



Segurança e eficácia do pembrolizumabe no câncer de mama triplo negativo

Safety and efficacy of pembrolizumab in triple negative breast cancer

Seguridad y eficacia del pembrolizumab em câncer de mama triple negativo

Ana Paula Chiba Pinto¹, Milena Moraes¹, Siomara Regina Hahn¹, Fabiana Camila Andrighi¹, Bianca Modena Zembruski¹.

RESUMO

Objetivo: Revisar a eficácia e segurança do fármaco pembrolizumabe no câncer de mama triplo negativo. **Métodos:** Revisão integrativa nas bases de dados PUBMED, BVS e LILACS, utilizando os descritores “pembrolizumab and triple negative breast cancer” e seus termos alternativos, em língua portuguesa, inglesa e espanhola, filtrando ensaios clínicos randomizados publicados nos últimos cinco anos. **Resultados:** Foram selecionados dezenove artigos que descreveram a segurança e eficácia do pembrolizumabe no CMTN. O fármaco demonstrou melhores parâmetros de resposta objetiva ao tumor (ORR), sobrevida global (OS) e sobrevida livre de progressão (PFS) comparado à quimioterapia isolada. Quanto à segurança, reações adversas de grau 1 e 2 estiveram presentes podendo limitar o uso do fármaco em populações com doenças imunes, porém foram consideradas leves e demonstraram ser controladas com corticosteroides e medicamentos de suporte. **Considerações finais:** O pembrolizumabe é uma alternativa eficaz e segura no tratamento de CMTN.

Palavras-chave: Neoplasias de mama triplo negativo, Anticorpos monoclonais, Eficácia, Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos.

ABSTRACT

Objective: Review the efficacy and safety of the drug pembrolizumab in triple-negative breast cancer. **Methods:** An integrative review was carried out using the PUBMED, BVS, and LILACS databases, with the descriptors “pembrolizumab and triple negative breast cancer” and their alternative terms in Portuguese, English, and Spanish. The search was filtered for randomized clinical trials published in the last five years. **Results:** Nineteen articles were selected describing the safety and efficacy of pembrolizumab in TNBC. The drug showed better objective response rate (ORR), overall survival (OS), and progression-free survival (PFS) compared to chemotherapy alone. Regarding safety, grade 1 and 2 adverse events were reported, which may limit its use in patients with immune-related diseases. However, these effects were considered mild and manageable with corticosteroids and supportive care. **Final considerations:** Pembrolizumab is an effective and safe therapeutic alternative for the treatment of TNBC.

Keywords: Triple negative breast neoplasms, Monoclonal antibodies, Efficacy, Drug-related side effects and adverse reactions.

RESUMEN

Objetivo: Revisar la eficacia y seguridad del fármaco pembrolizumab en el cáncer de mama triple negativo. **Métodos:** Revisión integrativa en las bases PUBMED, BVS y LILACS, con los descriptores “pembrolizumab and triple negative breast cancer” y términos alternativos en portugués, inglés y español, filtrando ensayos clínicos aleatorizados publicados en los últimos cinco años. **Resultados:** Se seleccionaron diecinueve artículos que describen la seguridad y eficacia del pembrolizumab en CMTN. El fármaco mostró mejores tasas de respuesta objetiva (ORR), supervivencia global (OS) y supervivencia libre de progresión (PFS) frente a la

¹ Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo - RS.

quimioterapia isolada. Em quanto a la seguridad, se observaron reacciones adversas de grado 1 y 2, lo que podría limitar su uso en pacientes con enfermedades autoinmunes, aunque se consideraron leves y controlables con corticosteroides y tratamiento de apoyo. **Consideraciones finales:** El pembrolizumab es una alternativa eficaz y segura para tratar el CMTN.

Palabras clave: Neoplasias mamarias triple negative, Anticuerpos monoclonales, Eficacia, Efectos secundarios y reacciones adversas relacionadas con medicamentos.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a primeira causa de morte de mulheres e a neoplasia mais comum, especialmente no Brasil, com uma estimativa de 73.610 novos casos em cada ano do triênio 2023-2025 (INCA, 2023). O CA de mama é classificado de acordo com a expressão de receptores hormonais, como progesterona, estrogênio e o fator de crescimento epidérmico humano (HER-2), fatores essenciais para determinação do tratamento. O câncer de mama triplo negativo (CMTN) é um fenótipo agressivo, que atinge mulheres antes dos 40 anos, majoritariamente afrodescendentes e hispânicas no período pré-menopausa, com mutação BRCA (breast cancer gene) positiva, correspondendo a 15-20% dos casos (MORRIS GJ, et al., 2007; YIN L, et al., 2020). O CMTN é uma neoplasia heterogênea, com diferentes características histológicas, genômicas e clínicas que tem como fator comum a não expressão de receptores hormonais e HER-2 (DERAKHSHAN F e REIS-FILHO JS, 2021).

A Comissão Nacional de Integração de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC, preconiza que o tratamento neoadjuvante é relevante nos diferentes estágios do CMTN, classificados de acordo com o sistema TNM (tumor, linfonodo e metástase), com esquemas baseados em doxorrubicina, ciclofosfamida e paclitaxel (AC-T). Também durante o período de neoadjuvância, é indicada carboplatina associada ao taxano. Caso ainda haja resquícios de neoplasia após o tratamento neoadjuvante, se indica capecitabina por oito ciclos (CONITEC, 2022). Assim, as opções de tratamento para CMTN incluem desde cirurgia como mastectomia radical e tratamentos com taxano, antraciclina e cisplatina, carboplatina, docetaxel e paclitaxel, com amplas opções de combinações.

Entretanto, por mais que haja uma diversidade de fármacos disponíveis, é de conhecimento a agressividade da doença e seu perfil difícil de tratar, e com isso, o uso de check-point inhibitors tornou-se importante na melhora de tratamento e da progressão da doença (VASCONCELOS MC de HV, et al., 2023; XU J, 2020). A ativação de linfócitos T é, dentre outras formas, regulada por proteínas conhecidas check-points, que podem limitar sua ação por meio de mecanismos de feedback, importantíssimos para um correto funcionamento da imunidade. Uma dessas vias de regulação acontece por meio da proteína de morte celular programada 1 (PD-1), um receptor de superfície celular expresso por células de defesa ativadas que, ao entrar em contato com seus dois ligantes (PD-L1 e PD-L2) expressos por células tumorais, leva à inibição da atividade do linfócito, impossibilitando ações do sistema imunológico (TOPALIAN SL, et al, 2015).

O anticorpo monoclonal humanizado, pembrolizumabe, foi o primeiro fármaco anti-PD-1 a ser aprovado para tratamento de melanoma metastático e, no ano de 2022, obteve a indicação para CMTN de alto risco em estágio inicial em associação com a quimioterapia (ANVISA, 2023). Com essa última indicação anunciada, o fármaco passa a se destacar em protocolos de CMTN como uma melhor alternativa de tratamento associada à quimioterapia, focada em mecanismos imunobiológicos. Entretanto, por ser recente, é imprescindível o entendimento da segurança e eficácia desse novo componente no tratamento do CMTN.

MÉTODOS

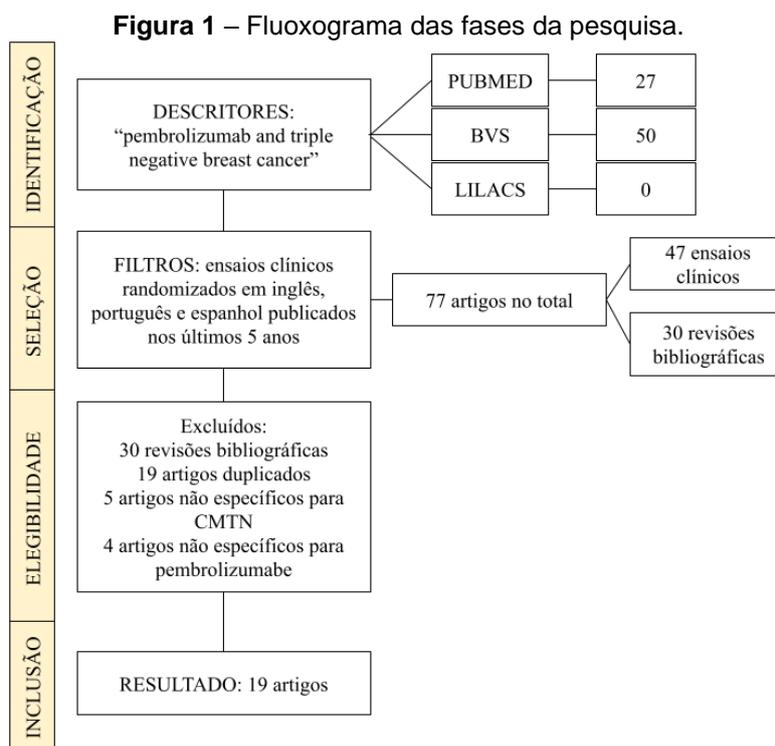
Este estudo é uma revisão integrativa da literatura e está estruturado em cinco etapas: identificação do problema, busca da literatura, avaliação dos dados, análise dos dados e apresentação dos resultados. Na identificação do problema, foi elaborada a questão da pesquisa e utilizada a estratégia PICO (População, Interesse, Contexto), sendo formulada a pergunta da revisão: “Qual a eficácia e segurança do pembrolizumabe no tratamento de CMTN?”. O P se refere a pacientes em uso de pembrolizumabe, o I a segurança e eficácia do pembrolizumabe e o Co em pacientes com CMTN.

Na busca da literatura os termos utilizados foram extraídos dos Descritores em Saúde (DeSC – Descritores em Ciências da Saúde), considerando neoplasias de mama triplo negativo, anticorpos monoclonais, eficácia, efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos e seus sinônimos. A busca das produções foi realizada nas seguintes bases: PUBMED, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). O período de estudo ocorreu nos meses de junho, julho e agosto de 2023, e foram utilizados operadores booleanos AND e OR.

Na avaliação dos dados foram considerados critérios de inclusão dos artigos: ensaios clínicos randomizados que responderam à questão da pesquisa, publicados em língua portuguesa, espanhola e inglesa nos últimos cinco anos. Artigos duplicados foram contabilizados apenas uma vez. Para o acesso aos artigos indisponíveis na íntegra, utilizou-se buscas no Google e apoio de ferramentas disponíveis na BVS. O processo de seleção dos artigos foi realizado por dois revisores, de forma independente, e caso de divergências, um terceiro revisor também realizou a análise. Na análise dos dados, realizada após a seleção dos artigos, os autores analisaram e compilaram os dados em uma planilha do Microsoft Office Excel®. Os resultados estão apresentados em tabelas com informações sobre referências, ano de realização do estudo, dados sobre segurança e eficácia do pembrolizumabe e dados referentes a amostra.

RESULTADOS

Seguindo a proposta de realizar uma revisão integrativa sobre a segurança e eficácia do uso de pembrolizumabe no câncer de mama triplo negativo, os descritores “pembrolizumab and triple negative breast cancer” foram lançados nas bases de dados BVS, LILACS e PUBMED. Dos 77 artigos compilados, trinta eram revisões bibliográficas sobre ensaios clínicos, dezenove eram artigos duplicados em duas bases, quatro artigos não eram específicos para câncer de mama triplo negativo e cinco não eram específicos para pembrolizumabe. A base de dados LILACS não apresentou documento que contemplasse os termos da pesquisa. As fases da pesquisa estão dispostas no fluxograma da (Figura 1). Após findada a fase de seleção, dezenove estudos permaneceram na análise. Dos artigos analisados, dezenove trouxeram informações sobre a eficácia e dezoito sobre a segurança do pembrolizumabe. Todos os estudos e seus resultados estão na (Tabela 1).



Fonte: Chiba APP, et al., 2025.

Quadro 1 – Artigos sobre a eficácia e segurança, selecionados na revisão integrativa.

Primeiro autor	Ano	Resultado	Estudo	Fase	Tratamento	N total	N controle	N placebo
Adams	2019a	SEGURANÇA: 103 (60,6%) apresentaram pelo menos uma RA relacionada ao tratamento. As mais comuns foram fadiga (20,6%) e náusea (11,2%). As reações imunomediadas mais frequentes foram hipotireoidismo (11,8%) e hipertireoidismo (5,6%). EFICÁCIA: ORR total das populações foi de 5,3% (95% CI, 2,7-939). Na população PD-L1 positiva houveram 2 CR, 4 PR e um ORR de 5,7% (95% CI, 2,4-12,2). A população PD-L1 negativa não houve CR, 3 PR e ORR igual a 4,7% (95% CI, 3,1-13,4). 87% dos pacientes PD-L1 positivo atingiram o tempo de PFS de 12 meses e 7,3% dos PD-L1 negativos.	KEYNOTE-086	FASE II	Pembro monoterapia	170	-	-
Adams	2019b	SEGURANÇA: 63,1% de todos os pacientes apresentaram pelo menos uma RA de qualquer grau. As RAs mais comuns relatadas foram fadiga (26,2%), náusea (13,1%) e diarreia (11,9%). As RAs imunomediadas mais comuns foram hipotireoidismo (9,5%) e hipertireoidismo (4,8%). EFICÁCIA: no total, houveram 4 CR, 14 PR, 13 SD e 49 PD, totalizando ORR de 21,4% (95% CI 13,9-31,4). A duração média da resposta foi de 10,4 meses. O tempo médio de OS foi de 18 meses (95% CI 12,9-23,0).	KEYNOTE-086	FASE II	Pembro monoterapia	84	-	-
Anders	2021	SEGURANÇA: RAs mais comuns foram fadiga (45%), náusea (30%), anemia (33%) e linfopenia (20%). EFICÁCIA: o tempo médio de PFS foi de 1,8 meses (95% CI 1,4-2,3). O valor de ORR foi de 21%, com 1 CR, 7 PR e 3 SD.	NCT02768701	FASE II	Ciclofosfamida + Pembro	40	-	-
Chun	2021	SEGURANÇA: não haviam dados de segurança. EFICÁCIA: pacientes que receberam capecitabina associado ao pembrolizumabe tiveram ORR de 43%, com 1 CR, 5 PR, 2 SD e 7 PD. Pacientes que receberam paclitaxel associado ao pembrolizumabe tiveram ORR de 29%, com 2 CR, 2 PR, 1 SD e 8 PD.	NCT02734290	FASE IB	Pembro + Paclitaxel/Capecitabina	29	-	-
Cortes	2020	SEGURANÇA: RAs mais comuns foram anemia (49%), neutropenia (41%) e náusea (39%). RAs imunomediadas aconteceram com maior frequência no grupo controle (26% controle e 6% placebo), sendo hipotireoidismo (15%) e hipertireoidismo (5%) as mais relatadas. EFICÁCIA: PFS de pacientes com CPS ≥ 10 foi de 9,7 meses para o grupo controle (95% CI 0,49-0,86) em comparação com a média de 7,6 meses dos pacientes CPS ≥ 1 (95% CI 0,61-0,90). Pacientes com CPS menor que 1 tiveram um tempo médio de PFS de 6,3 meses (95% CI 0,77-1,53).	KEYNOTE-355	FASE III	Pembro + quimio vs Placebo + quimio	874	566	281
Cortes	2022	SEGURANÇA: as RAs mais frequentes no grupo controle foram anemia (49,1%), neutropenia (41,1) e náusea (39,3%). As RAs imunomediadas mais relatadas foram hipotireoidismo (15,8%), hipertireoidismo (4,3%) e pneumonite (2,5%). EFICÁCIA: o tempo médio de OS do subgrupo de CPS ≥ 10 , foi de 23 meses no grupo controle (95% CI, 19,0-26,3) e 16,1 meses no grupo placebo (95% CI, 12,6-18,8). O subgrupo CPS ≥ 1 teve OS médio de 17,6 meses no controle (95% CI, 15,5-19,5) e 16 meses no placebo (95% CI, 12,8-17,4). O tempo médio de PFS no grupo de CPS ≥ 10 foi de 9,7 meses no grupo controle e 5,6 meses no placebo (HR progressão ou morte,	KEYNOTE-355	FASE III	Pembro + quimio vs Placebo + quimio	874	566	281

		0,66; 95% CI, 0,50-0,88). 52,7% dos pacientes controle do subgrupo CPS \geq 10 tiveram respostas objetivas confirmadas e 40,8% do placebo.						
Egelston	2023	SEGURANÇA: as RAs registradas em maior frequência foram leucopenia (40%), linfopenia (40%), anemia (30%), fadiga (30%) e tosse (20%). 1 paciente desenvolveu hipotireoidismo (10%). EFICÁCIA: o tempo médio de PFS foi de 5,2 meses (95% CI 4,7, NA) e de OS foi 15,6 meses (95% CI 13,3, NA). Dos 10 pacientes do estudo, um não foi incluído na avaliação de resposta. Da população final de 09 que tiveram resposta avaliada, houve 1 CR, 3 PR, 2 SD e 1 PD.	NCT02648477	FASE I	Pembro + doxorrubicina	10	-	-
Fasching	2023	SEGURANÇA: todos os pacientes apresentaram pelo menos uma RA no desenvolver do estudo. As mais relatadas foram fadiga (58,5%), neuropatia sensorial periférica (54,7%), neutropenia (52,8%) e náusea (43,4%). RAs imunomediadas relatadas foram hipotireoidismo (11,3%), hipoertireoidismo (11,3%) e insuficiência adrenal (5,7%). EFICÁCIA: 33 pacientes atingiram pCR (95% CI 51,2-78,8; P=0,02). Dividindo em subgrupos, 65,2% (95% CI 42,7-83,6) dos que receberam uma dose de pembrolizumabe atingiram pCR em comparação com 81,3% (95% CI 54,0-96,0) do subgrupo que não recebeu a dose.	Neolmmunoboost (AGO-B-041/NCT03289819)	FASE II	Pembro + nab-paclitaxel + epirubicina/ciclofosfamida	50	-	-
Hattori	2023	SEGURANÇA: RAs mais comuns foram anemia (66%), náusea (52%), alopecia (41%), constipação (39%). RAs imunomediadas mais relatadas foram hipotireoidismo (11%), insuficiência adrenal (8%) e hipertireoidismo (5%). EFICÁCIA: na população de CPS \geq 10, o tempo médio de OS foi 25,9 meses no controle (95% CI, 17,1-NA) e 18,2 meses no placebo (95% CI, 3,0-26,5). No subgrupo de CPS \geq 1, o tempo médio de OS foi 21,9 meses para controle (95% CI, 17,2-27,5) e 17,1 meses para grupo placebo (95% CI, 9,5-19,2). O tempo médio de PFS para a população CPS \geq 10 do grupo controle foi de 11,7 meses (95% CI, 3,7-27,8) e 5,6 meses para placebo (95% CI, 2,0-9,7). Na população CPS \geq 1, PFS médio foi de 7,6 meses para controle (95% CI, 5,4-11,7) e 5,6 para placebo (95% CI, 4,7-7,7). O valor de ORR da população controle com CPS \geq 10 foi 42% (95% CI, 20,0-67,0), com duração média de resposta de 19,3 meses, e da população que recebeu placebo foi de 33% (95% CI, 7,0-70), atingindo duração média de resposta de 7,3 meses. ORR na população de CPS \geq 1 foi de 43% no grupo controle e 50% no grupo placebo (95% CI, 28-59; 95% CI, 28-72).	KEYNOTE-355	FASE III	Pembro + quimio (nab-paclitaxel, paclitaxel, gencitabina ou carboplatina)	87	61	26
Ho	2020	SEGURANÇA: as RAs mais frequentes atribuídas ao pembrolizumabe foram náusea (12%), aumento da alanina aminotransferase, alopecia, colite, diarreia, pele seca, febre, hipotireoidismo e reação infusional (1 relato cada). EFICÁCIA: ORR foi de 17,6% (95% CI, 4,7-44,2) com 3 CR, 1 SD e 7 PD. Tempo médio de PFS foi 2,6 meses (95% CI, 8-22) e OS 8,25 meses (95% CI, 10-NA).	NCT02730130	FASE II	Pembro + radioterapia	17	-	-
Huang	2022	SEGURANÇA: os dados de TOX (tempo com RAs entre a randomização até a progressão da doença) foi 8,6 meses no controle e 5,6 meses no placebo (95% CI, 0,5-6,1) aos 44 meses e 8,6 meses e 5,6 meses aos 52 meses de acompanhamento (95% CI, 0,5-6,1). EFICÁCIA: pacientes que receberam pembrolizumabe tiveram tempo de TWiST (tempo da randomização até progressão da doença sem RAs graves) 2,4 meses maior que placebo (7,9 meses e 5,5 meses, respectivamente). Tempo total de OS	KEYNOTE-355	FASE III	Pembro + quimio vs quimio	323	220	103

		após 44 meses de acompanhamento foi 4,5 meses maior para o grupo controle em comparação com o placebo (95% CI, 1,1-7,8). Após 52 meses de acompanhamento do ensaio, os OS médio foi 5,3 meses maior no grupo controle (95% CI, 1,1-9,2). A análise estatística do Q-TWiST comprovou que, a adição de pembrolizumabe ao tratamento quimioterápico gerou um ganho relativo de 18% na análise aos 44 meses e 20% na análise dos 52 meses (P=0,003; P=0,004).						
Schimid	2020a	SEGURANÇA: 99% dos pacientes controle relataram 1 RA no decorrer do ensaio. As mais comuns foram náusea (62,7%), alopecia (60,3%), anemia (55,1) e neutropenia (46,7%). RAs mais graves como neutropenia febril (14,6%) também foram registradas. RAs imunomediadas mais frequentes foram hipotireoidismo (13%), hipertireoidismo (4,6%) e insuficiência adrenal (2,3%). EFICÁCIA: 64,8% dos pacientes do grupo controle e 51,2% do placebo atingiram resposta completa (95% CI, 5,4-21,8; P<0,001). O grupo controle PD-L1 positivo obteve 68,9% que atingiram resposta completa em comparação com 45,3% do controle PD-L1 negativo.	KEYNOTE-522	FASE III	Pembro + quimio vs Placebo + quimio	1174	784	390
Schimid	2020b	SEGURANÇA: a toxicidade limitou a dose em 22 pacientes ao longo do estudo, sendo neutropenia febril o evento mais frequente mais limitante (16,6%). RAs mais frequentes foram neutropenia (88%), náusea (67%) e anemia (57%). RAs de maior gravidade foram registradas em 40% dos pacientes, principalmente neutropenia febril (18%), pirexia (5%), colite (3%) e neutropenia (3%). RAs imunomediadas mais frequentes foram hipotireoidismo (8%), colite (5%) e hipertireoidismo ou tireoidite (8%). EFICÁCIA: os dados de pCR foram divididos em resposta com doença residual invasiva ou não-invasiva na mama ou em linfonodos e sem doença residual de nenhum tipo em mama e linfonodos. 60% dos pacientes obtiveram resposta com alguma doença residual, 100% atingiram tempo de sobrevida livre qualquer evento de 12 meses. Os maiores dados de pCR foram associados à expressão de PD-L1 (P=0,0127; P=0,0286).	KEYNOTE-173	FASE IB	Pembro + quimio	60	-	-
Schimid	2022	SEGURANÇA: RAs de maior incidência foram náusea (63,2%), alopecia (471%), anemia (54,8%, sendo 18% de grau 3 ou mais), neutropenia (46,9%, sendo 34,5% de grau 3 ou mais) e fadiga (42,1%). RAs imunomediadas mais registradas foram hipotireoidismo (15,1%), reações de pele severas (5,7%), hipotireoidismo (5,2%) e insuficiência adrenal (2,6%). EFICÁCIA: a adição de pembrolizumabe à quimioterapia melhorou o tempo médio da sobrevida livre de eventos (P=0,01034), benefício que se mostrou persistente independentemente da expressão de PD-L1. OS estimada em 36 meses foi atingida por 89,7% dos pacientes controle (95% CI, 87,3-91,7) e 86,9% do grupo placebo (95% CI, 83,0-89,9). O evento mais frequente registrado no grupo controle foi recorrência distante da doença (7,7%, n=60).	KEYNOTE-522	FASE III	Pembro + quimio vs Placebo + quimio	1174	784	390
Shah	2022	SEGURANÇA: RAs imunomediadas aconteceram em maior frequência no grupo controle em comparação com placebo (44% e 22%, respectivamente), considerando as mais comuns como reações infusionais (18%), hipotireoidismo (15%), reações de pele severas (6%), hipertireoidismo (5%) e insuficiência adrenal (3%). RAs fatais ocorreram em 7 pacientes na forma de crise adrenal, encefalite autoimune, hepatite, pneumonia, pneumonite,	KEYNOTE-522	FASE III	Pembro + quimio vs Placebo + quimio	1174	784	390

		embolia pulmonar e sepse. EFICÁCIA: o dado de sobrevida livre de eventos obteve hazard ratio de 0,63 (95% CI, 0,48–0,82; P=0,00031).						
Tolaney	2021	SEGURANÇA: RAs mais comuns registradas foram fadiga (66%), náusea (58%), neuropatia sensorial periférica (41%), alopecia (40%) e constipação (37%). A RA de grau 3 ou mais que acometeu 26% dos pacientes foi neutropenia. RAs de interesse relacionadas ao uso de pembrolizumabe foram hipotireoidismo (18%), pneumonite (11%), hipertireoidismo (8%) e reações infusionais (3%). EFICÁCIA: ORR de 23,4% (95% CI: 17,2–30,5), com 8 CR, 31 PR e 53 SD que perdeu por 8 semanas ou mais. Tempo médio de PFS foi de 4,1 meses (95% CI, 3,5–4,2). Tempo médio de OS foi igual a 16,1 meses (95% CI, 13,3–18,5). Os parâmetros foram mais altos para pacientes com PD-L1 positivo em comparação com os que eram negativos.	ENHANCE1	FASE 1B/II	Pembro + eribulina	167	-	-
Vinayak	2019	SEGURANÇA: 93% relataram alguma RA durante o tratamento. As mais frequentes foram náusea (55%), fadiga (44%), anemia (35%), trombocitopenia (25%) e constipação (24%). RAs imunomediadas associadas ao uso de pembrolizumabe foram insuficiência adrenal (2%), hipotireoidismo (7%), hipertireoidismo, hiperglicemia e pneumonite (1 paciente cada, 2%). EFICÁCIA: ORR incluiu somente 10 pacientes, totalizando 18% (90% CI, 12-33), com 5 CR, 5 PR, 13 SD e 24 PD. Pacientes com PD-L1 confirmado tiveram maior taxa de ORR [32% (90% CI, 18-49); 8% (90% CI, 0,4%-32%)].	TOPACIO	FASE II	Pembro + niraparibe	55	-	-
Winer	2021	SEGURANÇA: RAs mais frequentemente relatadas foram fadiga (11%), náusea (10%), prurido (6%) e diarreia (5%). Hipotireoidismo (7%), hipertireoidismo (4%), pneumonite (1%), reação de pele severa (1%) e insuficiência adrenal (1%) foram classificados como RAs imunomediadas. EFICÁCIA: no grupo de pacientes com CPS ≥ 10, o tempo médio de OS foi de 12,7 meses para controle (95% CI, 9,9-16,3) e 11,6 meses para placebo (95% CI, 8,3-13,7). Os pacientes com CPS ≥ 1 tiveram OS médio de 10,7 meses no controle (95% CI, 9,3-12,5) e 10,2 meses no placebo (95% CI, 7,9-12,6). No grupo controle, ORR foi 12% para CPS ≥ 1, 18% para CPS ≥ 10 e 26% para CPS ≥ 20, em contraste com as taxas do grupo que recebeu somente quimioterapia, que foram 9%, 9% e 12%, respectivamente.	KEYNOTE-119	FASE III	Pembro vs quimio	1098	622	312
Yuan	2020	SEGURANÇA: RAs mais relatadas foram fadiga (34%), aumento de alanino aminotransferase e aspartato aminotransferase (17%; 23%), diarreia (34%) e hiperhidrose (17%). EFICÁCIA: dois pacientes foram excluídos da avaliação de resposta. Dos 16 que tiveram a resposta avaliada, 1 atingiu CR, 1 PR, 2 SD e 12 PD. A taxa de resposta obtida foi de 13%. Tempo médio de PFS foi de 2,6 meses (95% CI, 1,9–3,1) e OS de 25,5 meses (95% CI, 10,4–NA).	NCT02971761	FASE II	Pembro + enobosarm	18	-	-

Fonte: Chiba APP, et al., 2025.

Segurança

Critérios de segurança são associados à ocorrência de efeitos adversos relacionados ao uso de medicamentos. Dos dezenove artigos avaliados, as reações adversas (RAs) mais comuns, independentemente do grau, foram fadiga e náusea (ADAMS S, et al., 2019a; ADAMS S, et al., 2019b; ANDERS CK, et al., 2022; CORTES J, et al., 2020; CORTES J, et al., 2022; EGELSTON CA, et al., 2023; FASCHING PA, et al., 2023; HATTORI M, et al., 2023; HO AY, et al., 2020; SCHMID P, et al., 2020a.; SCHMID P, et al., 2020b.; SCHMID P, et al., 2022.; TOLANEY SM, et al., 2021; VINAYAK S, et al., 2019; WINER E, et al., 2021; YUAN Y, et al., 2021). Distúrbios hematológicos como anemia e linfopenia também foram descritos (ANDERS CK, et al., 2022; CORTES J, et al., 2020; CORTES J, et al., 2022; EGELSTON CA, et al., 2023; FASCHING PA, et al., 2023; HATTORI M, et al., 2023).

Além das RAs relacionadas ao tratamento, reações consideradas como imunomediadas também são esperadas quando se faz uso de um anticorpo monoclonal humanizado como o pembrolizumabe. As reações mais comuns classificadas como imunomediadas foram hipotireoidismo, hipertireoidismo (ADAMS S, et al., 2019a; ADAMS S, et al., 2019b; CORTES J, et al., 2020; CORTES J, et al., 2022; HATTORI M, et al., 2023; SCHMID P, et al., 2020a.; TOLANEY SM, et al., 2021; VINAYAK S, et al., 2019; WINER E, et al., 2021; SHAH M, et al., 2022) e insuficiência adrenal (FASCHING PA, et al., 2023; HATTORI M, et al., 2023; SCHMID P, et al., 2020a.; SCHMID P, et al., 2022.; VINAYAK S, et al., 2019; WINER E, et al., 2021; SHAH M, et al., 2022).

Eficácia

Em relação à eficácia, muitas são as variáveis que avaliam critérios relacionados à resposta tumoral frente a um fármaco em estudo. A maioria dos estudos recorrem ao Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1 (RECIST 1.1) (EISENHAUER EA, et al., 2009), um importante guideline que orienta a avaliação da resposta em tumores sólidos. A Resposta Objetiva do Tumor (ORR) é avaliada pelo desaparecimento de todas as lesões, calculada por meio de Resposta Completa (CR), Resposta Parcial (PR), caracterizada pela diminuição de 30% do diâmetro de lesões, Doença Progressiva (PD), quando há um aumento de 20% nas lesões, e Doença Estável (SD), quando não há aumento ou diminuição significativas. As durações de resposta geral ou de SD também são analisadas, pois são aspectos importantes da avaliação do tratamento e de sua eficácia.

A resposta pode ser avaliada pelo parâmetro de pathological complete response (pCR), caracterizado pela não existência de doença residual após o término de tratamento. O tempo de sobrevida livre de progressão (PFS) é outro aspecto importante em estudos de fase II e III, sendo, na maioria dos casos, o resultado primário de interesse. A Sobrevida Global (OS), parâmetro que avalia do tempo de randomização até algum desfecho letal, também é levada em conta na avaliação da eficácia (EISENHAUER EA, et al., 2009). Nesta revisão integrativa, um estudo de fase I buscou analisar a associação de pembrolizumabe e doxorrubicina em pacientes com câncer de mama triplo negativo em fase avançada, metastática, independentemente da expressão de PD-L1, que ainda não haviam sido tratados com antraciclinas em nenhuma fase.

O esquema de tratamento proposto foi pembrolizumabe 200 mg IV com doxorrubicina 50-60mg/m² no dia 01 do ciclo de 15 dias. Depois de finalizados seis ciclos, os pacientes continuaram somente com o anticorpo monoclonal. Além da resposta objetiva, a imunogenicidade do tratamento também foi avaliada, constatando que o protocolo realizado levou a uma expansão e ativação de células T, o que é promissor, visto que o mecanismo do PD-1 depende da presença de linfócitos ativados no sítio tumoral (EGELSTON CA, et al., 2023). Pacientes com CMTN metastático de dois estados dos Estados Unidos da América participaram de um estudo de fase Ib que analisou a segurança da associação de pembrolizumabe e paclitaxel ou capecitabina como tratamento de primeira ou segunda linha.

Adicionalmente à eficácia, mudanças na expansão de cada grupo de linfócito T foram avaliadas. Foram usadas amostras de sangue periférico e tecido para o ensaio em equipamento de citometria de fluxo para contar cada grupo de células T e seus respectivos receptores. O resultado dos pacientes com CMTN metastático foi comparado com pacientes em estágio precoce de câncer de mama. A amostra do grupo CMTN teve uma menor contagem de linfócitos em comparação com a do câncer de mama (câncer de mama: 2.2x10⁹

cels/L; CMTN: 1.2×10^9 cels/L, $p < 0.001$), foi observada também uma diminuição da linhagem de células T CD3⁺ nos pacientes que receberam paclitaxel e capecitabina (capecitabina: -0.42 , paclitaxel: -0.56 , $p = 0.80$, t-test), não apresentando diferença significativa de população e clonagem. Não foram obtidas amostras de todos os pacientes antes e depois do tratamento com a associação do imunobiológico com a quimioterapia, o que dificulta comparação e deixa questionamentos sem resposta. A principal falha é diferenciar a causa dessa linfopenia no CMTN, se foi causada pelo tratamento mais recente ou se é uma consequência de terapias prévias, pois os pacientes integrantes do estudo já haviam passado por quimioterapia anteriormente (CHUN B, et al., 2022).

Um estudo envolvendo duas fases, Ib e II, estudou resposta da associação de eribulina e pembrolizumabe em 167 pacientes (fase Ib com $n = 7$; fase II com $n = 160$), dividindo-os em dois grupos, um já tratado alguma vez para CMTN metastático e outro não. Pacientes que ainda não haviam recebido tratamento para a doença metastática apresentaram um maior ORR do que aqueles que já foram tratados com alguma linha de terapia [25.8% (95% CI: 15.8–38.0) e 21.8% (95% CI: 14.2–31.1), respectivamente]. A expressão ou não de PD-L1 pelo tumor gerou impacto nas respostas, demonstrando-se maior nos pacientes que possuíam o receptor positivo [(ORR: 28.4% (95% CI: 18.5–40.1) e 17.3% (95% CI: 9.6–27.8); PFS: 4.2 meses (95% CI: 3.5–6.1) e 3.9 meses (95% CI: 2.3–4.4); OS: 16.3 meses (95% CI: 12.7–24.2) e 15.2 meses (95% CI: 13.3–18.0)] (TOLANEY SM, et al., 2021).

O ensaio clínico KEYNOTE-086 foi um estudo multicêntrico, internacional, com várias coortes, de fase II, que avaliou pembrolizumabe como monoterapia no tratamento de CMTN metastático. A população do estudo era dividida em dois grupos, o “A”, que já havia recebido tratamento para doença metastática e o “B”, que não havia recebido tratamento. A partir dos resultados dessas duas coortes, Adams e colaboradores publicaram dois artigos avaliando o resultado de cada grupo. No total da população participante do estudo, sem considerar a expressão de PD-L1, a coorte B apresentou um ORR consideravelmente maior (21,4% vs 5,3%), indicando a importância do pembrolizumabe como primeira linha de tratamento.

O ensaio internacional, randomizado, controlado por placebo nomeado de KEYNOTE-355, avaliou a associação de pembrolizumabe à três diferentes linhas de quimioterapia para tratamento de CMTN metastático. Um dos critérios para randomização foi combined positive score (CPS), parâmetro que mede a expressão de PD-L1 pelo tumor, classificado em valores menor que um, maior ou igual a um (≥ 1) e maior ou igual a 10 (≥ 10). Com os resultados do ensaio, artigos foram publicados avaliando a eficácia da associação. Um padrão presente em dois desses artigos publicados (CORTES J, et al., 2020; CORTES J, et al., 2022) foi o aumento de resultado dos parâmetros avaliados, como PFS e OS, associado à maior expressão de CPS.

O grupo controle que tinha maior valor de CPS apresentava melhores resultados em comparação com os outros grupos. Indo ao encontro disso, Hattori e colaboradores avaliaram os resultados do ensaio somente da população japonesa que participou do estudo, e os dados diferiram do padrão previamente observado. As taxas de ORR não demonstraram acréscimo nos grupos de maior CPS e nem os que usaram pembrolizumabe (HATTORI M, et al., 2023). Sob uma outra ótica, Huang e colaboradores avaliaram os resultados do KEYNOTE-355 por meio do método Q-TWiST (Quality-adjusted Time Without Symptoms of disease progression or Toxicity of treatment) para avaliar sobrevida, separando-a em três categorias: toxicidade (TOX), tempo sem sintomas ou toxicidades, desde a randomização até progressão (TWiST) ou relapso (REL), definido pelo tempo da progressão da doença até óbito.

No último acompanhamento de dados, o ganho relativo da adição de pembrolizumabe ao tratamento calculado pelo Q-TWiST foi de 20% ($P = 0,004$) (HUANG M, et al., 2022). No ensaio clínico de fase III, KEYNOTE-119, também envolvendo pacientes com CMTN metastático recebendo pembrolizumabe associado a quimioterapia, o padrão se repetiu. Pacientes com maior expressão de CPS alcançaram maiores taxas de OS e ORR (WINER E, et al., 2021). O ensaio de fase III KEYNOTE-522 avaliou a associação de pembrolizumabe e quimioterapia como tratamento neoadjuvante, em comparação com placebo, em pacientes com CMTN em estágio inicial ($n = 1174$ pacientes; $n = 784$ controle; $n = 390$ placebo). Três artigos foram publicados avaliando os resultados do estudo (SCHMID P, et al., 2020a.; SCHMID P, et al., 2022; SHAH M, et al., 2022).

O padrão observado foi de maiores taxas de resposta completa e sobrevida global no grupo de recebeu pembrolizumabe em comparação com o placebo, sendo ainda mais robustas em pacientes com a expressão de PD-L1 confirmada. Outro aspecto que se destacou foi o tempo médio de sobrevida livre de eventos, que demonstrou melhora significativa com a adição do anticorpo monoclonal. O benefício da adição foi consistente entre os subgrupos separados de acordo com a expressão de PD-L1.

DISCUSSÃO

O anticorpo monoclonal que bloqueia a ação de PD-1, pembrolizumabe, recebeu destaque com sua inclusão em protocolos de tratamento para câncer de mama triplo negativo no Brasil no ano passado. Comercializado no país sob o nome de Keytruda® pela Merck Sharp & Dohme Farmacêutica LTDA, o fármaco obteve a indicação para tratamento neoadjuvante em pacientes com câncer de mama triplo negativo, de alto risco, em estágio inicial em combinação com quimioterápicos. Após cirurgia, seu uso é continuado em monoterapia como terapia adjuvante (ANVISA, 2023).

A aprovação da indicação foi baseada nos resultados do ensaio KEYNOTE-522 que demonstrou que a adição de pembrolizumabe ao protocolo de quimioterapia de CMTN em estágios recentes trouxe aumento significativo na sobrevida livre de eventos, com taxas acima de 50% de resposta completa e sobrevida global de 36 meses alcançada por mais de 80% dos pacientes (SCHMID P, et al., 2020a.; SCHMID P, et al., 2022; SHAH M, et al., 2022). Outro estudo envolvendo 16180 participantes com CMTN constatou que somente quimioterapia não foi associada ao aumento da sobrevida global (HR 0,99; P = 0,92), trazendo poucos benefícios para as pacientes jovens com o perfil mais agressivo da doença (OLADERU OT, et al., 2020), demonstrando a importância da associação com o anti-PD1.

Independentemente do protocolo quimioterápico escolhido para ser usado em associação com o pembrolizumabe, tratamentos iniciais com o anticorpo monoclonal geram maiores dados de sobrevida. Em estadiamentos avançados, metastáticos, sua ação ainda é presente, mas não tão eficaz quanto em estágios mais recentes. O ensaio KEYNOTE-522, realizado com enfoque em pacientes com doença classificada como recente, obteve resultados mais robustos do que ensaios envolvendo pacientes com CMTN metastático (ADAMS S, et al., 2019a; ADAMS S, et al., 2019b; ANDERS CK, et al., 2022; HATTORI M, et al., 2023; SCHMID P, et al., 2020a.; SCHMID P, et al., 2022.; TOLANEY SM, et al., 2021; VINAYAK S, et al., 2019; WINER E, et al., 2021; SHAH M, et al., 2022; CHUN B, et al., 2022).

Em relação à eficácia, os melhores resultados demonstraram estarem relacionados à maior expressão de receptores PD-1/PD-L1, com valores de CPS maiores que um. O ensaio KEYNOTE-355 dividiu a população com CMTN metastático e avançado de acordo com dados de CPS. No geral, a população com os maiores níveis de CPS tiveram maior tempo médio de sobrevida livre de progressão (9,7 meses versus 7,6 meses) (CORTES J, et al., 2020) e sobrevida global (23 meses versus 16,1 meses) (CORTES J, et al., 2022). Contudo, é relevante destacar que o padrão geral pode não se aplicar em toda população. Hattori e colaboradores avaliaram os resultados do ensaio somente na população japonesa e constataram que, por mais que as taxas melhorassem de acordo com o aumento da expressão de CPS, em alguns casos, a resposta do grupo placebo foi maior do que a resposta do controle.

Um exemplo disso são os dados de ORR da população de CPS ≥ 1 , onde as taxas de resposta ao tratamento do grupo placebo foram maiores que o controle (50% versus 43%) (HATTORI M, et al., 2023). Outro aspecto que parece favorecer a atuação do fármaco é o histórico de tratamentos prévios do paciente. Adams et al. demonstrou com seus dois artigos analisando as coortes A e B do ensaio KEYNOTE-086 que, os pacientes com CMTN metastático ainda não tratado tiveram maior taxa de resposta (ORR) que pacientes que já haviam passado por algum tratamento (21,4% versus 5,3%) (ADAMS S, et al., 2019a; ADAMS S, et al., 2019b).

Isso provavelmente decorre do fato de que quimioterápicos, no geral, ocasionam um decréscimo em glóbulos brancos, essencialmente linfócitos, o que prejudica a ação do pembrolizumabe, que age especificamente nessas células. O único estudo sobre a associação de pembrolizumabe com radioterapia trouxe dados importantes de tempo de sobrevida livre de progressão, sobrevida global e ORR (2,6 meses;

8,25 meses; 17,6%) (HO AY, et al., 2020). Este estudo, de fase II, selecionou 17 pacientes com CMTN metastático. Em casos envolvendo radioterapia, é necessário considerar a performance do paciente e avaliar o benefício do uso do pembrolizumabe, visto que, em comparação com protocolos quimioterápicos, é menor. São necessários estudos com populações maiores para avaliar a segurança definitiva da associação.

A respeito da segurança, o perfil de RAs atribuídas ao uso do pembrolizumabe se mostrou consistente entre os estudos. As reações mais frequentes foram classificadas como grau 1 e 2, facilmente manejadas com medicamentos de suporte. Entretanto, é preciso ter cuidado com o uso de corticosteroides sistêmicos ou imunossupressores imediatamente antes da instalação do fármaco pois esses medicamentos interferem na sua eficácia e atividade farmacodinâmica de acordo com o fabricante (MERCK SHARP & DOHME FARMACÊUTICA LTDA, 2023). RAs imunomediadas, também descritas em bula (MERCK SHARP & DOHME FARMACÊUTICA LTDA, 2023) são classificadas como comuns no uso de pembrolizumabe, principalmente pneumonite, hipotireoidismo, hipertireoidismo e insuficiência adrenal. Dos 19 artigos selecionados, 16 apresentaram esse mesmo padrão de reação relacionada ao sistema imune.

Esse tipo de evento é complicado, visto que ainda não existem protocolos consolidados para manejo de reações imunomediadas. O mais recomendado é, antes do tratamento, avaliar o paciente, principalmente sua função endócrina, para constatar que a infusão com pembrolizumabe não trará riscos. E, com o início do tratamento, faz-se necessário realizar monitorização contínua para registro de reações desde o princípio, evitando assim a piora do quadro clínico. Quando necessário, é recomendada imunossupressão com corticosteroides e, em casos graves ou sem sucesso com medicamento de suporte, a suspensão do uso (WEBER JS, et al., 2016).

Sobre os artigos selecionados e avaliados na pesquisa, é importante ressaltar que todos os que envolvem resultados do ensaio KEYNOTE foram patrocinados pela indústria farmacêutica, visto que esses ensaios objetivavam a aprovação do medicamento para a indicação contra câncer de mama triplo negativo. Por mais que a população de todos os ensaios totalize 3.452 participantes, é importante a realização de mais ensaios clínicos isentos de conflitos de interesse.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O anticorpo monoclonal anti-PD1 pembrolizumabe, que obteve indicação, recentemente, para o tratamento de câncer de mama triplo negativo, demonstra ser eficaz no tratamento da doença, trazendo melhores parâmetros quando comparado à quimioterapia de forma isolada. Em relação à segurança, reações adversas de grau 1 e 2 se mostraram presentes, mas foram consideradas leves e manejáveis. As reações adversas imunomediadas geram maior preocupação por limitar o uso do fármaco em certas populações com doenças imunes de base. Entretanto, essas reações aparecem em baixa quantidade nos estudos e demonstram ser controladas com corticosteroides e medicamentos de suporte.

REFERÊNCIAS

1. ADAMS S, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: Cohort A of the phase II KEYNOTE-086 study. *Annals of Oncology* 2019a; 30(3): 397–404.
2. ADAMS S, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously untreated, PD-L1-positive, metastatic triple-negative breast cancer: Cohort B of the phase II KEYNOTE-086 study. *Annals of Oncology* 2019b; 30(3): 405–11.
3. ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Keytruda® (pembrolizumabe): nova indicação [Internet]. [citado 2023 nov 13]; Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/keytruda-r-pembrolizumabe-nova-indicacao-4>.
4. ANDERS CK, et al. Evaluating the efficacy of a priming dose of cyclophosphamide prior to pembrolizumab to treat metastatic triple negative breast cancer. *J Immunother Cancer*, 2022; 10(2).
5. CHUN B, et al. Changes in T-cell subsets and clonal repertoire during chemoimmunotherapy with pembrolizumab and paclitaxel or capecitabine for metastatic triple-negative breast cancer. *J Immunother Cancer*, 2022; 10(1).
6. CONITEC. Diretrizes diagnósticas terapêuticas: carcinoma de mama [Internet]. Brasília: Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>. 2022.
7. CORTES J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2022; 387(3): 217–26.

8. CORTES J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *The Lancet*, 2020; 396(10265): 1817–28.
9. DERAKHSHAN F e REIS-FILHO JS. Pathogenesis of Triple-Negative Breast Cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 2021; 17: 181–204.
10. EGELSTON CA, et al. Immunogenicity and efficacy of pembrolizumab and doxorubicin in a phase I trial for patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 2023; 72(9): 3013–27.
11. EISENHAUER EA, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 2009; 45(2): 228–47.
12. FASCHING PA, et al. Pembrolizumab in combination with nab-paclitaxel for the treatment of patients with early-stage triple-negative breast cancer – A single-arm phase II trial (Neolmmunoboost, AGO-B-041). *Eur J Cancer*, 2023; 184: 1–9.
13. HATTORI M, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in Japanese patients with triple-negative breast cancer: Results from KEYNOTE-355. *Cancer Med*, 2023; 12(9): 10280–93.
14. HO AY, et al. A phase 2 clinical trial assessing the efficacy and safety of pembrolizumab and radiotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Cancer*, 2020; 126(4): 850–60.
15. HUANG M, et al. Q-TWiST analysis of pembrolizumab combined with chemotherapy as first-line treatment of metastatic triple-negative breast cancer that expresses PD-L1. *European Journal of Cancer*, 2022; 177: 45–52.
16. INCA. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Síntese de Resultados e Comentários [Internet]. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios>. 2023.
17. MERCK SHARP & DOHME FARMACÊUTICA LTDA. KEYTRUDA ® [Internet]. Available from: https://saude.msd.com.br/wp-content/uploads/sites/91/2022/12/keytruda_bula_pro.pdf. 2023.
18. MORRIS GJ, et al. Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African-American and caucasian patients: a single-institution compilation compared with the National Cancer Institute's surveillance, epidemiology, and end results database. *Cancer*, 2007; 110(4): 876–84.
19. OLADERU OT, et al. Association of Adjuvant Chemotherapy With Overall Survival Among Women With Small, Node-Negative, Triple-Negative Breast Cancer. *JAMA Netw Open*, 2020; 3(9): 2016247.
20. SCHMID P, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2022; 386(6): 556–67.
21. SCHMID P, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2020a; 382(9): 810–21.
22. SCHMID P, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy as neoadjuvant treatment of high-risk, early-stage triple-negative breast cancer: results from the phase 1b open-label, multicohort KEYNOTE-173 study. *Annals of Oncology*, 2020b; 31(5): 569–81.
23. SHAH M, et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for Neoadjuvant and Adjuvant Treatment of Patients with High-Risk Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*, 2022; 28(24): 5249–53.
24. TOLANEY SM, et al. Eribulin plus pembrolizumab in patients with metastatic triple-negative breast cancer (ENHANCE 1): A phase Ib/II study. *Clinical Cancer Research*, 2021; 27(11): 3061–8.
25. TOPALIAN SL, et al. Immune checkpoint blockade: A common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell*, 2015; 27(4): 450–61.
26. VASCONCELOS MC DE HV, et al. Evolução e desenvolvimento do tratamento farmacológico relativo ao câncer de mama triplo negativo: revisão integrativa. *Research, Society and Development*, 2023; 12(3): 6912340413.
27. VINAYAK S, et al. Open-label Clinical Trial of Niraparib Combined with Pembrolizumab for Treatment of Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *JAMA Oncol*, 2019; 5(8): 1132–40.
28. WEBER JS, et al. Management of Adverse Events Following Treatment With Anti-Programmed Death-1 Agents. *Oncologist*, 2016; 21(10): 1230–40.
29. WINER E, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-199): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2021; 22(4): 499–511.
30. XU J. Regulation of cancer immune checkpoints [Internet]. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Available from: <http://www.springer.com/series/5584>. 2020.
31. YIN L, et al. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Research*, 2020; 22(1).
32. YUAN Y, et al. A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab and Enobosarm in Patients with Androgen Receptor-Positive Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Oncologist*, 2021; 26(2): 99-217.