

Pembrolizumab asociado a quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama triple negativo temprano

Pablo Repullo S.¹, Jamile Camacho N.¹, Carolina Barriga Sch.¹,
Pía Pincheira T.¹, Juan Cristóbal Celis C.¹, Eugenio Roman L.¹

Pembrolizumab associated with neoadjuvant chemotherapy in early triple-negative breast cancer

Introduction: Triple negative breast cancer (TNBC) is highly associated with early recurrence and mortality. The adjuvant treatment with pembrolizumab started as palliative therapy in metastatic TNBC, however, in the last few years the role of pembrolizumab has been studied as a neoadjuvant therapy in early TNBC. In the ASCO annual meeting 2022, the results of the Keynote-522 trial were presented and showed the efficacy of neoadjuvant therapy with chemotherapy plus pembrolizumab in early TNBC being significantly superior than the standard treatment. We present the results of the first case series of Clínica Alemana de Santiago based on Keynote-522 trial. **Material and Methods:** 19 patients with TNBC are presented, diagnosed between July/2022 and June/2024 that received neoadjuvant therapy with chemotherapy plus pembrolizumab based on the Keynote-522 trial protocol and subsequently operated. The primary outcomes were pathological complete response and imaging complete response. **Results:** In the staging, 1 patient was stage IA, 8 were stage IIA, 8 were stage IIB, 1 was stage IIIA and 1 was stage IIIB. In the follow up, 16 patients presented imaging complete response. The 19 patients underwent surgery, 15 of them presented pathological complete response and 4 pathological partial response. 1 patient had to suspend the treatment for major adverse effects. **Discussion:** This preliminary serie reproduced the results observed on Keynote-522 trial, corroborating the rol of pembrolizumab in the neoadjuvant therapy of early TNBC and paving the way as a future standard therapy.

Keywords: Pembrolizumab; triple negative breast neoplasm; neoadjuvant Therapy; pathologic complete response.

Resumen

Introducción: El cáncer de mama triple negativo (CMTN) está altamente asociado a recurrencia temprana y alta mortalidad. El tratamiento con Pembrolizumab comenzó como terapia paliativa para CMTN metastásico, sin embargo, en los últimos años se ha estudiado su rol como terapia neoadyuvante para CMTN en etapas tempranas. En el congreso de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) de 2022, se presentaron los resultados del estudio *Keynote-522* que evidenció la eficacia de la terapia neoadyuvante con quimioterapia asociada a Pembrolizumab en CMTN temprano siendo significativamente superior al tratamiento convencional. Presentamos la experiencia de la primera serie de casos de la Clínica Alemana de Santiago basado en el estudio *Keynote-522*. **Material y Métodos:** Se presentan 19 pacientes con CMTN diagnosticado entre Junio/2022 y Junio/2024 que recibieron terapia neoadyuvante con Pembrolizumab y quimioterapia según el protocolo *Keynote-522* y posteriormente cirugía según indicación. Se definió como *outcome* primario la respuesta patológica y/o imagenológica completa. **Resultados:** De las 19 pacientes, 1 se etapificó como IA, 8 estadio IIA, 8 estadio IIB, 1 estadio IIIA y 1 estadio IIIB. Todas fueron sometidas a tratamiento quirúrgico, 15 de ellas presentando respuesta patológica completa y 4 respuesta patológica parcial. En el seguimiento, 16 de ellas tuvo una respuesta imagenológica completa. 1 paciente suspendió tratamiento por efectos adversos mayores. **Discusión:** Esta serie preliminar logra reproducir los resultados observados en el estudio *Keynote-522*, corroborando el rol del Pembrolizumab en la terapia neoadyuvante del CMTN temprano y su futuro como parte del tratamiento estandarizado.

Palabras clave: Pembrolizumab; neoplasia de mama triple negativa; terapia neoadyuvante; respuesta patológica completa.

¹Clínica Alemana de Santiago
Santiago, Chile.

Recibido el 2024-12-06 y
aceptado para publicación el
2025-02-03

Correspondencia a:
Dr. Pablo Repullo S
parepullo@gmail.com

E-ISSN 2452-4549



Introducción

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia maligna más común en mujeres a nivel mundial representando el 34% de todos los cánceres diagnosticados y la segunda causa de muerte por cáncer seguido solamente por el cáncer de pulmón¹. Actualmente se estima que el riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres es aproximadamente un 12,5% en el transcurso de su vida². Dado lo anterior, representa un gran problema de salud pública.

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) es un subtipo de cáncer de mama. Es responsable de aproximadamente un 10% de todos los casos diagnosticados y está asociado a una alta recurrencia y mortalidad³. A diferencia de otros subtipos de CM, la ausencia de receptores biológicos que permitan una terapia específica, ha impedido el tratamiento dirigido a las pacientes con diagnóstico de CMTN, contribuyendo a su mal pronóstico.

Actualmente, el tratamiento estándar del CMTN es el uso de quimioterapia preoperatoria con el fin de conseguir una respuesta patológica completa (pCR) que corresponde a la ausencia de lesión tumoral tanto en la muestra principal como en el compromiso linfonodal. La importancia de la pCR está dada por su asociación a una mayor supervivencia global (SG) y libre de enfermedad (SLE) en este subtipo biológico³⁻⁶ y, por otro lado, permite optar a una cirugía conservadora (mastectomía parcial asociada a radioterapia)⁶.

En los últimos años, el uso de terapias inmunológicas ha presentado un gran interés y aumento en su uso dado los buenos resultados que esta conlleva, sobre todo asociada a la quimioterapia. El Pembrolizumab (Pb) es un anticuerpo monoclonal anti PD-1 que ha demostrado aumentar la respuesta inmune en pacientes con enfermedad metastásica, por lo que anteriormente se reservaba para este subgrupo de pacientes. Sin embargo, el trabajo I-SPY2 demostró que el uso de Pembrolizumab asociado a quimioterapia en CMTN en etapa temprana lograba mayores tasas de pCR en comparación con quimioterapia sola⁷.

En el año 2022, en la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) *Annual Meeting* se presentaron los resultados del *Keynote-522* trial que comparó el uso de quimioterapia asociado a pembrolizumab versus quimioterapia sola en CMTN temprano, evidenciando un aumento estadísticamente significativo en las pacientes con pCR (64,8% vs 51,2%) y un aumento de la supervivencia global y libre de enfermedad a un plazo de 36 meses, independiente del estado del receptor PD-L1⁸.

Dado el importante efecto que se logró en el trabajo anteriormente descrito, en Clínica Alemana de Santiago se decidió adoptar el protocolo del *Keynote-522* para las pacientes con CMTN en etapa temprana. En este trabajo, se presenta la primera serie de casos de pacientes con CMTN manejadas bajo el protocolo *Keynote-522* en Clínica Alemana de Santiago.

Material y Métodos

Este estudio se basa en una serie de casos que corresponden a 19 pacientes.

La selección se basó en aquellas pacientes atendidas en Clínica Alemana de Santiago con diagnóstico de CMTN invasivo no metastásico sin antecedentes de CM o considerándose este diagnóstico como un segundo primario. El período de selección fue entre Junio/2022 y Junio/2024. A cada paciente se le explicó el protocolo *Keynote-522* y aceptaron el tratamiento consecuente. No se midió la expresión de PD-1.

Las pacientes seleccionadas recibieron terapia sistémica neoadyuvante con Pembrolizumab asociado a quimioterapia según dicho protocolo, que se basa en 4 ciclos de 200 mg de Pembrolizumab vía endovenosa una vez cada 3 semanas asociado a paclitaxel (80 mg/m² de superficial corporal una vez a la semana) y carboplatino (AUC 5 mg/ml/min cada 3 semanas) por 12 semanas, seguido de 4 nuevos ciclos de Pembrolizumab más doxorubicina (60 mg/m²) y ciclofosfamida (600 mg/m² una cada 3 semanas) por 12 semanas. Al terminar la terapia neoadyuvante, las pacientes se sometieron a terapia quirúrgica según indicación.

Las pacientes fueron seguidas con imágenes, tanto ecografía mamaria como resonancia magnética, las cuales se realizaron previo, durante y al final del tratamiento neoadyuvante.

Los *outcomes* buscados fueron la pCR y la respuesta imagenológica completa (RIC)

Las pacientes que presentaron efectos adversos mayores con indicación de suspensión del tratamiento no fueron excluidas del estudio

Resultados

De las 19 pacientes, 1 se etapificó como Ia, 8 como estadio IIa, 8 como estadio IIb, 1 como estadio IIIa y 1 como estadio IIIb.

De las 19 pacientes, 18 completaron la terapia neoadyuvante completa y 1 tuvo indicación de

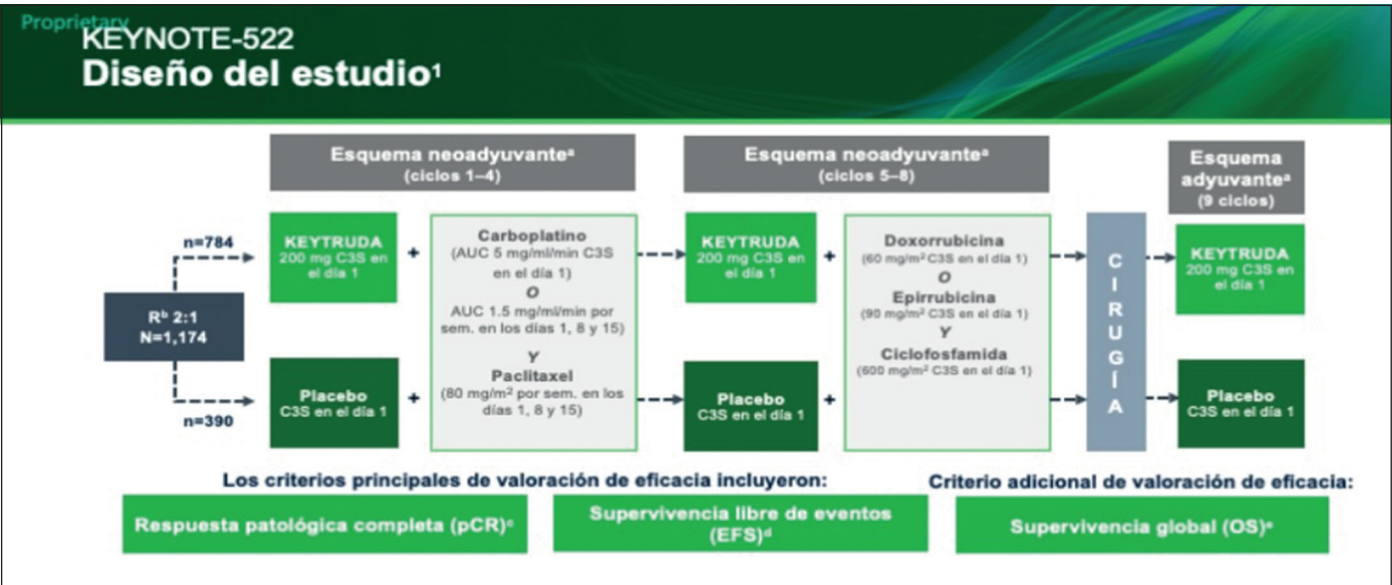


Figura 1. Protocolo Keynote-522.

suspensión por efectos adversos mayores. En el seguimiento, 16 pacientes presentaron RIC y 3 respuesta imagenológica parcial. Las 19 pacientes fueron sometidas a tratamiento quirúrgico. En el análisis anatomopatológico, en 15 pacientes (79%) hubo pCR, mientras que 2 (10%) fueron catalogados como RCB 1 (*residual cancer burden 1*, traducido

como una carga residual tumoral mínima posterior a la terapia neoadyuvante) y 2 (10%) como RCB 2 (*residual cancer burden 2*, traducido como una carga residual tumoral moderada posterior a la terapia neoadyuvante), dentro de las cuales estaba la paciente que requirió suspensión de tratamiento por efectos adversos mayores.

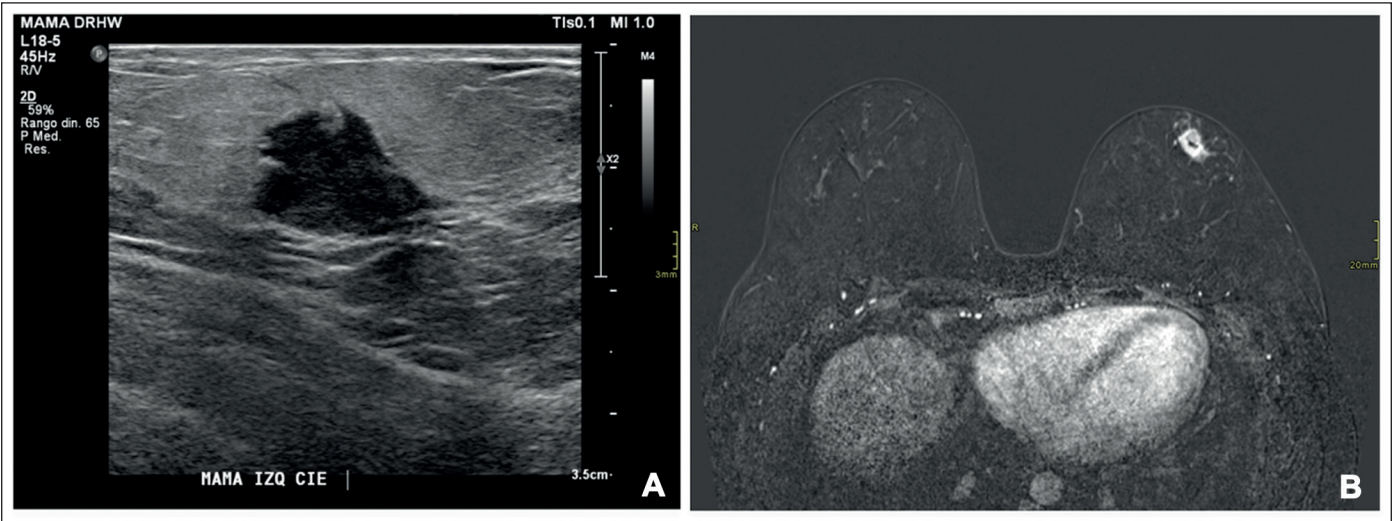


Figura 2. Control imagenológico de una paciente de la serie. Ecografía (A) y resonancia magnética (B) previo a terapia neoadyuvante.

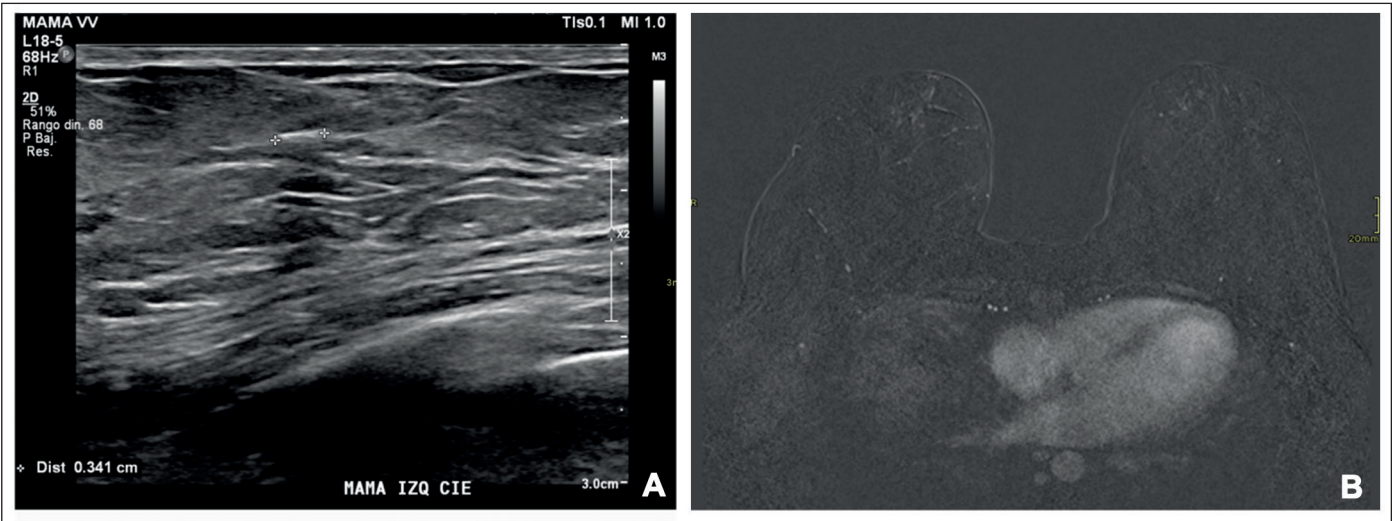


Figura 3. Control imagenológico de una paciente de la serie. Ecografía (A) y Resonancia magnética (B) en control post neoadyuvancia.

Discusión

El CMTN sigue siendo un diagnóstico de mal pronóstico. El uso de Pembrolizumab como neoadyuvancia en el tratamiento de las pacientes con CMTN temprano ha demostrado hasta ahora un cambio importante en la OS y DFS. Por lo anterior, actualmente está considerado dentro del tratamiento estándar en este subgrupo de pacientes en la guía de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN).

Actualmente, existen muchos estudios que buscan mejorar la OS y la DFS en este subgrupo de pacientes, de los cuales uno de los más prometedores sigue siendo el *Keynote-522 trial*.

Los resultados obtenidos en esta primera serie de casos de Clínica Alemana de Santiago logran homologar los resultados del *Keynote-522 Trial* respecto a los *outcomes* previamente mencionados, obteniendo este último un 64,8% (59,9-69,5) de pCR. Por otro lado, otras series internacionales han intentado igualar estos resultados, a modo de ejemplo LeVee et al⁹, logró un pCR de 63,6% en un grupo de 118 pacientes y MacFarlane et al¹⁰, un 45% en un grupo de 23 pacientes.

Cabe destacar que el número de pacientes que presentaron pCR se relacionó con la RIC.

Un punto a rescatar es que la única paciente que requirió la suspensión del tratamiento presentó peores resultados que aquellos que lograron terminarlo.

Por último, la finalidad de esta serie de casos fue objetivar los resultados de este protocolo hasta la etapa quirúrgica y la pCR, faltando aún el segui-

Tabla 1. Etapificación de pacientes según 8va edición del Comité Conjunto Americano sobre Cáncer (AJCC)

Etapificación	Pacientes
IA	1
IIA	8
IIB	8
IIIA	1
IIIB	1

miento con terapia adyuvante de estas pacientes para evidenciar diferencias a largo plazo.

Conclusión

El CMTN es un tumor de muy mal pronóstico. Con la inclusión de la inmunoterapia en la neoadyuvancia, que ha demostrado una respuesta imagenológica y patológica superior a otras terapias, esperamos tener resultados que respalden el impacto en la sobrevida.

En Chile, el programa GES (Garantías Explícitas e Salud) se encarga de entregar un acceso y tratamiento oportuno a las pacientes con diagnóstico de CM, sin embargo, actualmente la inmunoterapia está solo cubierta para las pacientes con diagnóstico

de CM con receptores HER2+. Dado los resultados presentados a nivel internacional y ahora a nivel nacional, se podría esperar en un futuro poder añadir a la canasta GES este tratamiento para las pacientes con CMTN.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que en este manuscrito no se han realizado experimentos en seres humanos ni animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación: Ninguna.

Conflictos de interés: Ninguno.

Declaración de autoría

1. Pablo Repullo S.: Autor principal. Escritura de borrador original.
2. Jamile Camacho N.: Coautora. Revisión y edición. Supervisora.
3. Carolina Barriga Sch.: Coautora. Revisión y edición.
4. Pía Pincheira T.: Coautor. Adquisición de datos
5. Juan Cristóbal Celis.: Coautor. Revisión y edición. Adquisición de datos.
6. Eugenio Román.: Coautor. Adquisición de datos

Bibliografía

1. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(1):12-49.
2. Menon G, Alkabban FM, Ferguson T. Breast cancer. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
3. Bakhtar O. Pathology of breast cancer. *Surg Clin North Am.* 2023;103(1):1-15.
4. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with Triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2023;41(10):1809-15.
5. 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.
6. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, von Minckwitz G, et al. Preoperative Therapy in Invasive Breast Cancer: Pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol.* 2008;26(5):814-9.
7. Nanda R, Liu MC, Yau C, Shatsky R, Pusztai L, Wallace A, et al. Effect of Pembrolizumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy on Pathologic Complete Response in Women With Early-Stage Breast Cancer: An Analysis of the Ongoing Phase 2 Adaptively Randomized I-SPY2 Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(5):676-84. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.6650
8. 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.
9. Levee A, Wong M, Flores S, Ruel N, McArthur H, Waisman J, et al. Impact of neoadjuvant pembrolizumab adherence on pathologic complete response in triple-negative breast cancer: a real-world analysis. *The Oncologist* 2024;29:566-74. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyae064>
10. McFarlane R, Grumitt G, Bose S, Khaja M. Real world evaluation of pathological complete response rates following the use of pembrolizumab alongside neo-adjuvant chemotherapy in early triple negative breast cancer. *Clinical Medicine, Volume 24, Supplement, 2024, 100109, ISSN 1470-2118.* [https://doi.org/10.1016/j.clinme.2024.100109.](https://doi.org/10.1016/j.clinme.2024.100109)