	422/802	8.2	(0.9,15.5)	
Overall Stage						
Stage II	385/590	173/291	558/881	5.8	(-1.0,12.7)	
Stage III	109/194	43/98	152/292	12.3	(0.2,24.1)	

Figura 4. Análisis de subgrupos para RPC en AI4 (30,31)

2.- Objetivo principal: Supervivencia libre de eventos (SLE)

En el momento del análisis intermedio 4 (IA4), 123 pacientes (15.7%) en el brazo activo y 93 pacientes (23.8%) en el grupo control habían sufrido algún evento o habían fallecido (HR= 0.63; 95% CI 0.48- 0.82; p= 0.0003093) alcanzándose la significación estadística para esta variable. De este modo, la SLE estimada a los 36 meses fue de 84.5% (95% CI= 81,7-86,9) para el brazo de pembrolizumab+quimioterapia y 76,8% (95% CI 72.2-80.7) para el brazo control con placebo+quimioterapia. El evento más común en este análisis fue la recaída a distancia (7,7% en el grupo de pembrolizumab vs 13,1% en el grupo placebo; HR 0.61, 95% CI 0.46 - 0.82) (30,31) (**Figura 5**).

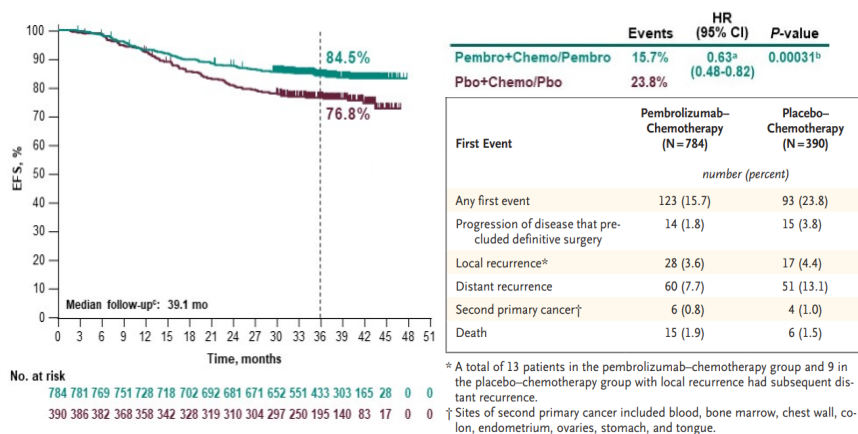


Figura 5. Análisis de Supervivencia libre de eventos en IA4 (30,31)

Al igual que se observó en el análisis de subgrupos de RPC el beneficio del tratamiento con pembrolizumab en SLE fue generalmente consistente en todos los subgrupos predefinidos, incluyendo los grupos en función de la expresión de PD-L1 (31) (**Figura 6**).

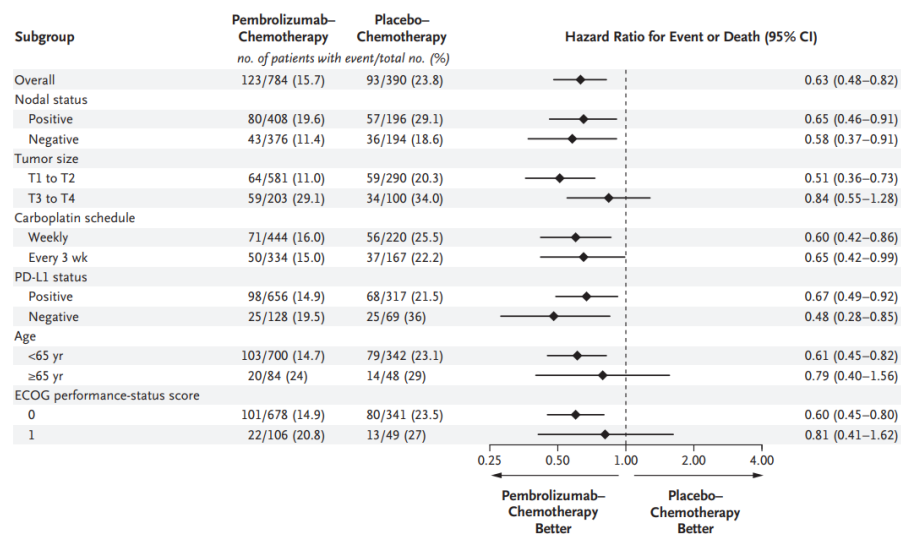


Figura 6. Análisis de subgrupos para la SLE en IA4 (31).

3.- Objetivos secundarios: SG y RPC atendiendo a definiciones alternativas:

Dentro de las variables secundarias preespecificadas por protocolo se incluyó la supervivencia global (SG). Teniendo en cuenta el beneficio en SLE en el AI4, se procedió a evaluar formalmente la SG. A fecha del AI4 (el último disponible hasta la fecha), los datos de supervivencia global se consideraron aún inmaduros. Un total de 80 pacientes (10.2%) en el brazo activo y 55 (14.1%) en el grupo control habían muerto a fecha de corte del AI4 (HR 0.72; 95% CI 0.51-1.02) (31). La SG estimada a los 36 meses fue de 89.7% (95% CI 87,3 – 91,7) en el caso del brazo activo con pembrolizumab y 86,9% (95% CI 83 – 89.9) en brazo control (**Figura 7**).

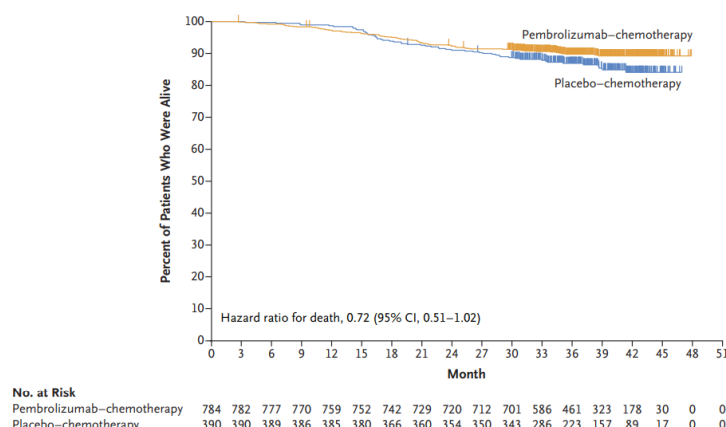


Figura 7. Análisis de Supervivencia global en AI4 (31)

Otra de las variables secundarias a evaluar era la ratio de RPC atendiendo a dos definiciones alternativas (ypT0 ypN0, y ypT0/Tis). El beneficio del tratamiento con pembrolizumab fue evidente y consistente en todas las definiciones alternativas de RPC y a lo largo de los distintos IAs del estudio (**Tabla 1**).

Variable	Pembrolizumab (n=784)	Placebo (n=390)	Diferencia de tratamiento estimada, puntos porcentuales (IC 95%) ^a
Estadio patológico ypT0/Tis ypN0			
AI1, % (IC 95%)	64,8% (59,9-69,5)	51,2% (44,1-58,3)	13,6% (5,4-21,8)
AI2, % (IC 95%) *	64,0% (60,2-67,6)	54,7% (49,1-60,1)	9,2% (2,8-15,6)
AI4, % (IC 95%)	63,0 (59,5-66,4)	55,6 (50,6-60,6)	7,5 (1,6-13,4)
Estadio patológico ypT0 ypN0			
AI1, % (IC 95%)	59,9% (54,9-64,7)	45,3% (38,3-52,4)	14,5% (6,2-22,7)
AI2, % (IC 95%)	58,7% (54,9-62,5)	49,5% (44,1-55,1)	9,1% (2,6-15,5)
AI4, % (IC 95%)	57,8 (54,2-61,3)	50,3 (45,2-55,3)	7,6 (1,6-13,6)
Estadio patológico ypT0/Tis			
AI1, % (IC 95%)	68,6% (63,8-73,1)	53,7% (46,6-60,8)	14,8% (6,8-23,0)
AI2, % (IC 95%)	66,8% (63,1-70,4)	57,4% (51,8-62,7)	9,3% (3,1-15,7)
AI4, % (IC 95%)	65,8 (62,4-69,1)	58,5 (53,4-63,4)	7,4 (1,7-13,3)

*Variable principal en el IA final. a.- Basado en el método de Miettinen & Nurminen.

Tabla 1. Tabla resumen de las tasas de RPC según las 3 definiciones manejadas (respecto al estadio patológico) y a lo largo de los 3 IAs evaluados (AI1, AI2 e AI4).

4.- Variable exploratoria: Carga Tumoral Residual

En el protocolo del estudio se incluyó como variable exploratoria preespecificada la carga tumoral residual (RCB, “*Residual Cancer Burden*”). Se observó un incremento de pacientes clasificados como RCB-0, correspondiendo con el incremento reportado en la proporción de pacientes con RCP en el brazo activo del estudio (tratamiento con pembrolizumab). A su vez, disminuyó la proporción de pacientes en el resto de las categorías RCB (I-III), sugiriendo un desplazamiento de los pacientes tratados con pembrolizumab hacia las clases con menor RCB de mejor pronóstico (32).

5.- Variable exploratoria: SLE en función del RPC

El análisis exploratorio pre-especificado de la SLE en función de la respuesta patológica alcanzada mostró que en el grupo de pacientes que alcanzaron RPC, 27 de 494 (5.5%) de los tratados con pembrolizumab + quimioterapia y 16 de los 217 (7.4%) de los tratados con placebo + quimioterapia presentaron un evento o fallecieron (HR 0.73; 95% CI 0.39-1.36). En pacientes que no alcanzaron RPC, 96 de 290 (33.1%) de los tratados con pembrolizumab + quimioterapia y 77 de 1873 (44.5%) de los tratados con placebo + quimioterapia presentaron un evento o fallecieron (HR 0.70; 95% CI 0.52-0.95)(30) (**Figura 8**).

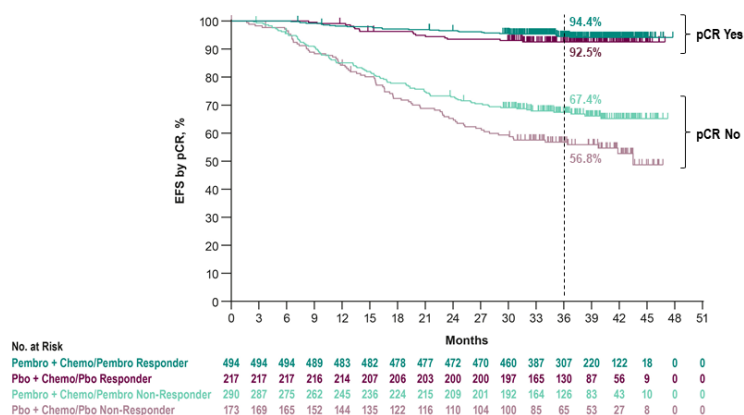


Figura 8. SLE en función de RPC

6. SEGURIDAD

La seguridad se evaluó en la población tratada, incluyendo a todos los pacientes que habían recibido al menos una dosis del tratamiento. El perfil de toxicidad fue similar a lo largo de los 3 AI, y en general, los efectos adversos (EAs) relacionados con el tratamiento más comunes fueron náusea, alopecia y anemia (**Figura 9**)(31).

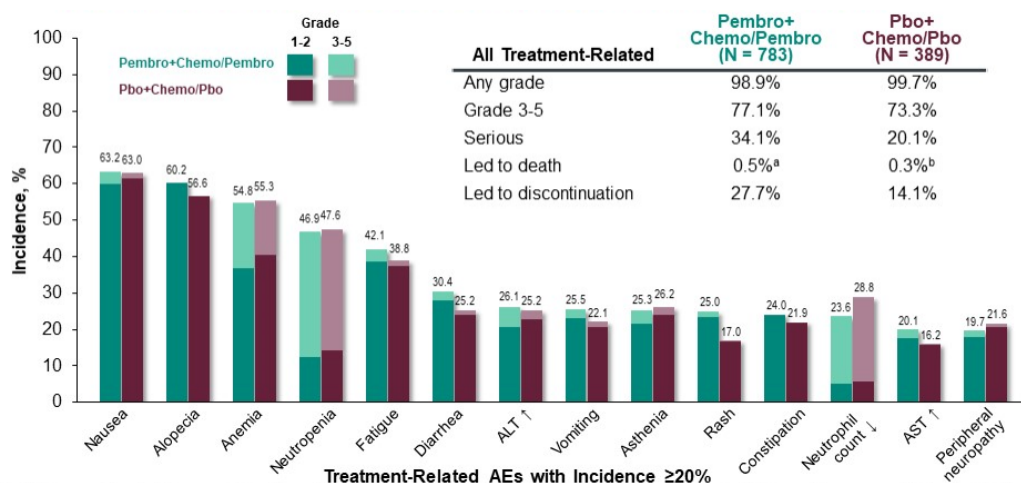
Debido al modo de acción de pembrolizumab, su perfil de toxicidad está caracterizado por la aparición de reacciones autoinmunes. Al analizar específicamente los efectos adversos autoinmunes, se observó un aumento de su frecuencia en el brazo de pembrolizumab (33.5% vs 11.3%), siendo de grado ≥ 3 en el 12.9% de los pacientes tratados con pembrolizumab frente el 1% de los pacientes tratados con placebo (**Figura 9**) (31).

Event	Pembrolizumab–Chemotherapy (N = 783)		Placebo–Chemotherapy (N = 389)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any adverse event	777 (99.2)	645 (82.4)	389 (100)	306 (78.7)
Treatment-related adverse event†	774 (98.9)	604 (77.1)	388 (99.7)	285 (73.3)
Nausea	495 (63.2)	27 (3.4)	245 (63.0)	6 (1.5)
Alopecia	471 (60.2)	0	220 (56.6)	0
Anemia	429 (54.8)	141 (18.0)	215 (55.3)	58 (14.9)
Neutropenia	367 (46.9)	270 (34.5)	185 (47.6)	130 (33.4)
Fatigue	330 (42.1)	28 (3.6)	151 (38.8)	6 (1.5)
Diarrhea	238 (30.4)	20 (2.6)	98 (25.2)	5 (1.3)
Alanine aminotransferase increased	204 (26.1)	43 (5.5)	98 (25.2)	9 (2.3)
Vomiting	200 (25.5)	19 (2.4)	86 (22.1)	6 (1.5)
Asthenia	198 (25.3)	28 (3.6)	102 (26.2)	9 (2.3)
Rash	196 (25.0)	12 (1.5)	66 (17.0)	1 (0.3)
Constipation	188 (24.0)	0	85 (21.9)	0
Neutrophil count decreased	185 (23.6)	146 (18.6)	112 (28.8)	90 (23.1)
Aspartate aminotransferase increased	157 (20.1)	20 (2.6)	63 (16.2)	1 (0.3)
Peripheral neuropathy	154 (19.7)	15 (1.9)	84 (21.6)	4 (1.0)
Immune-mediated adverse event‡	262 (33.5)	101 (12.9)	44 (11.3)	4 (1.0)
Hypothyroidism	118 (15.1)	4 (0.5)	22 (5.7)	0
Severe skin reaction	45 (5.7)	37 (4.7)	4 (1.0)	1 (0.3)
Hyperthyroidism	41 (5.2)	2 (0.3)	7 (1.8)	0
Adrenal insufficiency	20 (2.6)	8 (1.0)	0	0
Pneumonitis	17 (2.2)	7 (0.9)	6 (1.5)	2 (0.5)
Thyroiditis	16 (2.0)	2 (0.3)	5 (1.3)	0
Hypophysitis	15 (1.9)	10 (1.3)	1 (0.3)	0

Figura 9. EAs registrados en la población general de estudio para la terapia combinada de tratamientos neoadyuvante y adyuvante.

Analizando la toxicidad combinada de las fases adyuvante y neoadyuvantes, se detectó un aumento de los efectos adversos graves (SAEs, “*Severe Adverse Events*”) relacionados con el tratamiento en el brazo activo del ensayo. Así, el 34.1% de los pacientes del brazo de pembrolizumab + quimioterapia/pembrolizumab, frente al 20.1% de los del brazo de placebo + quimioterapia/placebo sufrieron SAEs relacionados con el tratamiento (**Figura 10a**). Los EAs cuya incidencia fue al menos 5 puntos porcentuales mayor en el brazo de pembrolizumab que en el control fueron pirexia (28.2% vs 18.5%), hipotiroidismo (15.1% vs 5.7%), diarrea (40.6% vs 34.2%), rash (29.9% vs 23.7%), disminución en el apetito (22.7% vs 16.7%) e hipocalcemia (11.2% vs 6.2%). Así mismo, se detectó un aumento (diferencia ≥5% en el brazo de pembrolizumab+quimioterapia/pembrolizumab vs placebo+quimioterapia/placebo) en la frecuencia de discontinuaciones de alguno de los medicamentos debido a AEs, con unos valores del 27.7% de los pacientes del brazo activo vs el 14.1% de los que recibieron el tratamiento control (**Figura 10a**). En cualquier caso, durante la combinación de las fases de terapia neo- y adyuvante, los EAs grado ≥ 3 asociados al tratamiento tuvieron lugar con una frecuencia similar en ambos brazos del ensayo (77.1% en el brazo de pembrolizumab y 73.3% en el brazo con placebo), sin identificarse AEs de grado 3-5 cuya incidencia fuera mayor de 5 puntos porcentuales entre los dos brazos del estudio (**Figura 10**).

a Efectos adversos relacionados con el tratamiento combinando las fases neo y adyuvante



b Efectos adversos relacionados con el tratamiento en la fase adyuvante

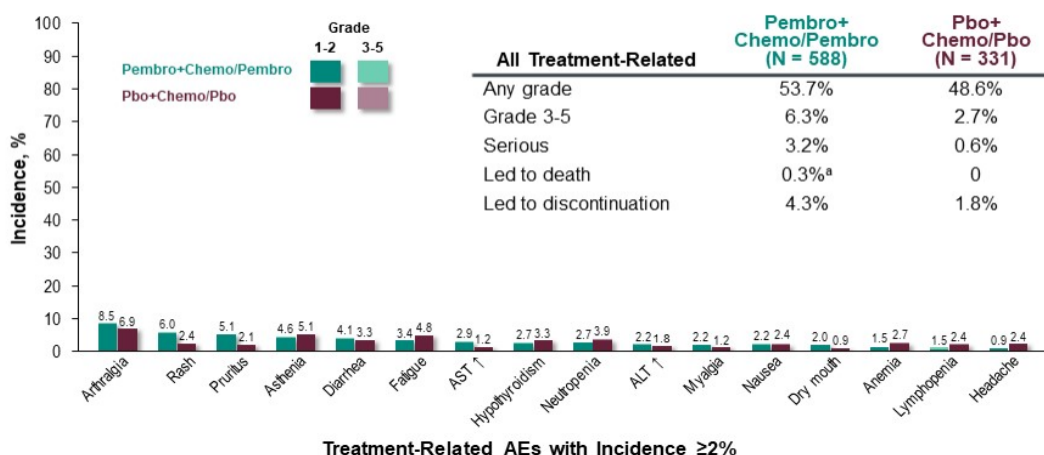


Figura 9. Efectos adversos(30)

AE= Efecto Adverso (*Adverse Event*). **a.-** 1 Paciente murió de sepsis y fallo multiorgánico; 1 paciente de neumonitis; 1 paciente de embolia pulmonar y 1 paciente de encefalitis autoinmune. **b.-** 1 Paciente murió de shock séptico. **c.-** 1 Paciente murió de embolia pulmonar y 1 paciente de encefalitis autoinmune.

La mayoría de los EAs relacionados con el tratamiento mostraron una frecuencia mayor durante la fase de neoadyuvancia comparado con la fase adyuvante (**Figura 10a vs b**). Durante la fase adyuvante, se observaron EAs del mismo tipo y con porcentajes similares en ambos brazos, indicando que el perfil de seguridad general del tratamiento está influenciado por la acción concomitante de la quimioterapia y pembrolizumab.

Los AEs relacionados con el tratamiento que causaron la muerte de los pacientes fueron 4 (0.5%) en el brazo activo, frente a 1 (0.3%) en el brazo control. Las dos muertes asociadas a efectos adversos autoinmunes tuvieron lugar en el brazo de pembrolizumab (0.3%), frente a ningún caso en el brazo control.

Los resultados reportados por los pacientes (PROs, "*Patient Reported Outcomes*"), fueron evaluados como parte de los objetivos secundarios del estudio a través de los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-BR23 a lo largo de las fases neoadyuvante y adyuvante. Tanto para la fase neoadyuvante como adyuvante, ambos cuestionarios fueron cumplimentados por en torno al 90% de las pacientes al comienzo del periodo de estudio y se mantuvieron en un 80% al final de los periodos establecidos para su análisis (21 semanas en el caso de la neoadyuvancia y 24 en el caso de la adyuvancia).

Durante la fase neoadyuvante, todos los participantes reportaron deterioro en su calidad de vida (EORTC QLQ-C30) en una magnitud similar para ambas ramas del estudio. Las puntuaciones específicas relacionadas con la función física mostraron peores resultados en el brazo de pembrolizumab, pero en otras escalas como el funcionamiento emocional, no se detectaron diferencias entre grupos. En ambos brazos de tratamiento, los pacientes reportaron mejoras en la escala de sintomatología preespecificada para mama.

Durante las 24 semanas de seguimiento en la fase adyuvante tampoco se detectaron diferencias entre las dos ramas del estudio, obteniendo todas las pacientes puntuaciones similares en las escalas incluidas en el EORTC QLQ-C30. Así mismo, la mejoría en la sintomatología mamaria fue comparable en los dos grupos, según el EORTC QLQ-BR23.

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

Pembrolizumab está aprobado por la FDA y la agencia europea de medicamentos (EMA) en combinación con quimioterapia en el tratamiento neoadyuvante, seguido de monoterapia adyuvante, para el tratamiento del CMTN precoz o localmente avanzado con de alto riesgo de recurrencia.

En la escala ESMO-MCBS v.1.1, pembrolizumab en el escenario de tratamiento con intención curativa tiene una puntuación A (mejoría en Supervivencia libre de enfermedad como objetivo principal; HR < 0.65) para el tratamiento del CMTN en estadios tempranos que justificaría su recomendación y la sustitución del actual estándar de tratamiento en estas pacientes (1).

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

El desarrollo clínico de pembrolizumab en el tratamiento del cáncer de mama precoz triple negativo se basa en un único ensayo fase III que evaluó la eficacia de pembrolizumab en combinación con quimioterapia durante la fase adyuvante y en monoterapia durante la fase adyuvante.

Los objetivos principales del estudio incluyeron la RPC y la SLE, alcanzándose para ambas los criterios de superioridad preestablecidos por protocolo en el AI1 y AI4, respectivamente. De este modo, pembrolizumab incrementó el porcentaje de RPC (64.8% vs. 51.2%, $p < 0.001$) y la SLE (HR: 0.63; 95% CI: 0.48 – 0.82). Esta mejoría es independiente del status del biomarcador PD-L1 así como de la presencia de afectación ganglionar.

El beneficio clínico se acompañó (especialmente en la fase de neoadyuvancia), con un aumento en la toxicidad, en forma de un incremento en porcentaje de pacientes que sufren efectos adversos graves así como en el porcentaje de discontinuaciones debidas a efectos adversos. En cualquier caso, no se encontraron diferencias importantes en cuanto al porcentaje de pacientes que experimentan efectos adversos a nivel global ni un impacto relevante en la calidad de vida de los pacientes.

Una aproximación crítica a este estudio ha de poner de manifiesto algunas limitaciones:

- a) El comparador del estudio durante la fase neoadyuvante fue el tratamiento con quimioterapia basada en taxanos, antraciclinas y carboplatino, representando una de las opciones estándar recomendadas por las guías para el tratamiento en neoadyuvancia de las pacientes con CMTN. No obstante, la elección de este régimen de quimioterapia neoadyuvante no permite conocer el beneficio de la adición de pembrolizumab a otras combinaciones de fármacos usadas de manera habitual como antraciclinas y taxanos (omitiendo carboplatino) así como taxanos y carboplatino (omitiendo antraciclinas) en pacientes con contraindicaciones para algunos de estos fármacos limitando su aplicación en la práctica clínica en la población de pacientes no candidatos al brazo control del estudio.
- b) El comparador del estudio en pacientes con enfermedad residual postneoadyuvancia (placebo) no representa actualmente el tratamiento estándar recomendado por las guías. Tanto la administración de capecitabina durante 6 ciclos en pacientes con CMTN no seleccionados, como la administración de olaparib durante un año en pacientes con CMTN y mutación germinal de BRCA 1 y 2 han demostrado reducir de manera significativa el riesgo de recurrencia y aumentar la supervivencia global. Aunque la elección de placebo como brazo control en esta población de pacientes puede estar justificada por la falta de datos sobre la actividad de estos fármacos en el momento del diseño del estudio, impide conocer la magnitud beneficio en SLE en pacientes con enfermedad residual frente a las otras opciones mencionadas así como la potencial sinergia con las mismas.
- c) La elección del tratamiento adyuvante sin considerar el importante factor pronóstico de la respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante es cuestionable. Dado el buen pronóstico de las pacientes con CMTN tratado con quimioterapia neoadyuvante que alcanzan RPC no se recomienda la administración de tratamiento sistémico adicional tras la cirugía. Sin embargo, el estudio KEYNOTE 522 contempla la administración de pembrolizumab independientemente de la respuesta patológica alcanzada. La administración de pembrolizumab tanto en la fase neoadyuvante como adyuvante impide conocer la contribución relativa del fármaco en cada uno de los momentos siendo preciso un estudio randomizado para responder a esta cuestión. En cualquier caso, teniendo en cuenta el buen pronóstico de aquellas pacientes que alcanzan RPC en el estudio KN-522 independientemente del tratamiento utilizado en neoadyuvancia parece razonable omitir la fase adyuvante en esta población de pacientes, fundamentalmente en aquellas con bajo riesgo clínico basal. Por el contrario, aquellas pacientes con enfermedad residual tras neoadyuvancia presentan una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente relevante en el pronóstico al recibir pembrolizumab a pesar de no haber alcanzado RPC. Al igual que se ha comentado previamente, es difícil definir la contribución relativa de la fase

neoadyuvante y adyuvante pero teniendo en cuenta la magnitud de beneficio absoluto obtenido con la administración de pembrolizumab en pacientes con enfermedad residual tras neoadyuvancia es recomendable cumplir el año de tratamiento acorde al protocolo del estudio.

En comparación con otros ensayos clínicos que incorporan inmunoterapia al tratamiento neoadyuvante, el estudio KN-522 presenta los datos más sólidos. Así, atezolizumab ha demostrado una mejoría en el porcentaje de RPC en combinación con antraciclinas y taxanos en el estudio IMpassion 031, pero no en combinación con platinos y taxanos en el estudio NeoTRIPaPDL1. En ninguno de los dos estudios se dispone de información sobre el impacto de la adición de atezolizumab en SLE. La adición de durvalumab a un régimen basado en antraciclinas y taxanos en el estudio GeparNuevo no demostró mejoría en SLE sin aumento en el porcentaje de RPC. No obstante, se trata de un estudio fase II con escaso número de pacientes por lo que estos resultados deben ser interpretados con cautela (**Tabla 2**).

	GeparNuevo	Keynote 522	NeoTRIPaPDL1	IMpassion031
Diseño	Fase II, randomización 1:1, controlado con placebo	Fase III, randomización 2:1, controlado con placebo	Fase III, randomización 2:1, abierto	Fase III, randomización 1:1, controlado con placebo
N	174	1774	280	455
Esquema de tratamiento neoadyuvante	Nab-paclitaxel → EC + durvalumab/placebo	Carboplatino + paclitaxel→AC + pembrolizumab/placebo	Carboplatino + nab-paclitaxel +/- atezolizumab	Nab-paclitaxel→AC + atezolizumab/placebo
Esquema de tratamiento adyuvante		Pembrolizumab/placebo	AC/EC	Atezolizumab/placebo
Objetivo principal	RPC	RPC & SLE	SLE	RPC
Resultados				
RPC %	53.4% vs 44.2% OR 1.45 (0.8-2.63)	64.8% vs 51.2%	43.5% vs 40.8% OR 1.11 (0.69-1.79)	57.6% vs 41.1% p= 0.0044
SLE	84.9% vs 76.9%; HR 0.54, p=0.055	84.5% vs 76.8% HR 0.62; p<0.001	No reportado	No reportado

Tabla 2. Estudios que incorporan inmunoterapia en CMTN precoz

La actividad de pembrolizumab en CMTN ha sido refrendada por el estudio KEYNOTE-355 en pacientes sin tratamiento previo para enfermedad avanzada demostrando una mejoría significativa en SLP y SG en pacientes con expresión de PD-L1 según CPS≥10 que ha llevado a su aprobación para esta indicación.

En conclusión, dada la eficacia y el perfil de seguridad, pembrolizumab en combinación con quimioterapia debe considerarse como la nueva opción estándar de tratamiento neoadyuvante en pacientes con CMTN estadios II y III. Su administración adyuvante debería ser individualizada en función de la respuesta patológica alcanzada, presencia de mutación germinal de BRCA 1 y 2 así como la existencia otras opciones terapéuticas como capecitabina y olaparib.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. ESMO. ESMO-MCBS Scorecards: pembrolizumab neoadjuvant in triple negative breast cancer. Published 2021. Accessed September 22, 2022. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-285-1>.
2. https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf.
3. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010;363(20):1938-48.
4. Rida P, Ogden A, Ellis IO, Varga Z, Wolff AC, Traina TA, et al. First international TNBC conference meeting report. *Breast Cancer Res Treat* 2018;169(3):407-12.
5. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast cancer. *Lancet* 2021;397(10286):1750-69.
6. Theriault RL, Litton JK, Mittendorf EA, Chen H, Meric-Bernstam F, Chavez-Macgregor M, et al. Age and survival estimates in patients who have node-negative T1ab breast cancer by breast cancer subtype. *Clin Breast Cancer* 2011;11(5):325-31.
7. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol* 2021;32(10):1216-35.
8. Ayala de la Peña F, Andrés R, Garcia-Sáenz JA, Manso L, Margelí M, Dalmau E, et al. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol* 2019;21(1):18-30.
9. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384(9938):164-72.
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012;379(9814):432-44.
11. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008;358(16):1663-71.
12. Bonilla L, Ben-Aharon I, Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Stemmer SM. Dose-dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(24):1845-54.
13. Blum JL, Flynn PJ, Yothers G, Asmar L, Geyer CE, Jacobs SA, et al. Anthracyclines in Early Breast Cancer: The ABC Trials-USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). *J Clin Oncol* 2017;35(23):2647-55.
14. Nitz U, Gluz O, Clemens M, Malter W, Reimer T, Nuding B, et al. West German Study PlanB Trial: Adjuvant Four Cycles of Epirubicin and Cyclophosphamide Plus Docetaxel Versus Six Cycles of Docetaxel and Cyclophosphamide in HER2-Negative Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(10):799-808.
15. Geyer CE, Sikov WM, Huober J, Rugo HS, Wolmark N, O'Shaughnessy J, et al. Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrightTness, a randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2022;33(4):384-94.
16. 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.

17. Poggio F, Tagliamento M, Ceppi M, Bruzzone M, Conte B, Fregatti P, et al. Adding a platinum agent to neoadjuvant chemotherapy for triple-negative breast cancer: the end of the debate. *Ann Oncol* 2022;33(3):347-9.

18. 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(6):628-37.

19. Sharma P, López-Tarruella S, García-Saenz JA, Khan QJ, Gómez HL, Prat A, et al. Pathological Response and Survival in Triple-Negative Breast Cancer Following Neoadjuvant Carboplatin plus Docetaxel. *Clin Cancer Res* 2018;24(23):5820-9.

20. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* 2017;376(22):2147-59.

21. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021;384(25):2394-405.

22. Tutt A, Garber J, Gelber KA. Pre-specified event driven analysis of Overall Survival (OS) in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib (OL) in germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm) associated breast cancer. *En ESMO Virtual Plenary VP1*; 2022.

23. Gianni L, Huang CS, Egle D, Bermejo B, Zamagni C, Thill M, et al. Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple-negative, early high-risk and locally advanced breast cancer: NeoTRIP Michelangelo randomized study. *Ann Oncol* 2022;33(5):534-43.

24. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, Saji S, Jung KH, Hegg R, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2020;396(10257):1090-100.

25. Loibl S, Untch M, Burchardi N, Huober J, Sinn BV, Blohmer JU, et al. A randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study. *Ann Oncol* 2019;30(8):1279-88.

26. Loibl S, Schneeweiss A, Huober JB, Braun M, Rey J, Blohmer JU, et al. Durvalumab improves long-term outcome in TNBC: results from the phase II randomized GeparNUEVO study investigating neoadjuvant durvalumab in addition to an anthracycline/taxane based neoadjuvant chemotherapy in early triple-negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol* 2021;39(15_suppl):506-506.

27. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020;382(9):810-21.

28. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. Phase 3 study of pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy as neoadjuvant treatment, followed by pembrolizumab vs placebo as adjuvant treatment for early triple-negative breast cancer (TNBC). *En ESMO Virtual Plenary VP7*; 2021.

29. Schmid P. Keynote-522 study of pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy as neoadjuvant treatment, followed by pembrolizumab vs placebo as adjuvant treatment for early triple-negative breast cancer: Pathologic complete response in key subgroups. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2019; GS3-03.

30. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. KEYNOTE-522 study of neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy, followed by adjuvant

pembrolizumab vs placebo for early-stage TNBC: Event-free survival sensitivity and subgroup analyses. San Antonio Breast Cancer Symposium 2021;GS1-01.

31. Schmid P, Cortes J, Dent R, Puztai L, McArthur H, Kümmel S, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022;386(6):556-67.

32. Puztai L, Denkert C, O`Shaughnessy J, et al. Event-free survival by residual cancer burden after neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy versus placebo + chemotherapy for early TNBC: Exploratory analysis from KEYNOTE-522. *J Clin Oncol* 40, no. 16_suppl (June 01, 2022) 503-503.

10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Participación en reuniones de asesoría, ponencias remuneradas y/o viajes/estancias en cursos y congresos: Novartis, Pierre Fabre, Pfizer, Roche, Astra-Zeneca, Daichii-Sankyo, Seagen, Gilead, MSD, Exact Sciences.