

Pembrolizumab (Keytruda®) en persona con cáncer de mama

Resumen de evidencia Versión 1. Abril, 2024

*Centro de evidencia, investigación e innovación para
las decisiones en salud*

PRESIDENCIA DE SALUD E INNOVACIÓN

Grupo Desarrollador

Comité Metodológico

Lina Sofía Morón-Duarte
Epidemiología. PhD.
Centro de Evidencia, Investigación e
Innovación para las Decisiones en Salud
Instituto Global de Excelencia Clínica
Presidencia de Salud e Innovación

Kelly Rocio Chacón Acevedo
Epidemiología. MsC.
Centro de Evidencia, Investigación e
Innovación para las Decisiones en Salud
Instituto Global de Excelencia Clínica
Presidencia de Salud e Innovación

Nancy Yomayusa G
Medicina Interna-Nefrología. Esp.
Instituto Global de Excelencia Clínica
Presidencia de Salud e Innovación

Conflicto de intereses

Los autores y expertos que participaron en el desarrollo del documento declaran que en virtud de la metodología establecida por el Instituto Global de Excelencia Clínica – IGEC no existe ningún conflicto de interés que impida o invalide el desarrollo proceso (de índole financiero, intelectual, de filiación o familiar).

Declaración de independencia editorial

Keralty Instituto Global de Excelencia Clínica y los autores declaran que el desarrollo del documento técnico científico se realizó de manera rigurosa, independiente, transparente e imparcial por parte de sus miembros.

Financiamiento

Este documento ha sido financiado por las empresas del Grupo Keralty

Citar como:

Instituto Global de Excelencia Clínica, Centro de Evidencia, Investigación e Innovación para las Decisiones en Salud, Keralty. Pembrolizumab (Keytruda®) en persona con cáncer de mama. Versión 1. Abril 2024.

Derechos de uso

Esta versión aplica a todas las Empresas y Países Keralty, la evidencia aquí consolidada debe ser adaptada o ajustada conforme a las políticas y normas de salud pública emitidas por las instancias regulatorias, Ministerios de Salud y otras Organizaciones de los países donde hace presencia Keralty.

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia Reconocimiento-No Comercial-Compartir Igual 4.0 Organizaciones intergubernamentales de Creative Commons (CC BY-NC-SA 4.0 IGO).



CC BY-NC-SA 4.0

Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra con fines no comerciales, siempre que se utilice la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons y se cite correctamente, como se indica arriba.

En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que Keralty-Instituto Global de Excelencia Clínica respalda una organización, producto o servicio específicos.

Responsabilidad del tomador de decisiones

Las directrices, evaluaciones de tecnologías sanitarias y las síntesis de evidencia para políticas en salud emitidas por el Instituto Global de Excelencia Clínica – Presidencia de Salud e Innovación, representan el compromiso de Keralty con la **excelencia en el cuidado**, lo que implica procurar que los profesionales, equipos interdisciplinarios de atención, así como los responsables en niveles tácticos y estratégicos, **adopten y tomen de manera sistemática decisiones informadas en las evidencias, basadas en datos para mejorar la salud y el bienestar de personas, familias y comunidades, evitar daños y hacer un uso más eficaz de los recursos, garantizando los mejores resultados en salud, una experiencia memorable y el empoderamiento de personas, familias y comunidades, así como el fortalecimiento del liderazgo y orgullo de pertenencia de los profesionales y equipos del ecosistema Keralty.**

Las directrices, evaluaciones de tecnologías sanitarias, las síntesis de evidencia para políticas en salud, incluyen lineamientos para orientar decisiones sobre la práctica clínica en el contexto de nuestro modelo integrado sanitario y socio-comunitario (programas, servicios, centros de excelencia o de alta eficiencia y productos destinados al cuidado de las personas de acuerdo al contexto), la salud pública (programas y servicios destinados a los grupos y poblaciones específicas en aseguramiento, prestación, servicios sociales o comunidades en países donde haga presencia Keralty), la gobernanza integrada en salud (decisiones articuladoras del gobierno clínico y administrativo, decisiones estratégicas corporativas, planeación de recursos, decisiones de inversión o desinversión en tecnologías sanitarias u otras derivadas de análisis de impacto basados en valor).

Keralty Instituto Global de Excelencia Clínica garantiza una metodología rigurosa, sistemática y transparente, procurando la confianza por parte del tomador de decisiones, de las personas y familias que cuidamos. Por lo tanto, bajo un enfoque de trabajo colaborativo, todos los procesos vinculan en el Equipo Desarrollador, profesionales y expertos de las diferentes disciplinas, así como

responsables claves del nivel táctico o estratégico según el foco problémico, siendo al final las **Comisiones de Excelencia Keralty** las instancias de gobernanza y fuero técnico científico donde se analizan y avalan las directrices y políticas conforme al área disciplinar que corresponda.

Gracias a la sistematización del proceso, el enfoque metodológico permite que los lineamientos emitidos tengan en cuenta todos los criterios importantes que se sustenten en la mejor evidencia disponible procedente de la investigación, los cuales van más allá de la eficacia y seguridad de las intervenciones e incluyen un análisis de contexto, la prioridad del problema, valores, preferencias, experiencias, las implicaciones de financiación y recursos, la equidad, viabilidad, asequibilidad, la aceptabilidad de las partes interesadas, la sostenibilidad y eficiencia, entre otros.

Por lo cual, **se aspira que los profesionales, equipos interdisciplinarios de cuidado, así como responsables en niveles tácticos y estratégicos, tengan en cuenta estos lineamientos para tomar decisiones que generan valor en salud, en el marco de un modelo integral centrado en las personas, a través de decisiones compartidas, lo que implica tener en cuenta la evidencia así como las preferencias, creencias y valores individuales de la persona, garantizando la comprensión de los riesgos, beneficios y consecuencias de las diferentes opciones de cuidado a través de una discusión abierta, empática y compasiva.**

Contenido

Resumen	2
Introducción	3
1. Objetivo	4
2. Pregunta	4
3. Descripción de la tecnología	4
4. Metodología	5
4.1. Criterios de elegibilidad	5
4.1.1. Fuentes de información	5
4.1.2. Búsqueda de información	5
4.1.3. Tamización, selección y extracción	5
4.1.4. Evaluación de calidad.....	6
5. Resultados	6
5.1. Búsqueda, tamización y selección	6
5.2. Síntesis de la evidencia.....	6
6. Conclusiones y recomendaciones	7
7. Implicaciones para la implementación en la práctica clínica <i>iError! Marcador no definido.</i>	
8. Bibliografía	8
4. Anexos.....	9
Anexo 1. Estrategia y resultados de búsqueda de guías de práctica clínica.....	9
Anexo 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios.....	11
Anexo 3. Evaluación de la calidad metodológica de las guías de práctica clínica.....	12

Siglas y abreviaturas

CMTN	Cáncer de Mama Triple Negativo
GPC	Guías de Práctica Clínica
RSL	Revisión Sistemática de la Literatura

Resumen

Introducción: En el año 2022 se diagnosticaron a nivel mundial 2,296,840 nuevos casos de cáncer de mama, cobrando la vida de aproximadamente 670,000 personas en todo el planeta. El cáncer de mama es el cáncer más común y la causa más común de muerte por cáncer en las mujeres en las Américas.

Objetivo: Sintetizar la evidencia disponible sobre las recomendaciones sobre el uso de Pembrolizumab (Keytruda®) en persona con cáncer de mama

Metodología: Se realizó una Revisión Sistemática Rápida de acuerdo con las directrices del Manual de Revisiones Sistemáticas Rápidas del Instituto Global de Excelencia Clínica- Keralty, 2023.

Resultados: se incluyeron 3 GPC. Pembrolizumab en combinación con quimioterapia es recomendado para personas con cáncer de mama triple negativo con PD-L1 positivo (CPS ≥ 10).

Conclusiones: se evidencia consenso entre las recomendaciones de las GPC sobre el uso de Pembrolizumab para personas con cáncer de mama triple negativo.

Palabras clave: Revisión Sistemática Rápida, Evaluación de tecnología en Salud, Pembrolizumab, Cáncer de Mama Triple Negativo

Introducción

De acuerdo con los datos de Globocan(1), en el año 2022 se diagnosticaron a nivel mundial 2,296,840 nuevos casos de cáncer de mama, cobrando la vida de aproximadamente 670,000 personas en todo el planeta(2). El cáncer de mama es el cáncer más común y la causa más común de muerte por cáncer en las mujeres en las Américas. Estas cifras alarmantes subrayan la urgencia de abordar este problema de salud pública de manera prioritaria.

El cáncer de mama se clasifica como triple negativo (CMTN) cuando las células tumorales no expresan receptores de estrógeno ni de progesterona, ni sobreexpresan la proteína HER2 o amplifican su gen. Este tipo de cáncer es más frecuente en mujeres jóvenes menores de 40 años, de ascendencia afrodescendiente o que poseen una mutación en el gen BRCA1, representando aproximadamente el 10-15% de todos los casos de cáncer de mama(3). Se caracteriza por su agresividad, con un crecimiento y propagación más rápidos, lo que resulta en menos opciones de tratamiento y un pronóstico menos favorable. La supervivencia a 5 años se estima en un 91% en casos de enfermedad localizada al momento del diagnóstico, disminuyendo drásticamente al 12% en casos de enfermedad metastásica(3).

Entre el 20%-60% de los tumores triple negativo expresan la proteína PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1), lo que la convierte en un objetivo terapéutico importante en este tipo de cáncer(4). PD-L1 desempeña un papel crucial en la regulación del sistema inmunológico, actuando como una señal de "apagado" para las células T cuando se une a su receptor específico, PD-1 (Programmed Death 1). Esta interacción suprime la respuesta inmune del cuerpo, permitiendo que algunos tumores evadan el sistema inmunológico y proliferen sin ser atacados. Por lo tanto, la inhibición de la interacción entre PD-L1 y PD-1 se ha convertido en un enfoque terapéutico importante en el tratamiento del cáncer. Los medicamentos que bloquean esta interacción, conocidos como inhibidores de PD-L1 o inhibidores de PD-1, ayudan a reactivar la respuesta inmune del cuerpo contra las células cancerosas, lo que puede conducir a una disminución en el crecimiento del tumor y una mejora en la supervivencia de los pacientes(5).

Dado que las células cancerosas en el CMTN carecen de receptores de estrógeno, progesterona y HER2, las opciones de tratamiento son más limitadas en comparación con otros tipos de cáncer de mama invasivo(5). Sin embargo, el tratamiento puede incluir cirugía, radioterapia, quimioterapia e inmunoterapia, siendo esta última una opción prometedora para muchos pacientes con este tipo de cáncer.

De acuerdo a lo anterior, se ha solicitado al Centro de Evidencia para la Investigación e Innovación para las Decisiones en Salud (CEIIDS) la identificación de las recomendaciones existentes del pembrolizumab para el cáncer de mama. Por tanto, se realiza una revisión sistemática rápida de la literatura con el objetivo de proporcionar información sobre las indicaciones al respecto.

1. Objetivo

Sintetizar la evidencia disponible sobre las recomendaciones sobre el uso de pembrolizumab (Keytruda®) en persona con cáncer de mama

2. Pregunta

¿Cuáles son las recomendaciones sobre el uso de pembrolizumab (Keytruda®) en personas con cáncer de mama?

3. Descripción de la tecnología

Pembrolizumab (Keytruda®) es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 kappa dirigido contra PD-1. Su unión a PD-1 no activa los receptores Fc ni el complemento, lo que lo hace carente de actividad citotóxica. Esta interacción, en condiciones normales, inhibe la proliferación de los linfocitos T y la producción de citoquinas. Sin embargo, al bloquear esta inhibición, pembrolizumab incrementa la respuesta inmune contra las células tumorales. Este medicamento se utiliza solo o en combinación con otros fármacos para tratar diversos tipos de cáncer, como el melanoma, el cáncer de pulmón de células no pequeñas, el cáncer de vejiga el cáncer de cabeza y cuello, entre otros. Ha demostrado su eficacia especialmente en pacientes con tumores que expresan altos niveles de PD-L1.

El 13 de noviembre de 2020, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE. UU. aprobó el uso de pembrolizumab para el tratamiento del CMTN y positivo en la prueba de PD-L1, en estadios irresecables o metastásicos localmente recurrentes, cuyos tumores expresan PD-L1 (con una Puntuación positiva combinada CPS ≥ 10), según lo determinado por una prueba aprobada por la FDA(6).

Además, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha aprobado el uso de pembrolizumab para las siguientes indicaciones(7):

- ✓ En combinación con quimioterapia para el tratamiento neoadyuvante, seguido de monoterapia adyuvante, en el CMTN localmente avanzado o en estadios iniciales con alto riesgo de recurrencia.
- ✓ En combinación con quimioterapia para el tratamiento del CMTN irresecable o metastásico localmente recurrente en adultos cuyos tumores expresan PD-L1 con un CPS ≥ 10 y que no han recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica.

En Colombia, pembrolizumab está registrado en el INVIMA (INVIMA 2017MBT-0017599) y está indicado para el tratamiento de pacientes con CMTN localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 (CPS) ≥ 10 , según lo determinado por una prueba validada(8).

4. Metodología

Se realizó una Revisión Sistemática Rápida de acuerdo con las directrices del Manual de Revisiones Sistemáticas Rápidas del Instituto Global de Excelencia Clínica- Keralty, 2023.

4.1. Criterios de elegibilidad

4.1.1. Fuentes de información

La búsqueda fue dirigida a guías de práctica clínica (GPC). La búsqueda se realizó en pubmed y 6 sitios recopiladores y desarrolladores de GPC. Las fuentes de información, las estrategias de búsqueda utilizadas y los resultados identificados se presentan en el Anexo 1.

4.1.2. Búsqueda de información

Se condujo una búsqueda el 31 de marzo de 2024, de documentos que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- ✓ Población: personas con cancer de mama
- ✓ Intervención: pembrolizumab (Keytruda®)
- ✓ Comparación: Placebo o tratamiento estándar
- ✓ Tipos de estudios: GPC
- ✓ Idioma: sin restricción.
- ✓ Tiempo: sin restricción
- ✓ Formato de publicación: reportes completos.

La búsqueda incluyó los siguientes términos "pembrolizumab"and "breast cancer", presentes en el título o el resumen de las GPC. La sintaxis de búsqueda utilizada se puede encontrar en el **Anexo 1**. La búsqueda no se restringió en tiempo ni idioma. El número de referencias identificadas en la búsqueda de literatura se resume mediante el diagrama de flujo PRISMA, **Anexo 2**.

4.1.3. Tamización, selección y extracción

El total de referencias identificadas en la búsqueda fue tamizado por una revisora examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos. A partir del grupo de referencias preseleccionados se realizó la selección de las GPC, para esto la revisora verificó que cada documento cumpliera los criterios de

elegibilidad. Los hallazgos de la evidencia disponible fueron resumidos de forma narrativa.

4.1.4. Evaluación de calidad

La evaluación de la calidad metodológica de las GPC se realizó mediante el instrumento AGREE II por un evaluador (**Anexo 3**).

5. Resultados

5.1. Búsqueda, tamización y selección

Se muestran los resultados de búsqueda, tamización y selección de la evidencia en el diagrama de flujo PRISMA, **Anexo 2**. Se identificaron 7 documentos, de los cuales se incluyeron 3 para este resumen de evidencia.

5.2. Síntesis de la evidencia

A continuación, se describen las recomendaciones del uso de pembrolizumab en persona con cáncer de mama emitidas por cada uno de los grupos desarrolladores de las GPC incluidas en este resumen de evidencia:

NICE(9):

- ✓ El pembrolizumab se recomienda, dentro de su autorización de comercialización, como opción con quimioterapia para el tratamiento neoadyuvante y luego se continúa solo como tratamiento adyuvante después de la cirugía para adultos con CMTN, precoz con alto riesgo de recurrencia o localmente avanzado.

ASCO(10):

- ✓ Para pacientes con T1cN1-2 o T2-4N0 (etapa II o III), CMTN en etapa temprana, se recomienda el uso de pembrolizumab (200 mg una vez cada 3 semanas o 400 mg una vez cada 6 semanas) en combinación con quimioterapia neoadyuvante, seguido de pembrolizumab adyuvante después de la cirugía. El pembrolizumab adyuvante puede administrarse ya sea concurrentemente con o después de completar la radioterapia. Dado que los eventos adversos relacionados con el tratamiento con pembrolizumab pueden ser graves y permanentes, se requiere una detección cuidadosa y manejo de toxicidades comunes. La guía de ASCO para el manejo de eventos adversos relacionados con la inmunoterapia con inhibidores de puntos de control ofrece recomendaciones prácticas detalladas y debe consultarse por los médicos que recetan pembrolizumab para pacientes con CMTN en etapa temprana(11).

(Tipo: Basado en evidencia, beneficios superan a los riesgos; Calidad de la evidencia: Moderada; Fuerza de la recomendación: Moderada)

NCCN(12):

- ✓ En pacientes con CMTN de alto riesgo se recomienda Pembrolizumab preoperatorio + carboplatino + paclitaxel, seguido de pembrolizumab preoperatorio + ciclofosfamida + doxorubicina o epirubicina, seguido de pembrolizumab adyuvante.

6. Consideraciones adicionales

Para México se encontró el Consenso mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario del 2023 (13), en el cual se sugiere el uso de Pembrolizumab, en pacientes con CMTN avanzado que expresan PDL1 (CPS >10%/clona IHC 22C3 pharmDx) como terapia de primera línea en asociación con quimioterapia. Este documento se incluyó debido a la disponibilidad en el contexto de interés, sin embargo, vale aclarar que no cumple los criterios de elegibilidad definidos en la revisión y así mismo no es susceptible de calificación de calidad de evidencia al ser un consenso de expertos.

7. Conclusiones y recomendaciones

De acuerdo con la evidencia reportada en las GPC sobre las recomendaciones de pembrolizumab en pacientes con cáncer de mama se concluye lo siguiente:

Uso de Pembrolizumab: se recomienda pembrolizumab en el tratamiento del CMTN, ya sea como neoadyuvante o adyuvante.

Consideración del Riesgo: las recomendaciones están dirigidas a pacientes con alto riesgo de recurrencia o con enfermedad localmente avanzada del CMTN. Esto refleja la importancia de una atención personalizada basada en el perfil de riesgo de cada paciente.

En general, estas recomendaciones tienen como objetivo proporcionar un enfoque integral y personalizado para el tratamiento del CMTN, maximizando los beneficios y minimizando los riesgos para los pacientes. Es importante que estas recomendaciones se adapten a los contextos y necesidades individuales de cada paciente.

8. Bibliografía

1. Observatory G cancer. Cancer today [Internet]. Available from: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en>
2. (WHO) World Health Organization. Breast Cancer [Internet]. 2023. p. 1–2. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
3. Carey K Anders, MD Lisa A Carey M. ER/PR negative, HER2-negative (triple-negative) breast cancer [Internet]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/er-pr-negative-her2-negative-triple-negative-breast-cancer>
4. Mittendorf EA, Philips A V, Meric-Bernstam F, Qiao N, Wu Y, Harrington S, et al. PD-L 1 Expression in Triple-Negative Breast Cancer. In 2014. Available from: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:5753898>
5. National Cancer Institute. Immune checkpoint inhibitors [Internet]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy/checkpoint-inhibitors>
6. Food & Drug Administration (FDA). 2020. Grants accelerated approval pembrolizumab locally recurrent unresectable or metastatic triple. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-pembrolizumab-locally-recurrent-unresectable-or-metastatic-triple>
7. EMA EMA. keytruda [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
8. INVIMA. Consulta registro Invima [Internet]. 2018. Available from: http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
9. NICE. NICE guidance. 2022. Pembrolizumab for neoadjuvant and adjuvant treatment of triple-negative early or locally advanced breast cancer. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta851>
10. Korde LA, Somerfield MR, Hershman DL. Use of Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab in the Treatment of High-Risk, Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol* [Internet]. 2022 Apr 13;40(15):1696–8. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00503>
11. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021 Nov 1;39(36):4073–126. Available from:

<https://doi.org/10.1200/JCO.21.01440>

12. Cancer NCN. NCCN Guidelines Version 2.2024 Invasive Breast Cancer [Internet]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
13. Consejo Mexicano de Oncología, Sociedad Mexicana de Oncología, Sociedad Mexicana de Radioterapeutas, Asociación Mexicana de Mastología A.C. 2023. Consenso mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario [Internet]. Available from: http://consensocancermamario.com/documentos/FOLLETO_CONSENSO_DE_CANCER_DE_MAMA_10aRev2023a.PDF

4. Anexos

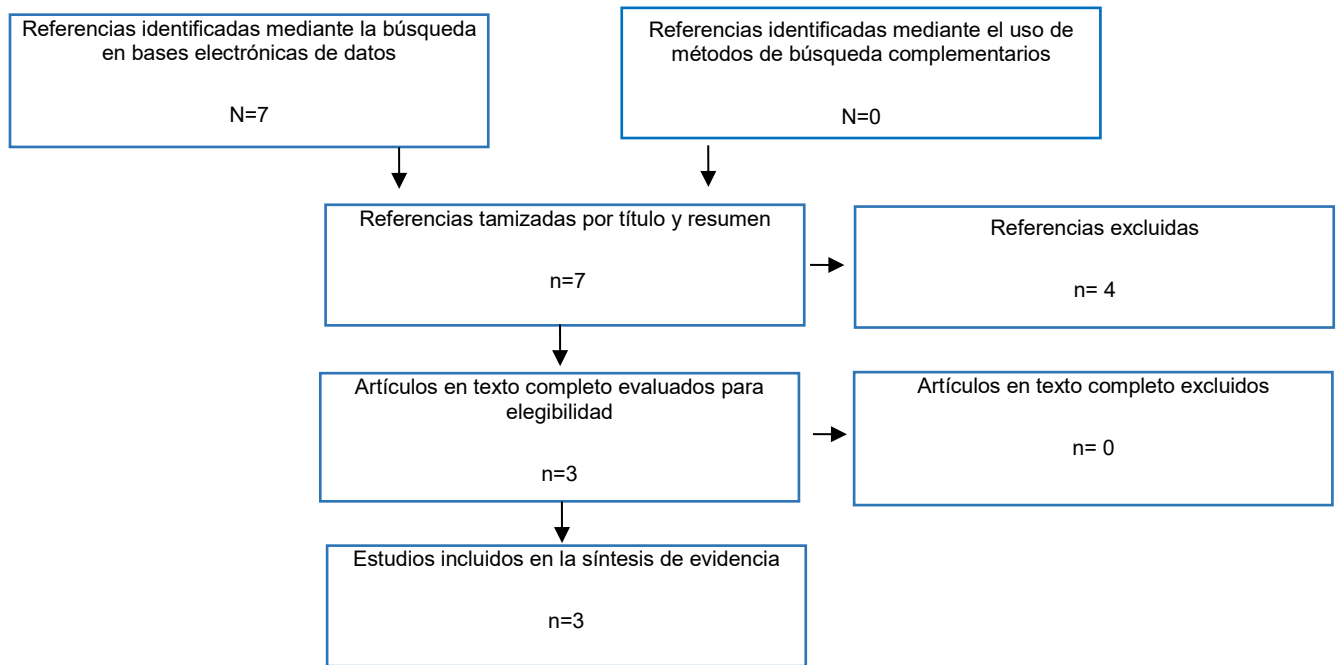
Anexo 1. Estrategia y resultados de búsqueda de guías de práctica clínica

Fuente y acceso	Fecha de búsqueda	GPC identificadas	GPC seleccionadas	Términos o estrategia de búsqueda	Límites	Razones de exclusión
National comprehensive cancer network (NCCN)	31/003/2024	1	1	"cancer breast"	Ninguno	
Guideline International Network https://guidelines.ebmportal.com/	31/003/2024	0	0	"pembrolizumab and cancer breast"	Ninguno	
https://joulecma.ca/cpg/homepage CPG Infobase: Clinical Practice Guidelines	31/003/2024	0	0	"pembrolizumab and cancer breast"	Ninguno	
National Institute for Clinical Excellence https://www.nice.org.uk/guidance	31/003/2024	1	1	"pembrolizumab and cancer breast"	Ninguno	

Fuente y acceso	Fecha de búsqueda	GPC identificadas	GPC seleccionadas	Términos o estrategia de búsqueda	Límites	Razones de exclusión
Scottish Intercollegiate Network https://www.sign.ac.uk/	31/003/2024	3	0	"pembrolizumab and cancer breast"	Ninguno	No incluye la intervención
American Society of clinical Oncology (ASCO)	31/003/2024	1	1	"pembrolizumab and cancer breast"	Ninguno	
Pubmed	31/003/2024	1	0	((("pembrolizumab"[Supplementary Concept] OR "pembrolizumab"[All Fields]) AND ("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("cancer"[All Fields] AND "breast"[All Fields]) OR "cancer breast"[All Fields])) AND (guideline[Filter]))	Guideline	Otro tema

Fuente: Elaboración propia

Anexo 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios.



Fuente: Elaboración propia

Anexo 3. Evaluación de la calidad metodológica de las guías de práctica clínica.

N o	Guías	Dominios					
		1	2	3	4	5	6
1	2022. NICE: Pembrolizumab for neoadjuvant and adjuvant treatment of triplenegative early or locally advanced breast cancer https://www.nice.org.uk/guidance/ta851	94.44%	88.33%	93.75%	100%	75%	100%
2	2021. ASCO: Use of Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab in the Treatment of High-Risk, Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.22.00503	77.8%	55.56%	64.58%	77.78%	37.5%	83.33%
3	2024: NCCN: Guidelines Version 2.2024 Invasive Breast Cancer https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419	61.11%	55.56%	45.83%	66.67%	33.33%	50.00%

Fuente: Elaboración propia