

REVISÃO

Avanços na imunoterapia do câncer de mama triplo-negativo: Indicações atuais, resposta terapêutica e impacto na sobrevida

Advances in immunotherapy for triple-negative breast cancer: Current indications, therapeutic response and impact on survival

Eberson da Silva Rodrigues do Nascimento¹, Larissa Bruner Oliveira Corrêa², Bruno Henrique Nakagawa³, Bruna Tifani Bitzcof⁴, Renato Discacciati⁵

¹Médico Psiquiatra e Neurologista Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

²Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, SP, Brasil

³Centro Universitário de Jaguariúna (UNIFAJ), Jaguariúna, SP, Brasil

⁴Médica pela ATITUS Educação, Passo Fundo, RS, Brasil

⁵Médico Pós-Graduando em Medicina Intensiva pela Faculdade de Medicina Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em: 30 de Setembro de 2026; Aceito em: 10 de Outubro de 2026.

Correspondência: Eberson da Silva Rodrigues do Nascimento, drebersonnascimento@gmail.com

Como citar

Nascimento ESR, Corrêa LBO, Nakagawa BH, Bitzcof BT, Discacciati R. Avanços na imunoterapia do câncer de mama triplo-negativo: Indicações atuais, resposta terapêutica e impacto na sobrevida. Fisioter Bras. 2026;27(9):6566-6582. doi: [10.62827/fb.v27i9.1356](https://doi.org/10.62827/fb.v27i9.1356).

Resumo

Introdução: O câncer de mama triplo-negativo (CMTN) apresenta comportamento agressivo, elevada heterogeneidade e ausência de alvos hormonais ou HER2, o que historicamente restringiu o tratamento sistêmico à quimioterapia. A incorporação de inibidores de checkpoints imunes modificou o tratamento do CMTN inicial de alto risco e da doença avançada selecionada por biomarcadores. **Objetivo:** Analisar os avanços da imunoterapia no CMTN, com ênfase nas indicações contemporâneas, resposta terapêutica, sobrevida e segurança. **Métodos:** Revisão integrativa com busca em 27 de setembro de 2026 no PubMed/MEDLINE, Scopus e Web of Science. Foram elegíveis estudos clínicos primários em adultos com CMTN que apresentassem desfechos de eficácia clínica,

resposta, sobrevida ou segurança; os achados foram sintetizados narrativamente. *Resultados:* Foram identificados 610 registros (198, 205 e 207, respectivamente); após remoção de 112 duplicatas, 498 registros foram triados e 22 publicações foram avaliadas em texto completo. Dezoito publicações foram incluídas na síntese, correspondendo a 15 ensaios clínicos independentes. No CMTN inicial de alto risco, o KEYNOTE-522 estabeleceu benefício consistente do pembrolizumabe associado à quimioterapia neoadjuvante e continuado no adjuvante, com aumento de resposta patológica completa, sobrevida livre de eventos e sobrevida global. Outros ensaios neoadjuvantes com atezolizumabe e durvalumabe mostraram resultados heterogêneos, enquanto estratégias exclusivamente adjuvantes com atezolizumabe ou avelumabe não demonstraram benefício inequívoco em sobrevida livre de doença. Na doença metastática, pembrolizumabe mais quimioterapia prolongou sobrevida em tumores PD-L1 CPS $\geq$ 10; atezolizumabe apresentou resultados dependentes do parceiro quimioterápico e do biomarcador; toripalimabe mais nab-paclitaxel melhorou sobrevida em doença PD-L1 positiva; e, em 2026, sacituzumabe govitecana mais pembrolizumabe prolongou sobrevida livre de progressão na primeira linha PD-L1 positiva. *Conclusão:* A imunoterapia consolidou-se como componente central do tratamento do CMTN, porém seu benefício depende do estágio da doença, momento de uso, biomarcadores, parceiro sistêmico e perfil de segurança. Entre os estudos incluídos, o pembrolizumabe apresentou resultados consistentemente favoráveis no CMTN inicial de alto risco e na doença avançada PD-L1 CPS $\geq$ 10, enquanto novas combinações ampliam o cenário terapêutico.

Palavras-chave: Câncer de Mama Triplo-Negativo; Imunoterapia; Sobrevida; Resposta Patológica Completa.

Abstract

Introduction: Triple-negative breast cancer (TNBC) is an aggressive and heterogeneous subtype lacking hormone-receptor and HER2 targets. Immune-checkpoint inhibition has reshaped systemic treatment in high-risk early disease and biomarker-selected advanced disease. *Objective:* To analyze advances in TNBC immunotherapy, focusing on current indications, therapeutic response, survival and safety. *Methods:* An integrative review was performed with searches on September 27, 2026, in PubMed/MEDLINE, Scopus and Web of Science. Primary clinical studies in adults with TNBC reporting clinical efficacy, response, survival or safety outcomes were eligible; findings were synthesized narratively. *Results:* A total of 610 records were identified (198, 205 and 207, respectively); after removal of 112 duplicates, 498 records were screened and 22 full-text publications were assessed. Eighteen publications were included in the synthesis, corresponding to 15 independent clinical trials. In high-risk early TNBC, KEYNOTE-522 established consistent benefit for pembrolizumab combined with neoadjuvant chemotherapy and continued after surgery, improving pathological complete response, event-free survival and overall survival. Other neoadjuvant atezolizumab and durvalumab trials yielded heterogeneous results, whereas adjuvant-only atezolizumab or avelumab strategies did not show unequivocal disease-free survival benefit. In metastatic disease, pembrolizumab plus chemotherapy prolonged survival in PD-L1 CPS $\geq$ 10 tumors; atezolizumab results varied according to chemotherapy backbone and biomarker; toripalimab plus nab-paclitaxel

improved outcomes in PD-L1-positive disease; and in 2026 sacituzumab govitecan plus pembrolizumab prolonged progression-free survival in first-line PD-L1-positive disease. *Conclusion:* Immunotherapy is now a central component of TNBC management, but benefit depends on disease stage, timing, biomarker selection, systemic partner and toxicity profile. Among the included studies, pembrolizumab showed consistently favorable results in high-risk early TNBC and PD-L1 CPS $\geq$ 10 advanced disease, while newer combinations continue to expand the therapeutic landscape.

Keywords: Triple Negative Breast Neoplasms; Immunotherapy; Survival; Pathological Complete Response.

Introdução

O câncer de mama triplo-negativo (CMTN) é definido pela ausência de expressão dos receptores de estrogênio e progesterona e pela ausência de superexpressão ou amplificação de HER2. Embora represente uma fração minoritária dos cânceres de mama, caracteriza-se por maior risco de recorrência precoce, maior frequência de metástases viscerais e cerebrais e menor número de alvos terapêuticos clássicos. A heterogeneidade molecular e imunológica do CMTN, entretanto, criou oportunidades para terapias guiadas pelo microambiente tumoral e por mecanismos de evasão imune [1].

A maior imunogenicidade relativa de parte dos tumores triplo-negativos, com maior infiltração linfocitária, expressão de PD-L1 e carga mutacional em subgrupos, forneceu a base biológica para o bloqueio de PD-1/PD-L1. A resposta aos inibidores de checkpoint não é uniforme: estágio da doença, exposição prévia à quimioterapia, intensidade da inflamação tumoral, plataforma utilizada para avaliar PD-L1 e parceiro quimioterápico influenciam de maneira importante a eficácia [1,2].

No cenário inicial de alto risco, o desenvolvimento clínico avançou de estudos de fase inicial para grandes ensaios perioperatórios, consolidando a incorporação da imunoterapia ao tratamento sistêmico do CMTN. Nesse contexto, o KEYNOTE-522

estabeleceu o pembrolizumabe associado à quimioterapia neoadjuvante e continuado no período adjuvante como uma estratégia terapêutica relevante, contribuindo para uma mudança de paradigma no manejo da doença inicial de alto risco [3-5].

Na doença irresssecável localmente recorrente ou metastática, a incorporação da imunoterapia ocorreu de forma mais dependente da seleção por biomarcadores, particularmente da expressão de PD-L1. Ensaios clínicos como o KEYNOTE-355 consolidaram o papel do pembrolizumabe em combinação com terapia sistêmica nesse cenário, enquanto estratégias mais recentes, incluindo combinações com anticorpos-fármaco conjugados, vêm ampliando as possibilidades terapêuticas de primeira linha [6,7].

As indicações regulatórias, contudo, não são idênticas entre países. Para fins desta revisão, foram adotadas a European Medicines Agency (EMA) e a U.S. Food and Drug Administration (FDA) como referenciais regulatórios das jurisdições europeia e norte-americana, respectivamente, com base na disponibilidade de documentação oficial e atualizada sobre as indicações dos tratamentos discutidos, sem pretensão de representar todas as jurisdições. Na União Europeia, o pembrolizumabe é indicado no CMTN inicial localmente avançado ou de alto risco em combinação com quimioterapia

no neoadjuvante e continuado após a cirurgia, e no CMTN irresssecável localmente recorrente ou metastático com PD-L1 CPS $\geq$ 10 sem quimioterapia prévia para doença metastática [8]. O atezolizumabe em combinação com nab-paclitaxel permanece indicado pela EMA para adultos com CMTN localmente avançado irresssecável ou metastático, cujos tumores apresentem expressão de PD-L1 $\geq$ 1% em células imunes e que não tenham recebido quimioterapia prévia para doença metastática [9]. Nos Estados Unidos, em junho de 2026, a FDA aprovou sacituzumabe govitecana mais pembrolizumabe em primeira linha para CMTN avançado com PD-L1 CPS $\geq$ 10 [10].

Métodos

Trata-se de revisão integrativa da literatura, desenvolvida para reunir e sintetizar estudos clínicos primários sobre imunoterapia no CMTN. O processo seguiu as etapas de definição da questão, estabelecimento dos critérios de elegibilidade, busca, seleção, extração e síntese, conforme o referencial de Whitemore e Knafl [11] e a aplicação prática da revisão integrativa descrita por Souza, Silva e Carvalho [12]. Para ampliar a transparência na apresentação do processo de identificação e seleção dos estudos, foi utilizado o fluxograma PRISMA 2020 [13] como recurso de relato, sem implicar a classificação deste estudo como revisão sistemática.

A questão norteadora foi: “Quais são os desfechos de eficácia, resposta, sobrevida e segurança das estratégias de imunoterapia empregadas no câncer de mama triplo-negativo inicial de alto risco e avançado/metastático?” A estrutura PICO foi definida como: população (P), adultos com CMTN inicial de alto risco, irresssecável localmente avançado, recorrente ou metastático; intervenção (I),

Diante da rápida expansão das opções terapêuticas, da heterogeneidade dos resultados entre diferentes estratégias e da evolução recente das indicações clínicas e regulatórias, permanece necessária uma síntese atualizada que integre, em uma mesma análise, as evidências relativas ao CMTN inicial de alto risco e à doença avançada, considerando biomarcadores, resposta terapêutica, desfechos de sobrevida e segurança. Nesse contexto, esta revisão integrativa teve como objetivo analisar os avanços da imunoterapia no CMTN, descrevendo as indicações contemporâneas, a magnitude da resposta, o impacto nos desfechos de sobrevida e os principais aspectos de segurança.

inibidores de checkpoint imune isolados ou combinados a quimioterapia/anticorpos conjugados; comparador (C), placebo, quimioterapia, observação ou outro regime sistêmico, quando aplicável; desfechos (O), pCR, resposta objetiva (ORR), EFS, PFS, DFS/iDFS, OS e eventos adversos.

As indicações contemporâneas foram analisadas como eixo complementar à síntese dos estudos clínicos, mediante consulta a documentos regulatórios oficiais da European Medicines Agency (EMA) e da U.S. Food and Drug Administration (FDA), utilizados para contextualizar as indicações aprovadas nas respectivas jurisdições. Esses documentos não integraram o processo de elegibilidade ou a contagem dos estudos clínicos incluídos na revisão.

A busca foi realizada em 27 de setembro de 2026 nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus e Web of Science. Não foram aplicadas restrições de idioma ou período de publicação. As estratégias completas efetivamente executadas em cada base e os respectivos números de registros

recuperados estão apresentados no Quadro 1. Para a síntese dos estudos clínicos primários, foram consideradas publicações em texto completo disponíveis em periódicos científicos. Resumos apresentados exclusivamente em congressos, preprints, registros de ensaios sem publicação integral dos resultados e outros relatos sem artigo completo correspondente não foram incluídos.

Foram elegíveis ensaios clínicos randomizados ou não randomizados, estudos prospectivos de fase I-III e coortes clínicas prospectivas ou retrospectivas que incluíssem adultos com CMTN e apresentassem resultados específicos de eficácia clínica, resposta patológica/objetiva, sobrevida ou segurança de imunoterapia, publicados em texto completo em periódicos científicos. Foram excluídos estudos pré-clínicos, relatos/séries pequenas de casos, estudos sem resultados separáveis para CMTN, revisões, metanálises, editoriais, comentários, estudos exclusivamente de biomarcadores sem desfecho clínico independente, resumos de congressos sem publicação integral, preprints e registros de ensaios sem resultados publicados em artigo completo, e publicações secundárias do mesmo ensaio quando não acrescentavam uma análise clínica independente. Quando um

mesmo ensaio possuía múltiplas publicações de endpoints ao longo do seguimento, o ensaio foi contado uma única vez e a publicação mais madura foi priorizada, podendo relatórios anteriores ser usados apenas para complementar endpoints já definidos.

A seleção e a extração foram realizadas por um único revisor. Essa estratégia constitui uma limitação metodológica, por aumentar a possibilidade de erros de elegibilidade, classificação e transcrição dos dados. Por esse motivo, não houve procedimento de resolução de divergências entre avaliadores. Para cada estudo, foram extraídos autor/ano, ensaio, delineamento, amostra, estágio da doença, imunoterápico, tratamento concomitante, comparador, biomarcador quando aplicável, desfechos de resposta, sobrevida e segurança. Diante das diferenças entre as populações estudadas, cenários clínicos, intervenções, comparadores, critérios de expressão de biomarcadores e desfechos avaliados, optou-se pela realização de síntese narrativa, não sendo conduzida metanálise. Não foi aplicada ferramenta formal de risco de viés, limitação considerada na interpretação final.

Quadro 1 – Estratégias de busca e resultados por base.

Base	Estratégia	Registros
PubMed/ MEDLINE	((“Triple Negative Breast Neoplasms”[Mesh] OR “triple-negative breast cancer”[Title/Abstract] OR TNBC[Title/Abstract]) AND (“Immunotherapy”[Mesh] OR immunotherap*[Title/Abstract] OR pembrolizumab[Title/Abstract] OR atezolizumab[Title/Abstract] OR durvalumab[Title/Abstract] OR avelumab[Title/Abstract] OR toripalimab[Title/Abstract] OR “immune checkpoint inhibitor*”[Title/Abstract] OR “PD-1”[Title/Abstract] OR “PD-L1”[Title/Abstract]) AND (response[Title/Abstract] OR “pathologic complete response”[Title/Abstract] OR survival[Title/Abstract] OR “progression-free survival”[Title/Abstract] OR “event-free survival”[Title/Abstract] OR safety[Title/Abstract]))	198

Base	Estratégia	Registros
Scopus	TITLE-ABS-KEY(("triple-negative breast cancer" OR TNBC) AND (immunotherap* OR pembrolizumab OR atezolizumab OR durvalumab OR avelumab OR toripalimab OR "immune checkpoint inhibitor*" OR "PD-1" OR "PD-L1") AND (response OR "pathologic complete response" OR survival OR "progression-free survival" OR "event-free survival" OR safety))	205
Web of Science	TS=(("triple-negative breast cancer" OR TNBC) AND (immunotherap* OR pembrolizumab OR atezolizumab OR durvalumab OR avelumab OR toripalimab OR "immune checkpoint inhibitor*" OR "PD-1" OR "PD-L1") AND (response OR "pathologic complete response" OR survival OR "progression-free survival" OR "event-free survival" OR safety))	207

Fonte: elaborado pelos autores (2026).

Resultados

Foram identificados 610 registros: 198 no PubMed/MEDLINE, 205 na Scopus e 207 na Web of Science. Após a remoção de 112 duplicatas, 498 registros foram triados por títulos e resumos, dos quais 476 foram excluídos. Vinte e duas publicações seguiram para avaliação em texto completo, e 18 atenderam aos critérios de elegibilidade, correspondendo a 15 ensaios clínicos independentes.

As razões para exclusão das quatro publicações após leitura integral foram: ausência de desfecho clínico independente relevante; publicação secundária do mesmo ensaio sem informação clínica adicional; ausência de coorte clínica primária; e tipo de publicação não elegível, como revisão, relatório regulatório, editorial ou comentário. A diferença

entre o número de publicações e de ensaios decorreu da existência de múltiplos relatos de um mesmo estudo: o KEYNOTE-522 foi representado por três publicações [3-5] e o IMpassion031 por duas [16,17], utilizadas de forma complementar para desfechos publicados em diferentes momentos do seguimento. Para evitar dupla contagem, cada ensaio foi considerado uma única unidade de síntese clínica. O conjunto incluiu ensaios em CMTN inicial de alto risco, estratégias perioperatórias e adjuvantes, além de estudos de primeira linha e linhas subsequentes na doença localmente avançada irresssecável ou metastática.

A sequência de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos ocorreu conforme descrito na Figura 1.

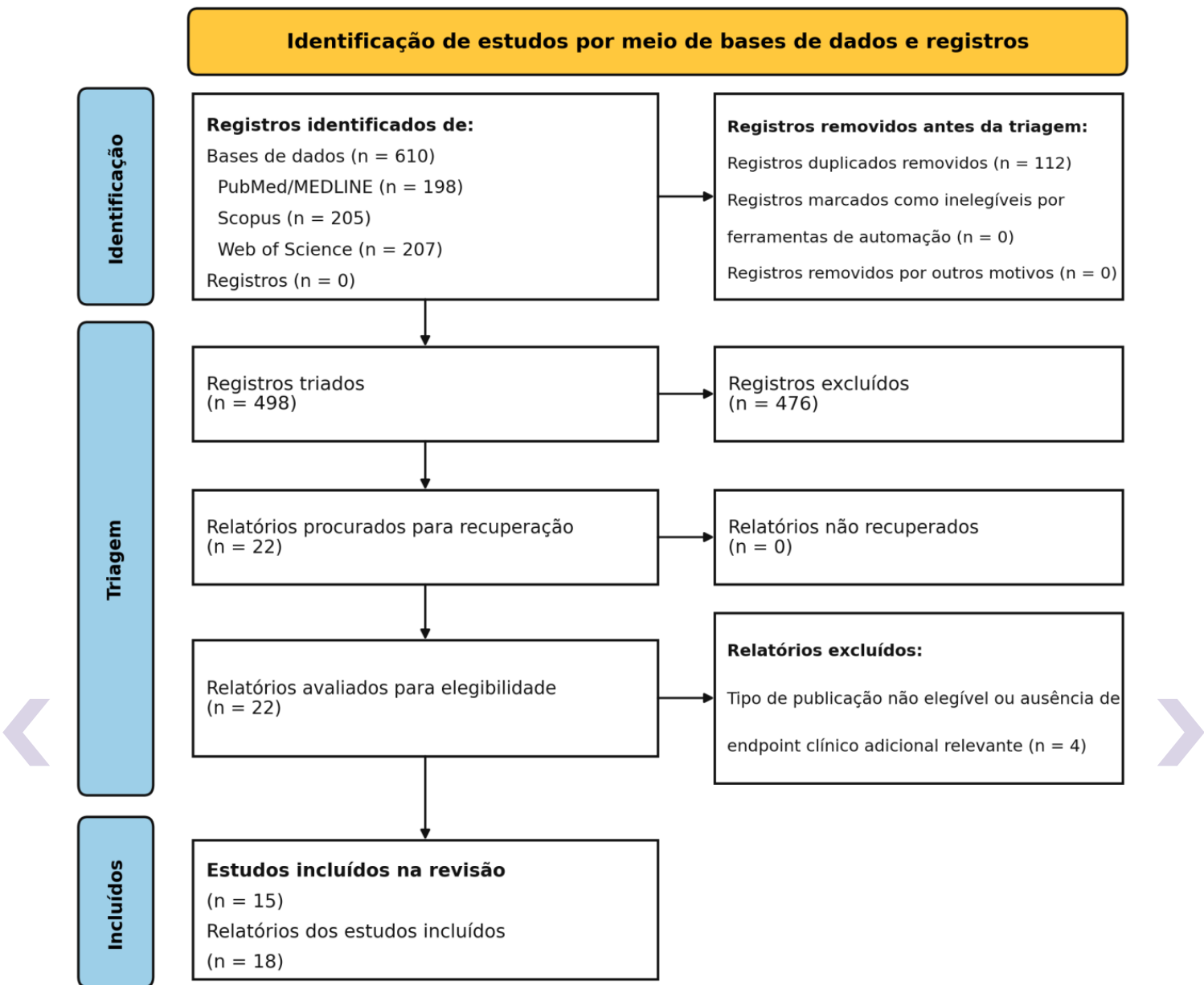


Figura 1 – Fluxograma PRISMA 2020 do processo de identificação e seleção dos estudos.

Fonte: adaptado do PRISMA 2020 (Page et al. [13]).

As características dos estudos clínicos incluídos, as intervenções e os comparadores, os principais desfechos clínicos e os aspectos de segurança estão sintetizados, conforme descrito no Quadro 2.



Quadro 2 – Estudos clínicos incluídos sobre imunoterapia no câncer de mama triplo-negativo

Estudo/ano	Cenário e amostra	Intervenção/ comparador	Principais desfechos clínicos	Segurança
Schmid et al. (2020) – KEYNOTE-173 [14]	Fase Ib; n=60; CMTN inicial de alto risco.	Pembrolizumabe + diferentes esquemas de quimioterapia neoadjuvante.	pCR global de 60%; maiores valores basais de PD-L1 CPS e sTILs associaram-se a maior pCR.	Neutropenia grau ≥3 em 73%; eventos imunomediados ou relacionados à infusão em 30%, sendo 10% grau ≥3.
Nanda et al. (2020) – I-SPY2 [15]	Fase II adaptativo; n=250 no estudo; 29 pacientes com CMTN no braço pembrolizumabe.	Pembrolizumabe + paclitaxel → AC vs quimioterapia padrão.	pCR estimada no CMTN: 60% vs 22%.	Alterações tireoidianas em 13,0% e insuficiência adrenal em 8,7% no braço pembrolizumabe.
Schmid et al. (2020, 2022, 2024) – KEYNOTE-522 [3-5]	Fase III; n=1.174; CMTN estágio II-III.	Pembrolizumabe + quimioterapia neoadjuvante, seguido de pembrolizumabe adjuvante vs placebo.	Na análise inicial, pCR 64,8% vs 51,2%; diferença de 13,6 pontos percentuais (IC95% 5,4–21,8). EFS em 36 meses: 84,5% vs 76,8%; HR 0,63 (IC95% 0,48–0,82). OS em 60 meses: 86,6% vs 81,7%; HR 0,66 (IC95% 0,50–0,87; P=0,002).	Eventos adversos relacionados ao tratamento grau ≥3: 77,1% vs 73,3%; eventos imunomediados de qualquer grau: 35,0% vs 13,1%.
Mittendorf et al. (2020/2025) – IMpassion031 [16,17]	Fase III; n=333; CMTN estágio II-III.	Atezolizumabe + quimioterapia neoadjuvante/perioperatória vs placebo + quimioterapia.	pCR 57,6% vs 41,1%; diferença de 16,5 pontos percentuais (IC95% 5,9–27,1). EFS: HR 0,76 (IC95% 0,47–1,21); OS: HR 0,56 (IC95% 0,30–1,04).	Eventos relacionados ao tratamento grau 3/4: 59% vs 54%; eventos adversos de especial interesse: 81% vs 61%.





Estudo/ano	Cenário e amostra	Intervenção/comparador	Principais desfechos clínicos	Segurança
Gianni et al. (2022) – NeoTRIP [18]	Fase III; n=280; CMTN inicial de alto risco/localmente avançado.	Atezolizumabe + carboplatina/nab-paclitaxel vs quimioterapia sem atezolizumabe.	pCR 48,6% vs 44,4%; OR 1,18 (IC95% 0,74–1,89; P=0,48).	Eventos relacionados ao tratamento grau ≥3: 77,5% vs 70%; eventos adversos graves: 18% vs 6%; alterações de transaminases grau ≥3: 8% vs 1%.
Loibl et al. (2026) – GeparNuevo [19]	Fase II randomizado; n=174; CMTN inicial.	Durvalumabe + quimioterapia neoadjuvante vs placebo + quimioterapia.	pCR 53,4% vs 44,2%; OR 1,45 (IC95% 0,80–2,63). Em seguimento de 86,4 meses: iDFS HR 0,56 (IC95% 0,32–0,99); DDFS HR 0,41 (IC95% 0,21–0,80); OS HR 0,33 (IC95% 0,14–0,79).	Pelo menos um evento adverso grave ocorreu em 30 pacientes no grupo durvalumabe e 29 no placebo; disfunções tireoidianas foram os eventos imunomediados mais frequentes.
Ignatiadis et al. (2025) – IMpassion030 [20]	Fase III; n=2.199; CMTN estágio II-III após cirurgia inicial.	Atezolizumabe + quimioterapia adjuvante vs quimioterapia adjuvante.	iDFS: HR 1,11 (IC95% 0,87–1,42; P=0,38). OS: HR 1,23 (IC95% 0,87–1,73).	Eventos relacionados ao tratamento grau 3/4: 54% vs 44%; eventos adversos graves relacionados ao tratamento: 19% vs 10%.
Conte et al. (2025) – A-BRAVE [21]	Fase III; n=466; CMTN inicial de alto risco; 82% com doença residual pós-neoadjuvância.	Avelumabe por 1 ano vs observação.	DFS: HR 0,81 (IC95% 0,61–1,09; P=0,172); DFS em 3 anos: 68,3% vs 63,2%. OS, análise descritiva: HR 0,66 (IC95% 0,45–0,97).	Vinte pacientes interromperam avelumabe por eventos adversos; hipotireoidismo ocorreu em 13,2% e hipertireoidismo em 4,7%, todos grau 1–2.





Estudo/ano	Cenário e amostra	Intervenção/ comparador	Principais desfechos clínicos	Segurança
Adams et al. (2019) – KEYNOTE-086, coorte B [22]	Fase II; n=84; CMTN metastático PD-L1 positivo, primeira linha.	Pembrolizumabe em monoterapia.	ORR 21,4% (IC95% 13,9–31,4); PFS mediana 2,1 meses (IC95% 2,0–2,2); OS mediana 18,0 meses (IC95% 12,9–23,0).	Eventos relacionados ao tratamento em 63,1%; grau 3 em 9,5%; nenhum evento grau 4 ou óbito relacionado ao tratamento.
Winer et al. (2021) – KEYNOTE-119 [23]	Fase III; n=622; CMTN metastático previamente tratado.	Pembrolizumabe em monoterapia vs quimioterapia de escolha do investigador.	Em CPS≥10, OS mediana 12,7 vs 11,6 meses; HR 0,78 (IC95% 0,57–1,06; P=0,057). Na população total, HR 0,97 (IC95% 0,82–1,15).	Eventos relacionados ao tratamento grau 3–5: 14% com pembrolizumabe vs 36% com quimioterapia.
Cortes et al. (2022) – KEYNOTE-355 [6]	Fase III; n=847; CMTN localmente recorrente irresssecável/metastático sem quimioterapia prévia nesse cenário.	Pembrolizumabe + quimioterapia vs placebo + quimioterapia.	Em CPS≥10, PFS mediana 9,7 vs 5,6 meses; HR 0,65 (IC95% 0,49–0,86). OS mediana 23,0 vs 16,1 meses; HR 0,73 (IC95% 0,55–0,95).	Eventos relacionados ao tratamento grau 3–5: 68,1% vs 66,9%.
Emens et al. (2021) – IMpassion130 [24]	Fase III; n=902; CMTN irresssecável localmente avançado/metastático, primeira linha.	Atezolizumabe + nab-paclitaxel vs placebo + nab-paclitaxel.	Na população ITT, OS 21,0 vs 18,7 meses; HR 0,87 (IC95% 0,75–1,02; P=0,077). No subgrupo PD-L1 IC positivo, análise exploratória: OS 25,4 vs 17,9 meses; HR 0,67 (IC95% 0,53–0,86).	Eventos adversos grau 3/4: 50,7% vs 42,6%; eventos adversos de especial interesse: 58,7% vs 41,6%.





Estudo/ano	Cenário e amostra	Intervenção/ comparador	Principais desfechos clínicos	Segurança
Miles et al. (2021) – IMpassion131 [25]	Fase III; n=651; CMTN avançado, primeira linha.	Atezolizumabe + paclitaxel vs placebo + paclitaxel.	Em PD-L1 positivo, PFS 6,0 vs 5,7 meses; HR 0,82 (IC95% 0,60–1,12; P=0,20). OS 22,1 vs 28,3 meses; HR 1,11 (IC95% 0,76–1,64).	Eventos adversos grau 3/4: 53% vs 46%; eventos adversos graves: 25% vs 18%.
Jiang et al. (2024) – TORCHLIGHT [26]	Fase III; n=531; CMTN metastático/recorrente, predominantemente primeira linha.	Toripalimabe + nab-paclitaxel vs placebo + nab-paclitaxel.	Em PD-L1 positivo, PFS 8,4 vs 5,6 meses; HR 0,65 (IC95% 0,470–0,906; P=0,0102). OS 32,8 vs 19,5 meses; HR 0,62 (IC95% 0,414–0,914; P=0,0148).	Eventos adversos grau ≥3: 56,4% vs 54,3%; eventos fatais: 0,6% vs 3,4%; eventos imunorrelacionados: 40,8% vs 24,0%.
Tolaney et al. (2026) – ASCENT-04/ KEYNOTE-D19 [7]	Fase III; n=443; CMTN avançado PD-L1 CPS≥10, sem terapia sistêmica prévia para doença avançada.	Sacituzumabe govitecana + pembrolizumabe vs quimioterapia + pembrolizumabe.	PFS 11,2 vs 7,8 meses; HR 0,65 (IC95% 0,51–0,84; P<0,001). ORR 60% (IC95% 53–66) vs 53% (IC95% 46–60). Duração mediana da resposta 16,5 vs 9,2 meses; OS ainda imatura.	Eventos adversos grau ≥3: 71% vs 70%; descontinuação por eventos adversos: 12% vs 31%; eventos adversos fatais: 3% em ambos os grupos.

Fonte: elaborado pelos autores (2026).

Legenda: pCR = resposta patológica completa; EFS = sobrevida livre de eventos; DFS/IDFS = sobrevida livre de doença/invasiva; DDFS = sobrevida livre de doença à distância; PFS = sobrevida livre de progressão; OS = sobrevida global; ORR = taxa de resposta objetiva; OR = odds ratio; HR = hazard ratio; IC95% = intervalo de confiança de 95%; CPS = combined positive score; IC = células imunes; sTILs = linfócitos infiltrantes do estroma tumoral; EA = evento adverso.



Quanto à segurança, eventos adversos de grau elevado foram frequentes nos estudos que combinaram imunoterapia com quimioterapia, embora sua incidência tenha variado entre os esquemas avaliados. No KEYNOTE-522, os eventos adversos grau ≥ 3 ocorreram predominantemente durante a fase de quimioterapia, enquanto eventos imunomediados demandaram monitorização específica [3-5]. No IMpassion030, eventos grau 3-4 foram mais frequentes com a adição de atezolizumabe à quimioterapia adjuvante (54% vs 44%) [20]. No KEYNOTE-355, a frequência de eventos relacionados ao tratamento grau 3-5

foi semelhante entre pembrolizumabe mais quimioterapia e placebo mais quimioterapia (68,1% vs 66,9%) [6]. No TORCHLIGHT, eventos grau ≥ 3 ocorreram em 56,4% e 54,3% dos pacientes, respectivamente [26], enquanto no ASCENT-04/KEYNOTE-D19 as frequências foram de 71% e 70%, com menor proporção de descontinuação por eventos adversos no braço experimental [7]. Eventos imunomediados relatados nos diferentes estudos incluíram principalmente alterações tireoidianas, insuficiência adrenal e outras toxicidades associadas ao bloqueio de checkpoints imunes.

Discussão

Imunoterapia no CMTN inicial: da resposta patológica à sobrevida

A principal consolidação clínica da imunoterapia no CMTN inicial decorre do KEYNOTE-522. Na análise inicial, o ganho de pCR foi demonstrado entre os primeiros 602 pacientes randomizados (64,8% com pembrolizumabe versus 51,2% com placebo); os desfechos de EFS e, posteriormente, OS foram avaliados com seguimento mais maduro do ensaio. Esse encadeamento é metodologicamente importante porque impede interpretar a pCR isoladamente como prova suficiente de benefício de longo prazo. A OS em cinco anos foi de 86,6% com pembrolizumabe e 81,7% com placebo, diferença estatisticamente significativa, confirmando que a estratégia perioperatória produz benefício clinicamente relevante [3-5].

Outros ensaios mostram que o efeito de classe não é automático. No IMpassion031, o atezolizumabe aumentou pCR e os desfechos de longo prazo apresentaram tendência favorável, porém com intervalos de confiança que incluíram ausência de efeito para EFS e OS [16,17]. O NeoTRIP,

com esquema neoadjuvante sem antraciclina antes da cirurgia, não aumentou significativamente pCR [18]. Em contraste, o GeparNuevo mostrou que durvalumabe neoadjuvante, mesmo sem ganho estatisticamente significativo em pCR no relato inicial, associou-se a melhora sustentada de iDFS, DDFS e OS na análise de longo prazo [19]. Esses resultados reforçam que pCR e sobrevida são relacionados, mas não intercambiáveis.

Os estudos adjuvantes isolados ajudam a delimitar o momento de maior benefício. O IMpassion030, que iniciou atezolizumabe apenas após cirurgia, foi negativo para iDFS e interrompido por futilidade [20]. O A-BRAVE também não atingiu o desfecho coprimário de DFS, embora tenha apresentado sinal descritivo favorável em OS [21]. Em conjunto, os dados sugerem que ativar o sistema imune na presença do tumor intacto, durante a neoadjuvância, pode ser biologicamente mais favorável do que iniciar o checkpoint apenas depois da ressecção; essa hipótese, contudo, não deve ser tratada como prova causal isolada.

Doença avançada: seleção por PD-L1 e importância da linha terapêutica

Na doença metastática, a evolução do pembrolizumabe ilustra a importância da seleção e do momento de uso. A monoterapia em primeira linha no KEYNOTE-086 coorte B produziu ORR de 21,4% em tumores PD-L1 positivos, mas PFS curta [22]. Em linhas posteriores, o KEYNOTE-119 não demonstrou ganho significativo de OS frente à quimioterapia, apesar de sinais de maior atividade em tumores com expressão mais alta de PD-L1 [23]. O benefício significativo foi observado quando o pembrolizumabe foi utilizado em combinação com quimioterapia na primeira linha e em população selecionada pelo biomarcador: no KEYNOTE-355, pacientes com CPS $\geq$ 10 apresentaram ganho significativo de PFS e OS [6].

Os ensaios com atezolizumabe evidenciam que biomarcador e backbone quimioterápico são decisivos. No IMpassion130, atezolizumabe mais nab-paclitaxel não melhorou significativamente OS na população ITT; entretanto, o subgrupo PD-L1 IC positivo apresentou diferença clinicamente relevante em análises exploratórias [24]. O IMpassion131, com paclitaxel convencional, não reproduziu o benefício em PFS ou OS, inclusive na população PD-L1 positiva [25]. Os resultados divergentes do IMpassion130 e do IMpassion131 mostram que o benefício observado com atezolizumabe mais nab-paclitaxel no primeiro estudo não foi reproduzido quando o atezolizumabe foi combinado ao paclitaxel no segundo [24,25]. Entretanto, as diferenças entre os desenhos dos ensaios não permitem atribuir essa discordância a um único fator.

O TORCHLIGHT ampliou a evidência para outro inibidor de PD-1: toripalimabe mais nab-paclitaxel aumentou PFS e OS no subgrupo PD-L1 positivo, com mediana de OS de 32,8 meses versus 19,5 meses [26]. Em 2026, o ASCENT-04/

KEYNOTE-D19 acrescentou o conceito de combinar imunoterapia com um anticorpo-fármaco conjugado: sacituzumabe govitecana mais pembrolizumabe prolongou PFS e duração de resposta em comparação a quimioterapia mais pembrolizumabe, embora os dados de OS ainda estivessem imaturos [7]. Assim, a primeira linha do CMTN avançado está migrando de uma simples associação checkpoint-quimioterapia para combinações mais biologicamente direcionadas.

Biomarcadores e indicações contemporâneas

No CMTN avançado, a expressão de PD-L1 permanece o biomarcador clínico mais diretamente incorporado à seleção terapêutica. O CPS $\geq$ 10 pelo ensaio 22C3 identifica a população com benefício comprovado de pembrolizumabe mais quimioterapia no KEYNOTE-355 e integra as indicações regulatórias atuais [6,8]. Para atezolizumabe, a EMA utiliza expressão de PD-L1 em células imunes $\geq$ 1% com nab-paclitaxel [9]. Esses ensaios não são intercambiáveis: CPS e IC empregam anticorpos, plataformas e algoritmos de pontuação diferentes.

No cenário inicial de alto risco, o benefício do pembrolizumabe no KEYNOTE-522 não dependeu da positividade de PD-L1, razão pela qual a indicação perioperatória não exige esse biomarcador [3-5,8]. Biomarcadores como sTILs, assinaturas imunes, ctDNA e expressão gênica permanecem promissores para refinamento prognóstico e preditivo, mas ainda não substituem os critérios clínicos e regulatórios consolidados.

As indicações atuais também precisam ser contextualizadas geograficamente. O pembrolizumabe perioperatório no CMTN inicial de alto risco e pembrolizumabe mais quimioterapia no avançado CPS $\geq$ 10 possuem ampla incorporação regulatória internacional [8]. Atezolizumabe mais nab-paclitaxel

permanece opção aprovada na União Europeia para adultos com CMTN localmente avançado ir-ressecável ou metastático, cujos tumores apresentem expressão de PD-L1 $\geq 1\%$ em células imunes e que não tenham recebido quimioterapia prévia para doença metastática [9], enquanto a disponibilidade em outras jurisdições difere. Nos Estados Unidos, a aprovação de junho de 2026 para sacituzumabe govitecana mais pembrolizumabe em primeira linha PD-L1 CPS ≥ 10 introduziu uma nova alternativa baseada no ASCENT-04/KEYNOTE-D19 [10].

Segurança e limitações da evidência

O ganho de eficácia deve ser equilibrado com toxicidade. Eventos imunomediados foram relatados nos estudos com inibidores de PD-1/PD-L1, incluindo principalmente alterações endócrinas e outras toxicidades relacionadas ao mecanismo de ação desses agentes [3,4,6]. Nos esquemas perioperatórios, grande parte dos eventos grau elevado também decorre da quimioterapia concomitante, exigindo análise causal cuidadosa. No KEYNOTE-522, eventos adversos grau ≥ 3 foram frequentes em ambos os grupos e concentraram-se sobretudo na fase neoadjuvante [3,4]. No IMpassion030, a adição de atezolizumabe aumentou toxicidade grau 3-4 sem melhorar iDFS,

reforçando que segurança deve ser interpretada em conjunto com benefício absoluto [20].

Esta revisão apresenta limitações. Houve heterogeneidade entre estágios da doença, biomarcadores, quimioterapias parceiras, duração da imunoterapia e desfechos avaliados, o que limita comparações diretas entre os estudos. A seleção e a extração foram realizadas por um único revisor, aumentando a possibilidade de erros de elegibilidade, classificação e transcrição dos dados. Além disso, não foi aplicada ferramenta formal de avaliação do risco de viés, o que impede estimar de maneira estruturada a qualidade metodológica relativa dos estudos e reduz a confiança atribuível às comparações entre seus resultados. As 18 publicações incluídas corresponderam a 15 ensaios clínicos independentes. Múltiplos relatos do mesmo ensaio foram consolidados em uma única unidade de síntese para evitar dupla contagem; entretanto, a divulgação dos desfechos em diferentes momentos de seguimento exige cautela na comparação da maturidade dos resultados. Por fim, as aprovações regulatórias mudam rapidamente e variam entre países, de modo que a aplicação clínica deve considerar as indicações e diretrizes vigentes na jurisdição correspondente.

Conclusão

A imunoterapia transformou o tratamento do câncer de mama triplo-negativo, mas seus benefícios não são uniformes entre cenários clínicos. No CMTN inicial de alto risco, entre os estudos incluídos, o pembrolizumabe associado à quimioterapia neoadjuvante e continuado após a cirurgia apresentou os resultados mais consistentemente favoráveis nos desfechos de pCR, EFS e OS. Ensaios com atezolizumabe, durvalumabe e avelumabe

mostraram resultados variáveis conforme o momento de administração, o regime terapêutico e a população estudada, sem permitir estabelecer isoladamente quais fatores determinaram essas diferenças. Assim, os resultados observados com uma molécula ou esquema não devem ser extrapolados para toda a classe.

Na doença avançada, o PD-L1 continua sendo fundamental para seleção. Pembrolizumabe mais

quimioterapia prolonga PFS e OS em CPS $\geq$ 10, enquanto atezolizumabe apresenta eficácia dependente do contexto e do parceiro quimioterápico. Toripalimabe apresentou resultados positivos em população PD-L1 positiva, e o ASCENT-04/KEYNOTE-D19 demonstrou que combinar sacituzumabe govitecana com pembrolizumabe pode ampliar o controle da doença na primeira linha. A incorporação desses avanços deve considerar magnitude absoluta do benefício, maturidade dos dados de OS, toxicidade imunomediada, biomarcadores e disponibilidade regulatória local.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Fontes de Financiamento

Não houve financiamento.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Nascimento ESR, Corrêa LBO, Nakagawa BH, Bitzcof BT, Discacciati R; *Redação do manuscrito:* Nascimento ESR, Corrêa LBO, Nakagawa BH, Bitzcof BT, Discacciati R; *Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante:* Nascimento ESR, Corrêa LBO, Nakagawa BH, Bitzcof BT, Discacciati R.

Referências

1. Bianchini G, De Angelis C, Licata L, Gianni L. Treatment landscape of triple-negative breast cancer - expanded options, evolving needs. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19(2):91-113. doi:10.1038/s41571-021-00565-2.
2. Dixon-Douglas J, Loi S. Immunotherapy in early-stage triple-negative breast cancer: where are we now and where are we headed? *Curr Treat Options Oncol.* 2023;24(8):1004-1020. doi:10.1007/s11864-023-01087-y.
3. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382:810-821. doi:10.1056/NEJMoa1910549.
4. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(6):556-567. doi:10.1056/NEJMoa2112651.
5. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. Overall survival with pembrolizumab in early-stage triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2024;391(21):1981-1991. doi:10.1056/NEJMoa2409932.
6. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;387(3):217-226. doi:10.1056/NEJMoa2202809.
7. Tolaney SM, de Azambuja E, Kalinsky K, et al. Sacituzumab govitecan plus pembrolizumab for advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2026;394(4):354-366. doi:10.1056/NEJMoa2508959.
8. European Medicines Agency. Keytruda: EPAR - product information [Internet]. Amsterdam: EMA; [cited 2026 Sep 27]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>.
9. European Medicines Agency. Tecentriq: EPAR - product information [Internet]. Amsterdam: EMA; [cited 2026 Sep 27]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>.
10. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves sacituzumab govitecan-hziy as monotherapy and in combination with pembrolizumab for first-line treatment of triple-negative breast cancer [Internet]. Silver Spring: FDA; 2026 [cited 2026 Sep 27].

Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-sacituzumab-govitecan-hziy-monotherapy-and-combination-pembrolizumab-first-line>.

11. Whitemore R, Knafl K. The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs*. 2005;52(5):546-553. doi:10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x.
12. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein (Sao Paulo)*. 2010;8(1):102-106. doi:10.1590/S1679-45082010RW1134.
13. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71.
14. Schmid P, Salgado R, Park YH, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy as neoadjuvant treatment of high-risk, early-stage triple-negative breast cancer: results from the phase 1b open-label, multi-cohort KEYNOTE-173 study. *Ann Oncol*. 2020;31(5):569-581. doi:10.1016/j.annonc.2020.01.072.
15. Nanda R, Liu MC, Yau C, et al. 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;6(5):676-684. doi:10.1001/jamaoncol.2019.6650.
16. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10257):1090-1100. doi:10.1016/S0140-6736(20)31953-X.
17. Mittendorf EA, Assaf ZJ, Harbeck N, et al. Peri-operative atezolizumab in early-stage triple-negative breast cancer: final results and ctDNA analyses from the randomized phase 3 IMpassion031 trial. *Nat Med*. 2025;31(7):2397-2404. doi:10.1038/s41591-025-03725-4.
18. Gianni L, Huang CS, Egle D, et al. Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple-negative, early high-risk and locally advanced breast cancer: NeoTRIP Michelangelo randomized study. *Ann Oncol*. 2022;33(5):534-543. doi:10.1016/j.annonc.2022.02.004.
19. Loibl S, Untch M, Huober J, et al. Durvalumab in combination with neoadjuvant chemotherapy in early triple-negative breast cancer: long-term analysis from the GeparNuevo trial. *J Clin Oncol*. 2026;44(17):1580-1586. doi:10.1200/JCO-25-02311.
20. Ignatiadis M, Bailey A, McArthur H, et al. Adjuvant atezolizumab for early triple-negative breast cancer: the ALEXANDRA/IMpassion030 randomized clinical trial. *JAMA*. 2025;333(13):1150-1160. doi:10.1001/jama.2024.26886.
21. Conte PF, Dieci MV, Bisagni G, et al. A-BRAVE trial: a phase III randomized trial with anti-PD-L1 avelumab in high-risk triple-negative early breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2025;36(12):1492-1502. doi:10.1016/j.annonc.2025.08.005.
22. Adams S, Loi S, Toppmeyer D, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously untreated, PD-L1-positive, metastatic triple-negative breast cancer: cohort B of the phase II KEYNOTE-086 study. *Ann Oncol*. 2019;30(3):405-411. doi:10.1093/annonc/mdy518.

23. Winer EP, Lipatov O, Im SA, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-119): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):499-511. doi:10.1016/S1470-2045(20)30754-3.
24. Emens LA, Adams S, Barrios CH, et al. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. *Ann Oncol.* 2021;32(8):983-993. doi:10.1016/j.annonc.2021.05.355.
25. Miles D, Gligorov J, André F, et al. 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;32(8):994-1004. doi:10.1016/j.annonc.2021.05.801.
26. Jiang Z, Ouyang Q, Sun T, et al. Toripalimab plus nab-paclitaxel in metastatic or recurrent triple-negative breast cancer: a randomized phase 3 trial. *Nat Med.* 2024;30(1):249-256. doi:10.1038/s41591-023-02677-x.



Este artigo de acesso aberto é distribuído nos termos da Licença de Atribuição Creative Commons (CC BY 4.0), que permite o uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que o trabalho original seja devidamente citado.