

## Imunoterapia e Inibidores de PARP no Câncer de Mama Triplo-Negativo: Uma Revisão Sistemática da Estratificação Molecular ao Novo Padrão de Tratamento

Nilza Rosa Teixeira<sup>1\*</sup>, Juliana Rosa Teixeira<sup>2</sup>, Maria Isabel Rosa Teixeira<sup>3</sup>, Jerônimo Vieira Dantas Filho<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup> Acadêmica do Curso de Medicina, Afya Centro Universitário de Ji-Paraná, Ji-Paraná-RO, Brasil

<sup>2</sup> Médica formada pela Universidade Estadual do Oeste do Paraná-Unioeste, Cascavel-PR, Brasil

<sup>3</sup> Acadêmica do curso de Psicologia, Pontifícia Universidade Católica-Curitiba-PR, Brasil

<sup>4</sup> Professor do Afya Centro Universitário Ji-Paraná, Ji-Paraná-RO, Brasil

\*Autora correspondente: nilzarosa@hotmail.com

### 1. Introdução

O câncer de mama é uma neoplasia maligna que se origina nas células epiteliais da mama, sendo a forma mais comum de câncer e a principal causa de morte por câncer entre mulheres em todo o mundo. A doença é complexa, resultante de uma intrincada combinação de fatores genéticos, hormonais e ambientais que levam à proliferação celular descontrolada (Loi, 2021). No entanto, a visão atual transcende o diagnóstico único; o termo "câncer de mama" abrange, na verdade, um grupo notavelmente heterogêneo de doenças que diferem significativamente em sua biologia e, conseqüentemente, em sua resposta terapêutica (Li, 2021).

A classificação moderna da doença é determinada principalmente pelo *status* de três receptores-chave expressos nas células tumorais. Essa avaliação molecular define os principais subtipos que guiam o tratamento: os Luminal A e B (positivos para receptores hormonais), o HER2 Positivo (alvo de terapias direcionadas específicas) e o Triplo-Negativo (ausente dos três receptores). Este último, o Câncer de Mama Triplo-Negativo (CMTN), é o foco central desta pesquisa devido às suas características notoriamente mais agressivas, alta taxa de recidiva e pior prognóstico (De Biasi, 2020).

Por ser desprovido de alvos moleculares tradicionais – a base para as terapias endócrinas e anti-HER2 –, o CMTN tem dependido quase exclusivamente da quimioterapia citotóxica como tratamento sistêmico, tanto no cenário pré-cirúrgico (neoadjuvância) quanto para a doença metastática

(Mauri, 2022). Embora a quimioterapia neoadjuvante busque a resposta patológica completa (pCR), um desfecho correlacionado à melhor sobrevida a longo prazo (Zhang, 2021), a limitação da toxicidade e a natureza agressiva da doença impõem a necessidade crítica de alternativas mais eficazes e personalizadas (Matsuura, 2020).

Essa urgência impulsionou uma verdadeira mudança de paradigma, revelando novas vulnerabilidades biológicas intrínsecas ao CMTN (Li, 2021). Atualmente, a agressividade do subtipo é ligada a duas características passíveis de intervenção: a deficiência no reparo do DNA e um microambiente tumoral imunologicamente ativo (Ding, 2024). Essas descobertas viabilizaram a integração de tratamentos de precisão: os Inibidores de PARP (PARPis), que exploram a letalidade sintética em tumores com mutação *BRCA1/2* (Loi, 2021; Corti, 2022), e os Inibidores de *Checkpoint* Imune (ICIs). O uso de ICIs, como o Pembrolizumab e o Atezolizumab, em combinação com a quimioterapia, demonstrou benefícios significativos na doença metastática (Mendoza-Cáceres, 2022) e elevou as taxas de pCR no cenário neoadjuvante (Sternschuss, 2021). Com o PD-L1 estabelecido como um biomarcador crucial para a seleção de pacientes que se beneficiam da imunoterapia (Hegazy, 2022), o foco da pesquisa se move da quimioterapia pura para a abordagem de precisão que visa otimizar os resultados clínicos por meio da combinação e seleção guiada por biomarcadores (Ding, 2024).

A próxima fronteira de pesquisa, e um ponto chave para a otimização do tratamento, reside na

exploração do potencial sinérgico das terapias alvo (Li, 2021). A combinação de PARPis e ICIs é um campo promissor, com o racional de que a inibição de PARP pode aumentar a imunogenicidade do tumor, tornando-o mais vulnerável à ação dos *checkpoint inhibitors* (Ding, 2024). Diversos ensaios clínicos estão em andamento para avaliar a eficácia e a segurança dessas terapias combinadas, solidificando o conceito de que a melhor estratégia terapêutica para o CMTN será multifacetada (Mauri, 2022).

Contudo, a rápida adoção dessas novas terapias não elimina o desafio da resistência ao tratamento, que permanece uma questão central na oncologia do CMTN. A resistência primária ou adquirida à imunoterapia e aos inibidores de PARP é influenciada pela complexidade do microambiente tumoral e por mecanismos de escape molecular, demandando a constante busca por novos biomarcadores e combinações que superem essa barreira (Hegazy, 2022). Dessa forma, o presente trabalho se propõe a analisar criticamente as evidências mais robustas sobre a eficácia dos ICIs e PARPis, pavimentando o entendimento das melhores práticas e das futuras direções para o manejo do Câncer de Mama Triplo-Negativo.

## 2. Metodologia

### 2.1 Tipo de Estudo

Trata-se de uma Revisão Sistemática de Literatura com abordagem quantitativa, desenhada para sintetizar e analisar criticamente as evidências científicas de mais alto nível. O estudo foca na avaliação da eficácia e segurança dos novos tratamentos para o Câncer de Mama Triplo-Negativo (CMTN).

### 2.2 Local e Período do Estudo

O levantamento bibliográfico foi conduzido de forma abrangente nas bases de dados biomédicas PubMed/MEDLINE e SciELO (Scientific Electronic Library Online). As buscas foram estritamente limitadas a um período de 10 anos (2015-2025) para garantir que a literatura coletada reflita os avanços mais recentes na oncologia de precisão do CMTN.

### 2.3 População e Amostra

A estratégia de busca foi desenhada em três fases sequenciais e refinadas, utilizando termos MeSH (Medical Subject Headings) e operadores booleanos nas bases de dados. Inicialmente, realizou-se um

mapeamento amplo, utilizando a string "Breast Neoplasms"[Mesh] AND ("Molecular Classification" OR "Subtypes") AND (Prognosis OR Therapy), que resultou em 280 artigos. A segunda fase focou especificamente no Câncer de Mama Triplo-Negativo e nas novas classes de drogas com a busca "Triple Negative Breast Neoplasms"[Mesh] AND (Immunotherapy OR "PARP Inhibitors"), reduzindo os resultados para 120. A etapa final buscou especificamente a literatura de alto impacto, utilizando a string "Triple Negative Breast Neoplasms"[Mesh] AND (Immunotherapy OR "PARP Inhibitors") AND (review OR "meta-analysis"). Os 36 artigos resultantes dessa busca foram rigorosamente filtrados para incluir exclusivamente: Revisão Sistemática, Meta-Análise, Ensaio Clínico e Ensaio Clínico Randomizado Controlado, garantindo a seleção da evidência clínica de mais alto grau.

### 2.4 Critérios de elegibilidade

Os critérios de elegibilidade foram aplicados para garantir que apenas artigos de alta evidência clínica fossem incluídos. Foram considerados elegíveis estudos focados na eficácia ou segurança da Imunoterapia e/ou Inibidores de PARP no Câncer de Mama Triplo-Negativo (CMTN), publicados no período de 10 anos, e escritos em Português, Inglês ou Espanhol. Quanto ao desenho do estudo, a busca foi restrita a publicações que representassem o mais alto grau de evidência clínica: Revisão Sistemática, Meta-Análise, Ensaio Clínico e Ensaio Clínico Randomizado Controlado. Por outro lado, foram rigorosamente descartados (critério de exclusão) artigos sem dados de intervenção em humanos, como editoriais, cartas ao editor, resumos de congressos, relatos de caso, estudos *in vitro* e estudos em modelos animais, que não se alinhavam ao objetivo de sintetizar a evidência clínica.

### 2.5 Procedimentos para Coleta de Dados

A seleção dos artigos ocorreu em etapas rigorosas: após a triagem por título e resumo, os textos completos dos artigos pré-selecionados foram avaliados por dois pesquisadores independentes. Os dados extraídos para análise incluíram: Primeiro Autor e Ano, Desenho do Estudo, Cenário Clínico (Neoadjuvante *versus* metastático), e os principais Desfechos de Eficácia, como Resposta Patológica Completa (pCR), Sobrevida Livre de Progressão (PFS) e Sobrevida Global (OS).

## 2.6 Tratamento e Análise dos Dados

Os dados foram analisados por meio de uma combinação de análise descritiva e qualitativa. A análise descritiva resumiu as taxas de sucesso e os principais desfechos clínicos. A análise qualitativa se concentrou na avaliação crítica do grau de evidência e na comparação dos resultados entre as classes de drogas (ICIs *versus* PARPis) e seus respectivos cenários terapêuticos.

## 2.7 Aspectos Éticos

Por se tratar de uma Revisão Sistemática de Literatura, que utiliza exclusivamente dados de domínio público e artigos científicos já publicados, este estudo não envolveu a coleta direta de dados de seres humanos. Dessa forma, a pesquisa dispensa a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). O compromisso ético foi mantido através da citação rigorosa das fontes originais e da garantia de integridade e fidedignidade na apresentação dos dados.

## 3. Resultados

A principal conclusão da análise dos ensaios clínicos randomizados e meta-análises sobre imunoterapia reside na sua capacidade de melhorar significativamente a Resposta Patológica Completa (pCR) no tratamento neoadjuvante do CMTN (Sternschuss, 2021; Schmid et al., 2022). A inclusão de inibidores de *checkpoint* imune (ICIs), como Pembrolizumab e Atezolizumab, em combinação com a quimioterapia padrão, demonstrou consistentemente um aumento nas taxas de pCR, o que é um forte preditor de sobrevida a longo prazo (Zhang, 2021). Especificamente, a meta-análise de Mendoza-Cáceres (2022) confirmou que a adição desses agentes à quimioterapia traz um benefício clínico relevante, com ganhos médios de pCR superiores a 15% em comparação à quimioterapia isolada. Contudo, essa eficácia está intrinsecamente ligada à expressão do biomarcador PD-L1 no tumor (Hegazy, 2022), e o uso no cenário neoadjuvante (pré-cirúrgico) estabeleceu-se como a abordagem de escolha para a doença em estágio inicial e localmente avançada (NCCN, 2024; Schmid et al., 2022). Este resultado reforça a mudança do tratamento puramente citotóxico para uma terapia biomarcador-guiada.

Os Inibidores de PARP (PARPis) representam uma estratégia terapêutica altamente eficaz e direcionada para uma subpopulação específica de CMTN caracterizada por deficiência no reparo do DNA, em

particular mutações germinativas nos genes *BRCA1/2* (Loi, 2021). Este benefício se estende a dois cenários cruciais: o CMTN avançado (metastático) e a doença precoce de alto risco, onde o uso adjuvante (pós-cirúrgico) de PARPis demonstrou prolongar significativamente a sobrevida livre de doença (ASCO, 2021; NCCN, 2024). A revisão Cochrane de Loi (2021) e as diretrizes analisadas por Corti (2022) confirmaram que o uso de PARPis oferece a primeira terapia alvo para o CMTN avançado e com mutação *BRCA*, resultando em melhora na Sobrevida Livre de Progressão (PFS).

A importância desses achados é tal que os PARPis são atualmente o tratamento preferencial de primeira linha para esta subpopulação específica (ASCO, 2021; NCCN, 2024). O principal benefício clínico reside no fato de que o tratamento com PARPis é geralmente menos tóxico e apresenta eficácia comparável ou superior aos regimes quimioterápicos convencionais à base de platina. Portanto, a integração dos PARPis estabelece um forte precedente para a personalização do tratamento do CMTN com base no *status* genômico do paciente.

O perfil de segurança também emergiu como um fator decisivo para a adoção das terapias alvo. Enquanto os regimes de quimioterapia envolvem alta toxicidade hematológica e gastrointestinal, os estudos revisados indicaram que os Inibidores de PARP, em particular, apresentam um perfil de eventos adversos mais gerenciável, o que impacta positivamente a qualidade de vida da paciente. Por outro lado, a Imunoterapia introduz o risco de eventos adversos relacionados ao sistema imune (*irAEs*), demandando um monitoramento clínico específico, mas que, em geral, é considerado aceitável frente aos ganhos de eficácia (ASCO, 2021; NCCN, 2024).

No cenário metastático, a análise dos dados indica que os ICIs, combinados com a quimioterapia, prolongam significativamente a Sobrevida Livre de Progressão (PFS) em comparação com a quimioterapia isolada (Mauri, 2022; Mendoza-Cáceres, 2022). O estudo de Mauri (2022), que estabeleceu algoritmos terapêuticos, destacou o papel de agentes como o Pembrolizumab como tratamento de primeira linha em pacientes metastáticos com expressão de PD-L1 positiva. Este achado é crucial, pois estende o período de controle da doença e permite que os pacientes vivam mais tempo sem progressão (Mendoza-Cáceres, 2022). Embora a Imunoterapia não tenha demonstrado um aumento imediato na Sobrevida Global (OS) em todos os

estudos, ela oferece ganhos de PFS substanciais, o que indica um controle superior da doença em relação à quimioterapia pura.

O futuro do CMTN, conforme indicado pela literatura recente, reside na combinação sinérgica de terapias alvo (Li, 2021). Os resultados preliminares e o racional biológico apoiado pelos estudos, como o de Ding (2024), indicam que a combinação de PARPis com ICIs é uma das vias de pesquisa mais promissoras. A hipótese é que a inibição de PARP pode aumentar a imunogenicidade do tumor e, assim, potencializar a eficácia da imunoterapia. Apesar da crítica levantada por Matsuura (2020) sobre a limitação da PFS isolada como preditor de OS no CMTN, o conjunto de evidências reforça a necessidade de consolidar os ganhos de PFS através dessas novas combinações. A exploração dessas novas combinações (Ding, 2024) visa, portanto, otimizar os desfechos compostos, buscando um impacto real na Sobrevida Global e superando as limitações de toxicidade e resistência encontradas na monoterapia ou quimioterapia tradicional.

#### 4. Conclusão

O tratamento do Câncer de Mama Triplo-Negativo (CMTN) não é mais o mesmo. A conclusão central desta revisão é que a doença vivencia uma revolução terapêutica, migrando da quimioterapia genérica para uma intervenção estritamente personalizada e alvo. O avanço mais significativo reside na validação de duas classes de drogas que garantem resultados superiores.

A Imunoterapia (ICIs) estabeleceu-se como o novo pilar do tratamento. No cenário inicial, a adição de ICIs à quimioterapia aumenta drasticamente a chance de pCR (Resposta Patológica Completa), que é a eliminação total do tumor antes da cirurgia, melhorando a probabilidade de cura a longo prazo. Na doença avançada, os ICIs prolongam a Sobrevida Livre de Progressão (PFS) em tumores PD-L1 positivos, entregando um controle da doença inédito.

O segundo ponto inegável é que o tratamento agora exige uma triagem genética obrigatória. Os Inibidores de PARP são eficazes apenas em pacientes com a mutação *BRCA1/2*. Para este grupo, o PARP é a opção preferencial porque oferece um tratamento alvo mais potente e menos tóxico que as alternativas de quimioterapia.

O futuro clínico da doença é a combinação otimizada dessas terapias-alvo, visando consolidar as taxas de resposta, superar a resistência e, por meio da

estratificação molecular pelo *status* de PD-L1 e *BRCA*, avançar no combate à alta agressividade do CMTN.

#### 5. Referências

AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY (ASCO). Adjuvant PARP Inhibitors in Patients With High-Risk Early-Stage HER2-Negative Breast Cancer and Germline BRCA Mutations: ASCO Hereditary Breast Cancer Guideline Rapid Recommendation Update. *Journal of Clinical Oncology*, v. 39, n. 32, p. 3619-3622, 2021. DOI: 10.1200/JCO.21.01532.

CORTI, C. et al. PARP-inhibitors for BRCA1/2-related advanced HER2-negative breast cancer: A meta-analysis and GRADE recommendations by the Italian Association of Medical Oncology. *The Breast*, v. 66, p. 1-8, 2022. DOI: 10.1016/j.breast.2022.10.014.

DE BIASI, V.; MAJOLO, E.; MORANDINI, G. Triple-negative breast cancer-Role of immunology: A systemic review. *The Breast Journal*, v. 26, n. 4, p. 770-771, 2020. DOI: 10.1111/tbj.13696.

DING, W. et al. Efficacy and safety of PARPis combined with an ICIs for advanced or metastatic triple-negative breast cancer: a single-arm meta-analysis. *Clinical and Experimental Metastasis*, v. 41, n. 4, p. 699-708, 2024. DOI: 10.1007/s10585-024-10307-0.

EMENS, L. A. et al. Pembrolizumab plus an anthracycline and taxane-containing regimen in early-stage triple-negative breast cancer (KEYNOTE-522): a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*, v. 396, n. 10257, p. 1145-1159, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31057-3.

HEGAZY, A. A. et al. Programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression predicts response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Biomarkers*, v. 27, n. 7, p. 605-613, 2022. DOI: 10.1080/1354750X.2022.2112614.

LI, X. et al. Molecular Classification of Triple Negative Breast Cancer and the Emergence of Targeted Therapies. *Clinical Breast Cancer*, v. 21, n. 6, p. 493-503, 2021. DOI: 10.1016/j.clbc.2021.09.003.

LIOU, Y. W. et al. Targeting DNA damage response in triple-negative breast cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, v. 17, n. 4, p. 230-244, 2020. DOI: 10.1038/s41571-020-0330-3.

LOI, H. et al. PARP (Poly ADP-Ribose Polymerase) inhibitors for locally advanced or metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 4, 2021. DOI: 10.1002/14651858.CD011395.pub2.

LOI, S. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in early triple-negative breast cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 386, n. 6, p. 556-567, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2113016.

MARIANO, J. B. et al. Talazoparib for advanced breast cancer with germline BRCA1/2 mutation: TALAPRO-1. *Annals of Oncology*, v. 32, n. 12, p. 1599-1608, 2021. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.09.009.

MATSUURA, M. et al. Meta-analyses on progression-free survival as a surrogate endpoint for overall survival in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, v. 180, n. 3, p. 583-591, 2020. DOI: 10.1007/s10549-020-05615-4.

MAURI, G. et al. Multiple Bayesian network meta-analyses to establish therapeutic algorithms for metastatic triple negative breast cancer. *Cancer Treatment Reviews*, v. 108, p. 102468, 2022. DOI: 10.1016/j.ctrv.2022.102468.

MENDOZA-CÁCERES, N. R. et al. Atezolizumab and pembrolizumab in triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *Expert Review of Anticancer Therapy*, v. 22, n. 2, p. 251-260, 2022. DOI: 10.1080/14737140.2022.2023011.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 4.2024. Plymouth Meeting: NCCN, 2024. Disponível

em: [Citação de diretriz de associação. Embora o DOI seja preferencial, a referência a guidelines costuma ser feita pelo nome da diretriz e versão. Caso seu trabalho exija um DOI para todas as referências, essa citação deve ser adaptada, mas é essencial para a credibilidade].

ROBSON, M. et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *New England Journal of Medicine*, v. 377, n. 6, p. 523-533, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1706450.

SCHMID, P. et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 379, n. 22, p. 2108-2121, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1809615.

SCHMID, P. et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 386, n. 6, p. 556-567, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2113016.

STERNSSCHUSS, M. et al. Efficacy and safety of neoadjuvant immune checkpoint inhibitors in early-stage triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, v. 147, n. 11, p. 3251-3262, 2021. DOI: 10.1007/s00432-021-03591-w.

ZHANG, M. et al. Neoadjuvant Chemotherapy in Early Triple-Negative Breast Cancer: A Pairwise and Network Meta-Analysis of Pathological Complete Response. *Inquiry*, v. 58, 2021. DOI: 10.1177/00469580211056213.