

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS, FARMACÊUTICAS E BIOMÉDICAS
CURSO DE MEDICINA

**A IMUNOTERAPIA NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA TRIPLO-
NEGATIVO: EVIDÊNCIAS BASEADAS NA REVISÃO SISTEMÁTICA DE
ENSAIOS CLÍNICOS**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

BRUNA ALMEIDA MORALES

ELEN SAMARA GONÇALVES SILVA

GOIÂNIA

2020

BRUNA ALMEIDA MORALES
ELEN SAMARA GONÇALVES SILVA

**A IMUNOTERAPIA NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA TRIPLO-
NEGATIVO: EVIDÊNCIAS BASEADAS NA REVISÃO SISTEMÁTICA DE
ENSAIOS CLÍNICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso
submetido à Pontifícia Universidade
Católica de Goiás como parte dos
requisitos necessários para obtenção
do Grau de Bacharel em Medicina,
sob orientação do Prof. Dr. Antonio
Márcio Teodoro Cordeiro Silva.

GOIÂNIA
2020

AGRADECIMENTOS

Obrigada a todos que me auxiliaram durante esse processo, que mais desafios venham! Obrigada Deus, mãe, padrasto, namorado, família, amigos; amo vocês; obrigada por me apoiarem sempre. Obrigada ao meu orientador por sempre topar minhas loucuras acadêmicas e a minha dupla por ser incrível.

BM

Agradecimentos a Deus, pela minha vida e pela oportunidade de ter passado por essa experiência incrível! Aos meus pais e à minha irmã, que sempre me ajudaram nesse processo! Obrigada sub-potter, por sempre me apoiar e me ajudar! Agradecimentos sinceros ao meu orientador e à minha dupla por ser totalmente eficiente e paciente, uma pessoa maravilhosa.

ES

RESUMO

Introdução: O câncer é um problema de saúde pública mundial, estando entre as quatro principais causas de morte. Entre as mulheres, o câncer de mama é o mais incidente, sendo que o triplo-negativo representa cerca de 15 a 20% de todos os tipos de neoplasias mamárias maligna. O câncer de mama triplo-negativo (CMTN) não possui receptores hormonais e para a proteína HER2. Por isso, o CMTN tem mau prognóstico. O tratamento padrão, nesse caso, é a quimioterapia, entretanto, mesmo em associação com a cirurgia e/ou a radioterapia, 60% das pacientes, com CMTN, apresentam resposta mínima ou nula. Neste contexto, a imunoterapia emerge como uma estratégia promissora para o tratamento. **Objetivo:** Avaliar a eficácia da imunoterapia no tratamento do câncer de mama triplo-negativo. **Método:** Trata-se de revisão sistemática da literatura, com artigos científicos selecionados nas bases de dados: PubMed, Periódicos CAPES, SciELO e BVS. Foram utilizados os descritores: “câncer de mama triplo-negativo” e “imunoterapia”, em português e inglês. A pesquisa foi restrita para estudos envolvendo seres humanos, nos idiomas inglês, português ou espanhol, publicados nos últimos 5 anos. Foram incluídos ensaios clínicos, com casos de CMTN, com histopatológicos confirmados, com dados relativos ao prognóstico do câncer em questão, em resposta à imunoterapia e marcadores de resposta ao tratamento. Foram identificados 41 artigos sobre o tema proposto. Todos os artigos foram submetidos à leitura crítica e análise dos dados. Assim, 10 artigos foram considerados elegíveis e constituíram o universo amostral desta revisão sistemática. **Resultados:** Os estudos, agrupados, avaliaram 1.400 pacientes, com câncer de mama triplo-negativo, em tratamento imunoterápico. Foram analisados os fármacos: atezolizumabe, com e sem associação ao nab-paclitaxel; pembrolizumabe; cabozantinibe; ciclofosfamida; mesna; tiotepa; e carboplatina. Em todos os estudos, houve confirmação histopatológica do CMTN e a maioria dos pacientes estava em estágio avançado da doença, com presença de metástases. Grande parte das participantes havia recebido tratamento prévio, neoadjuvante ou adjuvante, com quimioterápicos, como taxanos e antraciclinas. Em oito dos dez estudos, foi realizada a quantificação da expressão do ligante de morte celular programada 1 (PD-L1; *Programmed Cell Death Ligand-1*), sendo que, em dois dos ensaios clínicos, essa expressão era um critério de inclusão. A expressão de PD-L1 foi associada a melhor resposta ao tratamento. Os pacientes foram acompanhados, em média, por 10,6 meses. Os efeitos adversos estiveram presente em todos os estudos e se apresentaram de forma variável, no entanto, os efeitos adversos considerados graves foram raros. A melhor taxa de resposta objetiva foi obtida pelo tratamento realizado pela combinação de atezolizumab com nab-paclitaxel. Quanto ao controle da doença, o estudo que apresentou melhor taxa (70%), utilizou o tratamento com fator estimulante de colônia de granulócitos associado à quimioterapia inicial. O tempo de progressão livre da doença, médio, foi de 4,4 meses, com amplitude de 1,7 a 13,5 meses. A sobrevida global média, encontrada nos estudos, foi de 13,6 meses, e a mediana foi de 15,9 meses, com variação de 7,6 a 20,7 meses. Vários marcadores tumorais foram avaliados, porém, o de maior importância nos estudos e, aparentemente, com maior responsividade à imunoterapia, foi o PD-L1. **Conclusão:** Conclui-se que a imunoterapia é uma modalidade bastante promissora no tratamento do câncer de mama triplo-negativo, em monoterapia ou em associação com outras estratégias. A existência de linfócitos infiltrantes de tumor e a expressão de PD-L1 foram preditores de resposta positiva a certos tratamentos imunoterápicos. Entretanto, são necessários mais estudos para a verificação de novos alvos terapêuticos para o desenvolvimento de novos fármacos.

Palavras-Chave: Imunoterapia, Câncer de Mama Triplo Negativo, Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Introduction: Cancer is a worldwide public health problem, being among the four main causes of death. Among women, breast cancer is the most prevalent, with triple-negative representing about 15 to 20% of all types of malignant breast cancer. Triple-negative breast cancer (TNBC) does not have hormone receptors and for the HER2 protein. Therefore, the TNBC has a poor prognosis. The standard treatment, in this case, is chemotherapy, however, even in association with surgery and / or radiotherapy, 60% of patients, with TNBC, have minimal or no response. In this context, immunotherapy emerges as a promising treatment strategy. **Objective:** To evaluate the effectiveness of immunotherapy in the treatment of triple-negative breast cancer. **Method:** This is a systematic review of the literature, with scientific articles selected from the databases: PubMed, CAPES Journals, SciELO and BVS. The descriptors were used: "triple-negative breast cancer" and "immunotherapy", in Portuguese and English. The research was restricted to studies involving human beings, in English, Portuguese or Spanish, published in the last 5 years. Clinical trials were included, with cases of TNBC, with confirmed histopathology, with data on the prognosis of the cancer in question, in response to immunotherapy and markers of response to treatment. 41 articles were identified on the proposed theme. All articles were subjected to critical reading and data analysis. Thus, 10 articles were considered eligible and constituted the sample universe of this systematic review. **Results:** The studies, grouped together, evaluated 1,400 patients with triple-negative breast cancer undergoing immunotherapy. The following drugs were analyzed: atezolizumab, with and without association with nab-paclitaxel; pembrolizumab; cabozantinib; cyclophosphamide; mesna; thiotepa; and carboplatin. In all studies, there was histopathological confirmation of TNBC and most patients were in an advanced stage of the disease, with the presence of metastases. Most of the participants had received previous treatment, neoadjuvant or adjuvant, with chemotherapy, such as taxanes and anthracyclines. In eight of the ten studies, the expression of programmed cell death ligand-1 (PD-L1) was quantified, and in two of the clinical trials, this expression was an inclusion criterion. PD-L1 expression was associated with a better response to treatment. Patients were followed up, on average, for 10.6 months. Adverse effects were present in all studies and presented themselves in a variable way, however, adverse effects considered serious were rare. The best objective response rate was obtained by the treatment performed by combining atezolizumab with nab-paclitaxel. As for disease control, the study that showed the best rate (70%) used treatment with granulocyte colony stimulating factor associated with initial chemotherapy. The mean time of disease-free progression was 4.4 months, ranging from 1.7 to 13.5 months. The median overall survival, found in the studies, was 13.6 months, and the median was 15.9 months, with a range from 7.6 to 20.7 months. Several tumor markers were evaluated, however, the most important in the studies and, apparently, with greater responsiveness to immunotherapy, was the PD-L1. **Conclusion:** It is concluded that immunotherapy is a very promising modality in the treatment of triple-negative breast cancer, in monotherapy or in association with other strategies. The existence of tumor-infiltrating lymphocytes and the expression of PD-L1 were predictors of a positive response to certain immunotherapeutic treatments. However, further studies are needed to verify new therapeutic targets for the development of new drugs.

Keywords: Immunotherapy, Triple Negative Breast Cancer, Systematic Review.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma de seleção dos artigos.....	15
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Artigos incluídos.....	21
Tabela 2: Informações prévias da amostra.....	22
Tabela 3: Status de PD-L1 e resultados do tratamento.....	23
Tabela 4: Efeitos adversos.....	24
Tabela 5: Biomarcadores.....	25

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BRCA	Gene do câncer de mama (do inglês, <i>Breast Cancer gene</i>)
CAIX	Anidrase carbônica IX
CD 136+	Macrófagos CD136+
CD4	Linfócitos CD4
CD 14+	Monócitos
CMTN	Câncer de Mama Triplo Negativo
CTCAE	Terminology Criteria for Adverse Events
CXCL10	Ligante 10 de quimiocina CXC (do inglês, <i>CXC Motif Chemokine Ligand 10</i>)
DR	Duração da resposta
EGFR	Receptor do fator de crescimento epidérmico
ES	Receptor de estrogênio
HER2	Receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2
HGF	Fator de crescimento de hepatócitos
HLA-DR	Antígeno leucocitário humano DR-1
ICs	Células imunes
Ki-67	Índice de proliferação celular
LDH	Desidrogenase láctica
LIT, TIL	Linfócitos infiltrantes de tumor
MET	Receptor de tirosina quinase
PARP	Poli ADP-ribose polimerase
PD-1	Morte celular programada 1
PD-L1	Ligante de morte celular programada 1
PD-L1 IC	Ligante de morte celular programada 1 em células imunes
PD-L1 TCs	Ligante de morte celular programada 1 em células tumorais
PIGF	Fator de crescimento da placenta
PI3K	Fosfatidilinositol 3-quinase
PLD	Progressão livre de doença

PR	Receptor de progesterona
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
RNA	Ácido ribonucleico
SDF1 α	Fator 1 α derivado da célula do estroma
SG	Sobrevida global
sMET	Receptor de tirosina quinase solúvel
sVEGFR2	Receptor 2 do fator de crescimento endotelial vascular solúvel
TCD	Taxa de controle de doença
T CD3 +	Linfócitos CD3+
T CD 8+	Linfócitos T CD 8 positivos
TCs	Células tumorais
TNBC	<i>Triple-negative breast cancer</i>
TRO	Taxa de resposta objetiva
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
VEGF-D	Fator de crescimento endotelial vascular D
VEGFR2	Receptor 2 do fator de crescimento endotelial

SUMÁRIO

I. INTRODUÇÃO	11
II. OBJETIVOS	13
III. MATERIAIS E MÉTODOS	14
IV. RESULTADOS	16
V. DISCUSSÃO	26
VI. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	33
VIII. REFERÊNCIAS	34

I. INTRODUÇÃO

O aumento nos casos de câncer é um problema global, e segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer de mama é mais frequente em mulheres, afetando em torno de 2,1 milhões por ano (1). Assim, a incidência dessa neoplasia varia, em todo o mundo (2), sendo que, no Brasil, o número de casos estimados, para cada ano, no triênio 2020-2022, é de 66.280, sendo estimada cerca de 61 casos para cada 100.000 mulheres (3). Além disso, o câncer de mama é, ainda, a maior causa de morte, dentre as mulheres, mesmo que os índices de mortalidade estejam em declínio, em vários países desenvolvidos (4).

Existe uma variedade de subtipos de câncer de mama que influencia o direcionamento do manejo clínico, prognóstico e na escolha da modalidade de tratamento disponível (4). Dessa forma, de acordo com marcadores celulares são conhecidos quatro grupos principais: receptor de estrogênio (RE), receptor de progesterona (RP), receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) e triplo negativo em decorrência da ausência de marcadores celulares. Além disso, o câncer de mama pode ser classificado com base nos marcadores imunohistoquímicos e *microarrays* de DNA complementares, no entanto essa classificação tem algumas limitações, além de altos custos para análise, impedindo que seja utilizada na prática clínica (4).

O câncer de mama triplo negativo (CMTN) é definido como um conjunto de neoplasias malignas que não possuem receptores de estrogênio, progesterona e proteína NEU/HER2 (5). Representa, aproximadamente, 15% dos casos e está, frequentemente, associado à doença grave com evolução agressiva e prognóstico ruim relacionado com alta letalidade em decorrência de metástases viscerais precoces (6) com tamanhos aumentados do tumor primário (7). Esse tipo de câncer apresenta ainda alta prevalência em mulheres latinas, sendo que a idade de diagnóstico nessa população geralmente é inferior à de pacientes não latinas e frequentemente os tumores diagnosticados são maiores e já estão em estágios mais avançados (8).

O receptor de morte programada 1 (PD-1) é um receptor inibidor do *checkpoint*, expresso em várias células do sistema imune, estando associado com a resistência a destruição das células tumorais (9). Ele é regulado

positivamente em células T, e se associa ao ligante do receptor de morte programada 1 (PD-L1) e ao ligante do receptor de morte programada 2 (PD-L2). Por meio de sua ligação ao PD-L1, ocasiona as interações entre o tumor e o sistema imunológico, sinalizando para outras células de fase efetora da resposta imunológica (9), enquanto o papel da ligação ao PD-L2 não está bem esclarecido na literatura.

Dessa forma, os inibidores de *checkpoint* atuam, fisiologicamente, na manutenção de respostas imunes adequadas e protegem os tecidos saudáveis. Assim, quando as células T se ativam elas expressam o receptor PD-1, que então reconhece células neoplásicas e medeiam a resposta que levará à sua destruição. Para evadir-se desse reconhecimento, portanto, a célula tumoral expressa o PD-L1 e o PD-L2, que se liga ao receptor PD-1 e inativa a célula T, escapando, assim, do reconhecimento pelo sistema imune.

Os inibidores de *checkpoint*, portando, bloqueiam o PD-L1 ou o PD-L2 de forma que a célula tumoral não possa evadir da resposta, o que leva à morte tumoral (10). As drogas anti-PD-1 incluem os anticorpos monoclonais direcionados à PD-1, como o nivolumabe e pembrolizumabe, e drogas direcionadas ao ligante PD-1 (PD-L1), como o atezolizumabe e o durvalumabe. Desde a aprovação desses fármacos para outros tipos de cânceres, outras indicações, como no caso do CMTN, estão sendo estudadas (9)(11).

No CMTN há maior expressão de PD-L1, o que apoia a imunoterapia, como uma abordagem terapêutica (12)(13). Evidências científicas mostram que o CMTN é imunogênico, a partir da presença de linfócitos infiltrantes de tumor (LIT), detectados nos casos iniciais. Logo, a identificação de PD-L1, em células tumorais, e LIT associa-se ao aumento da atividade da imunoterapia (14).

Dessa forma, a presença de altos níveis de LIT, maior expressão de PD-L1 e a alta carga mutacional do tumor tornam os pacientes, com CMTN, sensíveis à modulação do sistema imune (15). Nesse sentido, a imunoterapia emerge como possibilidade de tratamento, por meio da inibição do ponto de controle imunológico.

II. OBJETIVOS

Geral:

Avaliar o desempenho da imunoterapia, no tratamento do câncer de mama triplo-negativo, por meio de uma revisão sistemática de ensaios clínicos.

Específicos:

- Analisar os marcadores genéticos de resposta à imunoterapia.
- Comparar a imunoterapia associada a outras modalidades de tratamento, como a quimioterapia convencional ou a radioterapia.
- Avaliar os fatores prognósticos no tratamento com imunoterápico, como: taxa de resposta objetiva, taxa de controle da doença, progressão livre de doença e sobrevivência geral, além de efeitos adversos relacionados ao tratamento.
- Fornecer recursos para a tomada de decisão, na prática médica.

III. MATERIAIS E MÉTODOS

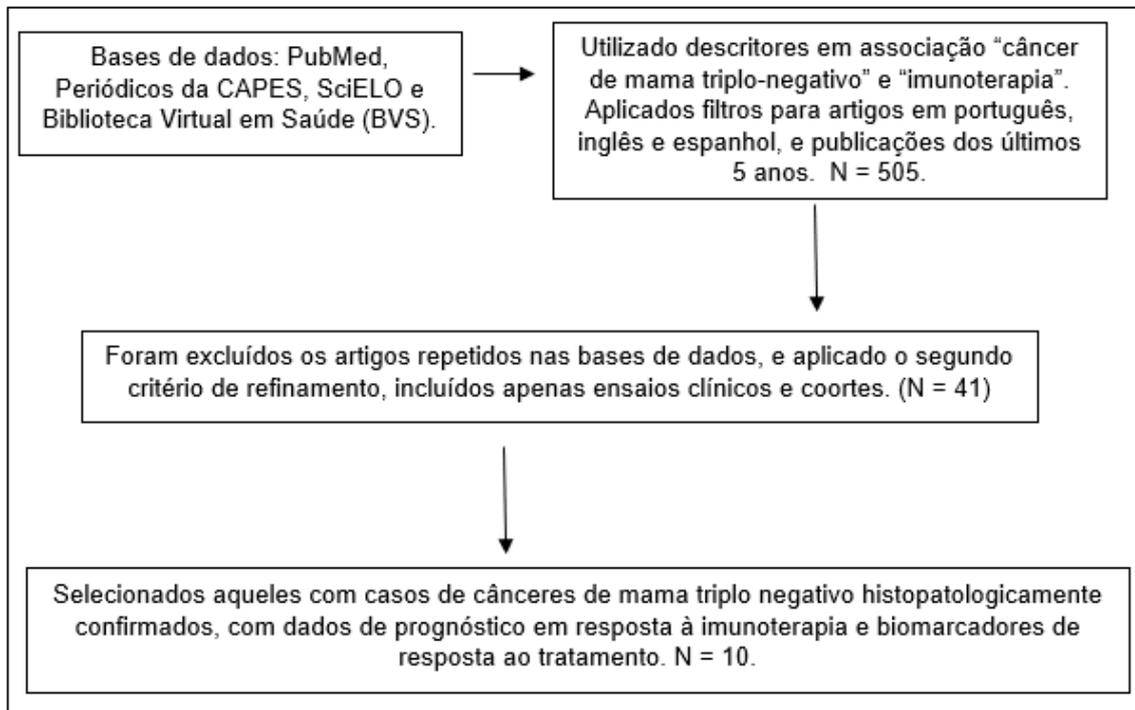
A revisão sistemática é uma modalidade de pesquisa de extremo rigor científico, que possui alto nível de evidência, se constituindo como documento importante para a tomada de decisão (16). Dessa forma, esse estudo trata-se de uma revisão sistemática da literatura, acerca da imunoterapia no câncer de mama triplo negativo, com a utilização das bases de dados: PubMed, Periódicos CAPES e SciELO.

A pesquisa se restringiu a estudos realizados em seres humanos. Foram incluídos, no estudo, artigos em inglês, português ou espanhol, publicados entre 2015 e 2020, nas respectivas bases de dados. Adicionalmente, foram incluídos estudos com os casos de câncer patologicamente confirmados e foram selecionados aqueles que abordaram o prognóstico do câncer de mama triplo negativo, os marcadores de resposta ao tratamento, com foco na imunoterapia, e os resultados obtidos nos pacientes. A seleção dos artigos seguiu os seguintes critérios de inclusão e exclusão: (1) publicados no período de 2015 a 2020; (2) nos idiomas inglês, português ou espanhol; (3) estudos do tipo ensaios clínicos e (4) que tratavam do tema proposto.

A busca foi feita nas bases de dados, com os seguintes descritores: “câncer de mama triplo negativo” e “imunoterapia”. As variáveis extraídas de cada artigo foram: título, autor e ano de publicação; tamanho da amostra; idade; marcadores tumorais; tratamento realizado e seus desfechos: taxa de resposta objetiva, taxa de controle da doença, progressão livre de doença e sobrevivência geral; além de efeitos adversos relacionados ao tratamento. O procedimento de coleta das informações foi realizado a partir do protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Anexo 1).

Foram identificados 41 artigos sobre o tema, sendo que todos os artigos foram submetidos à leitura crítica e análise dos dados. Assim, 10 artigos foram considerados elegíveis e constituíram o universo amostral desta revisão sistemática (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma de seleção dos artigos relacionados a imunoterapia no câncer de mama triplo negativo



Fonte: próprios autores

IV. RESULTADOS

Foram incluídos, nesta revisão: 3 ensaios clínicos de fase I; 4 ensaios de fase II; 2 estudos de fase III; e 1 estudo clínico prospectivo. Os 3 ensaios de fase I avaliaram os fármacos: atezolizumabe como monoterapia (12); atezolizumabe associado a nab-paclitaxel (14); e pembrolizumabe (17). Os ensaios de fase II avaliaram: cabozantinibe (6); pembrolizumabe em associação à radioterapia (18); e pembrolizumabe em monoterapia (17)(19). Os ensaios de fase III analisaram: atezolizumabe em associação ao nab-paclitaxel (13). E o estudo clínico prospectivo analisou o uso de fator estimulante de colônia de granulócitos associado à quimioterapia inicial, com ciclofosfamida, mesna, tiotepa e carboplatina (20) (Tabela 1).

Agrupados, os artigos avaliaram 1.400 pacientes, com câncer de mama triplo negativo, em tratamento imunoterápico. Em todos os estudos, houve confirmação histopatológica do CMTN em estágio avançado da doença, com presença de metástases. Adicionalmente, mais da metade da amostra havia recebido tratamento prévio, neoadjuvante ou adjuvante, com quimioterápicos, como taxanos e antraciclinas. A menor idade encontrada na amostra foi de 26 anos e a maior foi 81, com média geral de 51,6 anos. Alguns artigos trouxeram a mediana das idades, que foram 50, 55 e 57 (Tabela 2).

A melhor taxa de resposta objetiva (TRO) foi obtida pelo tratamento realizado pela combinação de atezolizumabe com nab-paclitaxel (21). Quanto ao controle da doença, o estudo, que apresentou melhor taxa (70%), utilizou o tratamento com fator estimulante de colônia de granulócitos associado à quimioterapia inicial (20). O tempo de progressão livre da doença (PLD), mediano, foi de 4,4 meses, com variação de 1,4 a 13,5 meses, sendo o menor tempo, encontrado com o uso de atezolizumabe (12), e o maior tempo, alcançado com o uso de fator estimulante de colônia de granulócitos associado à quimioterapia (20). A sobrevida geral média encontrada nos estudos foi de 13,6 meses e a mediana foi de 15,9 meses, com variação de 7,6 a 20,7 meses, ressaltando que a maior sobrevida geral foi alcançada com o uso de atezolizumabe e nabpaclitaxel (13) (Tabela 3).

Os efeitos adversos estiveram presentes em todos os estudos e se apresentaram de forma variável, no entanto, os efeitos adversos considerados

graves foram raros (Tabela 4). No estudo de Emens et al. (2018), os efeitos adversos relacionados ao tratamento foram em sua maioria de grau 1 e 2, ocorrendo no primeiro ano de tratamento; no total, 98% dos pacientes do estudo apresentam efeitos adversos, sendo que 40% apresentaram eventos de grau 3 e 11% de grau 4. Os efeitos adversos, mais comuns, reportados, foram: pirexia (16%), fadiga (13%), náuseas (11%), diarreia (10%), astenia (10%) e prurido (10%). Dos efeitos adversos, grau 3 ou 4, os mais comuns foram: hiperglicemia e pneumonite, além de rash pruriginoso, líquen plano e insuficiência adrenal. Nesse estudo, 14 pacientes necessitaram da suspensão do tratamento devido aos efeitos adversos (12).

Já no ensaio conduzido por Schimid et al. (2019), ocorreram duas mortes relacionadas ao tratamento, uma por hepatite autoimune relacionada ao uso de atezolizumabe e outra por choque séptico relacionado ao uso de nab-paclitaxel, e uma morte no grupo que recebeu o placebo, por complicações hepáticas. No grupo que recebeu a combinação atezolizumabe e nab-paclitaxel, a maioria dos efeitos adversos foi de grau 1 ou 2 (49%), seguido por eventos de grau 3 (44%) e alguns eventos grau 4 (6%) e 5 (1%), e para o grupo que recebeu o placebo, os eventos grau 1 ou 2 foram os mais comuns (55%), em seguida os eventos grau 3 (36%), grau 4 (6%) e grau 5 (1%). Em relação a toda população do estudo, os eventos adversos mais comuns foram: a alopecia em grau 1 ou 2, náuseas em grau 1 ou 2, fadiga também de grau 1 ou 2, seguido por alguns outros eventos, como: diarreia, tosse e constipação. Dos efeitos adversos grau 3 ou 4, os mais comuns foram: neutropenia, aumento de aspartato aminotransferases, redução na contagem de neutrófilos, hipocalemia e pneumonia (13).

No estudo de Adams et al. (2018), todos os pacientes apresentaram ao menos um efeito adverso relacionado ao tratamento, sendo que 73% apresentaram eventos de grau 3 ou 4, porém não houve nenhuma morte relacionada ao tratamento. Os eventos mais frequentes foram: neutropenia (70%), fadiga (67%), alopecia (42%) e diarreia (39%). Além disso, nos eventos de grau 3 ou 4 destacou-se a presença de contagem de neutrófilos reduzida em 46% dos pacientes, pneumonia (6%), diarreia (6%) e contagem de células brancas reduzidas (6%). Devido à toxicidade, houve a presença ainda de neutropenia febril em 1 paciente. Além disso, 3 pacientes descontinuaram o uso

de atezolizumabe e 5 descontinuaram nab-paclitaxel, depois de completar o mínimo de 4 ciclos (14).

Para Iwata et al. (2019), também houve efeitos adversos ao tratamento em todos os pacientes, sendo que os eventos de grau 3 ou 4 estiveram presentes em 38,2% dos pacientes que receberam a combinação de atezolizumabe e nab-paclitaxel e, em 40%, dos que receberam o placebo associado ao nab-paclitaxel. Não houve mortes relacionadas ao tratamento e apenas 2 pacientes descontinuaram o nab-paclitaxel devido a efeitos adversos, porém 39 necessitaram da redução de dose. Os eventos adversos mais comuns foram: alopecia, neuropatia sensorial periférica, náuseas e contagem de neutrófilos reduzida (21).

Tolaney et al. (2016) referiram, como os efeitos adversos mais comuns: a fadiga (77%), diarreia (40%), mucosite (37%) e eritrodermia palmo-plantar (37%). Não houve efeitos adversos grau 4 relatados, mas 12 pacientes necessitaram de redução de dose. Dos efeitos grau 3, presentes em 15 pacientes, destacam-se a elevação de aspartato aminotransferases, elevação de lipases e hipertensão. Todos os pacientes omitiram 1 dose do medicamento, a maioria relacionada à toxicidade e grande parte dos pacientes (91%) descontinuou o medicamento, por desenvolverem doença progressiva. Desse modo, ressalta-se que a droga não atingiu o desfecho de eficácia especificado (6).

Ho et al. (2019) relataram que 11 pacientes apresentaram efeitos adversos grau 3, incluindo: dispneia, fadiga, infecções, linfopenia, obstrução biliar e bilirrubinemia. Houve ainda o relato de linfopenia grau 4. No total, 53% dos pacientes apresentaram ao menos um efeito adverso relacionado ao tratamento, sendo os mais comuns: a dermatite (29%), fadiga (18%), alterações cutâneas (12%) e náuseas (12%) (18).

No estudo de Adams et al. (2018), 61,1% dos pacientes tiveram ao menos um efeito adverso relacionado ao tratamento, sendo que não houve nenhum efeito adverso grau 4 e nenhuma morte. Apenas um paciente teve que descontinuar o tratamento, com o pembrolizumabe, devido a efeitos adversos e os mais comuns foram: fadiga (26,2%), náuseas (13,1%) e diarreia (11,9%). Dos efeitos adversos relacionados ao sistema imunológico, o hipotireoidismo esteve

presente em 9,5% dos pacientes e o hipertireoidismo, em 4,8%, além de um evento grau 3 (rash cutâneo) (15).

Já para Nanda et al. (2016), 56,3% dos pacientes apresentaram ao menos um efeito adverso relacionado ao tratamento, sendo 15,6% de grau 3, 4 ou 5. Os mais comuns foram: artralgia (18,8%), fadiga (18,8%), mialgias (18,8%) e náuseas (15,6%). Os efeitos grau 5 reportados foram: anemia, meningite asséptica, linfopenia, cefaléia e pirexia. Dois pacientes faleceram devido à coagulação intravascular disseminada, um deles acompanhado por redução de fibrinogênio sérico grau 4 (17).

Para Adams et al. (2018), 60,6% dos pacientes apresentaram ao menos um efeito adverso relacionado ao tratamento, incluindo 12,9% dos pacientes que reportaram eventos de grau 3 ou 4. Não houve nenhuma morte, porém 4,1% dos pacientes necessitaram da descontinuação do tratamento. Os efeitos adversos mais comuns foram: fadiga (20,6%) e náuseas (11,2%), sendo que os efeitos grau 3 ou 4 foram: diarreia (1,8%) e aumento de alanina aminotransferases (1,2%). Relacionados ao sistema imune, também foram relatados: hipotireoidismo (11,8%) e hipertireoidismo (5,3%), sendo que grau 3 ou 4 os eventos imunomediados foram o agravamento de diabetes melitus do tipo 1 e um caso de pneumonite (19).

Por fim, no estudo de Wang et al. (2015), foram constatados efeitos adversos de grau 1 a grau 4, sendo os mais comuns de graus 1 a 2 as náuseas e vômitos, diarreia, mucosite, disfunção hepática, eventos cardíacos e renais. Já os efeitos adversos reportados, grau 3 e 4, foram: contagem reduzida de neutrófilos, redução de hemoglobinas e plaquetas, além de dois casos de náuseas e vômitos (20).

Em oito dos dez estudos, foi realizada a quantificação da expressão do ligante de morte celular programada 1 (PD-L1; *Programmed Cell Death Ligand-1*), sendo que, em dois dos ensaios clínicos, essa expressão era um critério de inclusão. A quantificação desse ligante é fundamental, já que quanto maior a sua expressão, melhor é a resposta ao tratamento, segundo alguns estudos. Outros biomarcadores de resposta encontrados incluíram a quantificação de linfócitos infiltrantes de tumor (TIL), quantificação de células TCD3+, CD8+, CD14+, CD163+, expressão de antígeno leucocitário humano DR-1 (HLA-DR), Ki-67, Ligante 10 de quimiocina CXC (CXCL10) e medição dos níveis de fator de

crescimento da placenta (PIGF), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), VEGF-D, receptor 2 do fator de crescimento endotelial (sVEGFR2), fator 1 α derivado da célula do estroma (SDF1 α), anidrase carbônica IX (CAIX) e desidrogenase láctica (DLH), dentre outros (Tabela 5).

Tabela 1: Ano de publicação, fármacos trabalhados e síntese dos principais dados dos artigos incluídos na revisão sistemática, 2020.

Autores	Ano de publicação	Fármaco(s)	Resolução do artigo
Emens, L. A. et al	2018	Atezolizumabe	O fármaco se mostrou bem tolerado e proveu benefício clínico prolongado em pacientes com TNBC metastático.
Schimid, P. et al	2019	Atezolizumabe e Nab-Paclitaxel	Sugere-se benefício na sobrevivência global de pacientes com células imunes que tem a presença de PD-L1.
Adams, S. et al	2018	Atezolizumabe e Nab-Paclitaxel	Apresentou-se um perfil de segurança controlável e houve respostas antitumorais, inclusive em pacientes tratados previamente com taxano.
Iwata, H. et al	2019	Atezolizumabe e Nab-Paclitaxel	A eficácia foi semelhante tanto em japoneses, quanto em outras etnias. Houve sinais de segurança e tolerabilidade do esquema proposto.
Tolaney, S.M. et al	2016	Cabozantinibe	Apresentou atividade preliminar e segurança favoráveis. Os níveis circulantes de sMET podem ser um biomarcador de resposta para o cabozantinibe, indicando sua atividade imunomoduladora.
Ho, A. Y. et al	2019	Pembrolicumabe e Radioterapia	Foi encontrado uma atividade clínica modesta, mas encorajadora. Foi bem tolerado em população previamente tratada e que não apresentaram expressão de PD-L1, sendo o ORR semelhante independente da positividade para PD-L1. A resposta sistêmica foi alcançada em 33% da amostra, na semana 13, e houve indícios de que a imunoterapia em combinação com a radioterapia é mais eficaz do que a monoterapia com pembrolicumabe.
Adams, S. et al	2016	Pembrolicumabe	A monoterapia com pembrolicumabe apresentou um perfil de segurança satisfatório e teve atividade antitumor durável quando usada como terapia de primeira linha em pacientes com expressão de PD-L1 positiva.
Nanda, R. et al	2016	Pembrolicumabe	Evidências preliminares de atividade clínica da monoterapia de pembrolicumabe com perfil de segurança satisfatório quando administrado a cada duas semanas em pacientes previamente tratados com agressividade e TNBC avançado.
Adams, S. et al	2018	Pembrolicumabe	O pembrolicumabe utilizado em monoterapia apresentou uma atividade antitumor durável em pacientes previamente tratados e um perfil de segurança administrável.
Wang, X. et al	2015	Fator estimulante de Colônia de Granulócitos e Quimioterapia	A combinação dessas terapias se mostraram eficazes e seguras para TNBC em fase precoce, metastático e previamente expostos a antraciclina e taxanos como quimioterapia adjuvante.

Fonte: próprios autores

Tabela 2: Informações prévias da amostra: Número de pacientes, proporção que receberam tratamentos prévios, idade média ou mediana da amostra e relação dos pacientes que estavam com metástases. Revisão sistemática, 2020.

Autores (Ano de publicação)	Amostra	Tratamentos prévios	Idade da amostra	Metástases
Emens, L.A. et al (2018)	116	67 (57,7%)	Média: 53 (29-82)	75 (64,6%)
Schimid, P. et al (2019)	902	1: 284 (53%) 2: 125 (68%) 3: 125 (68%) 4: 117 (64%)	Média: 1: 55 (46-64) 2: 56 (47-65) 3: 53 (44-63) 4: 53 (44-63)	1 (90%) 2 (91%) 3 (88%) 4 (23%)
Adams, S. et al (2018)	33	29 (87,8%)	Mediana: 55 (32-84)	33 (100%)
Iwata, H. et al (2019)	65	30 (46%)	Mediana: 57 (31-72)	54 (83%)
Tolaney, S.M. et al (2016)	35	35 (100%)	Média: 50 (31-78)	35 (100%)
Ho, A. Y. et al (2019)	17	14 (82,3%)	Média: 52 (37 -73)	13 (76,5%)
Adams, S. et al (2019)	84	73 (87%)	Média: 52,2 (26-91)	84 (100%)
Nanda, R. et al (2016)	32	28 (87,5%)	Mediana: 50 (29-72)	32 (100%)
Adams, S. et al (2018)	170	163 (95,8%)	Média: 53,5 (28-85)	170 (100%)
Wang, X. et al (2015)	23	23 (100%)	Média: 41,5 (40-45)	23 (100%)

Fonte: próprios autores

Legenda:

1: pacientes PD-L1 + que receberam atezolizumabe e nab-piclitaxel; 2: pacientes PD-L1 + que receberam atezolizumabe e placebo; 3: pacientes PD-L1 – que receberam atezolizumabe e nab-piclitaxel; 4: pacientes PD-L1 – que receberam atezolizumabe e placebo;

Tabela 3: Status de PDL1 e resultados do tratamento. Revisão sistemática, 2020.

Autores (Ano de publicação)	Status PDL1 (+)	TRO	TCD	DR	PLD	Sobrevida global
Emens, L.A. et al (2018)	91	24%	13%	Mediana de 21 meses	Mediana de 1,4 meses	8,9 meses em média
Schimid, P. et al (2019)*	369	1: 56% 2: 25,9% 3: 58,9% 4: 42,5%	1: 7,1 % 2: 1,6% 3: 10,3% 4: 1,1%	Mediana 1: 7,4 meses 2: 5,6 meses 3: 8,5 meses 4: 5,5 meses	Mediana: 5: 7,5 meses 6: 5,3 meses 7: 5,6 meses 8: 5,6 meses	Mediana: 7: 25 meses 8: 18 meses 9: 21 meses 10: 18,7 meses
Adams, S. et al (2018)	23	39,4%	51,5%	Mediana de 9,1 meses	Mediana de 5,5 meses	Mediana de 14,7 meses
Iwata, H. et al (2019) **	25	1: 67,6% 2: 51,6% 3: 75% 4: 53,8%	-	mediana 1: 5,6 meses 2: 3,7 meses Média 3: 9,1 meses 4: 3,7 meses	Mediana: 1: 7, 4 meses 2: 4,6 meses 3: 10,8 meses 4: 3,8 meses	Média: 1: não estimável 2: 16,8 meses 3: não estimável 4: 13,3 meses
Tolaney, S.M. et al (2016)	-	9%	34%	-	Mediana de 2 meses	-
Ho, A. Y. et al (2019)	10	17,6%	-	Mediana de 4,5	Mediana de 2,6 meses	Mediana de 7,6 meses
Adams, S. et al (2019)	84	21,4%	23,8%	Mediana de 10,4 meses	Mediana de 2,1 meses	Mediana de 18 meses
Nanda, R. et al (2016)	32	18,5%	25,9%	Não atingida no momento	Mediano de 1,9 meses	Mediana de 11, 2 meses
Adams, S. et al (2018)***	105	1: 6% 2: 3%	1: 10% 2: 3%	1: não alcançada 2: mediana de 4,4 meses	Mediana de 2 meses 1: 2 meses 2: 1,9 meses	Mediana de 9 meses 1: 8,8 meses 2: 9,7 meses
Wang, X. et al (2015)	-	13%	70%	-	Mediana de 13,5 meses	15,2 meses em média

Fonte: próprios autores;

Legenda: 1: pacientes com intenção de tratar, que receberam atezolizumabe e nab-piclitaxel; 2: pacientes com intenção de tratar, que receberam atezolizumabe e placebo; 3: pacientes PD-L1 positivos que receberam atezolizumabe e nab-piclitaxel; 4: pacientes PD-L1 positivos que receberam atezolizumabe e placebo; 5: pacientes PD-L1 + que receberam atezolizumabe e nab-piclitaxel; 6: pacientes PD-L1 + que receberam atezolizumabe e placebo; 7: pacientes PD-L1 –

que receberam atezolizumabe e nab-paclitaxel; 8: pacientes PD-L1 – que receberam atezolizumbabe e placebo; 9: pacientes na intenção de tratar que receberam atezolizumabe e nab-paclitaxel; 10: pacientes na intenção de tratar que receberam atezolizumabe e placebo.

* Análises finais da eficácia secundária foram relatadas anteriormente no estudo de Schmid P. et al. (*Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast câncer*), incluindo TRO, TCD e DR;

** Compreende um subgrupo do estudo de Peter Schmid:

*** 1: pacientes PD-L1+; 2: Pacientes PD-L1 negativos

Tabela 4: Efeitos adversos mais comuns encontrados nos artigos selecionados. Revisão sistemática, 2020.

Autores (Ano de publicação)	Quantitativo de pessoas que apresentaram efeitos adversos relacionados ao fármaco	Efeitos adversos mais comuns
Emens, L.A. et al (2018)	114	Pirexia, fadiga, náuseas, diarreia, astenia e prurido
Schimid, P. et al (2019)	224	Alopecia, náuseas, fadiga e diarreia
Adams, S. et al (2018)	33	Neutropenia, diarreia, anemia e neuropatia periférica
Iwata, H. et al (2019)	63	Alopecia, neuropatia sensorial periférica, náuseas e contagem reduzida de neutrófilos
Tolaney, S.M. et al (2016)	35	Fadiga, diarreia, mucosite oral e síndrome mão-pé
Ho, A. Y. et al (2019)	9	Dermatite por radiação, fadiga, alteração na pele e náuseas
Adams, S. et al (2019)	14	Hipotireoidismo e hipertireoidismo
Nanda, R. et al (2016)	2	Artralgia, fadiga, mialgia, náuseas e diarreia
Adams, S. et al (2018)	33	Fadiga, náuseas e hipotireoidismo
Wang, X. et al (2015)	23	Neutropenia e anemia

Fonte: próprios autores

Tabela 5: Biomarcadores de resposta a imunoterapia encontrados nos artigos selecionados.

Revisão sistemática, 2020.

Autores (Ano de publicação)	Fármaco(s)	Biomarcadores tumorais de resposta
Emens, L.A. et al (2018)	Atezolizumabe	PD-L1 TCs, PD-L1 IC, TCD8+, CD163+
Schimid, P. et al (2019)	Atezolizumabe e Nab-Paclitaxel	PD-L1
Adams, S. et al (2018)	Atezolizumabe e Nab-Paclitaxel	PD-L1, TCD8+, TIL estromais, CD-3, CD-8, HLA-DR, Ki-67, RNA CXCL10
Iwata, H. et al (2019)	Atezolizumabe e Nab-Paclitaxel	PD-L1
Tolaney, S.M. et al (2016)	Cabozantinibe	PIGF, VEGF, VEGF-D, CAIX, sVEGFR2, HGF, SDF1 α , TCD3+, CD4, TCD8+, monócitos CD14+, entre outros
Ho, A. Y. et al (2019)	Pembrolizumabe e Radioterapia	PD-L1, LDH
Adams, S. et al (2019)	Pembrolizumabe	PD-L1, LDH
Nanda, R. et al (2016)	Pembrolizumabe	PD-L1, LDH
Adams, S. et al (2018)	Pembrolizumabe	PD-L1
Wang, X. et al (2015)	Fator estimulante de Colônia de Granulócitos e Quimioterapia	Não avaliou biomarcadores

Fonte: próprios autores

Legenda: TCs: células tumorais; TIL: linfócitos infiltrantes de tumor;

V. DISCUSSÃO

O CMTN, definido pela ausência de receptores hormonais e HER2, tem caráter mais agressivo e pior prognóstico que os outros cânceres de mama em geral, devido ao comportamento clínico e a falta de alvos moleculares para a terapia. Além disso, a infiltração vascular e linfática está aumentada nesses tipos de tumores, levando a maior facilidade de surgimento de metástases por essas vias (22). Exceto os fatores de risco padrões para avaliação de cânceres em geral, como tamanho do tumor e avaliação do marcador ki-67, CMTN carece de indicativos de prognóstico e biomarcadores para manejo clínico (23). Entretanto, acredita-se que a intensa interação existente entre o CMTN e o sistema imunológico seja a chave para o manejo desses tipos de tumores (12).

A atuação da imunidade do organismo, no surgimento e controle de neoplasias, já foi amplamente discutida desde 50 anos atrás, tendo a discussão ganhado força a partir da década de 1990, ampliando-se o conceito de imunovigilância, na qual o sistema imune exerce uma pressão seletiva sobre os tumores. A partir daí, surgiu o conceito de imunoeedição, que postula sobre a capacidade do sistema imune de eliminar células tumorais e editar o genoma tumoral, interferindo assim em seu fenótipo (24).

Assim, a evolução das interações entre os tumores mamários, dentre eles o CMTN, e a imunidade do paciente são caracterizadas pelo processo de imunoeedição. No início do desenvolvimento do tumor, a inflamação ativa das células da imunidade inata, levando à morte de células tumorais e à maturação de células dendríticas, que culminam na resposta de células T específicas ao tumor incipiente. Dessa forma, células tumorais podem ser sofrerem rejeitadas e outras escapam da resposta imune. Por fim, há uma mudança no padrão de inflamação, tornando-se crônica, com o estabelecimento de um microambiente tumoral de imunidade supressora, ocasionada pela presença de células T reguladoras, células supressoras derivadas de mieloides e células estromais que permitem o escape imune e, conseqüentemente, a progressão tumoral (9).

Além disso, o microambiente do tumor sofre com a alteração de resposta para vias supressivas, do sistema imune, e, junto ao escape imunológico, ocorre sinergismo, que culmina na supressão imunológica dentro do microambiente tumoral, apesar da presença de células do sistema imunológico do hospedeiro

(9). A presença de linfócitos infiltrantes de tumores, além da caracterização dos infiltrados imunes, é, notadamente, uma forma de predizer o prognóstico dos pacientes tanto para terapias neoadjuvantes quanto para terapias adjuvantes (25). A imunoterapia, portanto, visa aumentar a resposta imunológica do próprio corpo contra o câncer (11).

Atualmente, a terapêutica utilizada nos CMTN consiste em quimioterapia intensa, de forma neoadjuvante, quando o tratamento precede a intervenção principal e tem o objetivo de reduzir o tamanho ou extensão do tumor, ou adjuvante, quando objetiva destruir as células cancerígenas após o tratamento principal. Porém, alguns estudos indicam que esse tratamento pode selecionar clones de células tumorais resistentes que idealmente poderiam ser utilizados para a terapia-alvo com imunoterapia (26). Os ensaios clínicos voltados para identificar possíveis imunoterapias para o tratamento deste tipo de câncer, estão sendo conduzidos de forma a identificar possíveis fármacos já utilizados para outras neoplasias malignas.

O desenvolvimento de inibidores de *checkpoint*, por exemplo, resultou em mudanças na forma como os cânceres são tratados, como: melanomas, cânceres uroteliais, câncer de pulmão não pequenas células e linfoma de Hodgkin, sendo que vários estudos apontam essa forma de imunoterapia, como fator determinante na resposta e no prolongamento da sobrevida, em vários tipos de tumores sólidos (11). Essa forma de imunoterapia teve seu primeiro fármaco aprovado, pela *Food and Drug Administration*, em 2011 (11)(27), e, desde, então várias pesquisas são conduzidas com objetivo de ampliar o uso dessas terapias.

Dessa forma, no estudo conduzido por Emens et al. (2018), utilizou-se a monoterapia, com atezolizumabe, um anticorpo monoclonal que inibe a interação PD-L1 com seus receptores PD-1 e B7.1. No estudo de Adams et al. (2019), optou-se também pela monoterapia, com pembrolizumabe, um anticorpo monoclonal altamente seletivo, que bloqueia a interação entre o PD-1 e seus ligantes PD-L1 e PD-L2, assim como os estudos conduzidos por Nanda et al. (2016) e Adams et al. (2017), com a diferença de que, no último estudo, o pembrolizumabe foi avaliado como segunda linha de tratamento. Já no estudo feito por Tolaney et al. (2016), o tratamento utilizado foi o cabozantinib, em monoterapia, um fármaco já utilizado para tratar câncer medular metastático da tireoide que funciona como inibidor de quinases.

Ainda que dados iniciais obtidos, em diversos estudos, impliquem, na confirmação da resposta imunogênica do CMTN, é relatado, na literatura, que a atividade do agente imunoterápico, quando utilizado em monoterapia, tem resposta em, aproximadamente, 10% dos pacientes, com doença metastática. Logo, alguns estudos focam no desenvolvimento de combinações de imunoterapia e quimioterapia, de forma que possam converter os pacientes, não responsivos, em pacientes que respondem ao imunoterápico, além de intensificar a resposta a esses fármacos (9). Além disso, é aceito o fato de que, em estágios iniciais, o CMTN é sensível à quimioterapia, porém o regime ideal é indefinido. A quimioterapia neoadjuvante é utilizada, frequentemente, para tumores inoperáveis, ou localmente avançados, e, geralmente, atua, preventivamente, na sobrevivência do paciente (28). Acredita-se, portanto, que a combinação de quimioterapias otimizadas com a imunoterapia pode promover benefício clínico maior para os pacientes (20).

No trabalho de Bergin e Loi (2019), que comparou estudos de quimioterápicos utilizados de forma neoadjuvante, no tratamento de CMTN, a taxa de resposta patológica completa chegou a 100% em um dos estudos, de fase 1, que utilizou o quimioterápico nab-paclitaxel (28), indicando a possibilidade de otimização do tratamento quando associa-se à quimioterapia e à imunoterapia subsequente, e ainda que o regime exato de quimioterapia a ser feito não esteja estabelecido, estudos indicam que a resposta patológica é otimizada ao tratamento subsequente à quimioterapia neoadjuvante (28). Jitariu et al. (2017), também, confirmaram a eficiência de alguns quimioterápicos, como o nab-paclitaxel, no auxílio do tratamento de CMTN, mostrando benefícios, especialmente, nas formas mais agressivas e em pacientes mais velhos que já tiveram terapias prévias, com taxanos (29).

Em concordância com estudos prévios, Schmid et al. (2019) utilizaram, em seu estudo, a combinação de nab-paclitaxel e atezolizumabe, tanto em tumores localmente avançados, quanto para tumores já metastáticos. Adams et al. (2019) também fizeram uso da mesma combinação de terapias, buscando sobretudo avaliar a segurança e tolerabilidade dessa forma de terapêutica. Iwata et al. (2019) avaliaram a combinação de atezolizumabe e nab-paclitaxel, em comparação com placebo. Ho et al. (2019), diferentemente dos outros pesquisadores, conduziram a pesquisa com pembrolizumabe em associação à

radioterapia, em pacientes, independente do status de PD-L1. Já Wang et al. (2015) utilizaram a combinação de fator estimulante de colônia de granulócitos e quimioterapia.

A melhor taxa de resposta objetiva foi obtida pelo tratamento realizado pela combinação de atezolizumabe e nab-piclitaxel (29). Esse estudo avaliou um subgrupo de japoneses que apresentaram menor incidência de efeitos adversos que levaram à interrupção do medicamento em comparação à população geral, avaliada no estudo de Schmid (2018). A pior taxa foi obtida com o uso de carbozantinib (6) e pembrolizumabe em uma amostra fortemente pré-tratada (19), sendo a taxa de 9%, em ambos. O estudo, que avaliou carbozatinib, mostrou sinais de segurança, entretanto, não atingiu o desfecho de eficácia especificado para o CMTN pré-tratado, já que a maioria dos pacientes teve doença progressiva. Entretanto, o artigo demonstra que a terapia produziu um aumento sistêmico de linfócitos citotóxicos e diminuição nas populações imunossupressoras, podendo ser combinado com outras terapias, para melhorar o benefício clínico.

Segundo Shinagare et al. (2017), as mudanças de densidade do tumor podem ser vistas em até 73% dos pacientes que usam carbozantinib, haja vista sua atividade contra VEGFR2 (30). Dessa forma, o melhor critério para avaliar a resposta é por meio dos critérios de Choi, que não foram utilizados no estudo analisado. A baixa taxa de resposta, com pembrolizumabe, pode ser explicada pelas características da amostra, já que os pacientes foram fortemente pré-tratados, o que pode ter atenuado a resposta ao medicamento (19). Na coorte B, desse mesmo estudo, onde se avaliou o pembrolizumabe, como agente de primeira linha, para o CMTN metastático, foi encontrado melhor desfecho clínico, com uma TRO de 21,4%, mostrando melhores benefícios clínicos (15). Outro tratamento foi feito com radioterapia e pembrolizumabe (18), sendo a taxa de resposta objetiva de 17,6%.

Segundo Vikas, Borcharding e Zhang (2018), a radioterapia pode aumentar a carga de mutação de tumor e, assim, aumentar a sua imunogenicidade, melhorando os efeitos do tratamento, o que justifica a sua associação a um imunoterápico (31). Já no estudo de Nanda et al. (2016), foram avaliadas a segurança e a atividade antitumoral, do pembrolizumabe, em pacientes com CMTN avançado, sendo obtida uma TRO de 18,5%, mesmo em uma população

fortemente pré-tratada, contrastando com os resultados encontrados por Adams et al. (2018). Os resultados foram comparáveis aos estudos feitos para o tratamento de câncer de cabeça e pescoço (21,4%) (32) e gástrico (22,6%) (33), entretanto não foram tão efetivos quanto aqueles descritos para o tratamento de câncer urotelial (27,6%) (34).

No estudo de Emens et al. (2018), a taxa de resposta objetiva, alcançada com o uso de atezolizumabe, foi de 24%, em comparação com 39,4%, no estudo de Adams et al. (2018), onde foi realizado o tratamento com atezolizumabe associado ao nab-paclitaxel, sendo que o artigo demonstrou atividade tumoral e perfil de toxicidade considerável. Esses estudos mostram, portanto, que a estratégia de imunoterapia combinada pode aumentar a resposta e prolongar a sobrevida de pacientes, com CMTN metastático. Já no estudo de Wang et al. (2015), a TRO foi de 13%, onde se utilizou imunoterapia associada à quimioterapia. A combinação se apresentou como uma opção alternativa para o tratamento de pacientes com CMTN metastático. O artigo revela que a quimioterapia de alta dose, combinada com terapia celular, pode melhorar a sobrevida livre de progressão e sobrevida global, nos pacientes com CMTN metastático, sendo que a ciclofosfamida, em dose baixa, também pode fornecer resposta clínica favorável, em pacientes não tolerantes (20).

O estudo de Wang et al. (2015) apresentou a melhor taxa de controle da doença com o uso de quimioterapia associada a fator estimulante de granulócitos, destacando que foram selecionadas apenas mulheres com idade inferior 45 anos. Segundo Ren et al. (2013), esse tratamento, baseado na quimioterapia, juntamente com a terapia celular, pode melhorar o desfecho clínico, principalmente, em mulheres na pré-menopausa (35). Em contraste, a pior taxa foi obtida com o uso de monoterapia, com pembrolizumabe, o que está associado à população fortemente pré-tratada. Além disso, foram encontrados em alguns pacientes fatores de prognóstico desfavorável, como LDH elevado, maior número de metástases e doença visceral; assim, nenhuma resposta foi observada em pacientes com metástases hepáticas. Nesses indivíduos, estratégias alternativas podem ser consideradas, incluindo a combinação de agentes citotóxicos, com inibidores do ponto de controle imunológico (19).

No estudo de Wang et al. (2015), também foi alcançado o maior tempo de progressão livre da doença. Segundo os autores, o CMTN é agressivo e

associado a prognóstico desfavorável, sendo demonstrado, em um estudo, que os pacientes com essa doença tiveram sobrevida média mais curta, com doença metastática (36). No entanto, eles parecem responder melhor a certos tipos de quimioterapia do que outros tipos de câncer de mama, embora o prognóstico seja desfavorável, se tratados por quimioterapia convencional (36)(37). A fim de melhorar os resultados, os pesquisadores passaram a adicionar novos inibidores da via, como os inibidores da PARP, em combinação à quimioterapia, sendo demonstrado aumento do tempo de progressão livre da doença de 3,6 para 5,9 meses e melhoria na sobrevida geral de 7,7 para 12,3 meses (38). Em contrapartida, o menor tempo de progressão foi encontrado no estudo de Emens et al. (2018), apesar do medicamento ter sido bem tolerado e ter mostrado atividade clínica durável.

A maior sobrevida geral foi alcançada no estudo de Schmid et al. (2018), com o uso de atezolizumabe e nabpiclitaxel (13). Administrado como tratamento de primeira linha, essa combinação levou a uma sobrevida livre de progressão maior do que a observada com o uso de placebo. O benefício clínico foi notável, no subgrupo PD-L1 positivo, demonstrado por maior tempo de sobrevida livre de progressão, com taxa de resposta objetiva, numericamente, mais alta. Segundo Emens et al. (2018), a SG mediana, em pacientes tratadas com atezolizumabe, é comparável ao da quimioterapia padrão, porém sem os efeitos adversos típicos, retratados com uso da quimioterapia (12). Já a menor sobrevida global foi encontrada no estudo de Ho et al. (2020), com o uso de pembrolizumabe e radioterapia, no entanto cabe salientar que 33% da amostra, avaliada na semana 13, tiveram respostas completas, com redução de 100% no volume do tumor, que duraram 18, 20 e 108 semanas. Apesar de ter sido encontrado a menor sobrevida geral, a combinação foi considerada segura e demonstrou ser uma opção para pacientes com prognóstico desfavorável.

A imunoterapia se tornou uma estratégia muito valorosa, no tratamento de diversos cânceres, e um aspecto de fundamental importância em sua implementação, como tratamento de escolha, é o controle de seus efeitos adversos e da modulação ao qual o sistema imune é submetido (39). Esse tipo de efeitos adversos, notadamente ligados ao sistema imunológico, resultam de estimulação mal direcionada do sistema imune (9), podendo levar à

autoimunidade e inflamações não específicas. Por isso, controlar seus efeitos adversos significa também melhor a eficácia desses tratamentos (39).

A imunoterapia, em geral, portanto, visa melhorar a resposta antitumor do sistema imunológico, com alguns poucos efeitos fora do alvo, em comparação a quimioterapias e outras formas de terapias já implementadas (10)(40). Dessa forma, é de grande interesse que se desenvolvam terapias cada vez mais personalizadas e, estrategicamente, baseadas em biomarcadores expressos no câncer específico, levando a menor incidência de efeitos adversos e maior eficácia no tratamento (10).

VI. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que o câncer de mama triplo negativo apresenta caráter mais agressivo e prognóstico reservado, devido ao seu comportamento clínico e a ausência de alvos moleculares específicos para terapia. Assim, esse subtipo de câncer de mama está associado com doença grave, metástases viscerais precoces e até mesmo à morte, atingindo, geralmente, mulheres mais jovens. Apesar do prognóstico ruim, a maior expressão de PD-L1 pode trazer benefícios clínicos, pois os pacientes podem se beneficiar de imunoterapias direcionadas a esse alvo, como o atezolizumabe e o pembrolizumabe. Outros biomarcadores, que podem prever a resposta à imunoterapia, incluem a presença de linfócitos infiltrantes de tumor e de MET, que pode direcionar o tratamento para a inibição de outro alvo, por meio do tratamento com cabozantinib.

A imunoterapia compreende uma estratégia promissora para o tratamento do CMTN, tanto em monoterapia, como em associação a outras estratégias, seja quimioterapia ou radioterapia. Portanto, para um melhor resultado, é necessário avaliar cada paciente, levando em consideração a idade, os tratamentos anteriores e a presença de metástases, além da análise do tumor e dos possíveis biomarcadores, para individualizar o tratamento, possibilitando melhores resultados terapêuticos.

Os ensaios clínicos trouxeram resultados de eficácia variados, sendo que os efeitos adversos estiveram presentes em todas as análises. Portanto, são necessários mais estudos a fim de identificar novos alvos para o desenvolvimento de fármacos direcionados, possibilitando a redução de efeitos adversos relacionados à quimioterapia ou à radioterapia e, conseqüentemente, uma melhor qualidade de vida para os pacientes.

VII. REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Breast Cancer [Internet]. [cited 2020 Jun 18]. p. 1. Available from: <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>
2. Serino, L.; Jucoski, T. S.; Morais, S. B.; Fernandes, C. C. C.; Lima, R. S.; Urban, C.A.; Cavalli, I. J.; Ribeiro EMSF. Association of FOSF1 copy number alteration and triple negative breast cancer tumors. *Genet Mol Biol.* 2019;42(1):26–31.
3. Ministério da Saúde B. Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. 2020.
4. Kumar P, Aggarwal R. An overview of triple-negative breast cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;293(2):247–69.
5. ACS ACS. Types of Breast Cancer [Internet]. 2019. Available from: <http://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/types-of-breast-cancer.html>
6. Tolaney, Sara M.; Ziehr, David R.; Guo, Hao; Ng, Mei R.; Barry, William T.; Higgins, Michaela J.; Isakoff, Steven J.; Brock, Jane R.; Ivanova, Elena V.; Paweletz, Cloud P.; Demeo, Michele K.; Ramaiya, Nikhil H.; Overmoyer, Beth A.; Jain, Rakesh K.; Winer, DG. Phase II and Biomarker Study of Cabozantinib in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Patients Amplification in Tissue. *Oncologist.* 2016;21:1–8.
7. Doepker MP, Holt SD, Durkin MW, Chu CH, Nottingham JM. Triple-negative breast cancer: A comparison of race and survival. *Am Surg.* 2018;84(6):881–7.
8. Rey-Vargas L, Sanabria-Salas MC, Fejerman L, Serrano-Gomez SJ. Risk factors for triple-negative breast cancer among Latina women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28(11):1771–83.
9. Emens LA. Breast Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res.* 2018;24(3):511–20.
10. Riley RS, June CH, Langer R, Mitchell MJ. Delivery technologies for cancer immunotherapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(3):175–96.
11. Baxi S, Yang A, Gennarelli RL, Khan N, Wang Z, Boyce L, et al. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2018;360.
12. Emens LA, Cruz C, Eder JP, Braiteh F, Chung C, Tolaney SM, et al. Long-term Clinical Outcomes and Biomarker Analyses of Atezolizumab Therapy for Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Phase 1 Study. *JAMA Oncol.* 2019;5(1):74–82.
13. Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-

- blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;21(1):44–59.
14. Adams S, Diamond JR, Hamilton E, Pohlmann PR, Tolaney SM, Chang CW, et al. Atezolizumab Plus nab-Paclitaxel in the Treatment of Metastatic Triple-Negative Breast Cancer with 2-Year Survival Follow-up: A Phase 1b Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(3):334–42.
 15. Adams S, Loi S, Toppmeyer D, Cescon DW, De Laurentiis M, Nanda R, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously untreated, PD-L1-positive, metastatic triple-negative breast cancer: Cohort B of the phase II KEYNOTE-086 study. *Ann Oncol* [Internet]. 2018;30(3):405–11. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy518>
 16. Galvão M, Ricarte I. Revisão sistemática da literatura: conceituação, produção e publicação. *Logeion*. 2019;6(1):57–73.
 17. Nanda R, Chow LQM, Dees EC, Berger R, Gupta S, Geva R, et al. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: Phase Ib keynote-012 study. *J Clin Oncol*. 2016;34(21):2460–7.
 18. Ho AY, Barker CA, Arnold BB, Powell SN, Hu ZI, Gucalp A, et al. A phase 2 clinical trial assessing the efficacy and safety of pembrolizumab and radiotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Cancer*. 2019;126(4):850–60.
 19. Adams S, Schmid P, Rugo HS, Winer EP, Loirat D, Awada A, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: Cohort A of the phase II KEYNOTE-086 study. *Ann Oncol*. 2019;30(3):397–404.
 20. Wang X, Ren J, Zhang J, Yan Y, Jiang N, Yu J, et al. Prospective study of cyclophosphamide, thiotepa, carboplatin combined with adoptive DC-CIK followed by metronomic cyclophosphamide therapy as salvage treatment for triple negative metastatic breast cancers patients (aged <45). *Clin Transl Oncol*. 2015;18(1):82–7.
 21. Iwata H, Inoue K, Kaneko K, Ito Y, Tsugawa K, Hasegawa A, et al. Subgroup analysis of Japanese patients in a Phase 3 study of atezolizumab in advanced triple-negative breast cancer (IMpassion130). *Jpn J Clin Oncol*. 2019;49(12):1083–91.
 22. Lebert JM, Lester R, Powell E, Seal M, McCarthy J. Advances in the systemic treatment of triple-negative breast cancer. *Curr Oncol*. 2018;25(1):S142–50.
 23. Stovgaard ES, Nielsen D, Hogdall E, Balslev E. Triple negative breast cancer—prognostic role of immune-related factors: a systematic review. *Acta Oncol (Madr)* [Internet]. 2018;57(1):74–82. Available from: <https://doi.org/10.1080/0284186X.2017.1400180>
 24. Efremova M, Rieder D, Klepsch V, Charoentong P, Finotello F, Hackl H, et al. Targeting immune checkpoints potentiates immunoediting and changes the dynamics of tumor evolution. *Nat Commun* [Internet]. 2018;9(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-017-02424-0>

25. Marra A, Viale G, Curigliano G. Recent advances in triple negative breast cancer: The immunotherapy era. *BMC Med.* 2019;17(1):1–9.
26. Marotti JD, de Abreu FB, Wells WA, Tsongalis GJ. Triple-Negative Breast Cancer: Next-Generation Sequencing for Target Identification. *Am J Pathol* [Internet]. 2017;187(10):2133–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2017.05.018>
27. Li X, Wetherilt CS, Krishnamurti U, Yang J, Ma Y, Styblo TM, et al. Stromal PD-L1 expression is associated with better disease-free survival in triple-negative breast cancer. *Am J Clin Pathol.* 2016;146(4):496–502.
28. Bergin ART, Loi S. Triple-negative breast cancer: Recent treatment advances [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000 Res.* 2019;8:1–11.
29. Jitariu AA, Cîmpean AM, Ribatti D, Raica M. Triple negative breast cancer: The kiss of death. *Oncotarget.* 2017;8(28):46652–62.
30. Shingera, Atul B.; Somarouthu, B.; Guo, H.; Tolaney, S. M.; Ramaiya NH. Occurrence and significance of morphologic changes in patients with metastatic triple negative breast cancer treated with Cabozantinib. *Clin Imaging* [Internet]. 2018;48:44–7. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0899-7071\(17\)30180-8](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0899-7071(17)30180-8)
31. Viskas, P.; Borcharding N.; Zhang W. The clinical promise of immunotherapy in triple-negative breast cancer. *Cancer Management and Research* [Internet]. 2018;10:6823–33. Available from: <https://www.dovepress.com/the-clinical-promise-of-immunotherapy-in-triple-negative-breast-cancer-peer-reviewed-fulltext-article-CMAR>
32. Seiwert TY, Burtness B, Weiss J. A phase 1b study of MK-3475 in patients with human papillomavirus (HPV)-associated and non-HPV-associated head and neck (H/N) cancer. *J Clin Oncol.* 2014;35(5).
33. Bang YJ, Chung HC, Shankaran S, Ai E. Relationship between PD-L1 expression and clinical outcomes in patients with advanced gastric cancer treated with the anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) in KEYNOTE-012. *Am Soc Clin Oncol Annu Meet.* 2015;
34. Plimack ER, Gupta S, Bellmunt J, Ai E. A phase 1b study of pembrolizumab (pembro. MK-3475) in patients with advanced urothelial cancer. *Ann Oncol.* 2014;25.
35. Ren J, Di L, Song G, Jia J, Zhu Y, Yan Y, et al. Selections of appropriate regimen of high dose chemotherapy combined with adoptive cellular therapy with dendritic and cytokine-induced killer cells improved progression free and overall survival in patients with metastatic breast cancer: reargument of suc. *Clin Trans Oncolgy.* 2013;15(10):780–8.
36. Harris LN, Broadwater G, Lin NU, Miron A, Schnitt S, Ai E. Subtipos moleculares de câncer de mama em relação à resposta ao paclitaxel em mulheres com doença metastática: resultados de CALBG 9342. *Mama Cancer Res.* 2006;8(6).
37. Brouckaert O, Wildiers H, Floris G, Neven P. Update on triple-negative

- breast cancer: prognosis and management strategies. *Int J Womens Heal.* 2012;4:511–20.
38. O’Shaughnessy J, Pippen JE, Yoffe M, Patt D, Rocha C, Al E. Iniparib mais quimioterapia no câncer de mama triplo negativo metastático. *N Engl J Med.* 2011;364:205–214.
 39. Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, Barta VS, Deray G, Devoe C, et al. Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review. *Am J Nephrol.* 2017;45(2):160–9.
 40. Kroschinsky F, Stölzel F, von Bonin S, Beutel G, Kochanek M, Kiehl M, et al. New drugs, new toxicities: Severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Crit Care.* 2017;21(1):1–11.

Anexo 1. Protocolo PRISMA para revisão sistemática.

PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols) 2015 checklist: recommended items to address in a systematic review protocol*

Section and topic	Item No	Checklist item
ADMINISTRATIVE INFORMATION		
Title:		
Identification	1a	Identify the report as a protocol of a systematic review
Update	1b	If the protocol is for an update of a previous systematic review, identify as such
Registration	2	If registered, provide the name of the registry (such as PROSPERO) and registration number
Authors:		
Contact	3a	Provide name, institutional affiliation, e-mail address of all protocol authors; provide physical mailing address of corresponding author
Contributions	3b	Describe contributions of protocol authors and identify the guarantor of the review
Amendments	4	If the protocol represents an amendment of a previously completed or published protocol, identify as such and list changes; otherwise, state plan for documenting important protocol amendments
Support:		
Sources	5a	Indicate sources of financial or other support for the review
Sponsor	5b	Provide name for the review funder and/or sponsor
Role of sponsor or funder	5c	Describe roles of funder(s), sponsor(s), and/or institution(s), if any, in developing the protocol
INTRODUCTION		
Rationale	6	Describe the rationale for the review in the context of what is already known
Objectives	7	Provide an explicit statement of the question(s) the review will address with reference to participants, interventions, comparators, and outcomes (PICO)
METHODS		
Eligibility criteria	8	Specify the study characteristics (such as PICO, study design, setting, time frame) and report characteristics (such as years considered, language, publication status) to be used as criteria for eligibility for the review
Information sources	9	Describe all intended information sources (such as electronic databases, contact with study authors, trial registers or other grey literature sources) with planned dates of coverage
Search strategy	10	Present draft of search strategy to be used for at least one electronic database, including planned limits, such that it could be repeated
Study records:		
Data management	11a	Describe the mechanism(s) that will be used to manage records and data throughout the review
Selection process	11b	State the process that will be used for selecting studies (such as two independent reviewers) through each phase of the review (that is, screening, eligibility and inclusion in meta-analysis)
Data collection process	11c	Describe planned method of extracting data from reports (such as piloting forms, done independently, in duplicate), any processes for obtaining and confirming data from investigators

Data items	12	List and define all variables for which data will be sought (such as PICO items, funding sources), any pre-planned data assumptions and simplifications
Outcomes and prioritization	13	List and define all outcomes for which data will be sought, including prioritization of main and additional outcomes, with rationale
Risk of bias in individual studies	14	Describe anticipated methods for assessing risk of bias of individual studies, including whether this will be done at the outcome or study level, or both; state how this information will be used in data synthesis
Data synthesis	15a	Describe criteria under which study data will be quantitatively synthesised
	15b	If data are appropriate for quantitative synthesis, describe planned summary measures, methods of handling data and methods of combining data from studies, including any planned exploration of consistency (such as I^2 , Kendall's τ)
	15c	Describe any proposed additional analyses (such as sensitivity or subgroup analyses, meta-regression)
	15d	If quantitative synthesis is not appropriate, describe the type of summary planned
Meta-bias(es)	16	Specify any planned assessment of meta-bias(es) (such as publication bias across studies, selective reporting within studies)
Confidence in cumulative evidence	17	Describe how the strength of the body of evidence will be assessed (such as GRADE)

*** It is strongly recommended that this checklist be read in conjunction with the PRISMA-P Explanation and Elaboration (cite when available) for important clarification on the items. Amendments to a review protocol should be tracked and dated. The copyright for PRISMA-P (including checklist) is held by the PRISMA-P Group and is distributed under a Creative Commons Attribution Licence 4.0.**

From: Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart L, PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. BMJ. 2015 Jan 2;349(jan02 1):g7647.