



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Programa de Residência Médica em Oncologia Clínica**

LEONARDO BARON SPOLIDORO

TRATAMENTO (NEO)ADJUVANTE DO CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO

**Rio de Janeiro
2026**

LEONARDO BARON SPOLIDORO

TRATAMENTO (NEO)ADJUVANTE DO CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Oncologia Clínica

Orientador: Dr. José Bines

Revisão: Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2026

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Kátia Simões CRB7/5952

S762t Spolidoro, Leonardo Baron.

Tratamento (neo)adjuvante do câncer de mama triplo negativo. / Leonardo Baron Spolidoro. – Rio de Janeiro, 2026.

25 f: il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica) - Instituto Nacional de Câncer, Programa de Residência Médica em Oncologia Clínica, Rio de Janeiro, 2026.

Orientadores: Prof. Dr. José Bines.

Revisora: Prof^a. Dr^a. Shirley Burburan.

1. Antineoplásicos. 2. Imunoterapia. 3. Neoplasias de Mama Triplo Negativas.
4. Quimioterapia Adjuvante. 5. Terapia Neoadjuvante. I. Bines, José (Orient.).
- II. Burburan, Shirley (Rev.). III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 616.99449 071

LEONARDO BARON SPOLIDORO

Tratamento (neo)adjuvante do câncer de mama triplo negativo

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Oncologia Clínica

Aprovado em 5 de janeiro de 2026.

Examinadores:  Documento assinado digitalmente
JOSE PINES
Data: 10/01/2026 15:39:04-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dr. Jose Bines (Orientador)

Documento assinado digitalmente
 **CRISTIANO GUEDES DUQUE**
Data: 10/01/2026 17:21:57-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dr. Cristiano Duque (Avaliador)

Documento assinado digitalmente
 **ALEXANDRE DE MENDONCA PALLADINO**
Data: 13/01/2026 21:21:54-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dr. Alexandre Palladino (Avaliador)

Rio de Janeiro

2026

*Dedico este trabalho ao Dr. José
Bines, meu orientador, mentor e mestre.*

RESUMO

SPOLIDORO, Leonardo Baron. **Tratamento (neo)adjuvante do câncer de mama triplo negativo.** Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Oncologia) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2025.

O câncer de mama triplo negativo localmente avançado é um dos cenários mais desafiadores da oncologia mamária, pelo alto risco de recidiva precoce e pela ausência de alvos para terapias endócrinas ou anti-HER2. Este trabalho revisa os principais avanços no tratamento sistêmico desse subtipo em estádios II e III, com foco em quimioterapia (neo)adjuvante, estratégias de escalonamento adjuvante guiadas pela presença de doença residual e incorporação da imunoterapia (neo)adjuvante. Foi realizada revisão narrativa da literatura, a partir de busca na base PubMed e em diretrizes de sociedades científicas, incluindo ensaios clínicos de fase III, revisões sistemáticas e meta-análises publicados entre 2017 e 2025. De forma geral, a evidência disponível indica que a inclusão de sais de platina na neoadjuvância aumenta as taxas de resposta patológica completa, enquanto a capecitabina e o olaparibe em adjuvância reduzem recidiva e mortalidade em subgrupos com doença residual após quimioterapia. A imunoterapia (neo)adjuvante com pembrolizumabe, associada à quimioterapia e mantida no pós-operatório, melhora a sobrevida livre de eventos e a sobrevida global, com perfil de toxicidade considerado aceitável nos estudos. Em conjunto, esses dados apontam para um modelo de cuidado em camadas no câncer de mama triplo negativo localmente avançado, em que a combinação racional de quimioterapia, imunoterapia e terapias adjuvantes guiadas por risco residual permite reduzir o risco de recidiva e melhorar o prognóstico, exigindo, porém, maior organização da linha de cuidado e individualização das decisões conforme o contexto clínico e assistencial.

Palavras-chave: antineoplásicos; imunoterapia; neoplasias de mama triplo negativas; quimioterapia adjuvante; terapia neoadjuvante.

ABSTRACT

SPOLIDORO, Leonardo Baron. **Neoadjuvant treatment of Triple Negative Breast Cancer.** Final Paper (Medical Oncology Residency) — Brazilian National Cancer Institutel (INCA), Rio de Janeiro, 2025.

Locally advanced triple-negative breast cancer is one of the most challenging scenarios in breast oncology, due to the high risk of early recurrence and the lack of targets for endocrine or anti-HER2 therapies. This study reviews the main advances in systemic treatment of this subtype in stages II and III, focusing on neoadjuvant chemotherapy, adjuvant escalation strategies guided by residual disease, and the incorporation of neoadjuvant immunotherapy. A narrative review of the literature was performed based on a search in the PubMed database and in guidelines from scientific societies, including phase III clinical trials, systematic reviews and meta-analyses published between 2017 and 2025. Overall, the available evidence indicates that adding platinum salts to neoadjuvant chemotherapy increases pathological complete response rates, whereas adjuvant capecitabine and olaparib reduce recurrence and mortality in high-risk subgroups with residual disease after chemotherapy. Neoadjuvant immunotherapy with pembrolizumab, combined with chemotherapy and continued postoperatively, improves event-free and overall survival, with a toxicity profile considered acceptable in clinical trials. Taken together, these data support a layered model of care for locally advanced triple-negative breast cancer, in which the rational combination of chemotherapy, immunotherapy and risk-adapted adjuvant therapies helps reduce recurrence risk and improve prognosis, while demanding greater organization of care pathways and individualized decision-making according to the clinical and healthcare context.

Keywords: drug therapy; immunotherapy; neoadjuvant therapy; triple negative breast neoplasms.

LISTA DE ABREVIATURAS

ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
BRCA	Breast Cancer Gene
CMTN	Câncer de mama triplo negativo
CPS	<i>Combined Positive Score</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> (Ácido desoxirribonucleico)
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
HER2	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>
ITT	Intenção de Tratar
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
PARP	<i>Poly ADP-ribose polymerase</i>
pCR	<i>Pathologic Complete Response</i>
PD-1	<i>Programmed cell death protein 1</i>
PD-L1	<i>Programmed death-ligand protein 1</i>
SBOC	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SG	Sobrevida global
SLD	Sobrevida livre de doença
SLE	Sobrevida livre de eventos
TNM	Tumor, Node, Metastasis

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Estudos Fase III com carboplatina (neo)adjuvante para CMTN.....	7
Tabela 2 – Estudos Fase III - Escalonamento de tratamento adjuvante em câncer de mama com doença residual.....	9
Tabela 3 – Estudos Fase III com imunoterapia (neo)adjuvante para CMTN estádio II-III.....	13
Tabela 4 – Possíveis fluxos de tratamento antineoplásico sistêmico para CMTN Estágio II-III.....	20

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	MÉTODOS.....	3
3	RESULTADOS.....	5
3.1	Quimioterapia (Neo)adjuvante e Intensificação com Platina.....	5
3.2	Escalonamento Guiado pela Presença de Doença Residual.....	8
3.3	Imunoterapia (Neo)adjuvante	11
3.4	Síntese das Diretrizes e Implicações Práticas	14
4	DISCUSSÃO	17
5	CONCLUSÃO.....	22
	REFERÊNCIAS.....	23

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais frequentemente diagnosticada em mulheres e uma das principais causas de morte por câncer nessa população. No Brasil, excluídos os tumores de pele não melanoma, é o câncer mais incidente entre as mulheres, com estimativa de 73.610 casos novos por ano no triênio 2023–2025, correspondendo a cerca de 30% de todos os cânceres femininos e a uma taxa ajustada de incidência de 41,89 casos por 100.000 mulheres (INCA, 2022). Dentro desse espectro, o câncer de mama triplo negativo (CMTN) corresponde a aproximadamente 10–15% dos casos e concentra parte relevante da morbimortalidade, pela maior agressividade clínica, maior risco de recidiva precoce e menor disponibilidade de terapias-alvo específicas, acometendo com maior frequência mulheres mais jovens. Esse subtipo, definido pela ausência de expressão de receptores hormonais e de superexpressão/amplificação de HER2, acomete com maior frequência mulheres mais jovens, cursa com tumores de alto grau e maior propensão a metástases viscerais e cerebrais, com pico de recorrência nos primeiros anos após o diagnóstico, mesmo quando tratado com intenção curativa (Li *et al.*, 2022; Leon-Ferre & Goetz, 2023).

Do ponto de vista clínico, o câncer de mama triplo negativo em estádios II e III abrange tumores T2–T3 com acometimento linfonodal axilar limitado (estádio II) e tumores com maior volume tumoral ou acometimento linfonodal mais extenso, como T4 com qualquer N ou doença N2–N3 na ausência de metástases à distância (estádio III), de acordo com a classificação TNM.

O estadiamento II e III configuram um cenário de maior risco de recorrência mesmo com tratamento locorregional adequado e exigem abordagem multimodal, combinando quimioterapia sistêmica, cirurgia e radioterapia. A quimioterapia (neo)adjuvante consolidou-se como padrão para essas pacientes, por permitir redução tumoral, potencial downstaging cirúrgico e a obtenção de marcadores precoces de resposta, como a resposta patológica completa (pCR), que se associa a melhores desfechos de sobrevida em câncer de mama inicial de alto risco (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 2019; Loibl *et al.*, 2024).

A pCR é definida como ausência de doença invasiva na mama e nos linfonodos axilares após o tratamento sistêmico pré-operatório. A importância da pCR como marcador prognóstico foi demonstrada em análises agrupadas de estudos

(neo)adjuvantes, nas quais pacientes com CMTN que atingem pCR apresentam sobrevida livre de evento (SLE) e sobrevida global (SG) nitidamente superiores às observadas naquelas com doença residual. (Cortazar *et al.*, 2014).

Com o objetivo de aumentar as taxas de pCR e melhora de sobrevida, vários estudos avaliaram a intensificação da quimioterapia (neo)adjuvante, especialmente com platina. Ensaios como BrighTNess, PEARLY e outros demonstraram aumento significativo de pCR e SLE em CMTN com a inclusão de carboplatina. (Loibl *et al.*, 2018).

Dois marcos importantes no manejo do câncer de mama de alto risco foram os estudos CREATE-X e OlympiA. Eles mostraram que a intensificação de tratamento adjuvante, nas pacientes que não atingiram pCR, trouxe benefício clínico em sobrevida livre de doença e sobrevida global (Masuda *et al.*, 2017; Tutt *et al.*, 2021).

Mais recentemente, a incorporação da imunoterapia ao tratamento perioperatório modificou de forma significativa o cenário do CMTN estadio II e III. O estudo KEYNOTE-522 demonstrou que a adição de pembrolizumabe aumenta as taxas de pCR e melhora a SLEs, com atualização recente mostrando também benefício em SG. (Schmid *et al.*, 2024).

Guias internacionais passaram a incorporar progressivamente essas evidências. Ao mesmo tempo, revisões de literatura e meta-análises destacam a heterogeneidade dos estudos e das populações incluídas, o que torna complexa a comparação direta entre diferentes estratégias e reforça a importância de contextualizar as decisões terapêuticas à realidade de cada serviço (Li *et al.*, 2022).

No Brasil, o impacto do CMTN localmente avançado é ampliado por desigualdades de acesso ao rastreamento, diagnóstico e tratamento. Em muitos cenários, a quimioterapia, a cirurgia e a radioterapia ainda constituem as principais modalidades disponíveis, com acesso limitado a imunoterapia, inibidores de PARP e outros agentes de alto custo, apesar de seus benefícios comprovados (Lima, 2022).

Diante desse panorama, o CMTN localmente avançado permanece como um desafio clínico, marcado por alto risco de recidiva e rápida evolução. O objetivo deste trabalho é revisar de forma crítica os avanços recentes no tratamento do câncer de mama triplo negativo estádios II e III.

2 MÉTODOS

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura sobre os avanços no tratamento sistêmico do câncer de mama triplo negativo localmente avançado, com foco em estratégias (neo)adjuvantes, adjuvantes e (neo)adjuvantes, incluindo terapias de escalonamento em pacientes com doença residual após quimioterapia (neo)adjuvante. A pesquisa bibliográfica foi conduzida em novembro de 2025.

Trata-se de uma revisão de literatura de caráter narrativo, com síntese crítica de evidências provenientes de ensaios clínicos, revisões sistemáticas, meta-análises e diretrizes de prática clínica relacionadas ao manejo do câncer de mama triplo negativo em doença localizada ou localmente avançada em mulheres adultas.

A busca bibliográfica foi realizada na base de dados PubMed. Complementarmente, foram consultadas diretrizes de sociedades científicas nacionais e internacionais de oncologia e mastologia (como ESMO, ASCO, NCCN e SBOC), com o objetivo de identificar recomendações atualizadas e estudos fundamentais incorporados a essas orientações.

Na PubMed, empregaram-se descritores em inglês e termos livres combinados por operadores booleanos, contemplando tanto o subtipo quanto o contexto terapêutico. Entre os termos utilizados, destacaram-se: “triple negative breast cancer”, “neoadjuvant therapy”, “adjuvant therapy”, “immunotherapy”, “PARP inhibitor” e expressões como “recent advances in triple negative breast cancer treatment” e “advances in systemic therapy for triple negative breast cancer”. Os termos foram combinados de forma a abranger estudos sobre câncer de mama triplo negativo em doença localizada ou localmente avançada, avaliando o uso de terapias sistêmicas em contexto (neo)adjuvante e adjuvante.

Foram considerados artigos publicados no período de janeiro de 2017 a novembro de 2025, nos idiomas inglês ou português. A partir das referências dos artigos selecionados, realizou-se ainda busca manual (snowballing) para identificação de estudos adicionais potencialmente relevantes.

Foram incluídos ensaios clínicos fase III que avaliassem tratamento sistêmico em câncer de mama triplo negativo em doença localizada ou localmente avançada, principalmente em estádios II e III, sem metástases à distância, em contexto (neo)adjuvante ou adjuvante. Ensaios e estudos que avaliaram tratamento adjuvante em pacientes com doença residual após quimioterapia (neo)adjuvante em tumores

HER2-negativos foram considerados quando havia análise específica ou subanálises relevantes para o CMTN. Além disso, revisões sistemáticas, meta-análises e diretrizes de prática clínica que abordassem o manejo do câncer de mama triplo negativo inicial ou localmente avançado foram incluídas na síntese.

Foram excluídos relatos de caso, séries de casos e estudos retrospectivos. Também foram excluídos trabalhos focados exclusivamente em tumores não triplo negativos, sem análise separada do subtipo CMTN, bem como estudos que abordassem apenas doença metastática sem discussão ou possibilidade de extração para o contexto de doença localizada ou localmente avançada. Artigos em idiomas diferentes de inglês, ou português ou sem acesso ao texto completo, não foram considerados.

A partir dos descritores utilizados acima, foram encontradas 2030 referências diferentes. Dentre as quais, foram incluídos 31 estudos que preenchiam os requisitos determinados.

3 RESULTADOS

3.1 Quimioterapia (Neo)adjuvante e Intensificação com Platina

Historicamente, o consórcio CTNeoBC demonstrou que pCR após quimioterapia (neo)adjuvante se associa de forma consistente a melhor SLD e SG, especialmente em tumores triplo negativos e HER2-positivos, consolidando a pCR como um desfecho substituto relevante nesse contexto (Cortazar *et al.*, 2014; Spring *et al.*, 2020).

Antes da incorporação de terapias-alvo e imunoterapia, o tratamento sistêmico do câncer de mama triplo negativo em doença localizada ou localmente avançada se baseava, essencialmente, em esquemas combinando antraciclinas e taxanos. Meta-análises do Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group mostraram que a intensificação desses regimes, em sequência ou em dose densa, reduz o risco de recorrência e morte em câncer de mama inicial de alto risco (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 2019).

Nesse cenário, a quimioterapia (neo)adjuvante com antraciclina e taxano se consolidou como padrão no CMTN localmente avançado, embora uma proporção relevante de pacientes não atinja pCR e permaneça com risco elevado de recidiva, o que motivou a avaliação de estratégias de intensificação, em especial com sais de platina (Bianchini *et al.*, 2016).

O interesse pela platina nesse contexto decorre do fato de que uma proporção relevante dos tumores triplo negativos apresenta alterações em vias de reparo de DNA, em especial na recombinação homóloga, o que aumenta a sensibilidade tumoral a agentes que induzem quebras de dupla fita, como os sais de platina (Bianchini *et al.*, 2016; Li *et al.*, 2019).

Ensaios neoadjuvantes de fase II, como o GeparSixto e o CALGB 40603, embora se situem fora do foco principal desta revisão, contribuíram de maneira importante para esse racional. No GeparSixto, a adição de carboplatina à quimioterapia aumentou de forma consistente as taxas de resposta patológica completa em CMTN, à custa de maior toxicidade hematológica e mais reduções de dose (Von Minckwitz *et al.*, 2014).

De forma semelhante, o CALGB 40603 demonstrou incremento de pCR com a inclusão de carboplatina em um esquema (neo)adjuvante padrão, mas sem evidência

robusta de benefício em desfechos de sobrevida em um estudo de fase II não dimensionado para esse fim (Sikov *et al.*, 2015).

Em conjunto, esses ensaios prepararam o terreno para estudos de fase III, como o BrighTNess, que avaliaram de forma mais estruturada o papel da carboplatina em esquemas contemporâneos e dentro de desenhos com maior poder estatístico. Dentro do recorte temporal desta revisão, o estudo BrighTNess é o principal ensaio (neo)adjuvante de fase III que avalia de forma estruturada o papel da carboplatina em câncer de mama triplo negativo em doença inicial e localmente avançada. Pacientes com CMTN estádios II–III foram randomizadas para receber paclitaxel isolado, paclitaxel associado a carboplatina ou paclitaxel associado a carboplatina e ao inibidor de PARP veliparibe, todos seguidos de um regime à base de antraciclina. A adição de carboplatina aumentou de forma significativa as taxas de pCR nos braços contendo carboplatina, enquanto o acréscimo de veliparibe não proporcionou ganho consistente em relação ao braço com carboplatina isolada, indicando que o principal determinante do aumento de resposta foi a própria carboplatina (Loibl *et al.*, 2018). Em análise de seguimento com mediana de 4,5 anos, os esquemas com carboplatina também mostraram melhora em Sobrevida Livre de Evento (SLE) em comparação a paclitaxel isolado, sem diferença estatisticamente significativa em SG. (Geyer *et al.*, 2022) (Tabela 1)

Complementarmente, o estudo de fase III PEARLY, conduzido em pacientes com CMTN em estádios II–III no cenário (neo)adjuvante, demonstrou que a inclusão de carboplatina ao backbone com antraciclina e taxano melhorou SLE em cinco anos, sem surgimento de novos sinais relevantes de toxicidade (Kim *et al.*, 2017).

Mais recentemente, o estudo TMC, um ensaio de fase III uni-cêntrico conduzido na Índia avaliou a adição de carboplatina (neo)adjuvante. Com mediana de seguimento superior a cinco anos, observou-se melhora de pCR, tendência à melhora de SLE e ganho significativo de SG global no braço com carboplatina, (Gupta *et al.*, 2026).

No estudo CITRINE, realizado na China, houve a avaliação da incorporação de carboplatina em paciente já operadas com envolvimento nodal ou sem envolvimento nodal se Ki67>50%. Os dados mostram ganho de SLE e SG em 3 anos. (Liu *et al.*, 2025).

Tabela 1 – Estudos Fase III com carboplatina (neo)adjuvante para CMTN

	BrighTNess	PEARLY	TMC	CITRINE
População	Estádio II–III	Estádios II–III	Estádio II–III	N+ ou Ki67>50%
pCR	53–58% com carboplatina 31% sem carboplatina	-	55% com carboplatina 40% sem carboplatina	-
SLE	Em 4 anos 79% com Carboplatina 69% sem Carboplatina HR 0,57 p 0,02	Em 5 anos 82% com Carboplatina 75% sem Carboplatina HR 0,6 p 0,012	Em 5 anos 70% com carboplatina 64% sem carboplatina HR 0,80 p 0,06	Em 3 anos 92% com carboplatina 86% sem carboplatina HR 0,64 p 0,03
SG	Sem diferença estatisticamente significativa	Dados imaturos Tendência a ganho HR: 0,66 IC 95% 0,42 -1,01	Em 5 anos 74,4% com carboplatina 68,8% sem carboplatina HR 0,74 p 0,029	Em 3 anos 98% com carboplatina 94% sem carboplatina HR 0,41 p 0,011

CMTN: Câncer de Mama Triplo Negativo; pCR: resposta patológica completa; SLE: sobrevida livre de eventeo; SG: sobrevida global; N+: envolvimento nodal.

Fonte: o autor

Do ponto de vista de segurança, a incorporação da carboplatina aos esquemas com antraciclina e taxano veio acompanhada de aumento previsível de mielossupressão. Nos principais ensaios de fase II e III, os braços contendo platina apresentaram taxas mais altas de neutropenia, anemia e trombocitopenia grau 3–4, além de maior necessidade de reduções de dose, uso de fatores de crescimento e

atrasos de ciclo, quando comparados aos esquemas sem carboplatina. Em contrapartida, a incidência de eventos não hematológicos graves, como neuropatia periférica, náuseas e vômitos intensos ou toxicidade renal clinicamente relevante, foi globalmente semelhante entre os grupos, sem aumento consistente de óbitos relacionados ao tratamento. De forma geral, os eventos adversos associados à platina mostraram-se manejáveis com monitorização adequada e ajustes de dose. (Loibl *et al.*, 2018; Liu *et al.*, 2025).

Meta-análises confirmam o aumento de pCR com a adição de carboplatina em câncer de mama triplo negativo e sugerem possível benefício em SLE, em subgrupos de maior risco. Ao mesmo tempo, ressaltam heterogeneidade importante entre os estudos, diferenças na proporção de doença localmente avançada e tempo de seguimento ainda limitado em algumas coortes, o que dificulta a extração direta dos resultados para todas as pacientes com doença em estádio II–III (Li *et al.*, 2019).

3.2 Escalonamento Guiado pela Presença de Doença Residual

Mesmo com o uso de quimioterapia neoadjuvante baseada em antraciclinas e taxanos, eventualmente associada a platina, uma proporção importante de pacientes com câncer de mama triplo negativo localmente avançado não atinge resposta patológica completa e mantém doença invasiva residual na cirurgia. Como discutido anteriormente, esse subgrupo apresenta risco substancialmente elevado de recidiva e morte, o que levou ao desenvolvimento de estratégias de escalonamento adjuvante guiadas pelo risco residual.

O estudo CREATE-X foi um marco nesse contexto. Esse ensaio clínico randomizado, avaliou o uso de capecitabina adjuvante em pacientes com câncer de mama HER2-negativo que apresentavam doença residual invasiva após quimioterapia (neo)adjuvante padrão. As pacientes, em sua maioria com tumores em estádios II e III, foram randomizadas para receber capecitabina por seis a oito ciclos ou seguimento padrão, após cirurgia e radioterapia conforme indicação. Conforme observado na tabela 2: na população global (intenção de tratar), observou-se benefício significativo em SLD e SG no grupo que recebeu capecitabina. No subgrupo de pacientes com CMTN, o benefício foi ainda mais pronunciado. Em contraste, entre as pacientes com tumores receptor hormonal positivos, as diferenças foram mais modestas e não atingiram significância estatística. (Masuda *et al.*, 2017).

Tabela 2 – Estudos Fase III - Escalonamento de tratamento adjuvante em câncer de mama com doença residual

Estudo		CREATE-X			OlympiA	
População	ITT	CMTN	Hormônio Sensível	ITT	CMTN	
SLD/SLDI	Em 5 anos	Em 5 anos	Em 5 anos	Em 3 anos	Em 3 anos	
	74,1% com capecitabina	69,8% com capecitabina	76,4% com capecitabina	85,9% com olaparibe	83,1% com olaparibe	
	67,6% sem capecitabina	56,1% sem capecitabina	73,4% sem capecitabina	77,1% sem olaparibe	75,2% sem olaparibe	
	HR 0,70	HR 0,58	HR 0,81	HR 0,58	HR 0,62	
	IC 95% 0,53-0,92	IC 95% 0,39-0,87	IC 95% 0,55-1,17	IC 95% 0,41-0,82	IC 95% 0,49-0,79	
SG	Em 5 anos	Em 5 anos	Em 5 anos	Em 4 anos	Em 4 anos	
	89,2% com capecitabina	78,8% com capecitabina	93,4% com capecitabina	89,8% com olaparibe	90,1% com olaparibe	
	83,6% sem capecitabina	70,3% sem capecitabina	90,0% sem capecitabina	86,4% sem olaparibe	86,3% sem olaparibe	
	HR 0,59	HR 0,52	HR 0,73	HR 0,68	HR 0,64	
	IC 95% 0,39-0,9	IC 95% 0,3-0,9	IC 95% 0,38-1,40	IC95% 0,5-0,91	IC 95% 0,46-0,88	

ITT: Intenção de tratar; CMTN: câncer de mama triplo negativo; SLD: sobrevida livre de doença; SLDI: sobrevida livre de doença invasiva; SG: Sobrevida Global.

Fonte: o autor

Na prática, isso sugere que o resultado positivo na população por intenção de tratar (ITT) foi fortemente impulsionado pelo subtipo triplo negativo, conferindo maior robustez ao uso de capecitabina em pacientes com CMTN e doença residual após neoadjuvância, enquanto o benefício em tumores RH-positivos permanece menos claro. Esses achados consolidaram a capecitabina adjuvante como opção relevante para pacientes com CMTN localmente avançado que permanecem com doença residual após quimioterapia (neo)adjuvante. Embora o CREATE-X tenha incluído uma

população predominantemente asiática, com esquemas quimioterápicos e padrões de prática que não reproduzem exatamente a realidade de todos os países, o sinal robusto de benefício observado no subtipo triplo negativo levou à incorporação da capecitabina nas principais diretrizes internacionais como estratégia de escalonamento adjuvante em pacientes com CMTN que não atingem pCR após quimioterapia (neo)adjuvante (Masuda *et al.*, 2017; Cardoso *et al.*, 2019)

Posteriormente, o estudo OlympiA acrescentou uma nova camada a esse cenário ao avaliar o uso de olaparibe adjuvante em pacientes com câncer de mama inicial HER2-negativo e mutação germinativa em BRCA1/2, consideradas de alto risco. O ensaio incluiu tanto pacientes submetidas diretamente à cirurgia quanto aquelas tratadas com quimioterapia (neo)adjuvante, desde que atendessem a critérios clínico-patológicos de alto risco que, no caso do CMTN, incluíam doença residual após neoadjuvância ou tumores $\geq T2$ ou N+ após cirurgia primária (Tutt *et al.*, 2021). As pacientes foram randomizadas para receber olaparibe por um ano ou placebo, após o término do tratamento locorregional e da quimioterapia.

Conforme observado na tabela 2 o OlympiA demonstrou melhora significativa em sobrevida livre de doença invasiva, desfecho primário do estudo em favor do olaparibe, na população ITT. (Tutt *et al.*, 2021). Em análise de seguimento mais prolongado, observou-se também benefício em SG, consistente entre as pacientes com tumores triplo negativos e aquelas com tumores receptor hormonal positivos (Geyer *et al.*, 2022). É importante destacar, contudo, que a SG era um desfecho secundário do estudo. Embora o ganho observado tenha sido estatisticamente significativo, o ensaio não foi originalmente dimensionado para detectar diferenças em SG como desfecho primário, o que leva alguns autores a interpretar esse resultado com certa cautela, ainda que o conjunto de evidências favoreça de forma robusta o uso de olaparibe nesse cenário adjuvante em pacientes com CMTN de alto risco e mutação germinativa em BRCA1/2. Na prática, esses resultados passaram a integrar recomendações de diretrizes e a influenciar a tomada de decisão em pacientes com esse perfil de risco.

Do ponto de vista de segurança, tanto a capecitabina quanto o olaparibe têm perfis de toxicidade que precisam ser considerados na prática clínica, embora a maioria dos eventos seja manejável e a incidência de toxicidades graves seja relativamente baixa nos estudos. A capecitabina está associada principalmente a diarreia, náuseas, estomatite, síndrome mão-pé e mielossupressão, com maior risco

de eventos grau 3–4 em pacientes mais idosas, com função renal comprometida ou exposição prévia intensa a quimioterapia (Masuda *et al.*, 2017). Na prática, o manejo inclui ajuste de dose, pausas de tratamento, suporte sintomático e orientação cuidadosa quanto a sinais de toxicidade cutânea e gastrointestinal, permitindo que a maioria das pacientes complete o esquema proposto. O olaparibe, por sua vez, cursa com maior frequência de anemia, fadiga, náuseas, vômitos e, em menor grau, neutropenia e trombocitopenia, exigindo monitorização periódica de hemograma e, eventualmente, reduções de dose (Tutt *et al.*, 2021). Eventos hematológicos tardios graves, como síndromes mielodisplásicas e leucemia mieloide aguda, são raros, e o perfil global de segurança observado no OlympiA indica que, para pacientes com CMTN de alto risco e mutação BRCA1/2, os benefícios em redução de recorrência e morte tendem a superar os riscos, desde que haja seguimento clínico adequado.

O movimento em direção ao escalonamento adjuvante baseado em risco residual mudou de forma relevante o paradigma de tratamento do câncer de mama triplo negativo localmente avançado. A avaliação da resposta à quimioterapia neoadjuvante passou a ter papel não apenas prognóstico, mas também claramente terapêutico, orientando a indicação de adjuvância.

3.3 Imunoterapia (Neo)adjuvante

O câncer de mama triplo negativo é considerado o subtipo mais imunogênico da doença, com maior instabilidade genômica, carga mutacional elevada e infiltrado linfocitário tumoral mais intenso. Em séries de CMTN em doença não metastática, estima-se que cerca de 40–60% dos tumores apresentem expressão de PD-L1 quando avaliada pelo combined positive score (CPS) ≥ 1 , a depender do anticorpo e da metodologia utilizados (Carter *et al.*, 2021). Esse contexto biológico reforça o racional para a utilização de anticorpos monoclonais bloqueadores de checkpoint imune (anti-PD-1/PD-L1) em associação à quimioterapia no cenário inicial, especialmente em estádios II e III.

O estudo KEYNOTE-522 é o principal marco da imunoterapia (neo)adjuvante no CMTN localizado e localmente avançado. Trata-se de um ensaio de fase III que incluiu pacientes com CMTN estádios II–III, randomizadas na proporção 2:1 para receber quimioterapia (neo)adjuvante à base de carboplatina e taxano seguida de antraciclina, em combinação com o anticorpo bloqueador de PD-1 pembrolizumabe

ou placebo, seguida por cirurgia e, posteriormente, pela continuidade de pembrolizumabe ou placebo na fase adjuvante. Os desfechos co-primários foram resposta patológica completa (pCR) e SLE na população por (ITT). (Schmid *et al.*, 2020)

Na análise inicial do KEYNOTE-522, a adição de pembrolizumabe à quimioterapia aumentou de forma significativa a taxa de pCR em comparação à quimioterapia isolada conforme observado na tabela 3. Houve também ganho em SLE. (Schmid *et al.*, 2020; Schmid *et al.*, 2022). Com seguimento mais prolongado, o benefício em SLE se manteve e se traduziu em ganho de SG no grupo com pembrolizumabe. (Schmid *et al.*, 2024; Rubin *et al.*, 2024). O benefício em SLE e SG foi consistente em diversos subgrupos clínicos, incluindo pacientes com tumores estádio II ou III e com ou sem acometimento linfonodal, e independentemente da expressão de PD-L1, sustentando o uso da imunoterapia nesse contexto de alto risco.

O estudo IMpassion031, de fase III, avaliou no cenário (neo)adjuvante, o anticorpo bloqueador de PD-L1 atezolizumabe em combinação com nab-paclitaxel seguido de doxorrubicina e ciclofosfamida em pacientes com CMTN estádios II–III. A adição de atezolizumabe aumentou significativamente as taxas de pCR na população global e entre pacientes com tumores PD-L1 positivos, como mostra a tabela 3, com perfil de toxicidade considerado manejável (Mittendorf *et al.*, 2020). Nas análises de seguimento, observou-se tendência a melhores resultados em SLE, mas sem significância estatística clara, o que limita o impacto do estudo na definição de um novo padrão de tratamento em comparação ao KEYNOTE-522. Importante destacar que o estudo não foi dimensionado para testar hipóteses em subgrupos, incluindo as pacientes PD-L1 positivas, o que reforça que esses resultados devem ser interpretados como geradores de hipótese, e não como evidência definitiva para adoção do atezolizumabe como padrão, especialmente quando comparado ao corpo de evidências mais robusto disponível para o pembrolizumabe. (Barrios *et al.*, 2023).

Ensaios com outros anticorpos bloqueadores de PD-1 em associação à quimioterapia (neo)adjuvante, como o camrelizumabe - no estudo CamRelief - também demonstraram incremento relevante em pCR em pacientes com CMTN estádios II–III, à custa de maior incidência de eventos adversos grau 3–4, em geral manejáveis (Chen *et al.*, 2025). No entanto, os dados de sobrevida desses estudos ainda são imaturos, o que impede conclusões definitivas quanto ao impacto em desfechos de longo prazo. A experiência prévia com o IMpassion031, em que o

aumento de pCR com atezolizumabe não se traduziu em benefício claro de SLE ou SG, reforça a necessidade de cautela ao extrapolar ganhos em pCR como justificativa isolada para mudança de prática (Barrios *et al.*, 2023)

Tabela 3 – Estudos Fase III com Imunoterapia (neo)adjuvante para CMTN Estadios II-III

Estudo	KEYNOTE 522	IMpassion 031		CamRelief
pCR	64,8% com pembrolizumabe 51,2% sem pembrolizumabe	População ITT 58% com atezolizumabe 41% sem atezolizumabe	População PD-L1 + 69% com atezolizumabe 49% sem atezolizumabe	54% com camrelizumabe 40% sem camrelizumabe
SLE	Em 3 anos 84,5% com pembrolizumabe 76,8% sem pembrolizumabe HR 0,63 IC 95% 0,48–0,82	Em 2 anos 85% com atezolizumabe 80% sem atezolizumabe HR 0,76 IC 95% 0,47–1,21	-	-
SG	Em 3 anos 89,5% com pembrolizumabe 86,9% sem pembrolizumabe HR 0,66 IC 95% 0,50-0,87	Em 2 anos 95% com atezolizumabe 90% sem atezolizumabe HR 0,56 IC 95% 0,3 - 1,04	-	-

CMTN: câncer de mama triplo negativo; pCR: resposta patológica completa; SLE: sobrevida livre de evento; SG: sobrevida global

Fonte: o autor

Em paralelo aos benefícios em pCR, SLE e SG, a imunoterapia (neo)adjuvante com bloqueadores de PD-1/PD-L1 introduz um perfil de toxicidade específico, distinto da quimioterapia convencional. Nos estudos com pembrolizumabe e atezolizumabe,

foram observados eventos adversos imunomediados, como tireoidites e outras endocrinopatias (hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipofisite), toxicidades cutâneas, pneumonite, colite, hepatite e, mais raramente, manifestações renais ou neurológicas (Schmid *et al.*, 2020; Mittendorf *et al.*, 2020). A maior parte desses eventos foi grau 1–2 e manejável com suspensão temporária do fármaco, uso de corticosteroides e acompanhamento clínico, e a proporção de toxicidades grau 3–4 potencialmente graves permaneceu baixa, compatível com o observado em outros contextos de uso de imunoterapia. Na prática, isso significa que, em pacientes adequadamente selecionadas, o benefício em redução de recorrência e ganho de sobrevida tende a superar os riscos, desde que o tratamento seja acompanhado de monitorização clínica e laboratorial estreita, educação da paciente sobre sinais de alerta e disponibilidade de equipe experiente no manejo de eventos imunomediados.

Com base sobretudo nos resultados do KEYNOTE-522, diretrizes internacionais passaram a recomendar a combinação de pembrolizumabe com quimioterapia (neo)adjuvante, seguida pela manutenção do anticorpo na fase adjuvante, como padrão de cuidado para pacientes com CMTN em estádios II–III de alto risco, incluindo doença localmente avançada (NCCN, 2025).

Em pacientes com doença residual e/ou mutação germinativa em BRCA1/2, surgem na prática questões adicionais, como a possibilidade de associar capecitabina ou olaparibe ao esquema com pembrolizumabe no período pós-operatório. Embora não existam ensaios randomizados específicos avaliando essas combinações no cenário (neo)adjuvante, dados de estudos em doença metastática demonstram segurança e viabilidade da associação de bloqueadores de checkpoint imune com capecitabina ou com olaparibe. Nessas situações, muitas decisões acabam sendo tomadas de forma individualizada, ponderando risco absoluto de recorrência, toxicidade cumulativa, possibilidade de sobreposição de efeitos adversos e preferências da paciente.

3.4 Síntese das Diretrizes e Implicações Práticas

As principais diretrizes internacionais e nacionais de oncologia – como *European Society of Medical Oncology* (ESMO), *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) – reconhecem o câncer de mama triplo

negativo em estádios II e III como uma forma de doença localizada de alto risco, que exige abordagem multimodal com quimioterapia sistêmica, cirurgia e radioterapia. No cenário (neo)adjuvante, há consenso de que o tratamento padrão deve incluir esquemas combinando antraciclina e taxano, preferencialmente em sequência, sendo a adição de carboplatina considerada uma estratégia apropriada para aumentar as taxas de resposta patológica completa, especialmente em pacientes jovens, com tumores volumosos ou acometimento linfonodal extenso, desde que haja adequado suporte para o manejo de toxicidades hematológicas (Gradishar *et al.*, 2024).

A incorporação da imunoterapia (neo)adjuvante consolidou-se como um dos principais avanços recentes nesse contexto. De forma geral, as diretrizes recomendam a associação de pembrolizumabe à quimioterapia (neo)adjuvante em pacientes com CMTN estádios II–III elegíveis, seguida pela manutenção do anticorpo bloqueador de PD-1 na fase adjuvante até completar aproximadamente um ano de tratamento, independentemente da expressão de PD-L1 (NCCN, 2025). Essa estratégia é usualmente indicada para pacientes com bom performance status (ECOG 0–1) e sem contraindicações relevantes à imunoterapia, constituindo o padrão atual para a maioria das pacientes com CMTN localmente avançado.

Entre as pacientes que não atingem pCR e apresentam doença residual invasiva na peça cirúrgica, as diretrizes passam a recomendar o escalonamento adjuvante guiado pelo risco residual. Para pacientes HER2-negativas sem mutação germinativa em BRCA1/2, a capecitabina por seis a oito ciclos é considerada a principal opção, com base no benefício demonstrado em SLD e SG no estudo CREATE-X (Masuda *et al.*, 2017). Já para pacientes com mutação germinativa em BRCA1/2 e critérios clínico-patológicos de alto risco, incluindo doença residual após neoadjuvância, o olaparibe por um ano é recomendado como terapia adjuvante padrão, à luz dos resultados do OlympiA (Tutt *et al.*, 2021). Em casos em que o tratamento inclui pembrolizumabe perioperatório, as diretrizes admitem a possibilidade de associar capecitabina ou olaparibe ao bloqueador de PD-1, com base em dados de segurança provenientes de outros contextos clínicos, embora não existam, até o momento, ensaios randomizados específicos que definam a melhor sequência ou combinação.

De maneira geral, as recomendações enfatizam uma abordagem individualizada, orientada por características clínicas (tamanho tumoral, status linfonodal, resposta à quimioterapia), fatores biológicos (mutação em BRCA1/2 e

outros marcadores de alto risco) e condições da paciente (idade, comorbidades, performance status). Na prática, para o CMTN, o padrão moderno de cuidado envolve quimioterapia (neo)adjuvante à base de antraciclina e taxano, frequentemente associada a carboplatina, combinada a pembrolizumabe, seguida de cirurgia, radioterapia conforme indicação e, quando pertinente, escalonamento adjuvante com capecitabina ou olaparibe em pacientes com doença residual. Essa estratégia integrada tem potencial para reduzir de forma significativa o risco de recidiva e melhorar a SG em um dos subtipos de câncer de mama de pior prognóstico.

4 DISCUSSÃO

O manejo do câncer de mama tripleno negativo (CMTN) localmente avançado passou, na última década, por uma transformação importante. A partir de um cenário dominado apenas por quimioterapia com antraciclina e taxano, surgiram três grandes eixos de intensificação: o uso de sais de platina na neoadjuvância, o escalonamento adjuvante guiado pela presença de doença residual (capecitabina e olaparibe) e a incorporação da imunoterapia (neo)adjuvante. Em conjunto, esses avanços têm potencial para reduzir de forma significativa o risco de recidiva e melhorar a SG em pacientes com doença localizada de alto risco. Por outro lado, trazem dúvidas relevantes do ponto de vista prático, especialmente quando se considera o contexto brasileiro e a necessidade de individualizar decisões em um grupo heterogêneo de pacientes.

Do ponto de vista da quimioterapia (neo)adjuvante, o racional para a intensificação com platina em CMTN é sólido: trata-se de um subtipo frequentemente associado a defeitos em reparo de DNA com maior sensibilidade teórica a agentes que induzem quebras de dupla fita, como os sais de platina. Os estudos BrightNess, PEARLY, TMC e CITRINE reforçam essa tendência, mostrando aumento significativo de pCR e sobrevida livre de evento, com a inclusão de carboplatina em esquemas com paclitaxel e antraciclina, (Loibl *et al.*, 2018). Meta-análises que incorporam o esses estudos reportam aumento robusto de pCR com a carboplatina, além de reflexo em desfechos de sobrevida em subgrupos de maior risco, mas às custas de heterogeneidade importante entre os estudos e seguimento ainda limitado em algumas coortes (Li *et al.*, 2019).

Uma limitação central dessa evidência é que a maioria dos ensaios não foi desenhada ou dimensionada especificamente para demonstrar ganho em SG, e sim em pCR ou SLE. Ainda que análises como a do consórcio CTNeoBC e Springs, *et al.* tenham consolidado a pCR como desfecho substituto relevante, essa relação não é perfeita no nível de ensaio clínico, e ganhos em pCR nem sempre se traduzem automaticamente em benefícios equivalentes de sobrevida. Além disso, há variação considerável na proporção de pacientes com doença mais volumosa (estádios III, N2–N3) versus estádios II de menor risco, o que dificulta a extração direta para o grupo de pacientes menos graves. Na prática, portanto, a decisão de adicionar

carboplatina costuma ser priorizada em pacientes jovens, com doença volumosa ou grande carga linfonodal, em serviços com boa estrutura para manejo de toxicidade.

O segundo eixo de avanço é o escalonamento adjuvante guiado pela presença de doença residual. O estudo CREATE-X demonstrou benefício relevante da capecitabina em SLD e SG em pacientes com câncer de mama HER2-negativo com doença residual após quimioterapia (neo)adjuvante, com efeito particularmente marcado no subtipo triplo negativo (Masuda *et al.*, 2017). A robustez metodológica do resultado em CMTN é reforçada pelo fato de que o status de receptor hormonal foi um subgrupo pré-especificado, e não uma análise puramente exploratória.

O OlympiA, por sua vez, levou o escalonamento adjuvante a um nível mais refinado ao direcioná-lo para pacientes com mutação germinativa em BRCA1/2 e critérios clínico-patológicos de alto risco, incluindo doença residual após neoadjuvância no caso do CMTN (Tutt *et al.*, 2021). O estudo demonstrou benefício significativo em SLD invasiva e, com seguimento mais longo, também em SG, com efeito particularmente relevante na população triplo negativa. Ainda que a SG tenha sido um desfecho secundário e o ensaio não tenha sido dimensionado primordialmente para esse endpoint, o conjunto dos dados sustenta o uso de olaparibe como padrão adjuvante em pacientes com esse perfil. As limitações principais incluem a necessidade de testagem sistemática para mutação em BRCA1/2, ainda desigual em muitos sistemas de saúde, e o custo elevado do tratamento, o que pode restringir o acesso, especialmente em contextos de saúde pública.

Quanto a tolerabilidade, a capecitabina e o olaparibe apresentam perfis de toxicidade predominantemente hematológico e gastrointestinal, em geral manejáveis na prática clínica. Em conjunto o CREATE-X e o OlympiA sugerem que, em pacientes com CMTN de alto risco e boa condição clínica, os benefícios em redução de recorrência e mortalidade tendem a superar os riscos de toxicidade, desde que haja monitorização periódica e possibilidade de individualizar a dose.

A coexistência de potenciais indicações de capecitabina e olaparibe em uma mesma paciente como uma mulher jovem com CMTN localmente avançado, portadora de mutação em BRCA1/2 e doença residual após quimioterapia (neo)adjuvante, gera um dilema prático ainda não respondido por ensaios clínicos. Diretrizes reconhecem essa lacuna e sugerem individualizar decisões, muitas vezes priorizando olaparibe em pacientes com mutação em BRCA, reservando a capecitabina para situações em que o inibidor de PARP não está disponível ou é contraindicado.

O terceiro eixo, a imunoterapia (neo)adjuvante com pembrolizumabe, representa talvez a mudança de paradigma mais impactante no tratamento do CMTN estádios II–III. O KEYNOTE-522 demonstrou aumento consistente de pCR e redução do risco de eventos em SLE, com ganho de SG em análises mais recentes, estabelecendo o bloqueio de PD-1 como parte importante do tratamento padrão para a maioria das pacientes com CMTN localmente avançado (Schmid *et al.*, 2024).

Alguns pontos merecem ressalva, principalmente que a estratégia adotada foi de tratamento (neo)adjuvante completo, com pembrolizumabe na fase (neo)adjuvante e adjuvante. Não está claro se regimes mais curtos de imunoterapia manteriam o mesmo benefício em SG, principalmente nas pacientes que vão à pCR com o tratamento (neo)adjuvante. Além disso, o fato de o benefício ter sido observado independentemente da expressão de PD-L1 reforça uma abordagem de tratar praticamente todas as pacientes elegíveis, ao preço de um risco pequeno - mas real - de toxicidades imuno-mediadas, algumas potencialmente graves e duradouras, como endocrinopatias, pneumonite e colite. Nos ensaios clínicos, a maior parte desses eventos foi grau 1–2 e manejável com suspensão temporária do fármaco e uso de corticoides. Houve incidência relativamente baixa de toxicidades grau 3–4, o que levou os autores a considerar o perfil de segurança globalmente aceitável frente ao ganho em SLE e SG (Schmid *et al.*, 2020; Schmid *et al.*, 2024).

Ensaios com outros bloqueadores de PD-1/PD-L1, como o IMpassion031 com atezolizumabe ou estudos com camrelizumabe, reforçam o aumento de pCR, mas, até o momento, não demonstraram um benefício em sobrevida tão consistente quanto o pembrolizumabe, o que justifica a preferência atual por este último nas diretrizes (Mittendorf *et al.*, 2020; Chen *et al.*, 2025).

Na prática clínica, a integração desses três eixos: platina, escalonamento adjuvante com capecitabina/olaparibe e imunoterapia (neo)adjuvante gera esquemas potencialmente muito intensos. Em um cenário ideal, uma paciente jovem com CMTN estádio III, bom performance status, mutação em BRCA1/2 e sem contraindicações à imunoterapia poderia receber quimioterapia com carboplatina, doxorrubicina e taxano associada a pembrolizumabe, seguida de cirurgia, radioterapia (se indicada) e manutenção de pembrolizumabe e olaparibe adjuvante caso persista doença residual na peça cirúrgica.

Em teoria, essa estratégia maximiza a redução de risco, mas, na vida real, coloca questões importantes: até que ponto é factível oferecer toda essa sequência

em termos de toxicidade, adesão, custo e disponibilidade? Em sistemas públicos, como o SUS, o acesso a pembrolizumabe e olaparibe para doença inicial ainda é limitado, e mesmo em sistemas privados, a sustentabilidade de múltiplas terapias de alto custo é motivo de preocupação. A tabela 4 resume as possíveis estratégias de tratamento antineoplásico sistêmico disponíveis, levando em consideração disponibilidade de recursos.

**Tabela 4 – Possíveis Fluxos de Tratamento antineoplásico sistêmico para CMTN
Estádio II-III**

CMTN II-III		
	Cenário com Recursos Plenos	Cenário com Recursos Limitados
Terapia (neo)adjuvante	Pembrolizumabe, Carboplatina + Taxano → Pembrolizumabe, Doxorrubicina + Ciclofosfamida	Carboplatina + Taxano → Doxorrubicina + Ciclofosfamida

TERAPIA CIRÚRGICA CONFORME INDICAÇÃO CLÍNICA

Terapia adjuvante em caso de doença residual	BRCAmt	BRCAwt	Capecitabina
	Pembrolizumabe + Olaparibe	Pembrolizumabe + Capecitabina	
Em caso de pCR	Seguimento clínico		

CMTN: Câncer de Mama Triplo Negativo; BRCAmt: Gene de suscetibilidade ao câncer de mama mutado; BRCTwt: Gene de suscetibilidade ao câncer de mama selvagem; pCR: resposta patológica completa

Fonte: o autor.

Finalmente, é importante reconhecer as limitações desta revisão. Trata-se de uma revisão narrativa, baseada em busca na base PubMed e em diretrizes de sociedades científicas, com recorte temporal de 2017 a 2025. Não foi realizado

processo sistemático de seleção com dupla checagem nem avaliação formal de risco de viés dos estudos incluídos, o que pode introduzir viés de seleção. Além disso, a maior parte dos dados discutidos provém de ensaios clínicos realizados em centros de alta complexidade, muitas vezes em países de alta renda, o que pode limitar a generalização dos resultados para contextos com menor infraestrutura, como parte da realidade brasileira. Por outro lado, o foco em doença localmente avançada (estádios II–III) e em estratégias especificamente guiadas pelo risco residual permite construir uma visão integrada e atualizada do tratamento do CMTN de alto risco, destacando pontos fortes da evidência disponível e, ao mesmo tempo, as lacunas que ainda precisam ser preenchidas por estudos futuros.

5 CONCLUSÃO

O câncer de mama triplo negativo localmente avançado permanece como um dos cenários de maior complexidade na oncologia mamária, pelo risco elevado de recidiva precoce e pela escassez de alvos terapêuticos clássicos. Nas últimas décadas, entretanto, houve uma mudança clara de paradigma, com a passagem de uma abordagem baseada exclusivamente em quimioterapia para um modelo em que a resposta à neoadjuvância, o status de BRCA1/2 e a possibilidade de incorporação de imunoterapia passaram a orientar decisões de intensificação terapêutica.

De forma integrada, a evidência atual sustenta três pilares principais no manejo dessas pacientes: a possibilidade de intensificar a quimioterapia (neo)adjuvante com platina; o uso de terapias adjuvantes guiadas pela presença de doença residual, com capecitabina e olaparibe em subgrupos específicos; e a incorporação da imunoterapia (neo)adjuvante com pembrolizumabe como novo padrão para grande parte das pacientes em estádios II–III. Mais do que reforçar qualquer intervenção isolada, o conjunto dos dados aponta para um cuidado em camadas, no qual o benefício incremental decorre da combinação racional dessas estratégias, sempre à luz do risco individual, do perfil biológico tumoral, das condições clínicas da paciente e da realidade assistencial.

Persistem, contudo, lacunas importantes, como a melhor forma de conciliar múltiplas indicações concorrentes (por exemplo, pembrolizumabe, capecitabina e olaparibe em uma mesma trajetória terapêutica), o papel de biomarcadores adicionais para refinar a seleção de tratamento e os desafios de acesso em diferentes sistemas de saúde. Assim, apesar dos avanços relevantes em sobrevida e controle de doença para uma parcela das pacientes, o CMTN localmente avançado segue como área prioritária para pesquisa clínica e para organização de linhas de cuidado que consigam traduzir, de forma factível e equitativa, o conhecimento acumulado nos principais ensaios clínicos dos últimos anos.

REFERÊNCIAS

- BIANCHINI, G.; BALKO, J. M.; MAYER, I. A.; *et al.* Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. **Nature Reviews Clinical Oncology**, [s. l.], v. 13, n. 11, p. 674–690, 2016.
- CARDOSO, F.; KYRIAKIDES, S.; OHNO, S.; *et al.* Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, [s. l.], v. 30, n. 8, p. 1194–1220, 2019.-
- CARTER, J. M.; POLLEY, M.-Y. C.; LEON-FERRE, R. A.; *et al.* PD-L1 (SP142) and PD-L1 (22C3) in triple-negative breast cancer: concordance and prognostic implications. **Clinical Cancer Research**, [s. l.], v. 27, n. 20, p. 5628–5637, 2021.
- CORTAZAR, P.; ZHANG, L.; UNTCH, M.; *et al.* Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. **The Lancet**, [s. l.], v. 384, n. 9938, p. 164–172, 2014.
- EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer. **The Lancet**, [s. l.], v. 393, n. 10179, p. 1440–1452, 2019.
- GEYER, C. E. Jr.; LOIBL, S.; RASTOGI, P.; *et al.* Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase III trial. **Annals of Oncology**, [s. l.], v. 33, n. 4, p. 384–394, 2022.
- GEYER, C. E. Jr.; TUTT, A. N. J.; FASCHING, P. A.; *et al.* Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline BRCA1/2 pathogenic variants and high-risk early breast cancer. **Annals of Oncology**, [s. l.], v. 33, n. 12, p. 1250–1268, 2022.
- GRADISHAR, W. J.; MORAN, M. S.; ABRAHAM, J.; *et al.* NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 5.2025: featured updates to the NCCN Guidelines. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 23, n. 11, p. 426–440, 2025.
- GUPTA, S.; NAIR, N.; HAWALDAR, R. W.; *et al.* Addition of carboplatin to sequential taxane-anthracycline neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a phase III randomized controlled trial. **Journal of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 44, n. 1, p. 9-19, 2026.
- LEHMANN, B. D.; BAUER, J. A.; CHEN, X.; *et al.* Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. **Journal of Clinical Investigation**, [s. l.], v. 121, n. 7, p. 2750–2767, 2011.
- LEON-FERRE, R. A.; TAVARES, R.; ISLAM, S. Advances in systemic therapies for triple-negative breast cancer. **BMJ**, [s. l.], v. 382, p. e074555, 2023.

LIMA, A. V. M.; LIMA, W. P. de. Tratamento do câncer de mama triplo negativo e impacto na sobrevida das pacientes. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, [s. l.], v. 43, n. 7, p. 547–555, 2021.

LI, Y.; ZHANG, H.; MERKULOVA, Y.; et al. Recent advances in therapeutic strategies for triple-negative breast cancer. **Journal of Hematology & Oncology**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 1–25, 2022.

LIU, Y.; GONG, Y.; ZHU, X.-Z.; et al. Effect of adjuvant carboplatin-intensified chemotherapy versus standard chemotherapy on survival in women with high-risk, early-stage, triple-negative breast cancer (CITRINE): randomised, open-label phase 3 trial. **BMJ**, [s. l.], v. 391, p. e085457, 2025.

LOIBL, S.; O'SHAUGHNESSY, J.; UNTCH, M.; et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or of carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomized, phase 3 trial. **The Lancet Oncology**, [s. l.], v. 19, n. 4, p. 497–509, 2018.

LOIBL, S.; POORTMANS, P.; MORROW, M.; et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, [s. l.], v. 35, n. 2, p. 159–182, 2024.

MASUDA, N.; LEE, S.-J.; OHTANI, S.; et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 22, p. 2147–2159, 2017.

MITTENDORF, E. A.; ZHANG, H.; BARRIOS, C. H.; et al. Neoadjuvant atezolizumab plus nab-paclitaxel followed by doxorubicin and cyclophosphamide versus placebo plus chemotherapy in early triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. **The Lancet**, [s. l.], v. 396, n. 10257, p. 1090–1100, 2020.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology**: Breast Cancer. Version 5.2025. Plymouth Meeting: NCCN, 2025.

SCHMID, P.; CORTES, J.; PUSZTAI, L.; et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 9, p. 810–821, 2020.

SCHMID, P.; CORTES, J.; DENT, R.; et al. Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 386, n. 6, p. 556–567, 2022.

SCHMID, P.; CORTES, J.; BERGH, J.; et al. Overall survival with pembrolizumab in early-stage triple-negative breast cancer. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 391, n. 21, p. 1981–1991, 2024.

SIKOV, W. M.; BERRY, D. A.; PEROU, C. M.; et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response

rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). **Journal of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 33, n. 1, p. 13–21, 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA (SBOC). **Diretrizes SBOC 2025 – Câncer de mama**. São Paulo: SBOC, 2025.

SOHN, J.; KIM, G. M.; JUNG, K. H.; et al. A randomized, multicenter, open-label, phase III trial comparing anthracyclines followed by taxane versus anthracyclines followed by taxane plus carboplatin as neoadjuvant therapy in patients with early triple-negative breast cancer: Korean Cancer Study Group BR 15-1 PEARLY trial. **Journal of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 42, LBA502, 2024. Supl. 17.

SPRING, L. M.; FELL, G.; ARFE, A. et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: a comprehensive meta-analysis. **Clinical Cancer Research**, [s. l.], v. 26, n. 12, p. 2838–2848, 2020.

SUNG, H.; FERLAY, J.; SIEGEL, R. L.; et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, [s. l.], v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021.

TUTT, A. N. J.; GARBER, J. E.; KAUFMAN, B.; et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 384, n. 25, p. 2394–2405, 2021.

WANG, X.; WANG, Q.; LI, J.; et al. Camrelizumab vs placebo in combination with chemotherapy as neoadjuvant treatment in patients with early or locally advanced triple-negative breast cancer: the CamRelief randomized clinical trial. **JAMA**, [s. l.], v. 333, n. 8, p. 673–681, 2025.

VON MINCKWITZ, G.; SCHNEEWEISS, A.; LOIBL, S.; et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. **The Lancet Oncology**, [s. l.], v. 15, n. 7, p. 747–756, 2014.

ZHENG, Q.; ZHOU, T.; DING, W. Efficacy and safety of PARPis combined with an ICIs for advanced or metastatic triple-negative breast cancer: a single-arm meta-analysis. **Clinical & Experimental Metastasis**, [s. l.], v. 41, p. 843–850, 2024.

ZHU, Y.; ZHU, X.; TANG, C.; et al. Progress and challenges of immunotherapy in triple-negative breast cancer. **Pharmacology & Therapeutics**, [s. l.], v. 229, p. 107899, 2021.