

Terapia neoadyuvante en cáncer de mama triple negativo localmente avanzado

JAVIER SOTO ALSAR, ISABEL ECHAVARRÍA DÍAZ-GUARDAMINO

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM). Madrid

RESUMEN

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) es el subtipo de cáncer de mama (CM) más agresivo y de peor pronóstico. En el escenario de enfermedad localmente avanzada, la neoadyuvancia con diferentes esquemas de quimioterapia (QT) es la terapia de elección, y, de forma reciente, se ha incorporado la inmunoterapia. Sin embargo, un porcentaje nada desdeñable de las enfermas tendrá una recaída de la enfermedad, por lo que es necesario optimizar el tratamiento en este subgrupo poblacional con el objetivo de mejorar la supervivencia y disminuir el riesgo de recidiva. El uso de platinos, añadir tratamientos adyuvantes como capecitabina o la incorporación de nuevos agentes como inmunoterapia, inmunoconjugados o terapias dirigidas se posicionan como opciones válidas para mejorar el pronóstico de las pacientes. La determinación de mutaciones en BRCA, valorar de forma adecuada la respuesta patológica a la neoadyuvancia o clasificar molecularmente el CMTN podrían ayudar a una mejor selección del tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama triple negativo. Quimioterapia neoadyuvante. Respuesta completa patológica. Terapia adyuvante. Inmunoterapia. Inmunoconjugados.

INTRODUCCIÓN

Dentro de todos los subtipos de cáncer de mama, el CMTN supone aproximadamente un 15 % de todos los casos diagnosticados. Se trata de un diagnóstico de exclusión, de tal manera que se caracteriza por la ausen-

ABSTRACT

Triple negative breast cancer (TNBC) is the most aggressive breast cancer subtype with the worst prognosis. In the setting of locally advanced disease, neoadjuvant treatment with different chemotherapy regimens is the therapy of choice, and recently, combined chemoimmunotherapy has become the standard of care. However, an important amount of patients will relapse, making necessary the treatment optimization in this population in order to improve survival and reduce the risk of recurrence. The use of platinums, the addition of adjuvant treatments such as capecitabine or the incorporation of new agents such as immunotherapy, immunoconjugates or targeted therapies, are valid options for improving the prognosis of patients. The determination of BRCA mutations, the adequate assessment of the pathological response to neoadjuvant therapy or the molecular classification of TNBC could help improve the treatment selection.

KEYWORDS: Triple negative breast cancer. Neoadjuvant chemotherapy. Pathologic complete response. Adjuvant therapy. Immunotherapy. Immunoconjugates.

cia de expresión de receptor de estrógenos, receptor de progesterona (RE y RP < 1 %) y de amplificación del HER2.

El CMTN es una entidad con unas características epidemiológicas diferenciales con respecto al resto de cánceres de mama: presenta una mayor incidencia en la

premenopausia, se diagnostica a edades más precoces, es más frecuente en mujeres afroamericanas y se asocia en mayor medida con mutaciones en BRCA 1/2.

Los CMTN suelen ser de alto grado, con fenotipos más agresivos, y la histología mayoritaria es de tipo ductal infiltrante. Debido a lo anterior, son tumores de rápido crecimiento y están sobrerrepresentados entre los tumores de intervalo (tumores diagnosticados entre controles rutinarios de los programas de cribado). Aproximadamente un 80 % se diagnostican en estadios localizados (I y II), un 16 % en estadio III y el 5 % debutan como estadio IV.

El patrón de recaída del CMTN es característico, con un porcentaje de recidivas superior al de otros subtipos, con recidivas más precoces y una mayor incidencia de metástasis viscerales, en especial en el pulmón, en el sistema nervioso central y en el hígado. El pico de recaída suele estar entre los 2-3 años y es excepcional a partir de los 5 años del diagnóstico. Por ello, la mayoría de las muertes ocurre en los 5 primeros años tras el diagnóstico. La supervivencia global a 5 años es de alrededor del 77 % en comparación con el 93 % que presenta el resto de subgrupos.

Como se ha comentado previamente, la mutación en BRCA se asocia con frecuencia al desarrollo de CMTN; alrededor del 15-20 % de ellos ocurren en paciente portadoras de la mutación. Además, de las pacientes portadoras de la mutación en BRCA1 que desarrollan un CM, hasta el 60-80 % serán diagnosticadas de un tumor TN, mientras que en el caso de las portadoras de BRCA2 este porcentaje se sitúa en torno al 20-25 %. Por ello, y debido a la irrupción de olaparib adyuvante en el tratamiento de las pacientes con mutación germinal en BRCA1/2 de alto riesgo, actualmente se recomienda realizar un estudio genético a toda paciente con CMTN e indicación de quimioterapia.

Dado que el CMTN no es una entidad homogénea se han propuesto varias clasificaciones basadas en expresión génica, entre las que destacan los subtipos intrínsecos por PAM50 (*basal-like*, que representa en torno al 80 % de los CMTN, *HER2-enriched*, luminal A y luminal B) y el TNBCtype de Lehmann (*basal-like 1*, *basal-like 2*, mesenquimal y *luminal androgen receptor* o LAR). Diversos estudios apuntan hacia distintas tasas de respuesta a la QT según el subtipo y los tumores basales son los que mayor respuesta alcanzan. Sin embargo, el valor predictivo y pronóstico de estas clasificaciones genómicas no se ha demostrado claramente y, por tanto, aún no se han implementado en la práctica clínica habitual.

INDICACIONES DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

Dado que el CMTN es un subtipo de peor pronóstico, con mayor porcentaje de recidivas metastásicas y menor

supervivencia, es crucial optimizar los tratamientos sistémicos en el escenario de enfermedad no metastásica con el objetivo de minimizar las recaídas, y en consecuencia, aumentar la supervivencia.

La administración de QT adyuvante en pacientes con CMTN ha demostrado una reducción significativa en la mortalidad. El mayor beneficio es en tumores que expresan receptores hormonales.

Las principales guías nacionales e internacionales recomiendan el uso de QT adyuvante en aquellos tumores triple negativos con un tamaño superior a 1 cm o con afectación ganglionar. En tumores de entre 0,6 y 1 cm, la QT adyuvante puede ser una opción y en aquellos de menos de 0,5 cm o con histologías de mejor pronóstico (carcinoma apocrino, adenoide quístico o secretor juvenil o metaplásico de bajo grado) no existe indicación de terapia adyuvante.

No obstante, y por lo anteriormente expuesto, dado que la práctica totalidad de estos tumores van a precisar recibir tratamiento sistémico complementario, su administración de manera neoadyuvante está ganando terreno en los últimos años. Además, en el caso de CMTN localmente avanzado, la neoadyuvancia está indicada en todos los casos.

Los objetivos de la neoadyuvancia son aumentar el número de cirugías conservadoras, tratar las posibles micrometástasis y, sobre todo, evaluar el pronóstico de las pacientes, ya que, como veremos más adelante, existe una clara relación entre la respuesta a la QTNA y el pronóstico a largo plazo, así como adecuar el tratamiento adyuvante en caso de existir enfermedad residual. De forma general, las guías clínicas recomiendan la administración de QT neoadyuvante en todos los CMTN con tamaño superior a los 2 cm o con afectación ganglionar. En casos seleccionados puede valorarse extender la indicación.

Como se ha comentado en el apartado anterior, a toda mujer que desarrolla un CMTN debería ofrecérsele estudio genético. Puede aprovecharse el tiempo que se emplea en administrar el tratamiento neoadyuvante para dicho fin. Esto, como veremos más adelante, va a cobrar cada vez mayor importancia, ya que la presencia de ciertas mutaciones, como BRCA 1 o BRCA 2, va a condicionar el tratamiento posterior a la neoadyuvancia, tanto la cirugía (posibilidad de tratamientos quirúrgicos profilácticos) como el tratamiento adyuvante posterior.

IMPACTO PRONÓSTICO DE LA NEOADYUVANCIA.

IMPORTANCIA DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

A pesar del mal pronóstico inherente al CMTN, este se asocia con mayores tasas de respuesta a la QT en comparación con los otros subtipos de CM, lo que constituye la paradoja del triple negativo: mayores res-

puestas, pero peor pronóstico, probablemente debido al mal pronóstico de aquellas pacientes con mala respuesta a la QTNA.

Como se ha expuesto con anterioridad, el grado de respuesta a la QTNA va a jugar un papel pronóstico crucial en las pacientes con CMTN, incluso mayor que en pacientes con otros subtipos de CM. Las pacientes con CMTN que no alcanzan respuesta completa patológica (en inglés, *pathologic complete response*, pCR) tienen un pronóstico significativamente peor que aquellas que no presentan enfermedad residual tras la neoadyuvancia, con un riesgo de recidiva entre 6 y 9 veces superior en las primeras respecto a las segundas; por otro lado, las pacientes que logran una pCR tienen el mismo pronóstico que aquellas pacientes con otros subtipos de CM que también alcanzan pCR.

Se han propuesto diversas definiciones de pCR. Las más aceptadas son la ausencia de tumor en mama y axila (ypT0 ypN0) y la ausencia de tumor invasivo en mama y axila (ypT0/is ypN0), sin que apenas existan diferencias entre ambas en términos pronósticos.

No obstante, la división entre pCR y no pCR se ha mostrado insuficiente para reflejar de forma adecuada la heterogeneidad en el grado de respuesta al tratamiento

neoadyuvante en el grupo de pacientes que no alcanzan pCR. Hasta la fecha, se han propuesto diversas escalas para medir la enfermedad residual tras la QTNA.

De entre todas ellas, una de las más aceptadas en la actualidad es la Residual Cancer Burden de Symmans y colaboradores, en la que, a partir de un algoritmo basado en el tamaño del lecho tumoral, la celularidad residual y la afectación ganglionar tras la neoadyuvancia (número de ganglios y diámetro máximo de la afectación ganglionar), se clasifica la respuesta a la QT en:

- RCB-0 o respuesta patológica completa: sin evidencia de celularidad tumoral residual.
- RCB-I: enfermedad mínima residual.
- RCB-II: enfermedad residual moderada.
- RCB-III: enfermedad residual extensa.

Esta clasificación permite objetivar importantes diferencias en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad a distancia en las pacientes con CMTN localmente avanzado sometidas a tratamiento neoadyuvante, que es del 87 % para pacientes con pCR, del 77 % con RCB-I, del 63 % con RCB-II y del 27 % con RCB-III (Fig. 1). Además, la ausencia de enfermedad a nivel ganglionar tras la neoadyuvancia supone un mejor pronóstico de manera significativa.

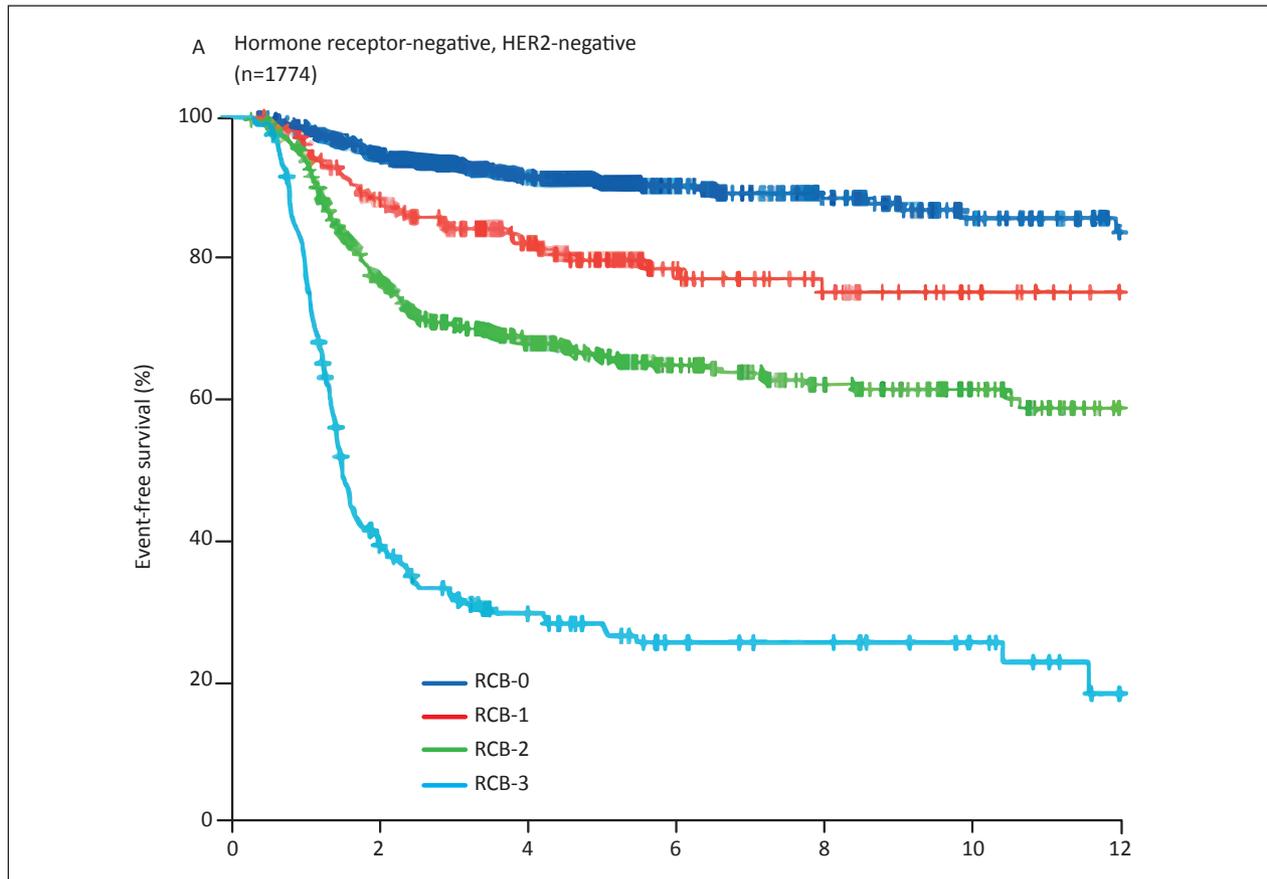


Fig. 1. Supervivencia libre de recidiva según la clasificación de Symmans en pacientes con CMTN. Yau C, et al. Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: a multicentre pooled analysis of 5161 patients. *Lancet Oncol* 2022.

Estas diferencias pronósticas en función de la respuesta a la QTNA permiten plantear un tratamiento adyuvante complementario en aquellas pacientes con enfermedad residual.

A pesar de que el valor pronóstico de la pCR parece indudable, resulta difícil trasladar estos beneficios a un incremento de supervivencia libre de evento (SLE) y de supervivencia global (SG). Esto puede deberse, por un lado, al pequeño tamaño muestral que se exige en los estudios de neoadyuvancia, con la subsiguiente falta de potencia estadística, y, por otro lado, los datos de supervivencia pueden verse alterados por factores como los tratamientos adyuvantes recibidos y el riesgo de las pacientes incluidas en los estudios.

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO EMPLEADOS EN NEOADYUVANCIA EN CMTN

El tratamiento neoadyuvante de las pacientes con CMTN localmente avanzado ha cambiado recientemente de manera drástica debido a la incorporación de pembrolizumab a las combinaciones de quimioterapia empleadas anteriormente, que suponían el tratamiento estándar de estas pacientes.

Este cambio de paradigma se debe al estudio de fase III KEYNOTE-522, que evaluó la combinación de pembrolizumab con la QTNA (carboplatino y paclitaxel seguido de antraciclina y ciclofosfamida), además del posterior tratamiento adyuvante con pembrolizumab hasta completar 1 año, en pacientes con CMTN de más de 1 cm con afectación ganglionar o superior a 2 cm independientemente de la afectación ganglionar. La rama de pembrolizumab y quimioterapia presentó una mayor tasa de pCR (64,8 % frente al 51,2 %, $p < 0,001$), así como un beneficio en la SLE a 3 años (84,5 % frente al 76,8 %, HR = 0,63). Además, en las pacientes que presentaron RCB-II se objetivó una diferencia notable en la SLE a 3 años, con una diferencia absoluta de casi el 20 % a favor del grupo que recibió pembrolizumab (75,7 % frente al 55,9 %, HR = 0,52). Por el contrario, no se objetivaron diferencias en la SLE entre las ramas de pembrolizumab y placebo en las pacientes con respuesta completa o en aquellas con enfermedad residual extensa. Estos datos favorables en términos de tasas de pCR y de beneficio en SLE han resultado en la aprobación de pembrolizumab junto con QT en el tratamiento neoadyuvante del CMTN precoz, con lo que se ha convertido en un nuevo estándar.

ESQUEMAS CLÁSICOS DE QUIMIOTERAPIA

Los esquemas clásicos basados en antraciclina y taxanos obtienen unas tasas de pCR en torno al 25-40 %. Se observa un incremento de respuestas y de supervivencia global con el uso de esquemas a dosis densas.

En los últimos años se ha explorado la posibilidad de emplear paclitaxel unido a albúmina (nab-paclitaxel): en el estudio GeparSepto se evaluó el tratamiento neoadyuvante con nab-paclitaxel frente a paclitaxel seguido de epirrubicina y ciclofosfamida. Se demostró un incremento estadísticamente significativo en la tasa de pCR de nab-paclitaxel frente a paclitaxel (38,4 % frente al 29 %). Este beneficio es mayor en el grupo de pacientes con CMTN (48 % frente al 26 %). Sin embargo, en el estudio ETNA, nab-paclitaxel no demostró de forma estadísticamente significativa un incremento en la tasa de pCR frente a paclitaxel, aunque sí un aumento numérico (de 41,3 % frente al 37,7 %) en las pacientes con CMTN.

COMBINACIONES DE QUIMIOTERAPIA CON SALES DE PLATINO (TABLA 1)

El uso de platinos en el CMTN precoz supone uno de los mayores debates en esta patología. La razón fundamental del uso de platinos en las pacientes con CMTN es que un 10-20 % de estas pacientes presentan mutaciones en BRCA1/2 y hasta el 50-60 % adicional de estas pacientes presentan un fenotipo BRCAness, es decir, metilaciones del promotor o mutaciones (germinales o somáticas) de genes relacionados con la reparación del ADN mediante recombinación homóloga.

El primer estudio que evaluó el uso de platinos en el escenario neoadyuvante demostró, mediante el uso de cisplatino en monoterapia, una tasa de pCR del 21 % en población con CMTN no seleccionada y de hasta el 61 % en pacientes con mutaciones en BRCA1/2.

En el CALGB40603 se demostró que, tras un esquema de antraciclina y ciclofosfamida, la adición de carboplatino a paclitaxel aumentaba la tasa de pCR (61 % frente al 41 %) en aquellos pacientes que recibían al menos 11 dosis semanales de paclitaxel, con una tendencia al incremento de la SG a 5 años de manera no estadísticamente significativa (78,5 % frente al 72 %, HR = 0,68, IC 95 %, 0,44-1,06, $p = 0,089$).

En el estudio GeparSixto, en el que se incluyeron 315 pacientes con CMTN, las pacientes recibían paclitaxel y doxorubicina liposomal pegilada semanalmente durante 18 semanas y posteriormente bevacizumab con o sin carboplatino. Las pacientes con CMTN obtuvieron un incremento significativo de la tasa de pCR con carboplatino (53,2 % frente al 36,9 %, $p = 0,005$) y de la SLE a 3 años (86,1 % frente al 75,8 %, HR 0,56, IC 95 %, 0,34-0,93).

Sin embargo, en el estudio de fase II GEICAM/2006-03 no se demostró un aumento de la pCR al incorporar carboplatino a paclitaxel tras epirrubicina y ciclofosfamida en pacientes con fenotipo basal (es decir, pacientes con tumores triple negativos y expresión de citoqueratinas basales 5/6 o EGFR).

TABLA I.
ENSAYOS CLÍNICOS CON SALES DE PLATINO

Ensayo	Tratamiento	n	Definición pCR	Tasa pCR
Byrski <i>et al.</i> 2014	Cisplatino (BRCA mut)	107	ypT0/is ypN0	61 %
CALGB40603	Paclitaxel → ddAC	107	ypT0 ypN0	39 %
	Paclitaxel + Bev → ddAC	105		43 %
	Paclitaxel + Cb → ddAC	111		49 %
	Paclitaxel + Cb + Bev → ddAC	110		60 %
GeparSixto	AT → Bev	157	ypT0/is ypN0	36,9 %
	AT → Bev + Cb	158		53,2 %
BrigTNess	Paclitaxel + Cb + Veliparib → AC	316	ypT0/is ypN0	53 %
	Paclitaxel + Cb → AC	160		58 %
	Paclitaxel → AC	158		31 %
GEICAM/2006-03	EC → Docetaxel	46	ypT0	35 %
	EC → Docetaxel + Cb	48		30 %
WSG-ADAPT-TN	Nab-paclitaxel + gemcitabina	182	ypT0/is ypN0	28,7 %
	Nab-paclitaxel + carboplatino	154		45,9 %
NeoSTOP	Paclitaxel + Cb → AC	48	ypT0/is ypN0	54 %
	Cb + docetaxel	52		54 %

pCR: respuesta completa patológica; AC: adriamicina-ciclofosfamida; ddAC: adriamicina-ciclofosfamida a dosis densas; Cb: carboplatino; Bev: bevacizumab; AT: doxorubicina liposomal pegilada-paclitaxel; EC: epirubicina-ciclofosfamida.

Dos metaanálisis han evaluado la inclusión de los platinos en el tratamiento neoadyuvante en pacientes con CMTN. En el primero, a pesar de objetivarse un incremento significativo en la tasa de pCR al añadir platinos (52,1 % frente al 37 %), no se demostró beneficio en la SLE (HR = 0,72, IC 95 %, 0,49-1,06) ni en SG (HR = 0,86, IC 95 %, 0,46-1,53). En el segundo, más reciente, sí que se han objetivado beneficios en SLE (HR 0,70, IC 95 %, 0,58-0,84) y en SG (HR 0,78, IC 95 %, 0,61-1,00). Este aumento de pCR, y por tanto en SLE y SG, va acompañado, sin embargo, de un incremento no desdeñable de la toxicidad hematológica y de la incidencia de neutropenia febril.

ESQUEMAS SIN ANTRACICLINAS

Dado que los platinos han demostrado un aumento en la tasa de respuestas, pero con un aumento significativo de la toxicidad, se ha incrementado el interés en investigar esquemas con platinos sin antraciclinas con el fin de reducir la frecuencia y la gravedad de los efectos adversos.

En el estudio de fase II WSG-ADAPT-TN se asignó aleatoriamente a 336 pacientes con CMTN a recibir 4 ciclos de carboplatino y nab-paclitaxel frente a nab-paclitaxel y gemcitabina. La rama de carboplatino y nab-paclitaxel alcanzó mayores tasas de pCR (ypT0/

is y ypN0): 45,9 % frente a 28,7 % ($p = 0,002$). Sin embargo, este beneficio no ha logrado trasladarse a la supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEi).

De la misma manera, la combinación de carboplatino y docetaxel ha demostrado tasas de pCR cercanas al 50 % en varias series prospectivas de pacientes con CMTN. Este esquema se ha comparado frente a la combinación de carboplatino y paclitaxel seguida de doxorubicina y ciclofosfamida en el ensayo de fase II aleatorizado NeoSTOP en pacientes con CMTN de estadio I-III, en el que se objetivó una tasa de pCR del 54 % en ambos grupos de tratamiento, con una mediana de seguimiento de 38 meses. La SLE y la SG fueron similares en ambas ramas. La rama de carboplatino-docetaxel tenía un perfil de toxicidad más favorable, lo que pone de manifiesto que las opciones con platinos sin antraciclinas son eficaces y pueden ser una alternativa a los esquemas convencionales.

NUEVAS TERAPIAS EN INVESTIGACIÓN EN EL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE DEL CMTN LOCALMENTE AVANZADO

INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia, y en concreto los inhibidores del *checkpoint* inmunitario (ICIs), representan una de las novedades más prometedoras en el tratamiento neoad-

yuvante del CMTN localmente avanzado. Aparte del KEYNOTE-522, cinco ensayos clínicos han evaluado la eficacia de añadir ICIs al tratamiento neoadyuvante de estas pacientes (Tabla II).

En el estudio de fase II I-SPY2, las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a recibir neoadyuvancia con adriamicina, ciclofosfamida y paclitaxel, con o sin pembrolizumab. Los resultados preliminares en el subgrupo de pacientes con CMTN muestran un aumento significativo de la tasa de pCR en el grupo de pembrolizumab (60 % frente al 22 %).

En otro estudio de fase II, el GeparNuevo, se evaluó la adición de durvalumab a nab-paclitaxel y epirubicina y ciclofosfamida en pacientes con CMTN localizado o localmente avanzado sin tratamiento adyuvante posterior. El grupo de durvalumab presentó un incremento en la tasa de pCR de un 9 %, sin alcanzar la significación estadística (53,4 % frente al 44,2 %, $p = 0,287$). Sin embargo, sí que se ha visto un incremento significativo en la SLEi, así como en la SG a 3 años (95,2 % frente al 83,5 %, HR = 0,24). El beneficio en SLEi es independiente de haber logrado o no pCR.

En el ensayo clínico de fase III NeoTRIP, 280 pacientes con CMTN se asignaron aleatoriamente a recibir neoadyuvancia con carboplatino y nab-paclitaxel junto con atezolizumab o placebo. Las pacientes que recibieron atezolizumab presentaron un aumento en la tasa de pCR (43,5 % frente al 40,8 %) no estadísticamente significativa, con datos aún no publicados en términos de SLE a 5 años.

El estudio de fase III Impassion031 asignó aleatoriamente a pacientes con CMTN con alto riesgo de recidiva

(estadios II-III) a recibir neoadyuvancia con nab-paclitaxel seguido de adriamicina y ciclofosfamida, con o sin atezolizumab concomitante y de forma adyuvante durante un año tras la cirugía. La combinación de QT y atezolizumab demostró un aumento estadísticamente significativo en la tasa de pCR (57,8 % frente al 41,4 %, $p = 0,0044$), sin disponer aún de datos en términos de SLE.

Un metaanálisis reciente de estos cuatro estudios, junto con el KEYNOTE-522 comentado anteriormente ($n = 1496$), ha demostrado que existe un beneficio en términos de pCR al añadir inmunoterapia a la QTNA en la población por intención de tratar (sOR 1,72, IC 95 %, 1,22-2,42), así como en la población PDL1 positiva (sOR 1,65, IC 95 %, 1,06-2,57) y en la población de alto riesgo de recidiva y que reciben QT basada en antraciclinas (sOR 2,39, IC 95 %, 1,09-5,22). Además, no se encontró una asociación significativa entre la toxicidad y la adición de inmunoterapia.

Por último, en el ensayo de fase II NeoPACT, 117 pacientes con CMTN de estadio I-III recibieron QT neoadyuvante basada en carboplatino y docetaxel junto con pembrolizumab, con un total de 6 ciclos, objetivándose una tasa de pCR del 60 % y una tasa combinada de pCR y RCB-I del 71 % (Tabla II).

INHIBIDORES DE PARP

Las enzimas PARP mantienen la estabilidad genómica al reconocer el daño en el ADN y orquestar su reparación en caso de rotura. En estudios preclínicos se vio que la inhibición de PARP en pacientes con deficiencias

TABLA II.
ENSAYOS CLÍNICOS CON INMUNOTERAPIA

Estudio	Fase	QT neoadyuvante	ICI	Adyuvancia con ICI	pCR
I-SPY2	II	Paclitaxel durante 12 semanas → AC durante 4	Pembrolizumab	No	60 % frente a 22 %
GeparNuevo	II	Nab-paclitaxel × 4 → ddEC × 4	Durvalumab	No	53,4 % frente a 44,2 %
NeoTRIP	III	Nab-paclitaxel + carboplatino	Atezolizumab	No	43,5 % frente a 40,8 %
Impassion031	III	Nab-paclitaxel × 12 semanas → ddAC	Atezolizumab	Sí Capecitabina permitida	57,8 % frente a 41,4 %
KEYNOTE-522	III	Paclitaxel + carboplatino × 4 → AC × 4	Pembrolizumab	Sí No capecitabina	64,8 % frente a 51,2 %
NeoPACT	II	Docetaxel + carboplatino × 6	Pembrolizumab	No	60 %

QT: quimioterapia; ICI: inhibidor del checkpoint inmunitario; pCR: respuesta completa patológica; AC: adriamicina + ciclofosfamida; ddEC: epirubicina + ciclofosfamida a dosis densas; ddAC: adriamicina + ciclofosfamida a dosis densas.

de BRCA1/2 conducía a la letalidad sintética. Como comentábamos anteriormente, dado que el CMTN se asocia en gran medida con mutaciones en BRCA o deficiencias en los mecanismos de reparación del ADN, está evaluándose el posible papel de los inhibidores de PARP (iPARP) en el tratamiento neoadyuvante del CMTN.

En el estudio BrigtNess se asignaron aleatoriamente 634 pacientes con CMTN a recibir tratamiento neoadyuvante con paclitaxel, carboplatino y veliparib frente a carboplatino y paclitaxel frente a paclitaxel en monoterapia, seguidos de forma posterior en las tres ramas por cuatro ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida. El grupo que recibió veliparib mostró una tasa de pCR mayor frente a los que recibieron paclitaxel en monoterapia (53 % frente al 31 %, $p < 0,0001$), aunque no se objetivó dicho beneficio cuando se comparó con el grupo de carboplatino y paclitaxel (53 % frente al 58 %), por lo que al parecer el beneficio en pCR se debió fundamentalmente a la adición de carboplatino. Las pacientes de las dos ramas que contenían platino obtuvieron un beneficio en SLE sin diferencias entre ellas y no se objetivaron diferencias en la SG.

En el estudio I-SPY 2 se evaluó asimismo la adición de carboplatino y veliparib a la terapia estándar con paclitaxel, adriamicina y ciclofosfamida. En la rama experimental se alcanzó una pCR del 51 % frente a un 26 % en la rama control.

En el estudio GeparOLA se evaluó la seguridad y la eficacia de la combinación, en pacientes con CM HER2 negativo con mutación en BRCA o deficiencias en los genes reparadores del ADN, de paclitaxel con olaparib frente a paclitaxel y carboplatino seguidos de epirubicina-ciclofosfamida. La rama de olaparib mostró un aumento numérico, pero no estadísticamente significativo, en la tasa de pCR (55,1 % frente al 48,6 %). El beneficio fue mayor en las pacientes con expresión de receptores hormonales y menores de 40 años.

En el estudio de fase II de un único brazo NEOTALA, talazoparib se evaluó como agente único en neoadyuvancia en pacientes con CMTN con mutaciones germinales en BRCA. Después de 24 semanas de tratamiento, el 45,8 % de las pacientes alcanzaron pCR, mientras que un 31,3 % alcanzaron RCB-II (ninguna paciente presentó RCB-I o RCB-III). Esta tasa de respuestas es similar a la observada con los esquemas basados en antraciclinas y taxanos. Sin embargo, un 16 % de las pacientes progresaron durante el tratamiento, lo que pone de manifiesto la necesidad de seleccionar de forma cuidadosa a las pacientes que vayan a beneficiarse del tratamiento.

INMUNOCONJUGADOS

Otras de las terapias prometedoras en el ámbito de la neoadyuvancia del CMTN son los inmunoconjugados

(en inglés, *antibody-drug conjugates*, ADC), que ya han demostrado buenos resultados en enfermedad metastásica.

Sacituzumab-govitecán, un ADC compuesto por el inhibidor de topoisomera I govitecán unido a un anticuerpo frente a Trop-2 (que se expresa en la mayoría de los CM), está siendo estudiado como terapia neoadyuvante. En el estudio de fase II de una única rama NeoSTAR se evaluó la eficacia de 4 ciclos de SG neoadyuvante en 50 pacientes con CMTN. 26 pacientes fueron operadas tras estos 4 ciclos de SG, con una tasa de pCR del 30 % y una tasa combinada de pCR y de RCB-I del 52 %. El beneficio fue mayor en las pacientes con mutaciones germinales en BRCA, con una tasa de pCR del 86 %.

TRATAMIENTO ADYUVANTE TRAS LA NEOADYUVANCIA

Como se ha comentado anteriormente, las pacientes con enfermedad residual tras la neoadyuvancia (especialmente las que presentan RCB-II o RCB-III) tienen mayor riesgo de recaída; por lo tanto, están explorándose posibles tratamientos adyuvantes tras la cirugía que reduzcan la tasa de recaídas, y en consecuencia, mejoren el pronóstico de estas pacientes.

CAPECITABINA

El ensayo CREATE-X evaluó el tratamiento con 8 ciclos de capecitabina administrada tras la radioterapia en pacientes con enfermedad residual invasiva tras QTNA con antraciclinas, taxanos o la combinación de ambos. Entre las pacientes con CMTN se objetivó un incremento significativo de la SLE a 5 años (69,8 % frente al 56,1 % en los grupos de capecitabina y control, respectivamente; HR = 0,58, IC 95 %, 0,39-0,87). Además, las pacientes en el brazo de capecitabina presentaron un beneficio en SG a 5 años (78,8 % frente a 70,3 %; HR = 0,52, IC 95 %, 0,30-0,90). Sin embargo, las pacientes tratadas con capecitabina tuvieron toxicidades no desdeñables, con un 24 % de las pacientes que requirieron reducción de dosis y una tasa de abandonos por toxicidad del 18 %. A raíz de este estudio, la capecitabina adyuvante se ha convertido en un tratamiento estándar en pacientes con CMTN y enfermedad residual posneoadyuvancia. Es importante tener en cuenta que en pacientes portadoras de mutación germinal en BRCA1/2 no se ha comparado el tratamiento adyuvante con capecitabina frente a olaparib.

El ensayo clínico de fase III GEICAM/CIBOMA también evaluó la eficacia de añadir capecitabina adyuvante tras QTNA; sin embargo, no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en la SLE a 5 años (HR = 0,82, $p = 0,136$). Estos resultados pueden deberse a que en el CREATE-X no se incluyeron pacientes con pCR. Además, las tasas de SLE a 5 años

en el grupo control fueron del 56 % en el CREATE-X frente al 76,8 % en el ensayo GEICAM/CIBOMA. Todo esto sugiere que son las pacientes con tumores resistentes a la QTNA las que más se benefician de añadir capecitabina adyuvante. Resulta interesante que un análisis de subgrupos del estudio GEICAM/CIBOMA reveló que las pacientes con fenotipo no basal tenían mejores resultados al añadir capecitabina en cuanto a SLE a 5 años (82,6 % frente al 72,9 %, HR = 0,42, $p = 0,0095$), lo que sugiere un beneficio al añadir capecitabina adyuvante en este subgrupo de pacientes.

El ensayo clínico de fase III SYSUCC-001 evaluó la eficacia de añadir capecitabina metronómica adyuvante durante un año en pacientes con CMTN tras QT neoadyuvante o adyuvante en población asiática. Las pacientes que recibieron capecitabina mostraron una mejor SLE a 5 años (HR = 0,4, $p = 0,03$), aunque no se objetivó una mejoría en la SG. Cabe destacar que solo el 5,8 % de las pacientes recibieron QTNA y no se evaluó el grado de respuesta al tratamiento. Como se ha comentado antes, esto pone de manifiesto la importancia de identificar a las pacientes de alto riesgo de recidiva, ya que probablemente sean las que se beneficien de añadir adyuvancia con capecitabina.

El estudio de fase III EA1131 comparó capecitabina frente a platino adyuvante en pacientes con CMTN con enfermedad residual tras QTNA. Sin embargo, el estudio fue parado de manera temprana dado que el brazo de platino mostró peores resultados respecto a la capecitabina (58 % frente al 66 %, HR = 1,13), lo que demuestra que los platinos no tienen lugar en este escenario.

INHIBIDORES DE PARP

Olaparib también ha demostrado eficacia en el contexto adyuvante en pacientes con mutación germinal en BRCA1/2, asociándose con un incremento en la SG. El estudio de fase III OlympiA asignó aleatoriamente 1836 pacientes con CM localizado HER-2 negativo de alto riesgo y mutación germinal en BRCA a recibir olaparib adyuvante durante un año o placebo tras tratamientos locales y QT adyuvante o neoadyuvante. El grupo de pacientes con CMTN incluía 1509 pacientes con enfermedad residual tras QTNA o que habían recibido QT adyuvante tras la cirugía. Se objetivó un beneficio en SLEi (85,9 % frente al 77,1 %, HR = 0,58, $p < 0,001$) y en supervivencia libre de enfermedad a distancia (87,5 % frente al 80,4 %, HR = 0,57, $p < 0,001$) a favor de olaparib. En cuanto a la SG a 3,5 años, olaparib también ha demostrado beneficio (92 % frente al 89,1 %, HR = 0,68, $p = 0,009$).

OTROS

Otros estudios están evaluando la eficacia de añadir, tras el tratamiento neoadyuvante, inmunoterapia adyuvante,

como pembrolizumab (SWOG-1418), avelumab (A-BRAVE) o incluso ADC, como sacituzumab govitecán (SASCIA), cuyos resultados siguen pendientes.

CONCLUSIONES

El tratamiento de elección en las pacientes que presentan CMTN en estadios II o III es la terapia neoadyuvante previa a la cirugía. En tumores > 1 cm existe indicación de quimioterapia adyuvante y existen dudas sobre su indicación en tumores de 0,5-1 cm.

El tratamiento con QT y pembrolizumab se ha convertido en un nuevo estándar de tratamiento al asociarse con un aumento significativo de la tasa de pCR y de SLE a 3 años. En aquellas situaciones en las que no sea posible pautar la quimioterapia, la quimioterapia neoadyuvante sería el tratamiento de elección, aunque queda aún por dilucidar qué esquema es el más adecuado. Si bien los esquemas clásicos basados en antraciclinas, ciclofosfamida y taxanos han representado tradicionalmente el tratamiento de elección, en los últimos años han irrumpido las sales de platino, lo que ha generado un gran debate sobre su uso y sobre la posibilidad de omitir las antraciclinas.

Asimismo, es de vital importancia una correcta evaluación de la respuesta al tratamiento neoadyuvante, ya que de ello dependerá no solo el pronóstico de las pacientes, sino también la indicación o no de tratamientos adyuvantes complementarios. En pacientes tratadas con quimioterapia y pembrolizumab, está indicado completar el tratamiento adyuvante con pembrolizumab hasta cumplir un año, aunque existen dudas sobre su beneficio entre las pacientes con pCR o aquellas con enfermedad residual extensa. En pacientes tratadas con esquemas clásicos y enfermedad residual, está indicado el tratamiento con capecitabina durante 6 meses. Sin embargo, en las pacientes con mutaciones en BRCA1 o BRCA2, olaparib ha demostrado un beneficio significativo en SG. En estas pacientes, olaparib no se ha comparado frente a capecitabina, por lo que aún no se sabe qué tratamiento adyuvante es el más adecuado en este subgrupo.

CORRESPONDENCIA:

Isabel Echavarría Díaz-Guardamino
Servicio de Oncología Médica
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
C/ Doctor Esquerdo, 46
28007 Madrid
e-mail: iechavarriadg@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Bianchini G, Balko JM, Mayer IA, et al. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13(11):674-90.

2. Picornell AC, Echavarría I, Álvarez E, et al. Breast cancer PAM50 signature: correlation and concordance between RNA-Seq and digital multiplexed gene expression technologies in a triple negative breast cancer series. *BMC Genomics* 2019;20(1):452.
3. Lehmann BD, Colaprico A, Silva TC, et al. Multi-omics analysis identifies therapeutic vulnerabilities in triple-negative breast cancer subtypes. *Nat Commun* 2021;12(1):6276.
4. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al; ESMO Guidelines Committee. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(8):1194-220.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Breast Cancer. Version 4; 2022.
6. 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;384:164-722.
7. Symmans WF, Wei C, Gould R, et al. Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype. *J Clin Oncol* 2017;35:1049-60.
8. Hatzis C, Symmans WF, Zhang Y, et al. Relationship between Complete Pathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy and Survival in Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2016;22:26-33.
9. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al; KEYNOTE-522 Investigators. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022;386(6):556-67.
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). 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;379:432-44.
11. Blum JL, Flynn PJ, Yothers G, 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;35:2647-55.
12. Ejlertsen B, Tuxen MK, Jakobsen EH, et al. Adjuvant Cyclophosphamide and Docetaxel With or Without Epirubicin for Early TOP2A-Normal Breast Cancer: DBCG 07-READ, an Open-Label, Phase III, Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2017;35:2639-46.
13. Uncht M, Jackisch C, Schneeweiss A, et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto—GBG 69): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:345-56.
14. Gianni L, Mansutti M, Anton A, et al. Comparing Neoadjuvant Nab-paclitaxel vs Paclitaxel Both Followed by Anthracycline Regimens in Women With ERBB2/HER2-Negative Breast Cancer-The Evaluating Treatment With Neoadjuvant Abraxane (ETNA) Trial. *JAMA Oncol* 2018;4:302-8.
15. Byrski T, Huzarski T, Dent R, et al. Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2014;147(2):401-5.
16. 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;33:13-21.
17. Shepherd JH, Ballman K, Polley MC, et al. CALGB 40603 (Alliance): Long-Term Outcomes and Genomic Correlates of Response and Survival After Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Carboplatin and Bevacizumab in Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2022;40(12):1323-34.
18. 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. *Lancet Oncol* 2014;15:747-56.
19. Loibl S, Weber KE, Timms KM, et al. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response-final results from GeparSixto. *Ann Oncol* 2018;29(12):2341-7.
20. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:497-509.
21. Alba E, Chacon JI, Lluch A, et al. A randomized phase II trial of platinum salts in basal-like breast cancer patients in the neoadjuvant setting. Results from the GEICAM/2006-03, multicenter study. *Breast Cancer Res Treat* 2012;136(2):487-93.
22. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2018;29(7):1497-508.
23. Bian L, Yu P, Wen J, et al. Survival benefit of platinum-based regimen in early stage triple negative breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *NPJ Breast Cancer* 2021;7(1):157.
24. Gluz O, Nitz U, Liedtke C, 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;110:628-37.
25. Sharma P, Kimler BF, O'Dea A, et al. Randomized Phase II Trial of Anthracycline-free and Anthracycline-containing Neoadjuvant Carboplatin Chemotherapy Regimens in Stage I-III Triple-negative Breast Cancer (NeoSTOP). *Clin Cancer Res* 2021;27(4):975-82.
26. Nahleh ZA, Barlow WE, Hayes DF, et al. SWOG S0800 (NCI CDR0000636131): addition of bevacizumab to neoadjuvant nab-paclitaxel with dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide improves pathologic complete response (pCR) rates in inflammatory or locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2016;158:485-95.
27. Bear HD, Tang G, Rastogi P, et al. Neoadjuvant plus adjuvant bevacizumab in early breast cancer (NSABP B-40 [NRG Oncology]): secondary outcomes of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1037-48.
28. Bell R, Brown J, Parmar M, et al. Final efficacy and updated safety results of the randomized phase III BEATRICE trial evaluating adjuvant bevacizumab containing therapy in triple-negative early breast cancer. *Ann Oncol* 2017;28:754-60.
29. Earl HM, Hiller L, Dunn JA, et al. Disease-free and overall survival at 3.5 years for neoadjuvant bevacizumab added to docetaxel followed by fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide, for women with HER2 negative early breast cancer: ARTemis Trial. *Ann Oncol* 2017;28:1817-24.
30. Geyer CE, Sikov WM, Huober 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 BrighTNess, a randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2022;33(4):384-94.
31. Rugo HS, Olopade OI, DeMichele A, et al; I-SPY 2 Investigators. Adaptive Randomization of Veliparib-Carboplatin Treatment in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(1):23-34.
32. Fasching PA, Link T, Hauke J, et al; German Breast Group and Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Breast. Neoadjuvant paclitaxel/olaparib in comparison to paclitaxel/carboplatin in patients with HER2-negative breast cancer and homologous recombination deficiency (GeparOLA study). *Ann Oncol* 2021;32(1):49-57.
33. Litton JK, Scoggins ME, Hess KR, et al. Neoadjuvant Talazoparib for Patients With Operable Breast Cancer With a Germline BRCA Pathogenic Variant. *J Clin Oncol* 2020;38(5):388-94.
34. Nanda R, Liu MC, Yau C, 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.
35. Loibl S, Schneeweiss A, Huober J, et al; GBG and AGO-B. Neoadjuvant durvalumab improves survival in early triple-negative

- breast cancer independent of pathological complete response. *Ann Oncol* 2022;33(11):1149-58.
36. Gianni L, Huang CS, Egle D, 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.
 37. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, 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.
 38. Tarantino P, Gandini S, Trapani D, et al. Immunotherapy addition to neoadjuvant chemotherapy for early triple negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;159:103223.
 39. Sharma P, Stecklein SR, Yoder R, et al. Clinical and biomarker results of neoadjuvant phase II study of pembrolizumab and carboplatin plus docetaxel in triple-negative breast cancer (TNBC) (NeoPACT). *J Clin Oncol* 2022;40(Suppl.16):513-513.
 40. Spring L, Tolaney SM, Desai NV, et al. Phase 2 study of response-guided neoadjuvant sacituzumab govitecan (IMMU-132) in patients with localized triple-negative breast cancer: Results from the NeoSTAR trial. *J Clin Oncol* 2022;40(Suppl.16):512-512.
 41. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* 2017;376(22):2147-59.
 42. Lluch A, Barrios CH, Torrecillas L, et al; GEICAM Spanish Breast Cancer Group; CIBOMA (Iberoamerican Coalition for Research in Breast Oncology); LACOG (Latin American Cooperative Oncology Group). Phase III Trial of Adjuvant Capecitabine After Standard Neo-/Adjuvant Chemotherapy in Patients With Early Triple-Negative Breast Cancer (GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01). *J Clin Oncol* 2020;38(3):203-13.
 43. Wang X, Wang SS, Huang H, et al; South China Breast Cancer Group (SCBCG). Effect of Capecitabine Maintenance Therapy Using Lower Dosage and Higher Frequency vs Observation on Disease-Free Survival Among Patients With Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer Who Had Received Standard Treatment: The SYSUCC-001 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325(1):50-8.
 44. Mayer IA, Zhao F, Arteaga CL, et al. Randomized Phase III Postoperative Trial of Platinum-Based Chemotherapy Versus Capecitabine in Patients With Residual Triple-Negative Breast Cancer Following Neoadjuvant Chemotherapy: ECOG-ACRIN EA1131. *J Clin Oncol* 2021;39(23):2539-51.
 45. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al; OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021;384(25):2394-405.
 46. ClinicalTrials. NCT02954874. Testing MK-3475 (Pembrolizumab) as Adjuvant Therapy for Triple Receptor-Negative Breast Cancer. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
 47. ClinicalTrials. NCT02926196. Adjuvant Treatment for High-risk Triple Negative Breast Cancer Patients With the Anti-PD-1 Antibody Avelumab (A-Brave). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
 48. ClinicalTrials. NCT04595565. Sacituzumab Govitecan in Primary HER2-negative