

Artículo de revisión

**Vacunas, inmunoterapias adyuvantes y cuidados paliativos en cáncer de mama**  
**Vaccines, adjuvant immunotherapies and palliative care in breast cancer.**

Leiva Suero Lizette Elena\*, Gordón Villalva Paulina\*\*, León Pérez Ronny Sebastián\*\*\*, Chicaiza Tayupanta Jesús Onorato\*\*\*\*, Quishpe Jara Graciela de las Mercedes\*\*\*\*\*

\*Carrera de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato. Directora “GRUPO DE INVESTIGACIÓN ACADÉMICA Y CIENTÍFICA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS CON PROYECCIÓN SOCIAL KUSKIYKUY YACHAY SUNTUR”, Proyecto PFCS 56 “Etapa II desarrollo inmunoterapias en el cáncer de mama”. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9899-029X>.

\*\*Carrera de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Técnica de Ambato. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1416-7560>

\*\*\*Carrera de Medicina. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Técnica de Ambato. ORCID <https://orcid.org/0009-0000-4972-9466>

\*\*\*\*Carrera de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato. Director “GRUPO DE INVESTIGACIÓN ACADÉMICA Y CIENTÍFICA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS CON PROYECCIÓN SOCIAL KUSKIYKUY YACHAY SUNTUR”, Proyecto PFCS 56 “Etapa II desarrollo inmunoterapias en el cáncer de mama”. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5777-2971>

\*\*\*\*\*Carrera de Enfermería, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0461-0602>

[pdr.gordon@uta.edu.ec](mailto:pdr.gordon@uta.edu.ec)

Recibido: 28 de octubre del 2024

Revisado: 16 de noviembre del 2024

Aceptado: 27 de diciembre del 2024

**Resumen.**

**Introducción:** El cáncer de mama constituye el 12,5 % de todos los casos de cáncer nuevos por año a nivel mundial, el más común. Cada año, aproximadamente 30 % de los nuevos diagnósticos de cáncer en las mujeres son de cáncer de mama. Aproximadamente el 13 % (alrededor de 1 en 8) de las mujeres padecerán cáncer de mama invasivo en el transcurso de su vida. En 2023, se prevé el diagnóstico de aproximadamente 297.790 nuevos casos de cáncer de mama invasivo en mujeres. Además, se prevé el diagnóstico de alrededor de 2800 nuevos casos de cáncer de mama invasivo en hombres. Considerando que, para los hombres, el riesgo de padecer cáncer de mama a lo largo de la vida es de 1 en 833.

**Objetivo:** Desarrollar una revisión sistemática de la literatura científica publicada en el periodo 2019-2024 sobre vacunas, inmunoterapias adyuvantes y cuidados paliativos en cáncer de mama como base para el desarrollo de nuevas terapias oncológicas que contribuyan a disminuir la morbilidad asociada, elevar la calidad de vida y la supervivencia libre de enfermedad.

**Método:** Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura médica existente sobre vacunas, inmunoterapias adyuvantes y cuidados paliativos en cáncer de mama mediante la búsqueda de artículos en las bases de datos PubMed, Scopus, WOS, ProQuest, Embase, Redalyc, Ovid, Medline, DynaMed y ClinicalKey durante el periodo 2019- 2024. Dos de los autores de esta investigación revisaron de forma independiente la literatura, mientras que un revisor extrajo los datos. Se emplearon dos modelos para combinar estadísticamente los resultados, el modelo de efectos fijos y el modelo de efectos aleatorios.

**Resultados:** El número total de registros o citas identificadas en las búsquedas fue de 127. El número total de artículos a texto completo analizados para decidir su elegibilidad fue 50, el número total de artículos excluidos no relacionados con los criterios para inclusión o no relevantes fue 77 (debido a limitaciones en aporte de

nuevos datos, publicación en revista de impacto, informes parciales y no disponer de texto completo del artículo) y el número total de estudios incluidos en la revisión sistemática fue de 12.

Conclusiones: Las vacunas y las inmunoterapias adyuvantes han revolucionado el tratamiento y prevención del cáncer de mama y están dirigidas a dianas moleculares: proteínas o antígenos específicos expresados en las células cancerosas, como HER2 y MUC1, recientemente también contra las proteínas de la Cascada Apoptótica BAX y Bcl-2, lo cual favorece un enfoque terapéutico personalizado con el objetivo de prevenir la recurrencia y mejorar la respuesta inmune contra el tumor, manteniendo una vigilancia continua en el organismo contra posibles células cancerosas remanentes. Los cuidados paliativos en cáncer de mama desempeñan un papel esencial en el control de los síntomas y en la mejora de la calidad de vida de las pacientes.

Palabras Clave: Inmunoterapia; Vacunas; Cuidados Paliativos; Neoplasias de la Mama.

### **Abstract**

**Introduction:** Breast cancer constitutes 12.5% of all new cancer cases per year worldwide, the most common. Each year, about 30% of new cancer diagnoses in women are breast cancer. About 13% (about 1 in 8) of women will develop invasive breast cancer in their lifetime. In 2023, approximately 297,790 new cases of invasive breast cancer in women are expected to be diagnosed. In addition, around 2800 new cases of invasive breast cancer in men are expected to be diagnosed. Considering that for men, the lifetime risk of breast cancer is 1 in 833.

**Objective:** To develop a systematic review of the scientific literature published in the period 2019-2024 on vaccines, adjuvant immunotherapies and palliative care in breast cancer as a basis for the development of new oncological therapies that contribute to reducing associated morbidity and mortality, increasing quality of life and disease-free survival.

**Method:** A systematic review of the existing medical literature on vaccines, adjuvant immunotherapies and palliative care in breast cancer was carried out by searching articles in the PubMed, Scopus, WOS, ProQuest, Embase, Redalyc, Ovid, Medline, DynaMed and ClinicalKey databases during the period 2019-2024. Two of the authors of this research independently reviewed the literature, while one reviewer extracted the data. Two models were used to statistically combine the results, the fixed-effect model and the random-effects model.

**Results:** The total number of records or citations identified in the searches was 127. The total number of full-text articles analyzed to decide their eligibility was 50, the total number of excluded articles not related to the inclusion criteria or not relevant was 77 (due to limitations in the contribution of new data, publication in an impact journal, partial reports, and not having a full text of the article) and the total number of studies included in the systematic review was 12.

**Conclusions:** Vaccines and adjuvant immunotherapies have revolutionized the treatment and prevention of breast cancer and are aimed at molecular targets: specific proteins or antigens expressed in cancer cells, such as HER2 and MUC1, recently also against the proteins of the Apoptotic Cascade BAX and Bcl-2, which favors a personalized therapeutic approach with the aim of preventing recurrence and improving the immune response against the tumor. By maintaining continuous surveillance in the body for possible remaining cancer cells. Palliative care in breast cancer plays an essential role in controlling symptoms and improving patients' quality of life.

**Key Words:** Immunotherapy; Vaccines; Palliative Care; Breast Neoplasms.

### **Introducción.**

El cáncer de mama constituye el 12,5 % de todos los casos de cáncer nuevos por año en todo el mundo, por lo que es el tipo de cáncer más común a nivel mundial. Cada año, aproximadamente 30 % de los nuevos diagnósticos de cáncer en las mujeres son de cáncer de mama. Aproximadamente el 13 % (alrededor de 1 en 8) de las mujeres padecerán cáncer de mama invasivo en el transcurso de su vida. En 2023, se prevé el diagnóstico de

aproximadamente 297.790 nuevos casos de cáncer de mama invasivo en mujeres. Además, se prevé el diagnóstico de alrededor de 2800 nuevos casos de cáncer de mama invasivo en hombres<sup>1-4</sup>. Considerando que para los hombres, el riesgo de padecer cáncer de mama a lo largo de la vida es de 1 en 833.

En América Latina el cáncer de mama también es el cáncer más común y la causa más común de

muerte por cáncer en las mujeres en las Américas. En 2020, hubo más de 210,000 nuevos diagnósticos de cáncer de mama en América Latina y el Caribe, y casi 68,000 muertes. Por su parte en Ecuador, la incidencia de Cáncer de mama es de aproximadamente 28.058 casos nuevos de cáncer, en promedio existen 165 casos de cáncer en todas sus variedades por cada 100.000 mujeres y 150 casos por cada 100.000 hombres<sup>1-6</sup>.

Las vacunas y las inmunoterapias adyuvantes han revolucionado el tratamiento y prevención de diversos tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de mama. Aunque habitualmente las vacunas han sido utilizadas para prevenir enfermedades infecciosas; en el contexto oncológico, las vacunas están siendo diseñadas para estimular el sistema inmune a reconocer y atacar células tumorales específicas, modificando además el microambiente tumoral. Estas vacunas contra el cáncer de mama, aún en fases de investigación, están dirigidas a proteínas o antígenos específicos expresados en las células cancerosas, como HER2 y MUC1, recientemente también contra las proteínas de la Cascada Apoptótica BAX y Bcl-2. A través de este enfoque terapéutico personalizado, el objetivo es prevenir la recurrencia y mejorar la respuesta inmune contra el tumor, manteniendo una vigilancia continua en el organismo contra posibles células cancerosas remanentes<sup>3-7</sup>.

Las inmunoterapias adyuvantes, por otro lado, son tratamientos que ayudan a potenciar el sistema inmunológico después de la cirugía o tratamiento oncoespecífico principal del cáncer. Estas terapias, que incluyen inhibidores de puntos de control inmunitarios y anticuerpos monoclonales, pueden mejorar los resultados en pacientes con cáncer de mama al reducir la posibilidad de caída y eliminar células cancerosas residuales que podrían no haber sido destruidas por los tratamientos iniciales. Los inhibidores de puntos de control inmunológico, por ejemplo, bloquean proteínas como PD-1 o PD-L1, que a menudo permiten que las células tumorales evadir la respuesta inmune. Al inhibir estos puntos de control, se potencia la capacidad del sistema inmunológico para identificar y destruir las células cancerosas<sup>4-7</sup>.

En el caso de los cuidados paliativos en cáncer de mama, estos desempeñan un papel esencial en el control de los síntomas y en la mejora de la calidad

de vida de los pacientes. Los cuidados paliativos no solo se enfocan en el alivio del dolor y el manejo de los síntomas físicos, sino también en el apoyo emocional y psicológico, aspectos cruciales para las personas que enfrentan esta enfermedad. Desde el diagnóstico, los cuidados paliativos pueden ser integrados en el tratamiento para ayudar a manejar efectos secundarios como la fatiga, náuseas y problemas psicológicos asociados al cáncer y sus terapias. Estos cuidados permiten a los pacientes mantener una mejor calidad de vida durante el tratamiento, promoviendo un enfoque holístico y centrado en el bienestar<sup>5-8</sup>.

La combinación de inmunoterapias adyuvantes y cuidados paliativos es un enfoque cada vez más valorado en la oncología moderna, ya que estos tratamientos complementarios ayudan a mejorar los resultados generales y la experiencia de los pacientes. Mientras las inmunoterapias fortalecen la capacidad del cuerpo para combatir el cáncer a nivel biológico, los cuidados paliativos aseguran que el proceso de tratamiento sea más llevadero y menos debilitante, abordando el dolor, el estrés y la calidad de vida de la persona. En conjunto, ambas estrategias representan un enfoque más integral, en el que no solo se trata la enfermedad, sino que también se priorizan las necesidades físicas y emocionales de los pacientes<sup>5-9</sup>.

En definitiva, la combinación de vacunas, inmunoterapias adyuvantes y cuidados paliativos en el cáncer de mama representa un enfoque innovador y centrado en el paciente que tiene el potencial de mejorar tanto la tasa de supervivencia como la calidad de vida. Las investigaciones actuales están permitiendo avances significativos en la forma en que se aborda el cáncer de mama, especialmente en los casos más agresivos o avanzados. La implementación de estas terapias innovadoras, junto con un enfoque paliativo de apoyo, permite ofrecer un tratamiento que va más allá de atacar el tumor, integrando el cuidado de la persona en su totalidad y brindando esperanza para un futuro con mejores resultados en la lucha contra el cáncer de mama<sup>1,3-10</sup>.

### **Objetivo**

Desarrollar una revisión sistemática de la literatura científica publicada en el periodo 2019-2024 sobre vacunas, inmunoterapias adyuvantes y cuidados

paliativos en cáncer de mama como base para el desarrollo de nuevas terapias oncológicas que contribuyan a disminuir la morbilidad asociada, elevar la calidad de vida y la supervivencia libre de enfermedad.

### Método

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura médica existente sobre vacunas, inmunoterapias adyuvantes y cuidados paliativos en cáncer de mama mediante la búsqueda de artículos en las bases de datos PubMed, Scopus, WOS, ProQuest, Embase, Redalyc, Ovid, Medline, DynaMed y ClinicalKey durante el periodo 2019-2024. Se tuvo en cuenta como criterios de inclusión referencias en texto completo y textos en inglés, español, francés y portugués. Se hizo la búsqueda

con descriptores en ciencias de la salud (DeCS) de Bireme y los Medical Subject Headings (MeSH) de la National Library of Medicine en inglés.

Dos de los autores de esta investigación revisaron de forma independiente la literatura, mientras que un revisor extrajo los datos. Se emplearon dos modelos para combinar estadísticamente los resultados, el modelo de efectos fijos y el modelo de efectos aleatorios.

Este trabajo pertenece al “GRUPO DE INVESTIGACIÓN ACADÉMICA Y CIENTÍFICA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS CON PROYECCIÓN SOCIAL KUSKIYKUY YACHAY SUNTUR”, Proyecto PFCS 56 “Etapa II desarrollo inmunoterapias en el cáncer de mama”.

Figura 1 Flujograma de la metodología utilizada para la selección de publicaciones.



Fuente: Elaboración propia

### Resultados

El número total de registros o citas identificadas en las búsquedas fue de 127. El número total de artículos a texto completo analizados para decidir su elegibilidad fue 50, el número total de artículos excluidos no relacionados con los criterios para

inclusión o no relevantes fue 77 (debido a limitaciones en aporte de nuevos datos, publicación en revista de impacto, informes parciales y no disponer de texto completo del artículo) y el número total de estudios incluidos en la revisión sistemática fue de 12.

Tabla 1. Resumen de algunos referentes teóricos y prácticos Vacunas, inmunoterapias adyuvantes y cuidados paliativos en cáncer de mama

Título del artículo	Link	Año	Tipo de estudio	Vacuna/ Inmunoterapia	Población	Resultados Clave	Aplicabilidad Clínica
Development of the PARP inhibitor talazoparib for the treatment of advanced BRCA1 and BRCA2 mutated breast cancer	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34309473/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34309473/</a> DOI: 10.1080/14656566.2021.1952181	2021	Revisión de ensayos clínicos y estudios preclínicos	Talazoparib, un inhibidor de PARP1/2	Pacientes con cáncer de mama avanzado con mutaciones germinales en BRCA1 y BRCA2, HER2 negativo	Talazoparib demostró una mejora significativa en la supervivencia libre de progresión (SLP) en el ensayo fase III EMBRACA (8.6 meses frente a 5.6 meses con quimioterapia estándar). Además, mostró una tasa de respuesta objetiva (ORR) del 62.6%, en comparación con el 27.2% en el grupo de quimioterapia. También se observó una mejora notable en la calidad de vida de los pacientes tratados con	Talazoparib es una terapia innovadora y eficaz para pacientes con mutaciones BRCA1/2 que no han respondido a otros tratamientos. Su perfil de toxicidad es manejable, siendo una opción viable antes de la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico. Tiene un impacto directo en el manejo paliativo, dado que mejora la

						talazopari b.	calidad de vida al retrasar la progresi ón de la enferme dad y reducir la necesida d de quimiot erapia citotóxic a.
Efficacy of trastuzum ab emtansin e (T- DM1) and lapatinib after dual HER2 inhibition with trastuzum ab and pertuzum ab in patients with metastati c breast cancer: Retrospec tive data from a French multicent er real- life cohort	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960977622000546">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960977622000546</a>  DOI: 10.1016/j.breast.2022.03.004	20 22	Estudio retrospec tivo de cohorte	Inmunote rapia (trastuzu mab emtansin a, lapatinib)	Mujer es con cáncer de mama metast ásico HER2 positi vo	El tratamient o con trastuzum ab emtansina mostró ser efectivo como segunda línea tras el uso de trastuzum ab y pertuzum ab, sin reducir significati vamente su eficacia. El uso de lapatinib más capecitabi na en etapas posteriore s también resultó efectivo. Se observó que la duración del tratamient o previo influye en la respuesta al tratamient	Estos resultad os apoyan el uso de trastuzu mab emtansi na como opción estándar en segunda línea para paciente s con cáncer de mama metastás ico HER2 positivo, y sugieren que la terapia con lapatinib es eficaz en líneas de tratamie nto más avanzad as. Esto ayuda a optimiza r las decision es terapéuti cas

						o posterior.	secuenci ales.
Long term outcome data from the EORTC 75111-10114 ETF/BC G randomized phase II study: Pertuzum ab and trastuzum ab with or without metronomic chemotherapy for older patients with HER2-positive metastatic breast cancer	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35636341/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35636341/</a> DOI: 10.1016/j.breast.2022.05.004	2022	Estudio randomizado fase II	Inmunoterapia (trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansina)	Pacientes mayores (70+) o frágiles con cáncer de mama HER2 positivo metastásico	El uso de trastuzumab y pertuzumab, con o sin quimioterapia metronómica, seguido de trastuzumab emtansina tras progresión, mostró ser efectivo con buena tolerancia. Aunque la mayoría de los pacientes murieron por progresión de la enfermedad, la supervivencia media fue superior a 3 años.	El tratamiento basado en quimioterapia metronómica más bloqueo dual HER2 proporciona una opción terapéutica efectiva y bien tolerada en pacientes ancianos y frágiles con cáncer de mama HER2 positivo.
Neoadjuvant and adjuvant treatment of patients with HER2-positive early breast cancer	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35148934/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35148934/</a> DOI: 10.1016/j.breast.2022.01.006	2022	Metaanálisis	Inmunoterapia (trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansina)	Pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en etapa temprana	El tratamiento neoadyuvante con bloqueo dual HER2 (trastuzumab y pertuzumab) más quimioterapia mejora significativamente la tasa de respuesta patológica completa	La inmunoterapia combinada con quimioterapia en el tratamiento neoadyuvante y adyuvante es superior para mejorar la supervivencia y reducir

						(pCR), lo que se correlaciona con mejores resultados a largo plazo. En pacientes que no alcanzan pCR, el uso adyuvante de trastuzumab emtansina es más efectivo que continuar solo con trastuzumab, ya que reduce significativamente el riesgo de recaída y mejora la supervivencia libre de enfermedad.	las recaídas, especialmente en pacientes que no logran pCR. Esto permite una personalización del tratamiento en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, maximizando los beneficios clínicos.
Neoadjuvant immunotherapy and chemotherapy regimens for the treatment of high-risk, early-stage triple-negative breast cancer	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37612624/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37612624/</a> DOI: 10.1186/s12885-023-11293-4	2023	Revisión sistemática y meta-análisis	Inmunoterapia (pembrolizumab)	Pacientes con cáncer de mama triple negativo de alto riesgo en etapa temprana	La combinación de pembrolizumab con quimioterapia neoadyuvante, seguida de pembrolizumab adyuvante, mejoró significativamente la tasa de respuesta patológica completa (pCR) y la supervivencia libre	Este enfoque de inmunoterapia neoadyuvante y adyuvante ofrece beneficios clínicos significativos en términos de respuesta tumoral y supervivencia, consolidándose

						de eventos (EFS) en comparación con otros regímenes. Estos beneficios fueron consistentes en diversas comparaciones con otros tratamientos estándar.	como una opción terapéutica prioritaria para pacientes con cáncer de mama triple negativo de alto riesgo, un grupo con pronóstico históricamente pobre.
Pembrolizumab plus chemotherapy for first-line treatment of advanced triple-negative breast cancer	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38597713/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38597713/</a> DOI: 10.2217/fon-2023-0301	2024	Meta-análisis	Inmunoterapia (pembrolizumab)	Pacientes con cáncer de mama triple negativo avanzado no resecable o metastásico	La combinación de pembrolizumab con quimioterapia mejoró significativamente la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión en comparación con otros regímenes de quimioterapia o inmunoterapia. Los beneficios fueron consistentes en múltiples ensayos clínicos.	Este enfoque ofrece una opción terapéutica importante para pacientes con cáncer de mama triple negativo avanzado, mejorando tanto la supervivencia como los resultados clínicos frente a alternativas como carboplatino, docetaxel o paclitaxel.

<p>Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial</p>	<p><a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32828825/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32828825/</a> DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2098</p>	<p>2020</p>	<p>Estudio randomizado fase III</p>	<p>Inhibidor de la enzima polimerasa (ADP-ribosa) (Talazoparib)</p>	<p>Pacientes con cáncer de mama avanzado HER2-negativo y mutaciones heredadas en los genes BRCA1 y BRCA2</p>	<p>Talazoparib mostró una mejora en el tiempo hasta la progresión de la enfermedad en comparación con la quimioterapia estándar. Sin embargo, no hubo una mejora significativa en la supervivencia general, posiblemente debido a las terapias adicionales recibidas por los pacientes después del tratamiento. Además, los resultados sobre calidad de vida favorecieron a talazoparib.</p>	<p>Talazoparib es una opción terapéutica efectiva para pacientes con cáncer de mama avanzado y mutaciones heredadas en BRCA1 o BRCA2, mejorando la calidad de vida y el control de la progresión de la enfermedad, aunque el efecto en la supervivencia general puede verse influenciado por tratamientos posteriores.</p>
<p>PD-L1 expression as biomarker of efficacy of PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors in metastatic</p>	<p><a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36949944/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36949944/</a> DOI: 10.3389/fimmu.2023.1060308</p>	<p>2023</p>	<p>Revisión sistemática y meta-análisis</p>	<p>Inmunoterapia (pembrolizumab, atezolizumab)</p>	<p>Pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico</p>	<p>La expresión de PD-L1 predice la eficacia de los inhibidores de puntos de control inmunitarios, mejorand</p>	<p>La expresión de PD-L1 es un biomarcador útil para guiar el uso de inhibidores de PD-1/PD-L1</p>

<p>c triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis</p>						<p>o la tasa de respuesta objetiva, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en pacientes positivos para PD-L1. Los pacientes con mayor expresión de PD-L1 tienen mejores resultados en comparación con aquellos con expresión negativa.</p>	<p>en el tratamiento de cáncer de mama triple negativo avanzado, mejorando tanto la respuesta como la supervivencia cuando se combina con quimioterapia.</p>
<p>Results of a randomized phase IIb trial of nelipepimut-S + trastuzumab vs trastuzumab to prevent recurrences in high-risk HER2 low-expressing breast cancer patients</p>	<p><a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32071118/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32071118/</a> DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2741</p>	<p>2020</p>	<p>Ensayo clínico fase IIb, aleatorizado, controlado</p>	<p>Nelipepimut-S (NPS) + trastuzumab</p>	<p>275 pacientes con cáncer de mama HER2 bajo</p>	<p>La combinación de NPS + trastuzumab fue segura y no mostró toxicidad adicional en comparación con trastuzumab solo. No se observó una diferencia significativa en la supervivencia libre de enfermedad (DFS) en la población general,</p>	<p>La combinación de NPS y trastuzumab podría ser una opción terapéutica en cáncer de mama triple negativo (TNBC), mejorando la DFS en este subgrupo, aunque se necesita más</p>

						pero hubo un beneficio significativo en pacientes con cáncer triple negativo (TNBC).	investigación.
PARP-inhibitors for BRCA1/2-related advanced HER2-negative breast cancer: A meta-analysis and GRADE recommendations	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36379199/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36379199/</a>  DOI: 10.1016/j.breast.2022.10.014	2022	Meta-análisis y recomendaciones GRADE	Inhibidores de PARP (olaparib, talazoparib)	Pacientes con mutaciones BRCA1/2 HER2-negativas	Los inhibidores de PARP mejoraron la supervivencia libre de progresión (PFS) en comparación con quimioterapia estándar en cáncer de mama avanzado HER2-negativo. Beneficios significativos en pacientes con cáncer triple negativo (TNBC) y receptores hormonales positivos (HR+).	Los inhibidores de PARP pueden ser utilizados en pacientes con mutaciones BRCA1/2 en cáncer de mama HER2-negativo avanzado, especialmente en los subgrupos TNBC y HR+. Se necesitan más estudios para definir su uso secuencial con otros tratamientos.
Prospective, randomized, single-blinded, multicenter phase II trial of two	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32323103/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32323103/</a>  DOI: 10.1007/s10549-020-05638-x	2020	Ensayo clínico fase II, aleatorizado y controlado	Vacunas peptídicas HER2: GP2 (CD8+) y AE37 (CD4+)	456 pacientes con cáncer de mama HER2+ en riesgo de	Las vacunas GP2 y AE37 no mostraron una diferencia significativa en la supervivencia libre	Las vacunas GP2 y AE37 son seguras y podrían ser beneficiosas en

<p>HER2 peptide vaccines, GP2 and AE37, in breast cancer patients to prevent recurrence</p>					<p>recurrencia</p>	<p>de enfermedad (DFS) en la población general. Sin embargo, en pacientes con subgrupos específicos (HER2 bajo, cáncer avanzado, y triple negativo) hubo tendencias positivas, especialmente en aquellos con HER2 bajo y enfermedad avanzada (HR 0.375, p=0.039).</p>	<p>subgrupos específicos como pacientes con HER2 bajo o cáncer avanzado. Es necesario seguir investigando su uso combinado en pacientes seleccionados por características biológicas.</p>
<p>Pembrolizumab in Triple-Negative Breast Cancer</p>	<p><a href="https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2202809">https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2202809</a> DOI: 10.1056/NEJMoa2202809</p>	<p>2022</p>	<p>Ensayo clínico fase III, multicéntrico, doble ciego</p>	<p>Pembrolizumab + quimioterapia</p>	<p>847 pacientes con cáncer de mama triple negativo avanzado</p>	<p>La adición de pembrolizumab a la quimioterapia mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión (HR 0.63) y la supervivencia global (HR 0.72) en comparación con la quimioterapia sola, especialmente en</p>	<p>La combinación de pembrolizumab y quimioterapia es una opción eficaz para pacientes con cáncer de mama triple negativo avanzado, en particular aquellos con alta expresión de PD-</p>

						pacientes con expresión elevada de PD-L1.	L1. Esto sugiere la importancia de los biomarcadores para seleccionar tratamientos.
--	--	--	--	--	--	---	---

Fuente: Elaboración propia

### Discusión

A continuación, se exponen los aspectos en los cuales existe consenso entre los diferentes autores de la literatura revisada:

Desarrollo de vacunas terapéuticas en cáncer de mama:

Las vacunas terapéuticas en cáncer de mama son una prometedora herramienta en el campo de la oncología, diseñada para tratar y prevenir la progresión del cáncer al activar el sistema inmunológico contra células tumorales específicas<sup>1-10</sup>. A diferencia de las vacunas tradicionales, que previenen infecciones, las vacunas terapéuticas se administran para ayudar al sistema inmune a reconocer y atacar las células cancerosas ya presentes en el organismo. Estas vacunas se dirigen a antígenos específicos expresados en las células tumorales, como la proteína HER2, una característica común en ciertos tipos de cáncer de mama. Al hacer que el sistema inmunológico reconozca estos antígenos como una amenaza, se logra una respuesta más eficaz y duradera en la eliminación de células malignas<sup>9-11</sup>.

El desarrollo de estas vacunas terapéuticas se encuentra en distintas fases de investigación y ensayos clínicos, pero ya han mostrado resultados prometedores en reducir la recurrencia del cáncer de mama y prolongar la supervivencia de pacientes con cáncer avanzado. Algunas vacunas están diseñadas para combinarse con otros tratamientos como quimioterapia o inmunoterapias para mejorar la efectividad general. Los estudios han indicado que al administrar estas vacunas después del tratamiento primario, como la cirugía o la quimioterapia, se logra reforzar la respuesta

inmune del paciente contra células cancerosas remanentes, minimizando el riesgo de recurrencia. Este enfoque busca no solo erradicar el tumor actual, sino también proteger el cuerpo contra futuros brotes del cáncer<sup>10-13</sup>.

Aunque todavía en desarrollo, las vacunas terapéuticas en cáncer de mama representan un enfoque innovador hacia un tratamiento más específico y personalizado. A medida que la investigación avanza, se espera que estas vacunas se conviertan en una parte importante del arsenal de tratamiento contra el cáncer de mama, especialmente en pacientes con tipos de cáncer difíciles de tratar o en aquellos que presentan una alta probabilidad de recaída. Además, las vacunas terapéuticas ofrecen la posibilidad de ser una opción de tratamiento menos invasiva y con menos efectos secundarios que los tratamientos convencionales, lo cual podría mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes<sup>14-18</sup>.

Desarrollo de inmunoterapias adyuvantes en cáncer de mama

Las inmunoterapias adyuvantes en el cáncer de mama representan un avance significativo en el tratamiento de esta enfermedad, ya que buscan reforzar el sistema inmunológico después de la terapia principal oncoespecífica, como la cirugía, la radioterapia o la quimioterapia. Estas terapias están diseñadas para eliminar cualquier célula cancerosa residual que haya sobrevivido al tratamiento inicial y así reducir el riesgo de recurrencia. En este contexto, las inmunoterapias adyuvantes aprovechan el propio sistema inmunológico del paciente para identificar y atacar células tumorales, proporcionando una vigilancia continua contra el

cáncer. En el cáncer de mama, se han explorado varios tipos de inmunoterapias adyuvantes, como los inhibidores de puntos de control inmunológico, que bloquean proteínas como PD-1 y PD-L1, ayudando al sistema inmunológico a reconocer y destruir células<sup>12-15</sup>.

Los inhibidores de puntos de control inmunológico han mostrado resultados prometedores en algunos subtipos de cáncer de mama, especialmente en aquellos con alta expresión de PD-L1 o con características agresivas, como el cáncer de mama triple negativo. Este tipo de inmunoterapia adyuvante actúa "desbloqueando" el sistema inmunológico, permitiendo una respuesta inmune más robusta contra el cáncer. Además de los inhibidores de puntos de control, las vacunas terapéuticas y los anticuerpos monoclonales específicos son también explorados como inmunoterapias adyuvantes para el cáncer de mama. Estas terapias pueden administrarse en combinación con otros tratamientos, lo que potencia su eficacia y proporciona un enfoque más integral para la erradicación del tumor<sup>14-17</sup>.

La investigación en inmunoterapias adyuvantes continúa avanzando, y con ello, la esperanza de un tratamiento más personalizado y menos invasivo para los pacientes con cáncer de mama. Uno de los principales beneficios de este enfoque es la posibilidad de reducir los efectos secundarios típicos de las terapias convencionales, ya que la inmunoterapia funciona de manera selectiva sobre las células malignas sin afectar tanto a las células sanas. Aunque aún en desarrollo, el uso de inmunoterapias adyuvantes en cáncer de mama apunta hacia una era en la que el tratamiento del cáncer no solo sea más eficaz, sino también más tolerable para las pacientes, mejorando tanto la tasa de supervivencia como la calidad de vida<sup>18-20</sup>.

Nuestro equipo de investigación de la Universidad Técnica de Ambato se encuentra desarrollando la etapa 2 de Inmunoterapias adyuvantes en cancer de mama utilizando como dianas moleculares las proteínas de la cascada apoptótica BAX y Bcl-2.

Los cuidados paliativos, no son el tratamiento o cura para el cáncer de mama, su objetivo es proporcionar calidad de vida a la persona que lo está padeciendo sobre todo en etapas avanzadas, así como a su familia abordando un enfoque integral

abarcando las áreas clínicas, psicológicas y sociales<sup>19</sup>.

El cáncer de mamá es muy frecuente y se atiende múltiples necesidades, siendo los cuidados paliativos esenciales en su evolución, aliviando el dolor físico, emocional, así como los aspectos psicológicos como el estrés, la ansiedad y el miedo a la muerte<sup>20</sup>.

La palabra cáncer inconscientemente la asociamos con muerte prácticamente de manera automática y esto va a producir tensión, miedo y sufrimiento por lo cual la terapia de psicooncología en la paciente es de suma importancia, explicando la muerte desde un contexto propio de la vida. La psicooncología como parte de los cuidados paliativos en el cáncer de mamá, tiene como objetivo una atención integral que abarca desde el diagnóstico hasta las fases avanzadas de la enfermedad, incluyendo también la fase de remisión, enfocándose en ayudar al paciente a enfrentar las emociones que surgen a lo largo del proceso, tales como el miedo, la tristeza, la incertidumbre<sup>21-24</sup>.

Los cuidados paliativos psicológicos en mujeres con cáncer de mama son fundamentales para atender las necesidades emocionales y mentales que surgen a lo largo de la enfermedad. Estas intervenciones ayudan a las pacientes a enfrentar el diagnóstico, aceptar los cambios corporales, manejar el dolor y la incertidumbre, y reforzar su autoestima. Las indicaciones para estos cuidados son especialmente relevantes en etapas avanzadas de la enfermedad, en mujeres que experimentan altos niveles de ansiedad o depresión, y en quienes enfrentan dificultades para adherirse a los tratamientos médicos. A través de la atención psicológica paliativa, se facilita la adaptación emocional de la paciente, ayudándola a encontrar sentido y calidad de vida en cada fase de su tratamiento<sup>1-10,18-24</sup>.

Existen diversas modalidades en los cuidados paliativos psicológicos, que se ajustan a las necesidades individuales de cada paciente. La terapia cognitivo-conductual ayuda a reducir pensamientos negativos y fomenta habilidades de afrontamiento, mientras que las terapias de apoyo emocional, como la terapia individual o grupal, brindan un espacio seguro para expresar temores y

recibir apoyo. También se aplican técnicas de mindfulness y relajación para mejorar el manejo del dolor y la ansiedad. A menudo, estos cuidados se complementan con el acompañamiento de la familia y grupos de apoyo, lo que contribuye a crear una red sólida que facilita la adaptación a los retos emocionales y físicos del cáncer<sup>17-20</sup>.

Los procesos afectivos y emocionales son esenciales tratarlos desde la aceptación, adaptación, resiliencia, sentido de propósito, nuevas prioridades, tratando desde el estigma y estereotipos sociales de la feminidad; dado que en muchos casos la mastectomía radical afecta la imagen corporal, el reconocimiento y aceptación de la mujer, hasta la etapa de duelo<sup>15-18</sup>.

El apoyo emocional en cada fase de la enfermedad es muy importante tratarla desde el diagnóstico, tratamiento de la persona que padece el cáncer de mama, hay que trabajar la motivación, manejo de expectativas, ayudando a mejorar la adherencia al tratamiento, lo que puede influir positivamente en el proceso de la enfermedad, fortaleciendo la resiliencia positiva, ayudando al paciente a adoptar una actitud adecuada de afrontación de la enfermedad, aumentando el sentido de control del paciente<sup>19-21</sup>.

La terapia cognitiva conductual ayuda a modificar los procesos cognitivos negativos como la negación, rechazo hacia si misma, reduciendo el sufrimiento emocional, cambio de pensamientos negativos y mejorar la calidad de aceptación<sup>22</sup>.

El abordar las emociones negativas ya mencionadas desde la psicooncología y la terapia cognitiva conductual, se enfoca en humanizar el tratamiento del cáncer, al reconocer la importancia de la salud mental en el bienestar general de la paciente, su abordaje multidimensional hace que el proceso oncológico sea más llevadero, promoviendo la adaptación positiva y la calidad de vida a través de apoyo emocional y psicológico tanto para el paciente como para su familia<sup>23</sup>.

La importancia de estos cuidados paliativos psicológicos en mujeres con cáncer de mama radica en su capacidad para mejorar significativamente la calidad de vida de las pacientes, al reducir el sufrimiento emocional y fortalecer su resiliencia. Estas intervenciones no solo promueven el bienestar mental, sino que también pueden tener

efectos positivos en la adherencia al tratamiento médico y en el manejo del dolor físico. En la medida en que las pacientes se sientan acompañadas y comprendidas, su capacidad para afrontar la enfermedad y mantener una visión positiva de su vida se incrementa, proporcionando un soporte integral en su proceso de recuperación o adaptación<sup>24</sup>.

## Conclusiones

1. Las vacunas y las inmunoterapias han revolucionado el tratamiento y prevención del cáncer de mama y están dirigidas a dianas moleculares: proteínas o antígenos específicos expresados en las células cancerosas, como HER2 y MUC1.

2. La identificación de nuevas dianas moleculares en las proteínas de la Cascada Apoptótica BAX y Bcl-2, favorece un enfoque terapéutico personalizado con el objetivo de prevenir la recurrencia y mejorar la respuesta inmune contra el tumor, manteniendo una vigilancia continua en el organismo contra posibles células cancerosas remanentes.

3. Los cuidados paliativos en cáncer de mama desempeñan un papel esencial en el control de los síntomas y en la mejora de la calidad de vida de las pacientes.

4. El desarrollo de inmunoterapias adyuvantes específicas en cáncer de mama dirigidas contra dianas moleculares identificadas en la Cascada Apoptótica ofrece alternativas terapéuticas que solucionan la desregulación de estos mecanismos, ofreciendo alternativas de control costo efectivas

## Referencias.

1. Suero, LEL, Castillo, YC, Jara, GMQ, .... Marcadores tumorales pronósticos en cáncer de mama: Bax y bcl-2. Enfermería Investiga. revistas.uta.edu.ec; 2022;. Available from: <https://revistas.uta.edu.ec/erevista/index.php/enfi/article/view/1475>
2. Salazar, F, Barreno-Sánchez, MJ, Leiva, LE. Avances en la investigación genética del cáncer de mama: Mini Revisión. Investigación y Desarrollo. revistas.uta.edu.ec; 2023;. Available from:

- <https://revistas.uta.edu.ec/erevista/index.php/dide/article/view/2064>
3. Asqui, AFG, Suero, LEL, Jara, AP, .... EPIDEMIOLOGÍA Y NUEVAS DIANAS MOLECULARES EN CÁNCER DE MAMA. *Enfermería Investiga. revistas.uta.edu.ec*; 2022;. Available from: <https://revistas.uta.edu.ec/erevista/index.php/enfi/article/view/1871>
  4. Leiva-Suero, LE, Salazar-Garcés, LF. NUEVAS DIANAS MOLECULARES EN CÁNCER DE GINECOLÓGICO. *Enfermería investiga. revistas.uta.edu.ec*; 2023;. Available from: <https://revistas.uta.edu.ec/erevista/index.php/enfi/article/view/2006>
  5. Salazar-Garcés, LF, Velastegui-Hernandez, DC, Leiva-Suero, LE. Evaluación del potencial inmunogénico de la proteína bax como potencial diana terapeuta contra el cancer: reporte breve. *Salud, Ciencia y Tecnología*. 2023
  6. Leiva-Suero, LE, Gonzales-Asqui, A. METAANÁLISIS SOBRE PROTEÍNAS DE LA CASCADA APOPTÓTICA COMO NUEVAS DIANAS MOLECULARES EN CÁNCER DE MAMA Y CÉRVIX. *Investigación y Desarrollo. revistas.uta.edu.ec*; 2023;. Available from: <https://revistas.uta.edu.ec/erevista/index.php/dide/article/view/2046>
  7. Nuñez, I, Recalde, I, Leiva-Suero, LE. Expresión in situ de las proteínas BAX y BCL2 en lesiones preinvasivas e invasivas de Cérvix.. *Investigación Clínica. researchgate.net*; 2021;. Available from: [https://www.researchgate.net/profile/Yenddy-Carrero/publication/357188319\\_Relacion\\_entre\\_las\\_estrategias\\_de\\_afrentamiento\\_del\\_stress\\_sostenido\\_y\\_respuesta\\_inmune\\_en\\_estudiantes\\_de\\_medicina/links/61c11036fd2cbd7200b62a33/Relacion-entre-las-estrategias-de-afrontamiento-del-stress-sostenido-y-respuesta-inmune-en-estudiantes-de-medicina.pdf#page=228](https://www.researchgate.net/profile/Yenddy-Carrero/publication/357188319_Relacion_entre_las_estrategias_de_afrentamiento_del_stress_sostenido_y_respuesta_inmune_en_estudiantes_de_medicina/links/61c11036fd2cbd7200b62a33/Relacion-entre-las-estrategias-de-afrontamiento-del-stress-sostenido-y-respuesta-inmune-en-estudiantes-de-medicina.pdf#page=228)
  8. Leiva-Suero, L Elena. NUEVAS DIANAS MOLECULARES EN CÁNCER DE GINECOLÓGICO, *Docencia y Gestiiin. search.ebscohost.com*; 2023;. Available from: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=crawler&jrnl=24779172&AN=163523620&h=d%2BECU85Kr%2F1Fn9SidltnOTZgxzzuoRe9sLOp6bDs6krqkp%2F8a%2BrHVZ4Mf8ICQ7Sr%2F55jxW5tW7MY3eHRsc2g%3D%3D&crl=c>
  9. Leiva-Suero, L Elena. In situ expression of BAX and BCL2 proteins in preinvasive and invasive lesions of the Cervix. *INVESTIGACION CLINICA*; 2021;
  10. Hobbs, EA, Litton, JK, Yap, TA. Development of the PARP inhibitor talazoparib for the treatment of advanced BRCA1 and BRCA2 mutated breast cancer. *Expert opinion on pharmacotherapy. Taylor & Francis*; 2021;. Available from: <https://doi.org/10.1080/14656566.2021.1952181>
  11. Moinard-Butot, F, Saint-Martin, C, Pflumio, C, Carton, M. Efficacy of trastuzumab emtansine (T-DM1) and lapatinib after dual HER2 inhibition with trastuzumab and pertuzumab in patient with metastatic breast cancer Retrospective data from a French multicenter real-life cohort. *The Breast. Elsevier*; 2022;. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960977622000546>
  12. Wildiers, H, Meyskens, T, Marréaud, S, Lago, L Dal. Long term outcome data from the EORTC 75111-10114 ETF/BCG randomized phase II study: Pertuzumab and trastuzumab with or without metronomic chemotherapy for older patients with HER2-positive metastatic breast cancer, followed by T-DM1 after progression. *The Breast. Elsevier*; 2022;. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960977622000960>
  13. Wildiers, H, Meyskens, T, Marréaud, S, Lago, L Dal. Long term outcome data from the EORTC 75111-10114 ETF/BCG randomized phase II study: Pertuzumab and trastuzumab with or without metronomic chemotherapy for older patients with HER2-positive metastatic breast cancer, followed by T-DM1 after progression. *The Breast. Elsevier*; 2022;. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960977622000960>
  14. Wildiers, H, Marreaud, S, Lago, LD, Vuylsteke, P. Abstract P1-18-06: Long term outcome data from the EORTC 75111-10114 ETF/BCG randomized phase II study: Pertuzumab and trastuzumab with or without metronomic chemotherapy for older patients with HER2-positive metastatic breast cancer, followed by T-DM1 after progression. *Cancer Research. AACR*; 2022;. Available from: [https://aacrjournals.org/cancerres/article/82/4\\_Supplement/P1-18-06/680558](https://aacrjournals.org/cancerres/article/82/4_Supplement/P1-18-06/680558)
  15. Harbeck, N. Neoadjuvant and adjuvant treatment of patients with HER2-positive early breast cancer. *The Breast. Elsevier*; 2022;. Available from:

- <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960977622000066>>
16. Cortes, J, Haiderali, A, Huang, M, Pan, W, Schmid, P. Neoadjuvant immunotherapy and chemotherapy regimens for the treatment of high-risk, early-stage triple-negative breast cancer: a systematic review and .... BMC cancer. Springer; 2023;. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11293-4>
  17. Haiderali, A, Huang, M, Pan, W, Akers, KG, Maciel, D. Pembrolizumab plus chemotherapy for first-line treatment of advanced triple-negative breast cancer. Future Oncology. Taylor & Francis; 2024;. Available from: <https://doi.org/10.2217/fon-2023-0301>
  18. Litton, JK, Hurvitz, SA, Mina, LA, Rugo, HS, Lee, KH. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. Annals of Oncology. Elsevier; 2020;. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753420421064>
  19. Khan, M, Du, K, Ai, M, Wang, B, Lin, J, Ren, A. PD-L1 expression as biomarker of efficacy of PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors in metastatic triple negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Frontiers in Immunology. frontiersin.org; 2023;. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1060308>
  20. Clifton, GT, Hale, D, Vreeland, TJ, Hickerson, AT. Results of a randomized phase IIb trial of nelipepimut-S+ trastuzumab versus trastuzumab to prevent recurrences in patients with high-risk HER2 low-expressing Breast Cancer . Clinical Cancer Research. AACR; 2020;. Available from: <<https://aacrjournals.org/clincancerres/article-abstract/26/11/2515/284527>>
  21. Miglietta, F, Cinquini, M, Dieci, MV, Cortesi, L. PARP-inhibitors for BRCA1/2-related advanced HER2-negative breast cancer: A meta-analysis and GRADE recommendations by the Italian Association of Medical Oncology . The Breast. Elsevier; 2022;. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960977622001795>
  22. Brown, TA, Mittendorf, EA, Hale, DF, Myers, JW. Prospective, randomized, single-blinded, multi-center phase II trial of two HER2 peptide vaccines, GP2 and AE37, in breast cancer patients to prevent recurrence. Breast Cancer Research and Treatment. Springer; 2020;. Available from: <<https://doi.org/10.1007/s10549-020-05638-x>>
  23. Sun, R, Wei, LJ. Pembrolizumab in triple-negative breast cancer. The New England journal of medicine. researchgate.net; 2022;. Available from: <[https://www.researchgate.net/profile/Kadri-Altundag/publication/364320719\\_Pembrolizumab\\_in\\_Triple-Negative\\_Breast\\_Cancer/links/6347bef62752e45ef6b304be/Pembrolizumab-in-Triple-Negative-Breast-Cancer.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Kadri-Altundag/publication/364320719_Pembrolizumab_in_Triple-Negative_Breast_Cancer/links/6347bef62752e45ef6b304be/Pembrolizumab-in-Triple-Negative-Breast-Cancer.pdf)>
  24. Cortes, J, Zhou, X, Schmid, P. Pembrolizumab in Triple-Negative Breast Cancer. Reply.. The New England journal of medicine. europepmc.org; 2022;. Available from: <https://europepmc.org/article/med/36239658>