



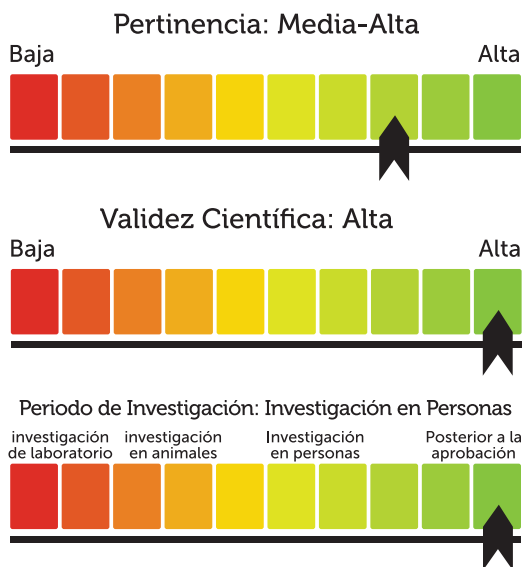
Facing Hereditary Cancer EMPOWERED

XRAY—BEHIND THE HEADLINES



## Actualización: Pembrolizumab recibe la aprobación de la FDA para pacientes con cáncer de mama triple negativo en etapa inicial

La Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó el medicamento de inmunoterapia pembrolizumab (Keytruda) para tratar el cáncer de mama triple negativo en etapa inicial con alto riesgo de recurrencia. Esta es la primera vez que se aprueba un medicamento de este tipo, conocido como inhibidor de puntos de control inmunitario, para tratar el cáncer de mama en etapa inicial.



### Esta investigación es de mayor interés para:

- Personas con cáncer de mama triple negativo de alto riesgo en etapa inicial

### Esta investigación también es de interés para:

- Personas con cáncer de mama
- Personas recién diagnosticadas con cáncer

## RESUMEN SOBRE LA ACTUALIZACIÓN

### ¿De qué se trata esta actualización?

La FDA aprobó el pembrolizumab (Keytruda) para tratar el cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) en etapa inicial con alto riesgo de recurrencia.

### ¿Por qué es importante esta actualización?

El TNBC es un tipo de cáncer de mama agresivo con opciones de tratamiento limitadas. En EE. UU., el TNBC es más común en mujeres jóvenes y mujeres negras. Las personas con mutaciones en BRCA1 son más propensas a desarrollar TNBC que cualquier otro tipo de cáncer de mama.

El TNBC es difícil de tratar, y el tratamiento casi siempre consiste en quimioterapia y cirugía. Aunque el tratamiento es agresivo, el TNBC tiene una alta tasa de recurrencia en los primeros cinco años posteriores al diagnóstico. Incluso cuando el TNBC se diagnostica en etapas iniciales, recurre en entre el 30 y 40 por ciento de los pacientes. Por ello, existe una gran necesidad de nuevas opciones de tratamiento para los pacientes con TNBC.

Keytruda es un tipo de inmunoterapia que se conoce como un inhibidor de puntos de control. Los inhibidores de puntos de control son medicamentos que impiden a las células cancerosas apagar a las células inmunitarias. Estos medicamentos permiten al sistema inmunitario encontrar, desenmascarar y destruir a las células cancerosas. Los inhibidores de puntos de control están aprobados para tratar varios tipos de cáncer, incluidos el cáncer de piel, de pulmón, sanguíneo, de colon y de endometrio. También están aprobados para emplearse con la quimioterapia para tratar el TNBC metastásico, recurrente a nivel local e inoperable (que no puede extirparse por medio de cirugía).

Keytruda es la primera inmunoterapia que se aprueba para el tratamiento de TNBC en etapa inicial. Ahora se podrá utilizar antes de la cirugía de forma paralela con la quimioterapia. Después de la cirugía, solamente se administra Keytruda.

## **Estudio KEYNOTE-522**

El estudio Keynote-522 investigó el uso de Keytruda en conjunto con quimioterapia antes de cirugía (terapia neoadyuvante), seguido del uso exclusivamente de Keytruda después de cirugía (terapia complementaria). El estudio incluyó a 1,174 pacientes con un diagnóstico reciente de TNBC de alto riesgo en etapa inicial sin tratamiento previo. La presencia o ausencia del biomarcador PD-L1 en el tumor de las pacientes no fue un factor que afectara la participación en el estudio.

Las pacientes fueron asignadas a uno de dos grupos:

- Keytruda más quimioterapia
- Placebo (pastilla de azúcar) más quimioterapia

El estudio analizó dos resultados:

- La ausencia de cáncer, lo cual recibe el nombre de respuesta patológica completa (pCR, por sus siglas en inglés), al momento de la cirugía.
  - o El 63 % de las pacientes que recibieron Keytruda con quimioterapia no presentaron cáncer al momento de la cirugía, en comparación con el 56 % de las pacientes que solamente recibieron quimioterapia.
- El tiempo posterior al tratamiento en el que el cáncer no recurre ni empeora, lo cual se llama supervivencia sin eventos (EFS, por sus siglas en inglés).
  - o Las pacientes que experimentaron una EFS representaron el 16 % del grupo que recibió Keytruda más quimioterapia, y el 24 % del grupo que nada más recibió quimioterapia.

Keytruda se administra vía intravenosa (IV) cada tres a seis semanas, según la dosis. Más del 20 por ciento de las pacientes del estudio informaron que tuvieron efectos secundarios. Los efectos secundarios que se reportaron incluyeron fatiga, náuseas, estreñimiento, diarrea, disminución del apetito, sarpullido, vómito, tos, dificultad para respirar, fiebre, pérdida del cabello, dolor neurálgico, inflamación, dolor de cabeza, dolor abdominal, dolor en las articulaciones y los músculos, pérdida de peso e insomnio.

La aprobación de Keytruda podría cambiar el tratamiento estándar para el TNBC en etapas iniciales.

## **Fortalezas y limitaciones**

### **Fortalezas**

- El estudio es de gran escala, aleatorio, doble ciego, comparativo con placebo.
- Una fortaleza fundamental de este estudio consiste en que se comparó a las pacientes que recibieron Keytruda más quimioterapia con las pacientes que recibieron placebo más quimioterapia.
- Esto permite hacer la comparación directa de la combinación Keytruda y quimioterapia con la quimioterapia sola.

### **Limitaciones**

- El estudio solamente incluyó a mujeres con cáncer de mama. Se desconoce si Keytruda beneficiaría a los hombres con TNBC en etapas iniciales.
- La mayoría de las participantes eran de raza blanca (64 %) o asiática (20 %). No está claro si los resultados serían relevantes para pacientes de otras razas, como afroestadounidenses o indígenas estadounidenses.
- El estudio todavía no ha presentado conclusiones respecto al estado de mutación heredada de las participantes. Por lo tanto, no hay razón para creer que Keytruda funcionaría de manera diferente en pacientes con mutaciones heredadas.

## **¿Qué significa esto para mí?**

- Si es mujer y le diagnosticaron TNBC en etapa inicial, es posible que reúna los requisitos para el tratamiento con Keytruda.
- Si no le han diagnosticado TNBC en etapa inicial, es recomendable que consulte a un asesor genético; el TNBC es más común en las personas con una mutación heredada en BRCA1.

Esta publicación de XRAY fue evaluada por el [consejo de asesoría científica](#) de FORCE.

## **ANÁLISIS DETALLADO DE LA INVESTIGACIÓN**

### **Antecedentes del estudio**

Las inmunoterapias son tratamientos contra el cáncer que usan al sistema inmunitario para atacar y eliminar a las células cancerosas. Las inmunoterapias pueden administrarse en combinación con otro tratamiento contra el cáncer o por sí solas. Algunas inmunoterapias también son terapias dirigidas porque usan anticuerpos para atacar solamente a los receptores o proteínas anormales que se encuentran en altas cantidades en las células cancerosas o el tejido circundante.

Hay varios tipos de inmunoterapias que se utilizan para tratar el cáncer, incluidos los inhibidores de puntos de control inmunitario, anticuerpos monoclonales, inmunoterapias no específicas y vacunas contra el cáncer.

Keytruda (pembrolizumab) es un inhibidor de puntos de control inmunitario. Los inhibidores de puntos de control inmunitario son medicamentos que impiden a las células cancerosas apagar a las células inmunitarias. Esto permite al sistema inmunitario encontrar, desenmascarar y destruir a las células cancerosas.

PD-L1 es una proteína que se encuentra presente en algunas células normales y algunas células cancerosas. PD-1 es otra proteína que se encuentra en las células inmunitarias. Cuando PD-1 se une a PD-L1, por lo regular ayuda a impedir que las células inmunitarias ataquen a otras células del cuerpo. La unión de estas dos proteínas indica a las células inmunitarias que deje a las demás células en paz. Algunas células cancerosas tienen grandes cantidades de PD-L1, lo cual les ayuda a ocultarse de un ataque del sistema inmunitario.

Los medicamentos selectivos para PD-1 o PD-L1 pueden bloquear esa unión y promover la respuesta inmunitaria contra las células cancerosas. Esos medicamentos revelan la presencia de células cancerosas a la propia respuesta inmunitaria del organismo. Idealmente, las células inmunitarias entonces reconocen a las células cancerosas como extrañas y pueden destruirlas.

Los inhibidores de puntos de control han revelado un gran potencial para tratar ciertos tipos de cáncer. Keytruda es uno de estos inhibidores, y funciona selectivamente con PD-L1.

### **Lo que los investigadores que participaron en este estudio querían saber**

Los investigadores querían saber si Keytruda, cuando se administró como terapia neocomplementaria (antes de la cirugía) y de manera exclusiva después de la cirugía (terapia complementaria), incrementó la respuesta patológica completa y la supervivencia sin eventos en pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC) en etapa inicial con alto riesgo de recurrencia.

### **Poblaciones que se analizaron en este estudio**

El estudio Keynote-522 incluyó a 1,174 pacientes con un diagnóstico reciente de TNBC de alto riesgo en etapa inicial sin tratamiento. Se excluyó del estudio a las pacientes con alguna enfermedad autoinmune activa o padecimiento médico que requiriera supresión inmunológica. Se incluyó en el estudio a las pacientes sin importar si el tumor expresaba

o no el biomarcador PD-L1.

Características de las participantes del estudio:

- edad media de 49 años (rango de 22 a 80)
- 99 % de mujeres
- 64 % caucásicas
- 20 % asiáticas
- 4.5 % afroestadounidenses
- 1.8 % indígenas estadounidenses o nativas de Alaska
- 56 % premenopáusicas
- 44 % posmenopáusicas

## **Diseño del estudio**

Las participantes se clasificaron aleatoriamente (2:1) en uno de dos grupos de tratamiento:

- El grupo 1 consistió en 784 pacientes que recibieron Keytruda (200 mg) cada tres semanas, además de quimioterapia (carboplatino y paclitaxel) por cuatro ciclos. Posteriormente, se les administró cuatro ciclos más de Keytruda cada tres semanas y quimioterapia (doxorrubicina o epirrubicina más ciclofosfamida). Después de la cirugía, las pacientes recibieron nueve ciclos de Keytruda cada tres semanas.
- El grupo 2 consistió en 390 pacientes que recibieron un placebo cada tres semanas por cuatro ciclos. Las pacientes también recibieron quimioterapia (carboplatino y paclitaxel). Posteriormente, se les administró cuatro ciclos más de placebo y quimioterapia (doxorrubicina o epirrubicina más ciclofosfamida). Después de la cirugía, las pacientes recibieron nueve ciclos de placebo cada tres semanas.

Los investigadores analizaron dos resultados principales. La respuesta patológica completa (pCR), definida como la ausencia de cáncer invasivo en los senos y nódulos linfáticos al momento de la cirugía. La supervivencia sin eventos (EFS), definida como el periodo desde que las participantes fueron asignadas a un grupo de tratamiento hasta la primera progresión de la enfermedad, recurrencia local o distante, otro caso principal de cáncer de mama o fallecimiento por cualquier causa.

## **Resultados del estudio**

De las 784 pacientes que recibieron tratamiento con Keytruda:

- 494 (63 %) presentaron una pCR.

- 123 (16 %) tuvieron una EFS.

De las 390 pacientes que recibieron placebo:

- 217 (56 %) presentaron una pCR.
- 93 (24 %) tuvieron una EFS.

En este estudio, hubo reacciones adversas fatales en menos del uno por ciento de las pacientes que recibieron Keytruda (el tiempo promedio de administración de Keytruda fue de 13 meses). El 44 por ciento de las pacientes presentó efectos secundarios adversos graves. El tratamiento con Keytruda se suspendió para el 20 por ciento de las pacientes debido a reacciones adversas.

## **Fortalezas y limitaciones**

### **Fortalezas**

- El estudio es de gran escala, aleatorio, doble ciego, comparativo con placebo.
- El grupo control de pacientes que recibieron quimioterapia, pero no Keytruda, es una fortaleza fundamental de este estudio. Esto permite hacer la comparación directa de la combinación Keytruda–quimioterapia con la quimioterapia sola.

### **Limitaciones**

- El estudio solamente incluyó a mujeres con cáncer de mama. Se desconoce si agregar Keytruda al plan de tratamiento beneficiaría a los hombres con TNBC en etapas iniciales.
- La mayoría de las participantes eran de raza blanca (64 %). No está claro si estos resultados serían relevantes para pacientes de otras razas.

## **Contexto**

A diferencia de los tratamientos tradicionales contra el cáncer, como la radioterapia y la quimioterapia, la inmunoterapia es un tratamiento innovador que ayuda al sistema inmunitario a atacar a las células cancerosas. En investigaciones de distintos tipos de cáncer, se ha demostrado que la inmunoterapia ofrece ventajas sobre la terapia tradicional, y para ciertos tipos de cáncer, puede prolongar la supervivencia sin progresión (PFS, por sus siglas en inglés) y la supervivencia general (OS). No obstante, puesto que la inmunoterapia acelera al sistema inmunitario, también puede causar reacciones adversas severas. Los investigadores siguen trabajando en identificar los mejores blancos para diferentes inmunoterapias, mejorando los programas de tratamiento y reduciendo los efectos secundarios tóxicos.

El costo de la inmunoterapia puede ser considerable. Merck, la empresa que produce Keytruda, ofrece varios programas que facilitan el acceso a esta inmunoterapia para ciertos pacientes. Para obtener más información, visite [www.merckaccessprogram-keytruda.com](http://www.merckaccessprogram-keytruda.com).

## Conclusiones

La aprobación por parte de la FDA de Keytruda para tratar el TNBC en etapas iniciales con alto riesgo de recurrencia tiene el potencial de cambiar la manera en la que se trata el TNBC en etapas iniciales. La inclusión de la inmunoterapia es un aporte nuevo importante a las opciones de tratamiento para los pacientes con TNBC.

Comparta su opinión sobre este artículo de XRAY respondiendo [nuestra breve encuesta](#).  
[publicación: día/mes/año](#)

## Preguntas que debe plantear a su médico

- ¿Keytruda es una opción de tratamiento para el tipo de cáncer de mama que padezco?
- Si Keytruda no es una opción para mí en este momento, ¿podría serlo en el futuro?
- ¿Cuáles son los efectos secundarios que podría experimentar con este tratamiento?
- ¿Tendré que suspender el tratamiento si experimento efectos secundarios graves?
- ¿Hay otros medicamentos disponibles para tratar el cáncer que padezco?
- ¿Es necesario realizar pruebas genéticas al tumor que tengo para averiguar si hay otros tratamientos a los cuales podría responder el cáncer que padezco?

## Estudios clínicos:

NCT03562637. [Study of Adagloxad Simolenin \(OBI-822\)/OBI-821 in the Adjuvant Treatment of Patients With Globo H Positive TNBC](#). El estudio GLORIA es un estudio aleatorio de fase III que investiga el uso del medicamento adagloxad simolenin (OBI-822) en combinación con el medicamento OBI-821 en el tratamiento complementario de pacientes con TNBC en etapas iniciales con alto riesgo.

NCT01042379. [I-SPY TRIAL: Neoadjuvant and Personalized Adaptive Novel Agents to Treat Breast Cancer \(I-SPY\)](#). Este estudio investiga qué medicamentos nuevos son los más eficaces en el tratamiento de distintos tipos de cáncer de mama, incluido el TNBC. También investiga los indicadores tempranos de respuesta al medicamento que podrían predecir el éxito del tratamiento.

## Bibliografía

Schmid P, Cortes J, Dent R, y cols.: [KEYNOTE-522: Phase 3 study of neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab versus placebo for early-stage triple-negative breast cancer](#). ESMO Virtual Plenary. Abstract VP7-2021. Presentado el 15 de julio de 2021.

Schmid P, Cortes J, Puztai L, y cols.: [Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer](#). New England Journal of Medicine 2020; 382: 810-821.

## Directrices

La FDA aprobó el medicamento Keytruda para tratar TNBC en etapas iniciales en pacientes con alto riesgo de recurrencia.

La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) es un grupo nacional de expertos que elabora directrices para el tratamiento del cáncer. La NCCN recomienda lo siguiente para tratar el TNBC en etapas iniciales:

- para tumores pequeños (< 0.5 cm) sin nódulos linfáticos positivos, no se recomienda la quimioterapia complementaria.
- para tumores pequeños (< 0.5 cm) con 1 nódulo linfático positivo, o tumores con un tamaño de 0.6 a 1.0 cm, se recomienda la quimioterapia complementaria.
- para tumores > 1.0 cm, se recomienda la quimioterapia complementaria.

Otras recomendaciones:

Además, la NCCN recomienda que los pacientes conserven una copia de sus resultados. (Los portales en línea para pacientes son un excelente recurso para tener acceso a resultados de pruebas). Contar con esta información es útil, en especial cuando es necesaria una segunda opinión.

## Este estudio/artículo se calificó de la siguiente manera:

Pertinencia: media-alta

- La inclusión de Keytruda como tratamiento contra el TNBC en etapas iniciales es un aporte necesario al plan de tratamiento actual, que incluye la cirugía y la quimioterapia.
- Esta nueva aprobación es pertinente para los pacientes con TNBC en etapas iniciales que tengan un alto riesgo de recurrencia. A su vez, no es de interés para cualquier otro tipo de cáncer de mama en etapas iniciales.

Validez científica: alta

- El estudio es sólido, de gran escala, aleatorio, doble ciego, comparativo con placebo.

Periodo de investigación: posterior a la aprobación

- Keytruda ha recibido aprobación para tratar una serie de distintos tipos de cáncer. Ahora, cuenta con la aprobación de la FDA sin reservas para tratar el TNBC en etapas iniciales. Es probable que Keytruda se agregue al plan de tratamiento para pacientes con TNBC en etapas iniciales cuyo cáncer tenga un alto riesgo de recurrencia.