



**UNIVERSIDADE TIRADENTES**

**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E EXTENSÃO PROGRAMA DE COLEGIADO DE  
CURSO EM GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

**MAGNA PALOMA BESERRA BARBOSA DE SOUZA**

**SANDREANA FILHA**

**ANTICORPOS MONOCLONAIS NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA  
TRIPLO NEGATIVO (CMTN)**

**ARACAJU/ SE  
2021**

**MAGNA PALOMA BESERRA BARBOSA DE SOUZA**

**SANDREANA FILHA**

**ANTICORPOS MONOCLONAIS NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA  
TRIPLO NEGATIVO (CMTN)**

**Trabalho de conclusão de curso  
apresentado como pré-requisito  
parcial para obtenção do título de  
Bacharel no Programa de colegiado de  
curso em Farmácia – Universidade  
Tiradentes.**

**Orientadora: Profa. MSc.: Clécia Caribé  
Martins**

**ARACAJU/ SE  
2021**

**MAGNA PALOMA BESERRA BARBOSA DE SOUZA**

**SANDREANA FILHA**

**ANTICORPOS MONOCLONAIS NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA  
TRIPLO NEGATIVO (CMTN)**

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Orientadora**

**Profa. MSc.: Clécia Caribé Martins**

---

**Profa. Dra.: Fernanda Guimarães Valverde**

---

**Prof. MSc.: Igor Ventura Brandão**

**ARACAJU/ SE  
2021**

## RESUMO

O câncer de mama é a neoplasia maligna que mais acomete as mulheres, com exceção dos cânceres de pele não melanoma. Atualmente, através de ensaios Imunohistoquímicos é possível avaliar a presença de marcadores biológicos tumorais como: receptor de estrogênio, receptor de progesterona e receptor 2 de fator de crescimento epidérmico. O câncer de mama triplo negativo não expressa nenhum desses receptores e apresenta comportamento agressivo, relacionado a alto risco de recorrência e metástase. A quimioterapia ainda é a base de tratamento para esse tipo de tumor, devido à ausência dos biomarcadores alvo. Nos dias atuais já são utilizados anticorpos monoclonais inibidores de PD1 e PDL1, como monoterapia e terapia combinada com bons resultados. O tumor triplo negativo possui uma heterogeneidade molecular e a falta de alvo farmacológico viável para o tumor triplo negativo desencadeou pesquisas e no futuro irá contribuir para o desenvolvimento de um tratamento mais específico e eficaz. Sendo assim, este artigo tem como objetivo revisar a literatura sobre tumores de mama triplo negativo, com enfoque nas suas características, tratamento com anticorpo monoclonal e perspectivas futuras de novas terapias. A metodologia adotada baseia-se em uma revisão da literatura, a base de dados online Pubmed foi consultada utilizando-se os seguintes descritores: "monoclonal antibodies" e "triple negative breast cancer".

Palavras-chave: câncer de mama triplo negativo, anticorpo monoclonal.

## ABSTRACT

Breast cancer is the malignant neoplasm that most affects women, with the exception of non-melanoma skin cancers. Currently, through immunohistochemical assays it is possible to evaluate the presence of tumor biomarkers such as: estrogen receptor, progesterone receptor and epidermal growth factor receptor 2. Triple negative breast cancer does not express any of these receptors and presents an aggressive behavior, related to a high risk of recurrence and metastasis. Chemotherapy is still the mainstay of treatment for this type of tumor, due to the absence of target biomarkers. PD1 and PDL1 inhibitor monoclonal antibodies are now used as monotherapy and combination therapy, with good results. The triple negative tumor has a molecular heterogeneity and the lack of a viable pharmacological target for the triple negative tumor has triggered research and in the future will contribute to the development of a more specific and effective treatment. Therefore, this article aims to review the literature on triple negative breast tumors, focusing on their characteristics, treatment with monoclonal antibody and future perspectives of new therapies. The methodology adopted is based on a literature review, the online database Pubmed was consulted using the following descriptors: "monoclonal antibodies" and "triple negative breast cancer".

Keywords: triple negative breast cancer, monoclonal antibody.

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância sanitária
CMTN	Câncer de mama triplo negativo
CMTNm	Câncer de mama triplo-negativo metastático
CCNB1	Marcadores de il expresse como a ciclina B1
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EA	Evento adverso
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
FDA	Administração de alimentos e drogas
IARC	Agência Internacional de Pesquisa em Câncer
IHQ	Histopatológica de técnicas de imunohistoquímica
INCA	Instituto Nacional do Câncer
HER2	Receptor de fator de crescimento epidermico humano 2
MBL2	Myb proto-oncogene como 2
MKi67	Marcador de proliferação Ki-67
OMS	Organização Mundial de Saúde
PD 1	Proteína de morte programada 1
PDL 1	Ligante de morte programada 1
PDL2	Ligante de morte programada 2
RH	Receptores hormonais
RE	Receptores de estrogênio
RP	Receptores de progesterona

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>6</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>7</b>
2.1 Objetivo geral .....	7
2.2 Objetivos específicos .....	7
<b>3 METODOLOGIA .....</b>	<b>7</b>
<b>4 DESENVOLVIMENTO.....</b>	<b>8</b>
4.1 O câncer de mama.....	8
4.2 Os subtipos moleculares do câncer de mama.....	9
4.3. A imunoterapia com anticorpos monoclonais no tratamento do câncer de mama triplo negativo (CMTN) .....	10
4.4. Principais anticorpos monoclonais utilizados no tratamento do CMTN .....	12
<b>5 CONCLUSÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>14</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é um grave problema de saúde pública. De acordo com a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC), em dezembro de 2020 esta foi a neoplasia mais diagnosticada em todo o mundo. O carcinoma mamário engloba um conjunto de doenças heterogêneas e de grande variabilidade genética e fenotípica (WAGNER et al., 2019).

A classificação dos subtipos de neoplasias mamárias é feita a partir da análise histopatológica e de técnicas de Imunohistoquímica (IHQ), onde a presença de Receptores Hormonais (RH) e a expressão do receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano, HER2 (do inglês, *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*), são pesquisadas nas células tumorais (GOUSSIA et al., 2018).

Os tumores Triplo Negativos não apresentam receptores hormonais (RH-) e nem um aumento marcante na expressão da proteína HER2 (HER2-). Trata-se de um subtipo complexo e bastante agressivo de câncer de mama, relacionado com as taxas mais altas de metástase e menor chance de sobrevivência dos pacientes (YUAN et al., 2017).

Embora o Câncer de Mama Triplo Negativo (CMTN) represente aproximadamente 10% a 20% de todos os casos de câncer de mama no mundo (SHAH et al., 2019), a ausência dos receptores hormonais limita muito as opções terapêuticas, além de dificultar o sucesso de terapias já consolidadas, como as terapias hormonais (LIU et al., 2020).

O desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas com outros alvos moleculares, portanto, se faz necessário. Nesta direção, a imunoterapia com anticorpos monoclonais surge como uma possível terapia complementar, capaz até de gerar menos toxicidade em razão da especificidade da ligação antígeno-anticorpo (WEIN et al., 2018).

Assim, este trabalho teve como objetivo revisar a literatura em busca dos anticorpos monoclonais mais utilizados como imunoterapia complementar no tratamento do Câncer de Mama Triplo Negativo (CMTN).

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Apresentar uma revisão bibliográfica sobre os atuais progressos no uso de anticorpos monoclonais no tratamento do Câncer de Mama Triplo Negativo (CMTN).

### **2.2 Objetivos específicos**

- Listar os anticorpos monoclonais mais promissores.
- Analisar como esses anticorpos monoclonais atuam combatendo o Câncer de Mama Triplo Negativo (CMTN).

## **3 METODOLOGIA**

Este é um trabalho de revisão da literatura. A base de dados online Pubmed foi consultada utilizando-se os seguintes descritores: “monoclonal antibody” e “triple negative breast cancer”. Um total de 586 artigos foram encontrados.

A partir destes, refinou-se a busca para mostrar apenas os artigos que estavam disponíveis gratuitamente em sua totalidade e que foram publicados entre os anos de 2018 e 2021. Foram, então, encontrados 167 artigos que atendiam a esses critérios de inclusão.

Em seguida, foram excluídos os artigos de revisão, revisão sistemática, meta-análises, livros e documentos e aqueles artigos escritos em outros idiomas, que não o inglês e o português. Restaram, portanto, 30 artigos.

Após uma leitura prévia, foram excluídos também os artigos que não tinham relação direta com o tema do TCC ou que de alguma forma se distanciaram do tema. Posteriormente, houve a necessidade de se incluir livros e textos relevantes sobre o tema do estudo.



## 4 DESENVOLVIMENTO

### 4.1 O câncer de mama

O câncer é uma doença que ocasiona mutações celular que passa a se multiplicar de forma desordenada (DELVES et al., 2013).

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2020), existem mais de 100 tipos de neoplasias, entre elas o câncer de mama, que afeta especificamente as células do tecido mamário.

As neoplasias mamárias surgem a partir de alterações na molécula de DNA (Ácido Desoxirribonucleico) das células. Essas alterações são conhecidas como mutações e quando atingem trechos específicos do genoma, podem levar ao desenvolvimento da doença. Os proto-oncogenes, por exemplo, são genes que a princípio estão inativados em células saudáveis. Sua ativação pode ocorrer a partir de mutações, neste caso, eles passam a ser chamados de oncogenes, com potencial de desencadear a doença neoplásica (INCA, 2020).

O câncer de mama é um grave problema de saúde pública. De acordo com a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC), em dezembro de 2020 esta foi a neoplasia mais diagnosticada em todo o mundo. Sua prevalência é mais frequente em mulheres, sendo a principal causa de morte entre elas (WAGNER et al., 2019).

No Brasil estão previstos mais de 66.000 novos casos de câncer de mama entre os anos de 2020 e 2022 (INCA, 2020). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) os fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama incluem obesidade, sedentarismo, abuso no consumo de bebida alcoólica, terapia de reposição hormonal durante a menopausa, radiação ionizante, idade precoce na primeira menstruação, gravidez tardia, idade avançada e história familiar.

Um dos principais sinais do câncer de mama é a presença de nódulos, relatados em cerca de 90% dos casos. Alterações no bico do peito, como retrações e alterações no relevo da pele, presença de secreção espontânea anormal pelos mamilos, vermelhidão na pele da mama e pequenos nódulos nas axilas ou no pescoço também podem ocorrer (INCA, 2021).

O diagnóstico é feito através do exame clínico das mamas e a partir de exames de imagem, como a mamografia, ultrassonografia ou a ressonância magnética, e é confirmado pela biópsia do tecido (INCA, 2021). A Imunohistoquímica (IHQ) é utilizada para detectar características moleculares específicas do tecido afetado, auxiliando no prognóstico da doença a partir da identificação de enzimas, antígenos específicos, genes supressores e marcadores de proliferação celular (LOVCHIK et al., 2020).

#### 4.2 Os subtipos moleculares do câncer de mama

O câncer de mama engloba um conjunto de doenças heterogêneas e de grande variabilidade genética e fenotípica (WAGNER et al., 2019).

A classificação dos subtipos é feita a partir da análise histopatológica e de técnicas de Imunohistoquímica (IHQ), onde a presença de Receptores Hormonais (RH) e a expressão do receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano, HER2 (do inglês, *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*), são pesquisadas nas células tumorais (INCA, 2019).

De acordo com Goussia e colaboradores (2018), do ponto de vista molecular o câncer de mama pode ser classificado nos seguintes subtipos: RH+, HER2+, Triplo Positivo (RH+ e HER2+) e Triplo Negativo (RH- e HER2-).

Os tumores RH+ (Receptores Hormonais positivos) se caracterizam pela presença do receptor hormonal para estrógeno, ER (do inglês, *Estrogen Receptor*) ou do receptor hormonal para progesterona, PR (do inglês, *Progesterone Receptor*), ou de ambos, e representam 60% dos carcinomas de mama com melhor prognóstico, menor grau de comprometimento histológico e boa resposta ao uso de terapia endócrina (SHAH et al., 2019).

Os tumores HER2+ expressam níveis mais elevados da proteína HER2, do que as células saudáveis. Apresentam características intermediárias tanto em relação ao estadiamento da doença quanto em relação ao seu prognóstico (GOUSSIA et al., 2018). Entretanto, quando há também uma expressão aumentada dos genes MKi67 (do inglês, *Marker Of Proliferation Ki-67*), CCNB1 (do inglês, *Markers of il expresse*

*such as Cyclin B1*) e MBL2 (do inglês, *myb proto-oncogene lik2*), isso se correlaciona com um pior prognóstico, pois esses marcadores estão relacionados com uma proliferação celular aumentada (MUKAI et al., 2020).

Os tumores Triplo Positivos, por sua vez, expressam tanto os receptores hormonais para estrógeno (ER) e progesterona (PR), quanto níveis elevados da proteína HER2 (HER2 +). Este tipo de câncer pode ser tratado com quimioterapia, medicamentos hormonais, bem como terapias-alvo, que visam melhorar a eficácia do tratamento hormonal e controlar o aumento da expressão da proteína HER2 (BUZAID et al., 2013).

Os tumores Triplo Negativos não apresentam receptores hormonais (RH-) e nem um aumento marcante na expressão da proteína HER2 (HER2-). É um subtipo complexo e bastante agressivo de câncer de mama, relacionado com as taxas mais altas de metástase e menor chance de sobrevivência dos pacientes (YUAN et al., 2017).

#### **4.3. A imunoterapia com anticorpos monoclonais no tratamento do câncer de mama triplo negativo (CMTN)**

O Câncer de Mama Triplo Negativo (CMTN) representa aproximadamente 10% a 20% de todos os casos de câncer de mama no mundo (SHAH et al., 2019). O carcinoma triplo negativo tem o pior prognóstico entre todos os subtipos de câncer de mama e possui uma média de sobrevivência global de 12 a 18 meses com o avanço da doença (TRAINA et al., 2018).

Os CMTN são neoplasias malignas bastante heterogêneas do ponto de vista clínico e não apresentam receptores para estrógeno, progesterona e nem superexpressão da proteína HER2 (EMENS et al., 2021). Isso limita as opções terapêuticas, uma vez que a ausência desses receptores dificulta o sucesso de terapias já consolidadas, como as terapias hormonais (LIU et al., 2020). Por essa razão, o CMTN está entre os subtipos mais agressivos e mortais de câncer de mama (YUAN et al., 2020).

O tratamento padrão para o CMTN ainda é a quimioterapia (BRODSKY, et al., 2021). Entretanto, de acordo com Miles e colaboradores (2021), o uso de anticorpos

monoclonais tem sido uma opção complementar de tratamento para os pacientes cujos tumores expressam a proteína PD-L1.

A PD-L1 e a PD-L2 (do inglês, *Programmed Cell Death Ligand 1 or 2*), são proteínas que estão presentes em células saudáveis e funcionam como um ponto de checagem do Sistema Imunológico. Assim, as células que expressam essas proteínas são reconhecidas como sendo próprias do organismo e não é montada uma resposta imunológica para destruí-las (ABBAS et al., 2017).

Em muitos tipos de neoplasias, incluindo o CMTN, as células cancerosas passam a expressar a PD-L1 ou PD-L2 e assim escapam do reconhecimento por parte do sistema imune (ADAMS et al., 2019). Anticorpos monoclonais que têm como alvo a PD-L1 ou a PD-L2 se ligam a elas, possibilitando a ativação da resposta imunológica adaptativa (IWATA et al., 2019; DIRIX et al., 2018).

Os anticorpos monoclonais fazem parte da chamada imunoterapia, um tratamento biológico cujo objetivo é a potencialização do sistema imunológico de forma que este possa combater infecções e outras doenças. Atualmente, a imunoterapia tem se tornado parte importante no tratamento de alguns tipos de neoplasias (ABBAS et al., 2017).

A Imunoterapia com anticorpos monoclonais nasceu a partir do conhecimento das principais características das células tumorais, que são a proliferação descontrolada, indiferenciação, perda da função, poder de invasão e capacidade de gerar metástases (ABBAS, et al., 2017). Os sinais envolvidos nesses mecanismos, assim como os receptores de membrana que recebem fatores estimulatórios de crescimento e de proliferação se tornaram, portanto, novos alvos importantes desses fármacos (DELVES, et al., 2013).

Os anticorpos monoclonais são glicoproteínas capazes de reconhecer e ligar-se, com alto grau de afinidade, a epítomos específicos de antígenos presentes na superfície das células tumorais. Em razão dessa especificidade antígeno-anticorpo, a maioria das células saudáveis é poupada, o que se traduz em uma diminuição

significativa da toxicidade quando comparada à quimioterapia convencional (ABBAS et al., 2017).

#### **4.4. Principais anticorpos monoclonais utilizados no tratamento do CMTN**

Os dois principais anticorpos monoclonais atualmente utilizados no tratamento complementar do CMTN são o Atezolizumabe e o Pembrolizumabe (ADAMS et al., 2020; SCHMID et al., 2020).

O Atezolizumabe é um anticorpo monoclonal do tipo IgG1 (Imunoglobulina G1), projetado para ter como alvo a PD-L1 no microambiente tumoral (IWATA et al., 2019). Enquanto que o Pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal do tipo IgG4 (Imunoglobulina G1), altamente seletivo para a PD-1 (do inglês, *Programmed cell death protein 1*), proteína presente na superfície dos linfócitos T (ADAMS et al., 2019).

Em condições fisiológicas, a interação da proteína PD-1 com seu ligante (PDL1 ou PD-L2) promove a regulação da reação imunológica, diminuindo a ação efetora do sistema imune (ABBAS et al., 2017). O Atezolizumabe e o Pembrolizumabe portanto, atuam bloqueando a interação da PD-1 com seus ligantes PD-L1 e PD-L2, e assim possibilitando o reconhecimento das células tumorais pelo sistema imunológico (NANDA et al., 2020; JIANG et al., 2019).

O estudo IMPASSION 130 investigou a eficácia do Atezolizumabe em associação com nab-paclitaxel em pacientes com CMTN localmente avançado ou metastático (ADAMS et al., 2020).

O nab-paclitaxel (ligado à albumina) é uma droga citotóxica antineoplásica, com maiores taxas de resposta e melhor tolerabilidade quando comparada ao paclitaxel. O Nab-paclitaxel utiliza as propriedades naturais da albumina para ligar reversivelmente o paclitaxel, transportá-lo através da célula endotelial e concentrá-lo nas áreas do tumor (GIANNI et al., 2018).

Os resultados foram animadores e demonstraram que o tumor permaneceu estável e sem progressão nos pacientes que foram tratados com Atezolizumabe em

associação com nab-paclitaxel em comparação com aqueles tratados com placebo mais nab-paclitaxel (ADAMS et al., 2020).

A partir destes resultados, o FDA (do inglês, *Food and Drug Administration*), dos Estados Unidos e a EMA (do inglês, *European Medicines Agency*), da Europa, aprovaram o uso do Atezolizumabe combinado com nab-paclitaxel em pacientes com CMTN metastático (KYTE et al., 2020).

Neste mesmo estudo, também foi relatado que em cerca de 20% dos pacientes que receberam Atezolizumabe com nab-paclitaxel ocorreram reações adversas como alopecia, neuropatias periféricas, fadiga, náusea, diarreia, anemia, constipação, tosse, dor de cabeça, neutropenia, vômitos e diminuição do apetite (NARAYAN et al., 2020).

A ação do Atezolizumabe utilizado como monoterapia em pacientes com CMTN avançado também foi investigada. De acordo com o estudo multicêntrico de fase I, o PCD4989g, houve benefício clínico durável em pacientes com CMTN metastático com doença estável ou em resposta e em linhas anteriores de tratamento (EMENS et al., 2019).

No estudo de fase II KEYNOTE 086, Adams e colaboradores, (2019), verificaram que o Pembrolizumabe utilizado como monoterapia demonstrou atividade antitumoral constante em uma subclasse de pacientes com CMTNm anteriormente tratado e tinha um perfil de segurança aceitável, com a maioria dos eventos adverso (EAs) de baixo grau.

Schimid e colaboradores, (2020), no estudo de fase III KEYNOTE-173, relataram que a associação do Pembrolizumabe com a quimioterapia no tratamento do CMTN localmente avançado também era segura e apresentava atividade antitumoral favorável EAs foram consistentes com os perfis de toxicidade de pembrolizumabe e quimioterapia individualmente.

A segurança e a eficácia da associação do Pembrolizumabe com Radio terapia em pacientes com CMTNm foi avaliada no estudo multicêntrico de fase II Simon. Os

resultados mostraram atividade clínica promissora em pacientes com CMTNm e prognóstico ruim. Entretanto, mais estudos clínicos precisam ser realizados, envolvendo um número ainda maior de pacientes, para a confirmação desses resultados (HO et al., 2020).

## 5 CONCLUSÃO

Os dois principais anticorpos monoclonais atualmente utilizados no tratamento complementar do CMTN são o Atezolizumabe e o Pembrolizumabe. Ambos atuam estimulando a ativação da resposta imune adaptativa a partir do bloqueio das proteínas PD-L1 ou PD-1.

A utilização desses anticorpos monoclonais como monoterapia ou terapia combinada com outros fármacos representa um importante avanço no tratamento do CMTN metastático e está associada a resultados clinicamente significativos. No entanto, ainda há muito o que se investigar nesta área e mais estudos precisam ser realizados, inclusive buscando novos alvos moleculares.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A. K; LICHTMAN, A. H; PILLAI, Shiv. **Imunologia Básica: funções e distúrbios do sistema imunológico**. 5ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

Adams S, Diamond JR, Hamilton E, Pohlmann PR, Tolaney SM, Chang CW, Zhang W, Iizuka K, Foster PG, Molinero L, Funke R, Powderly J. **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 Mar 1;5(3):334-342. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5152. PMID: 30347025; PMCID: PMC6439843.

Adams S, Loi S, Toppmeyer D, Cescon DW, De Laurentiis M, Nanda R, Winer EP, Mukai H, Tamura K, Armstrong A, Liu MC, Iwata H, Ryvo L, Wimberger P, Rugo HS, Tan AR, Jia L, Ding Y, Karantza V, Schmid P. **Pembrolizumab monotherapy for previously untreated, PD-L1-positive, metastatic triple-negative breast cancer: cohort B of the phase II KEYNOTE-086 study**. Ann Oncol. 2019 Mar 1;30(3):405-411. doi: 10.1093/annonc/mdy518. PMID: 30475947.

Adams S, Diéras V, Barrios CH, Winer EP, Schneeweiss A, Iwata H, Loi S, Patel S, Henschel V, Chui SY, Rugo HS, Emens LA, Schmid P. **Patient-reported outcomes from the phase III IMpassion130 trial of atezolizumab plus nab-paclitaxel in**

**metastatic triple-negative breast cancer.** *Ann Oncol.* 2020 May;31(5):582-589. doi: 10.1016/j.annonc.2020.02.003. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32178964.

AGÊNCIA INTERNACIONAL DE PESQUISA EM CÂNCER(IARC). **Números estimado de novos casos em 2020, Brasil, mulheres, todas as idades.** Disponível em:< [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=76&key=total&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=7&group\\_cancer=1&include\\_nmssc=1&include\\_nmssc\\_other=1&half\\_pie=0&donut=0#collapse-group-0-1](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=76&key=total&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1&half_pie=0&donut=0#collapse-group-0-1)>. Acesso em: 08 de nov. de 2021.

BUZAID, A.C; MALUF, F.C; LIMA, C.M.R. **Manual de Oncologia do Brasil: Tumores Sólidos.** 11ª edição. São Paulo: Editora Dendrix Edição e Design Ltda, 2013.

Brufsky A, Kim SB, Zvirbulė Ž, Eniu A, Mebis J, Sohn JH, Wongchenko M, Chohan S, Amin R, Yan Y, McNally V, Miles D, Loi S. **A phase II randomized trial of cobimetinib plus chemotherapy, with or without atezolizumab, as first-line treatment for patients with locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (COLET): primary analysis.** *Ann Oncol.* 2021 May;32(5):652-660. doi: 10.1016/j.annonc.2021.01.065. Epub 2021 Feb 1. PMID: 33539944.

DELVES, P. J; MARTIN, S. J; BURTON, D. R; ROITT, I. M. **Fundamentos de Imunologia.** 12ª edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan LTDA, 2013.

Dirix, L.Y, Takacs, I, Jerusalem, G, Nikolinakos, P, Arkenau, HT, Torres,AF, Boccia, R, Lippman, ME, Somer, R, Smakal, M, Emens, LA, Hrinchenko, B, Edenfield, W, Gurtler,A, Heydebreck, A, Grote, HJ, Chin ,K, Hamilton, EP. **Avelumab, an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a phase 1b JAVELIN Solid Tumor study.** *Breast Cancer Res Treat* **167**, 671–686 (2018). <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4537-5>.

Emens LA, Cruz C, Eder JP, Braiteh F, Chung C, Tolaney SM, Kuter I, Nanda R, Cassier PA, Delord JP, Gordon MS, ElGabry E, Chang CW, Sarkar I, Grossman W, O'Hear C, Fassò M, Molinero L, Schmid P. **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 Jan 1;5(1):74-82. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4224. PMID: 30242306; PMCID: PMC6439773.

Emens LA, Adams S, Barrios CH, Diéras V, Iwata H, Loi S, Rugo HS, Schneeweiss A, Winer EP, Patel S, Henschel V, Swat A, Kaul M, Molinero L, Patel S, Chui SY, Schmid P. **First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis.** *Ann Oncol.* 2021 Aug;32(8):983-993. doi:



10.1016/j.annonc.2021.05.355. Epub 2021 Jul 1. Erratum in: Ann Oncol. 2021 Aug 2;: Erratum in: Ann Oncol. 2021 Dec;32(12):1650. PMID: 34272041.

Gianni L, Mansutti M, Anton A, Calvo L, Bisagni G, Bermejo B, Semiglazov V, Thill M, Chacon JI, Chan A, Morales S, Alvarez I, Plazaola A, Zambetti M, Redfern AD, Dittrich C, Dent RA, Magazzù D, De Fato R, Valagussa P, Tusquets I. **Comparing Neoadjuvant Nab-paclitaxel vs Paclitaxel Both Followed by Anthracycline Regimens in Women With ERBB2/HER2-Negative Breast Cancer-The Evaluating Treatment With Neoadjuvant Abraxane (ETNA) Trial: A Randomized Phase 3 Clinical Trial.** JAMA Oncol. 2018 Mar 1;4(3):302-308. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.4612. PMID: 29327055; PMCID: PMC5885830.

Goussia A, Simou N, Zagouri F, Manousou K, Lazaridis G, Gogas H, Koutras A, Sotiropoulou M, Pentheroudakis G, Bafaloukos D, Markopoulos C, Patsea H, Christodoulou C, Papakostas P, Zaramboukas T, Samantas E, Kosmidis P, Venizelos V, Karanikiotis C, Papatsibas G, Xepapadakis G, Kalogeras KT, Bamia C, Dimopoulos MA, Malamou-Mitsi V, Fountzilas G, Batistatou A. **Associations of angiogenesis-related proteins with specific prognostic factors, breast cancer subtypes and survival outcome in early-stage breast cancer patients.** A Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) trial. PLoS One. 2018 Jul 31;13(7):e0200302. doi: 10.1371/journal.pone.0200302. PMID: 30063723; PMCID: PMC6067711.

Ho AY, Barker CA, Arnold BB, Powell SN, Hu ZI, Gucalp A, Lebron-Zapata L, Wen HY, Kallman C, D'Agnolo A, Zhang Z, Flynn J, Dunn SA, McArthur HL. **A phase 2 clinical trial assessing the efficacy and safety of pembrolizumab and radiotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer.** Cancer. 2020 Feb 15;126(4):850-860. doi: 10.1002/cncr.32599. Epub 2019 Nov 20. PMID: 31747077.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). José de Alencar Gomes da Silva. **A situação do câncer de mama no Brasil: Síntese de dados dos sistemas de informação.** 05 de 2019. Disponível em: [https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/a\\_situacao\\_ca\\_mama\\_brasil\\_2019.pdf](https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/a_situacao_ca_mama_brasil_2019.pdf). Acesso em: 05 de nov. de 2021.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). José de Alencar Gomes da Silva. **O que é câncer.** nov. de 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>>. Acesso em: 24 de set. de 2021.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). José de Alencar Gomes da Silva. **Câncer de mama.** 02 de set. de 2021. Disponível em: [https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama#:~:text=N%C3%B3dulo%20\(car%C3%A7o\)%2C%20fixo%20e,n%C3%B3dulos%20nas%20axilas%20ou%20no](https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama#:~:text=N%C3%B3dulo%20(car%C3%A7o)%2C%20fixo%20e,n%C3%B3dulos%20nas%20axilas%20ou%20no) Acesso em: 03 de nov. de 2021.

Iwata H, Inoue K, Kaneko K, Ito Y, Tsugawa K, Hasegawa A, Nakagawa S, Kuratomi H, Tamura K. **Subgroup analysis of Japanese patients in a Phase 3 study of atezolizumab in advanced triple-negative breast cancer (IMpassion130).** Jpn J

Clin Oncol. 2019 Dec 27;49(12):1083-1091. doi: 10.1093/jco/hyz135. Erratum in: Jpn J Clin Oncol. 2020 Feb 17;50(2):223. PMID: 31612909; PMCID: PMC6935297.

Jiang Y, Chen M, Nie H, Yuan Y. **PD-1 and PD-L1 in cancer immunotherapy: clinical implications and future considerations.** Hum Vaccin Immunother. 2019;15(5):1111-1122. doi: 10.1080/21645515.2019.1571892. Epub 2019 Mar 19. PMID: 30888929; PMCID: PMC6605868.

Kyte JA, Røssevold A, Falk RS, Naume B. **ALICE: a randomized placebo-controlled phase II study evaluating atezolizumab combined with immunogenic chemotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer.** J Transl Med. 2020 Jun 23;18(1):252. doi: 10.1186/s12967-020-02424-7. PMID: 32576225; PMCID: PMC7310523.

Liu J, Liu Q, Li Y, Li Q, Su F, Yao H, Su S, Wang Q, Jin L, Wang Y, Lau WY, Jiang Z, Song E. **Efficacy and safety of camrelizumab combined with apatinib in advanced triple-negative breast cancer: an open-label phase II trial.** J Immunother Cancer. 2020 May;8(1):e000696. doi: 10.1136/jitc-2020-000696. PMID: 32448804; PMCID: PMC7252975.

Lovchik RD, Taylor D, Kaigala G. **Rapid micro-immunohistochemistry.** Microsyst Nanoeng. 2020 Oct 19;6:94. doi: 10.1038/s41378-020-00205-2. PMID: 34567704; PMCID: PMC8433409.

Miles D, Gligorov J, André F, Cameron D, Schneeweiss A, Barrios C, Xu B, Wardley A, Kaen D, Andrade L, Semiglazov V, Reinisch M, Patel S, Patre M, Morales L, Patel SL, Kaul M, Barata T, O'Shaughnessy J; **IMpassion131 investigators. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer.** Ann Oncol. 2021 Aug;32(8):994-1004. doi: 10.1016/j.annonc.2021.05.801. Epub 2021 Jul 1. PMID: 34219000.

Mukai H, Yamaguchi T, Takahashi M, Hozumi Y, Fujisawa T, Ohsumi S, Akabane H, Nishimura R, Takashima T, Park Y, Sagara Y, Toyama T, Imoto S, Mizuno T, Yamashita S, Fujii S, Uemura Y. **Ki-67 response-guided preoperative chemotherapy for HER2-positive breast cancer: results of a randomised Phase 2 study.** Br J Cancer. 2020 Jun;122(12):1747-1753. doi: 10.1038/s41416-020-0815-9. Epub 2020 Apr 2. PMID: 32238920; PMCID: PMC7283228.

Nanda R, Liu MC, Yau C, Shatsky R, Puztai L, Wallace A, Chien AJ, Forero-Torres A, Ellis E, Han H, Clark A, Albain K, Boughey JC, Jaskowiak NT, Elias A, Isaacs C, Kemmer K, Helsten T, Majure M, Stringer-Reasor E, Parker C, Lee MC, Haddad T, Cohen RN, Asare S, Wilson A, Hirst GL, Singhrao R, Steeg K, Asare A, Matthews JB, Berry S, Sanil A, Schwab R, Symmans WF, van 't Veer L, Yee D, DeMichele A, Hylton NM, Melisko M, Perlmutter J, Rugo HS, Berry DA, Esserman LJ. **Effect of Pembrolizumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy on Pathologic Complete Response in Women With Early-Stage Breast Cancer: An Analysis of the**

**Ongoing Phase 2 Adaptively Randomized I-SPY2 Trial.** JAMA Oncol. 2020 May 1;6(5):676-684. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.6650. PMID: 32053137; PMCID: PMC7058271.

Narayan P, Wahby S, Gao JJ, Amiri-Kordestani L, Ibrahim A, Bloomquist E, Tang S, Xu Y, Liu J, Fu W, Song P, King-Kallimanis BL, Hou S, Gong Y, Kalavar S, Ghosh S, Philip R, Goldberg KB, Theoret MR, Blumenthal GM, Kluetz PG, Sridhara R, Pazdur R, Beaver JA. **FDA Approval Summary: Atezolizumab Plus Paclitaxel Protein-bound for the Treatment of Patients with Advanced or Metastatic TNBC Whose Tumors Express PD-L1.** Clin Cancer Res. 2020 May 15;26(10):2284-2289. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3545. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32001481.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Câncer de mama agora forma mais comum de câncer: OMS tomando medidas.** 03 de fev. de 2021. Disponível em: <<https://www.who.int/pt/news/item/03-02-2021-breast-cancer-now-most-common-form-of-cancer-who-taking-action>>. Acesso em: 15 de nov. de 2021.

30.ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Câncer de Mama.** 26 de mar. de 2021. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>>. Acesso em: 08 de nov. de 2021.

Shah MA, Kojima T, Hochhauser D, Enzinger P, Raimbourg J, Hollebecque A, Lordick F, Kim SB, Tajika M, Kim HT, Lockhart AC, Arkenau HT, El-Hajbi F, Gupta M, Pfeiffer P, Liu Q, Lunceford J, Kang SP, Bhagia P, Kato K. **Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Heavily Pretreated Patients With Advanced, Metastatic Adenocarcinoma or Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: The Phase 2 KEYNOTE-180 Study.** JAMA Oncol. 2019 Apr 1;5(4):546-550. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5441. PMID: 30570649; PMCID: PMC6459121.

Schmid P, Salgado R, Park YH, Muñoz-Couselo E, Kim SB, Sohn J, Im SA, Foukakis T, Kuemmel S, Dent R, Yin L, Wang A, Tryfonidis K, Karantza V, Cortés J, Loi S. **Pembrolizumab plus chemotherapy as neoadjuvant treatment of high-risk, early-stage triple-negative breast cancer: results from the phase 1b open-label, multicohort KEYNOTE-173 study.** Ann Oncol. 2020 May;31(5):569-581. doi: 10.1016/j.annonc.2020.01.072. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32278621.

Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, Denkert C, Park YH, Hui R, Harbeck N, Takahashi M, Foukakis T, Fasching PA, Cardoso F, Untch M, Jia L, Karantza V, Zhao J, Aktan G, Dent R, O'Shaughnessy J; **KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer.** N Engl J Med. 2020 Feb 27;382(9):810-821. doi: 10.1056/NEJMoa1910549. PMID: 32101663.

Traina TA, Miller K, Yardley DA, Eakle J, Schwartzberg LS, O'Shaughnessy J, Gradishar W, Schmid P, Winer E, Kelly C, Nanda R, Gucalp A, Awada A, Garcia-Estevez L, Trudeau ME, Steinberg J, Uppal H, Tudor IC, Peterson A, Cortes J. **Enzalutamide for the Treatment of Androgen Receptor-Expressing Triple-Negative Breast Cancer.** J Clin Oncol. 2018 Mar 20;36(9):884-890. doi:

10.1200/JCO.2016.71.3495. Epub 2018 Jan 26. PMID: 29373071; PMCID: PMC5858523.

Yuan J, Zhang N, Zhu H, Liu J, Xing H, Ma F, Yang M. **CHST9 rs1436904 genetic variant contributes to prognosis of triple-negative breast cancer.** Sci Rep. 2017 Sep 18;7(1):11802. doi: 10.1038/s41598-017-12306-6. PMID: 28924212; PMCID: PMC5603563.

Yuan Y, Lee JS, Yost SE, Frankel PH, Ruel C, Egelston CA, Guo W, Gillece JD, Folkerts M, Reining L, Highlander SK, Robinson K, Padam S, Martinez N, Tang A, Schmolze D, Waisman J, Sedrak M, Lee PP, Mortimer J. **A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab and Enobosarm in Patients with Androgen Receptor-Positive Metastatic Triple-Negative Breast Cancer.** Oncologist. 2021 Feb;26(2):99-e217. doi: 10.1002/onco.13583. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33141975; PMCID: PMC7873338.

Wagner J, Rapsomaniki MA, Chevrier S, Anzeneder T, Langwieder C, Dykgers A, Rees M, Ramaswamy A, Muenst S, Soysal SD, Jacobs A, Windhager J, Silina K, van den Broek M, Dedes KJ, Rodríguez Martínez M, Weber WP, Bodenmiller B. **A Single-Cell Atlas of the Tumor and Immune Ecosystem of Human Breast Cancer.** Cell. 2019 May 16;177(5):1330-1345.e18. doi: 10.1016/j.cell.2019.03.005. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30982598; PMCID: PMC6526772.

Wein L, Luen SJ, Savas P, Salgado R, Loi S. **Checkpoint blockade in the treatment of breast cancer: current status and future directions.** Br J Cancer. 2018 Jul;119(1):4-11. doi: 10.1038/s41416-018-0126-6. Epub 2018 May 29. PMID: 29808015; PMCID: PMC603526