

# LA INMUNOTERAPIA EN CÁNCER DE MAMA

## INTRODUCCIÓN

En el año 2018, James Allison y Tasuku Honjo fueron galardonados con el Premio Nobel de Medicina por haber descubierto el rol fisiológico de 2 proteínas, CTLA-4 y PD-1 respectivamente. Estas proteínas son receptores de membrana expresados en las células del sistema inmune y tejidos periféricos involucrados en el mantenimiento de la auto-tolerancia y modulación de la respuesta inmune para prevenir reacciones de autoinmunidad. La activación de estos receptores en los Linfocitos T citotóxicos CD8+ (LT CD8+) por parte de las células tumorales determina la inhibición de la proliferación de los LT CD8+, permitiendo que el tumor evada la respuesta inmune.<sup>1,2</sup>

En los últimos años, se han desarrollado anticuerpos monoclonales inhibidores del “check point ” o punto de control: anti-CTLA-4 (ipilimumab), anti-PD-1 (nivolumab y pembrolizumab) y anti-PD-L1 (atezolizumab, durvalumab y avelumab). Estos inhibidores bloquean el CTLA-4 y el PD-1 permitiendo la proliferación y activación de los LT CD8+ (véase Anexo. Figura 1). Estos fármacos que estimulan la respuesta inmune han revolucionado el tratamiento de múltiples tumores sólidos.

Los inhibidores del “check point” (IO) han demostrado eficacia terapéutica y fueron aprobados por las entidades regulatorias (FDA, EMEA, ANMAT) inicialmente en los 2 tumores “inmunogénicos” por excelencia, el melanoma y el cáncer de pulmón de células no pequeñas, cambiando radicalmente el pronóstico en un porcentaje sustancial de pacientes con estos tumores y enfermedad avanzada. Seguidamente, la eficacia de estos anticuerpos también ha sido demostrada en ensayos clínicos en cáncer de riñón, de urotelio, gástrico, en carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, en hepatocarcinoma, en carcinoma de pulmón de células pequeñas, en

Linfoma de Hodgkin, en carcinoma de cuello uterino y también en carcinoma de mama Triple Negativo (TN) entre otros.<sup>3, 4, 5</sup>

Los logros de los IO en la clínica han sido: prolongar la sobrevida global (SG) en pacientes con enfermedad avanzada, alcanzar profundas y duraderas respuestas objetivas pocas veces observadas con otras modalidades de tratamiento sistémico –como con la quimioterapia o terapia “target”– y permitir prolongar la sobrevida libre de tratamiento (pacientes que completan la inmunoterapia y se encuentran sin progresión de enfermedad y sin necesidad de recibir otro tratamiento específico).

Los eventos adversos de la inmunoterapia son completamente diferentes a los de la quimioterapia (sin alopecia, vómitos, neutropenia febril) y se explican por su mecanismo de acción. Son reacciones de autoinmunidad potencialmente severas, que requieren un diagnóstico precoz y tratamiento correcto con inmunosupresores como los corticoides. Las reacciones adversas inmuno-relacionadas más comunes incluyen: el vitiligo, la colitis, la tiroiditis, la hepatitis, la neumonitis y la nefritis autoinmunes. También en diversos ensayos clínicos Fase III se ha demostrado una mejoría de la calidad de vida en pacientes tratados con inmunoterapia en comparación con aquellos tratados con quimioterapia o terapias “target”.<sup>3, 4, 5, 6, 7, 8</sup>

En los últimos años, se han identificado diversos factores predictivos de respuesta a los inhibidores del punto de control. Los más importantes son: la expresión de PD-L1 en las células tumorales y/o de células del sistema inmune, la presencia de linfocitos infiltrantes del tumor (TILs) en el microambiente del tumor y una alta carga tumoral mutacional (TMB: Tumor Mutation Burden).<sup>9</sup>

## INMUNOTERAPIA EN CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea. Se clasifica en 3 subgrupos clínicamente relevantes: tumores luminales que expresan el RE y/o RP, el grupo HER2+ y los tumores Triple Negativos (RE-, RP-, HER2-).

Es más probable que los tumores TN y HER2+ expresen PD-L1 (aproximadamente en el 40% de los casos) y que presenten TILs en el microambiente tumoral en el momento del diagnóstico comparados con los tumores luminales. La presencia de TILs se correlaciona con pronóstico favorable y predictivo de respuesta a la quimioterapia en enfermedad temprana tanto en los tumores TN como en los HER2+.

Los tumores del subgrupo luminales se consideran típicamente tumores “fríos”, sin la presencia de TILs en el tumor, constituyendo uno de los principales mecanismos de resistencia primaria a los inhibidores del check-point.

Por otra parte, si bien el cáncer de mama no es un tipo tumoral que tenga alta carga tumoral mutacional, la TMB en los tumores Triple Negativos –seguidos de los HER2+– es mayor que en los tumores luminales.<sup>10</sup>

### Inmunoterapia en cáncer de mama TN

El subgrupo de cáncer de mama Triple Negativo con enfermedad avanzada tiene el peor pronóstico comparado con los subgrupos luminales y HER2+, con una supervivencia global media de solo 12-15 meses, limitadas opciones de tratamiento con ausencia de terapias “target” (excepto el 20% de las pacientes con mutaciones de BRCA1/2) y clara necesidad de nuevas modalidades de tratamiento sistémico que mejoren los pobres resultados.<sup>11, 12</sup>

En la población con cáncer de mama Triple Negativo y enfermedad avanzada, los estudios clínicos iniciales en Fase Temprana con los inhibidores del check-point en monoterapia demostraron modestas respuestas objetivas en pacientes previamente tratadas con 1 o más líneas de quimioterapia en enfermedad avanzada.

La cohorte A del estudio Keynote-086, que incluyó 170 pacientes tratadas con pembrolizumab, evidenció una tasa de respuesta objetiva (TRO) de solo un 5%;<sup>13</sup> y en el ensayo clínico Fase I de Emens y col. con atezolizumab, las pacientes obtuvieron una TRO del 6,5%.<sup>14</sup>

El estudio Fase III Keynote 119 –en pacientes con cáncer de mama Triple Negativo avanzado progresado previamente a una o dos líneas de quimioterapia– comparó quimioterapia elegida por el investigador (gemcitabine, capecitabine, vinorelbine o eribulina) *versus* pembrolizumab 200 mg endovenoso cada 21 días como rama experimental. Se enrolaron 622 pacientes y previamente las pacientes debían haber recibido antraciclinas y/o taxanos en neo/adyuvancia o en etapa metastásica. En la población global, independientemente de la expresión de PD-L1, la supervivencia global con pembrolizumab y quimioterapia fue de 9,9 meses y 10,8 meses respectivamente, con un HR de 0,95 y pNS. En el análisis del subgrupo con fuerte expresión de PD-L1 (CPS  $\geq$  20% –CPS: Combined Positive Score–), que representó el 18% de la población global, la supervivencia global favoreció a pembrolizumab por sobre la quimioterapia con supervivencia media de 14,9 meses *versus* 12,5 meses, con un HR de 0,58 (0,38-0,88 y p: 0,043). El perfil de toxicidad fue favorable a la IO comparada con la quimioterapia y con menor tasa de eventos adversos grado 3-5.<sup>15</sup>

A diferencia de las pacientes tratadas previamente con varias líneas de quimioterapias, en primera línea de enfermedad avanzada la eficacia de la IO es superior. En la cohorte B del estudio Fase II Keynote-086 se incluyeron 84 pacientes con expresión de PD-L1 con CPS  $\geq$  1%. Los resultados

arrojaron una TRO del 23%, una tasa de respuestas completas del 4%, una duración media de las respuestas de 8,4 meses; y la sobrevida global de toda la cohorte fue de 16,1 meses.<sup>16</sup>

De modo similar a los estudios con pembrolizumab, en el estudio de Schmid y col., las pacientes tratadas con atezolizumab en primera línea de enfermedad avanzada TN alcanzaron una TRO de un 26%, con una duración media de respuesta prolongada de 21,1 meses. La TRO fue mayor en pacientes con expresión de PD-L1  $\geq$  5% en las células del sistema inmune (IO: 2/3) y presencia de TILs en la biopsia basal.<sup>17</sup>

La combinación de quimioterapia junto con los inhibidores del check-point puede permitir la liberación de antígenos tumorales y aumentar la eficacia de la IO. Los taxanos, en particular, pueden activar las células dendríticas y promover la presentación antigénica. En el estudio Fase Ib, la combinación de atezolizumab con nab-paclitaxel en una cohorte de 33 pacientes alcanzó una TRO del 39,4%, una duración media de respuesta de 9,1 meses y una supervivencia media de 14,7 meses. En las 13 pacientes de primera línea de enfermedad avanzada tratadas, el 53,8% alcanzó una TRO y la sobrevida libre de progresión (SLP) fue de 8,6 meses. Estos datos se compararon favorablemente con los resultados históricos de los taxanos (TRO del 23% y SLP de 5,4 meses en el análisis combinado de 3 estudios Fase III) y, junto con la observación de que un significativo número de pacientes pudo permanecer libres de quimioterapia por un período prolongado, promovieron la realización del ensayo clínico Fase III IMpassion 130.<sup>18</sup>

El estudio pivotal IMpassion 130 se presentó en ESMO 2018 y se publicó en simultáneo en el *New England Journal of Medicine*. Se enrolaron 902 pacientes con cáncer de mama TN metastásico o localmente avanzado irrecusable sin tratamiento previo para enfermedad avanzada. Se permitió el ingreso de pacientes con un intervalo libre de enfermedad superior a 12 meses. Se randomizaron las pacientes en una proporción 1:1 en 2 ramas: el brazo control con nab-paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> día 1, 8 y 15 cada 28 días + placebo endovenoso; y el brazo experimental con atezolizumab 840 mg día 1 y 15 cada 28 días + nab-paclitaxel con el mismo esquema que la rama control. El tratamiento se continuó hasta progresión o toxicidad intolerable. Se estratificó según los siguientes criterios: si los casos habían recibido previamente taxanos en neo/adyuvancia, si había presencia de metástasis hepáticas y si existía expresión de PD-L1  $\geq$  1% o  $<$  1% en las células del sistema inmune infiltrantes del tumor (Anticuerpo VENTANA SP 142). Los objetivos primarios del estudio incluyeron la SLP y la SG en las pacientes PD-L1+ y en toda la población enrolada. En la población global, la SLP favoreció a la combinación de atezolizumab + nab-paclitaxel *versus* la rama control, 7,2 meses y 5,5 meses respectivamente (HR: 0,80; p= 0,025) y la SG fue de 21,3 meses *versus* 17,6 meses pero sin diferencia estadística

(HR: 0,84;  $p = 0,08$ ). El 41% de la población presentó la expresión de PD-L1  $\geq 1\%$  en las células del sistema inmune infiltrantes del tumor. En este subgrupo, la magnitud de beneficio de la combinación IO + QT fue mayor. La SLP favoreció a la rama experimental: 7,5 meses *versus* 5,0 meses en el brazo control (HR: 0,62  $p < 0,0001$ ), al igual que la SG: 25 meses *versus* 15,5 meses (HR: 0,62; IC: 95%, 0,45-0,86) (véase Anexo. Figura 2). La TRO (56% *versus* 45%), las respuestas completas (7,1% *versus* 1,6%) y la duración de respuestas (7,4 meses *versus* 5,6 meses) también favorecieron a la rama de combinación. La tasa de reacciones adversas Grado III/IV fue ligeramente superior con atezolizumab + nab-pablitaxel (48,7% *versus* 42,2%) y también el porcentaje de discontinuación de la terapia por toxicidad fue mayor con IO + QT *versus* QT + placebo (15,9% *versus* 8,3%).

Basados en los resultados del IMpassion 130, en 2019 la FDA, la EMEA y el ANMAT aprobaron la combinación de paclitaxel + atezolizumab en pacientes con cáncer de mama TN PD-L1  $\geq 1\%$  y en primera línea de enfermedad avanzada. Constituye por lo tanto, la primera aprobación de la IO en un subgrupo de pacientes con cáncer de mama.<sup>19</sup>

Actualmente, el estudio IMpassion 132 se encuentra evaluando la combinación de capecitabine o gemcitabine/carboplatino (rama control *versus* atezolizumab) junto con el mismo esquema de quimioterapia (rama experimental) en pacientes con cáncer de mama TN avanzado en primera línea de enfermedad avanzada y que hayan recaído dentro de los 12 meses de completada la QT neo/adyuvancia basada en antraciclina y taxanos.<sup>20</sup>

En enfermedad temprana de cáncer de mama TN, las guías americanas y europeas recomiendan comenzar el tratamiento sistémico con quimioterapia neoadyuvante en tumores mayores de 2 cm y/o axila positiva. Según el meta-análisis de Cortázar, existe una estrecha correlación entre tasa de respuesta completa patológica (RCP) y supervivencia libre de enfermedad (SLE).<sup>21</sup> Utilizando antraciclina y taxanos, la probabilidad de alcanzar una RCP ronda el 35-40%<sup>22, 23</sup> y, si se le agrega carboplatino, la RCP alcanza el 50-60%, a costas de una mayor toxicidad.<sup>24, 25</sup>

En el estudio Fase I/II Keynote 173 neoadyuvancia, la cohorte de pacientes con antraciclinas y paclitaxel semanal + pembrolizumab reportó una tasa de RCP del 60% y la cohorte con el agregado de carboplatino un 80%.<sup>26</sup>

Basado en estos resultados promisorios, en ESMO de 2019, se presentó el ensayo clínico Fase III Keynote-522. Se incluyeron 1.174 pacientes con T1c-N1-2 o T2-4 No-2 y estratificados según el N (+ o -), el T (T1/T2 o T3/T4) y el esquema de carboplatino (semanal o cada 3 semanas). La rama experimental recibió quimioterapia neoadyuvante con paclitaxel semanal concurrente con carboplatino seguido de 4 ciclos de antraciclinas con ciclofosfamida. El pembrolizumab 200 mg se administró cada 21 días desde

el comienzo de la quimioterapia por 8 ciclos y luego 9 ciclos más en adyuvancia post-cirugía. En la rama control, el esquema de tratamiento fue igual, excepto el reemplazo de pembrolizumab por placebo. Los 2 objetivos primarios del estudio, la tasa de RCP (64,8% *versus* 51,2%;  $p=0,00055$ ) y la SLE con un seguimiento medio de 18 meses (91,3% *versus* 85,7%; HR: 0,63; IC: 95%, 0,43-0,93), favorecieron al brazo de IO + QT. El beneficio del agregado de pembrolizumab a la quimioterapia fue independiente de la expresión de PD-L1. Este estudio es el primer ensayo clínico Fase III en enfermedad temprana de cáncer de mama que demuestra beneficio clínico por el agregado de IO.<sup>27</sup> Actualmente, se encuentra en consideración por parte de la FDA para su aprobación.

En la actualidad, está en desarrollo el estudio IMPassion 030 en enfermedad temprana y con criterio adyuvante comparando antraciclinas y taxanos adyuvante con o sin atezolizumab.

### Inmunoterapia en cáncer de mama HER2+

La IO en el subgrupo HER2+, a diferencia de los tumores TN, se encuentra en etapa de investigación clínica temprana. En el estudio Fase Ib/II PANACEA, 58 pacientes con cáncer de mama avanzado HER2+ resistentes a trastuzumab fueron tratadas con la combinación de pembrolizumab + trastuzumab. En las 40 pacientes incluidas PD-L1+, la TRO alcanzó el 15% y no hubo respuesta objetivas en la cohorte PD-L1-.<sup>28</sup>

El estudio randomizado Kate-2, presentado en ESMO 2019, randomizó 202 pacientes con cáncer de mama HER2+ avanzado progresadas a taxanos y trastuzumab en una proporción 2:1 a recibir T-DM1 + atezolizumab *versus* T-DM1 + placebo. El objetivo primario del estudio, la SLP, en toda la población fue similar en ambos brazos (8,2 meses con T-DM1 + atezolizumab *versus* 6,8 meses con TDM-1 + placebo; HR: 0,82;  $p=0,333$ ). Sin embargo, en el análisis del subgrupo PD-L1+ (40% de la población), la SLP favoreció a la combinación de T-DM1 + atezolizumab (8,5 meses *versus* 4,1 meses con HR: 0,60) y hubo una tendencia a mayor SG en la rama experimental. Estos datos proveen fundamento para continuar la investigación de pembrolizumab junto con T-DM1 en la subpoblación HER2+/PD-L1+.<sup>29</sup>

### Inmunoterapia en tumores luminales RE+/HER2+

Los tumores luminales se consideran tumores “fríos”, no inflamados y, por lo tanto, resistentes primarios a la IO. En el estudio Javelin de Fase Ib, las pacientes recibieron avelumab en monoterapia. En 72 pacientes incorporadas con cáncer de mama avanzado RE+/HER2+ tratadas previamente con al menos 3 líneas de terapias sistémicas previas, la TRO fue solo del 2,8% (2/72 pacientes).<sup>30</sup>

A pesar de estos resultados pobres observados en pacientes con enfermedad avanzada pesadamente tratadas, nuevos ensayos clínicos se encuentran en marcha en etapa temprana con terapias de combinación.

El estudio de Fase III CA 209-FL compara QT neoadyuvante + nivolumab perioperatoria *versus* QT neoadyuvante + placebo perioperatoria en pacientes con RE+/HER2- adecuadas para recibir QT.

El estudio de fase II CA 209-7A8 compara un inhibidor de aromatasas + un inhibidor de CDK 4/6 con o sin nivolumab perioperatoria en pacientes con RE+/HER2- apropiadas para recibir tratamiento endócrino.

## CONCLUSIONES

La aparición de los inhibidores del check-point ha producido un cambio paradigmático en el tratamiento de muchos tumores sólidos. Finalmente, la inmunoterapia ha llegado a la clínica en cáncer de mama con la aprobación de la combinación de atezolizumab y paclitaxel en primera línea de enfermedad avanzada en TN PD-L1+.

Actualmente, se encuentran en marcha múltiples estudios clínicos con inmunoterapia en los diferentes subgrupos y etapas del cáncer de mama.

El conocimiento de los mecanismos de resistencia primaria o adquirida a la IO y la combinación de IO con QT o terapia target o endocrinoterapia u otro agente inmunomodulador permitirá en el futuro mejorar los resultados en las pacientes con cáncer de mama.

*Ernesto Korbenfeld*

*Hospital Británico de Ciudad de Buenos Aires*

## REFERENCIAS

1. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of anti-tumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science* 1996; 271: 1734-1736.
2. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J.* 1992; 11: 3887-3895.
3. Thallinger C, Thorsten F, Preusser M *et al.* Review of cancer treatment with immune checkpoint inhibitors: current concepts expectations limitations and pitfalls. *Wien Klin Wochenschr* 2017; 130 (164): 85-91.
4. Mazarella L, Achutti Duso B, Trapani D *et al.* The evolving landscape of 'next-generation' immune checkpoint inhibitors: A review. *European Journal of Cancer* 2019; 117: 14-31.
5. Hargadon K, Williams C, Johnson C. Immune checkpoint blockade therapy for cancer: An overview of FDA-approved immune checkpoint inhibitors. *International immunopharmacology* 2018; 62: 29-39.
6. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ *et al.* Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1714-1768.
7. Cella D, Grunwald V, Escudier B *et al.* Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019 Feb; 20 (2): 297-310.
8. Reck M, Schenker M, Lee KH *et al.* Nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy as first-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with high tumour mutational burden: patient-reported outcomes results from the randomised, open-label, phase III CheckMate 227 trial. *Eur J Cancer* 2019 Jul; 116: 137-147.
9. Darvin P, Toor SM, Sasidharan V, Elkord E *et al.* Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers *Exp Mol Med* 2018; 50: 165, 10.1038/s12276-018-0191-1.
10. Emens LA. Breast Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res* 2018 Feb 1; 24 (3): 511-520.
11. Stovgaard E, Nielsen D, Hogdall E *et al.* Triple negative breast cancer – prognostic role of immune-related factors: a systematic review. *Acta oncologica* 2018; 57: 74-82.
12. Fremd C, Jaeger D, Scheeweiss A. Targeted and immunobiology driven treatment strategies for triple-negative breast cancer: current knowledge and future perspectives. *Expert Rev Anticancer Ther* 2019 Jan; 19 (1): 29-42.
13. Adams S, Schmid P, Rugo HS *et al.* Pembrolizumab Monotherapy for Previously Treated Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: Cohort A of the Phase 2 KEYNOTE-086 Study. *Ann Oncol* 2019 March; 30 (3): 397-404.
14. Emens L, Cruz C, Eder J *et al.* Long-term Clinical Outcomes and Biomarker Analyses of Atezolizumab Therapy for Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. A Phase I study. *Jama Oncol* 2019;5 (1): 74-82.
15. Cortés J, Lipatov O, Goncalves A *et al.* KEYNOTE-119: Phase III study of pembrolizumab (pembro) versus single-agent chemotherapy (chemo) for metastatic triple negative breast cancer (mTNBC). *Ann Oncol* 2019 October; 30 (Supplement 5): 859-v860.
16. Adams S, Loi S, Toppmeyer D *et al.* Title: Pembrolizumab Monotherapy for Previously Untreated, PD-L1-Positive, Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: Cohort B of the Phase 2 KEYNOTE-086 Study. *Ann Oncol* 2019 March; 30 (3): 405-411.
17. Schmid P, Cruz C, Fadi S *et al.* Atezolizumab in metastatic TNBC (mTNBC): Long-term clinical outcomes and biomarker analyses. 2017 AACR Annual Meeting. Abstract 2986. Presented April 3, 2017.
18. Adams S, Diamond JR, Hamilton E *et al.* Atezolizumab Plus nab-Paclitaxel in the Treatment of Metastatic Triple-Negative Breast Cancer With 2-Year Survival Follow-up: A Phase 1b Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019; 5 (3): 334-342.
19. Schmid P, Adams S, Rugo HS *et al.* Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379 (22): 2108-21.
20. Cortés J, André F, Goncalves A *et al.* IMpassion132 Phase III trial: atezolizumab and chemotherapy in early relapsing metastatic triple-negative breast cancer. *Future Oncol* 2019 Jun; 15 (17): 1951-1961.



21. Cortázar P, Zhang L, Untch M *et al.* Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014 Jul 12; 384 (9938): 164-724.
22. Carey LA, Dees EC, Sawyer L *et al.* The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2329-34.
23. Badve S, Dabbs DJ, Schnitt SJ *et al.* Basal-like and triple-negative breast cancers: a critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists. *Mod Pathol* 2011; 24: 157-67.
24. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S *et al.* Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2014; 15 (7): 747-756. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70160-3.
25. Sikov WM, Berry DA, Perou CM *et al.* Impact of the Addition of Carboplatin and/or Bevacizumab to Neoadjuvant Once-per-Week Paclitaxel Followed by Dose-Dense Doxorubicin and Cyclophosphamide on Pathologic Complete Response Rates in Stage II to III Triple-Negative Breast Cancer: CALGB 40603 (Alliance) *J Clin Oncol* 2015;33(1): 13-21.
26. Schmid P, Park Y, Muñoz-Couselo E *et al.* KEYNOTE-173: Phase 1b multicohort study of pembrolizumab (Pembro) in combination with chemotherapy as neoadjuvant treatment for triple-negative breast cancer (TNBC). Abstracts 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; Presented December 4-8, 2018; San Antonio, Texas.
27. Schmid P, Cortes J, Bergh J *et al.* KEYNOTE-522: Phase III study of pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) vs placebo + chemo as neoadjuvant therapy followed by pembro vs placebo as adjuvant therapy for triple-negative breast cancer (TNBC). 2019 ESMO Congress. Presented September 29, 2019; Barcelona, España.
28. Loi S, Giobbie-Hurder A, Gombos A *et al.* Pembrolizumab plus trastuzumab in trastuzumab-resistant, advanced, HER2-positive breast cancer (PANACEA): a single-arm, multicentre, phase 1b-2 trial. *Lancet Oncol* 2019 Mar; 20 (3): 371-382.
29. Emens L, Esteva M, Beresford M *et al.* Results from KATE2, a randomized phase 2 study of atezolizumab (atezo)+trastuzumab emtansine (T-DM1) vs placebo (pbo)+T-DM1 in previously treated HER2+ advanced breast cancer (BC). 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 4-8, 2018; San Antonio, Texas.
30. Dirix L, Takacs I, Jerusalem G *et al.* Avelumab, an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a phase 1b JAVELIN Solid Tumor study. *Breast Cancer Research and Treatment* 2018; 167: 671-686.

## ANEXO

Figura 1. Mecanismo de acción de los Inhibidores del check-point anti-CTLA-4 y anti-PD-1/L1

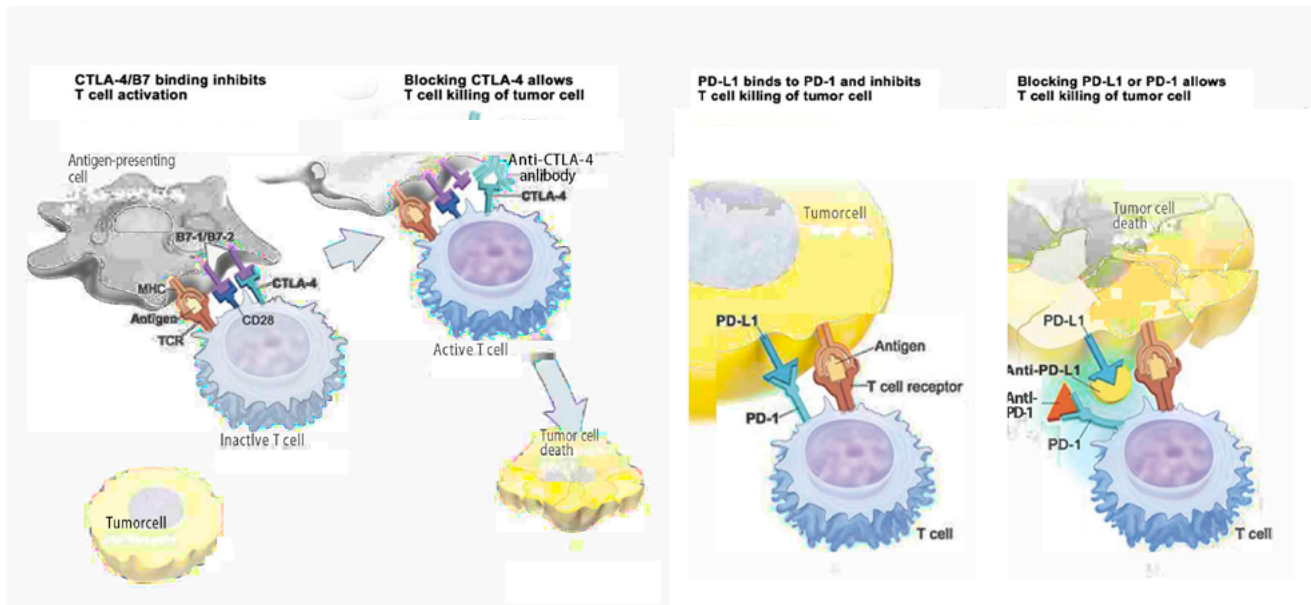


Figura 2. Resultados de Sobrevida Global en la población PD-L1+ del Estudio IMpassion 130

