

## TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA TRIPLO-NEGATIVO COM PEMBROLIZUMABE: Uma revisão integrativa

### TREATMENT OF TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER WITH PEMBROLIZUMAB: An integrative review

Aline Cristina Ferreira

Afiliação: Universidade Professor Edson Antônio Velano

ORCID 0009-0005-5713-7934

E-mail: alinecferreira070@gmail.com

Eduarda Aparecida Cabral

Afiliação: Universidade Professor Edson Antônio Velano

ORCID 0009-0009-2657-9755

E-mail: cabral.ap.eduarda@gmail.com

Alessandra Cristina Pupin Silvério

Afiliação: Professora na Universidade Professor Edson Antônio Velano

ORCID 0000-0003-2093-2713

E-mail: alessandra.silverio@unifenas.br

## RESUMO

O câncer de mama triplo-negativo (CMTN) é um subtipo agressivo de neoplasia mamária, caracterizado pela ausência dos receptores hormonais de estrogênio e progesterona, além da proteína HER2, o que restringe as opções terapêuticas disponíveis e torna a quimioterapia a principal abordagem de tratamento. Este subtipo é mais prevalente em mulheres jovens e está frequentemente associado a

mutações germinativas no gene BRCA1. Nesse cenário, o pembrolizumabe, um anticorpo monoclonal que bloqueia a via PD-1, surge como uma estratégia imunoterápica promissora ao estimular a resposta imune mediada por linfócitos T contra as células tumorais. O presente estudo teve como objetivo explorar evidências científicas sobre o uso do pembrolizumabe no tratamento do CMTN, com vistas a ampliar as possibilidades terapêuticas e melhorar o prognóstico dos pacientes. Para isso, foi realizada uma revisão integrativa da literatura, fundamentada nas diretrizes do protocolo PRISMA, incluindo estudos sobre o uso do pembrolizumabe em pacientes com CMTN, independentemente do idioma e do tipo de delineamento metodológico, como ensaios clínicos, estudos observacionais e revisões. Os resultados demonstraram que o pembrolizumabe apresenta benefícios clínicos relevantes, como o aumento da sobrevida livre de progressão e boas taxas de resposta em pacientes com CMTN avançado. Dessa forma, o pembrolizumabe configura-se como uma alternativa terapêutica inovadora no tratamento do CMTN, embora ainda sejam necessários ensaios clínicos com amostras mais amplas e seguimento a longo prazo para confirmar sua eficácia e segurança na prática clínica oncológica.

**Palavras-chave:** Neoplasias da Mama Triplo-Negativas, Pembrolizumabe, Imunoterapia, Quimioterapia Antineoplásica, Revisão Integrativa.

## ABSTRACT

*Triple-negative breast cancer (TNBC) is an aggressive subtype of breast neoplasm characterized by the absence of estrogen and progesterone receptors, as well as the HER2 protein, which limits available therapeutic options and makes chemotherapy the primary treatment approach. This subtype is more prevalent in young women and is frequently associated with germline mutations in the BRCA1 gene. In this context, pembrolizumab, a monoclonal antibody that blocks the PD-1 pathway, emerges as a promising immunotherapeutic strategy by stimulating the T-cell-mediated immune response against tumor cells. This study aimed to explore scientific evidence on the use of pembrolizumab in the treatment of TNBC, seeking to*

*expand therapeutic options and improve patient prognosis. An integrative literature review was conducted based on the PRISMA protocol, including studies on the use of pembrolizumab in patients with TNBC, regardless of language or methodological design, such as clinical trials, observational studies, and reviews. The results showed that pembrolizumab provides relevant clinical benefits, such as increased progression-free survival and favorable response rates in patients with advanced TNBC. Therefore, pembrolizumab stands out as an innovative therapeutic alternative in the management of TNBC; however, further clinical trials with larger samples and long-term follow-up are needed to confirm its efficacy and safety in oncological clinical practice.*

**Keyword:** Triple-Negative Breast Neoplasms, Pembrolizumab, Immunotherapy, Antineoplastic Chemotherapy, Integrative Review.

Data de submissão: 28/04/2025

Data de aprovação: 04/07/2025.

## 1. INTRODUÇÃO

O organismo humano é constituído por uma quantidade significativa de células, as quais se reproduzem por meio de um processo denominado divisão celular. Em situações normais, esta atividade é regulada e coordenada, desempenhando um papel fundamental na constituição, expansão e reparo dos tecidos saudáveis do corpo humano. Células com material genético alterado podem dar origem ao câncer.<sup>1</sup>

O câncer tem início quando as células de um órgão ou tecido específico do corpo perdem a capacidade de regular seu crescimento, resultando em uma proliferação descontrolada. Esse padrão de crescimento diverge do processo celular normal. Ao

contrário das células saudáveis, as células cancerosas continuam a se reproduzir sem controle, originando novas células de forma anômala.<sup>1,2</sup>

As células adquirem características cancerosas em decorrência de danos no DNA, uma molécula orgânica que contém as informações genéticas que orientam o funcionamento de todas as células. A semelhança entre indivíduos e seus progenitores decorre da herança genética, onde estes últimos são a fonte do DNA. No entanto, o impacto do DNA transcende essa relação hereditária, influenciando uma variedade de processos fisiológicos e patológicos.<sup>13,17</sup>

O câncer de mama tem etiologia multifatorial, incluindo herança genética. O câncer de mama pode ser do tipo triplo-negativo (CMTN) e apresenta um prognóstico desfavorável devido à sua alta agressividade. Este tipo de câncer é mais prevalente em mulheres jovens, especialmente aquelas com mudanças nos genes BRCA1 e BRCA2.<sup>1,2,14</sup>

O CMTN possui menos opções terapêuticas em comparação a outros tipos de câncer de mama invasivo. Isso se deve à ausência de receptores de estrogênio e progesterona, bem como à suficiência da proteína HER2 nas células cancerígenas, o que impede a eficácia da hormonioterapia e das terapias alvo.<sup>1,16</sup>

O pembrolizumabe é apresentado como uma opção terapêutica para o câncer de mama triplo-negativo por ser um anticorpo monoclonal antineoplásico que bloqueia a via PD-1, um receptor imunológico presente na superfície das células tumorais. O anti-PD-1 modula a ação do sistema imunológico, permitindo que os linfócitos T ataquem as células cancerígenas.<sup>3,7,9</sup> Sendo assim, este estudo tem como objetivo realizar uma revisão de literatura integrativa sobre os efeitos terapêuticos no tratamento do câncer de mama triplo-negativo pelo medicamento anticorpo monoclonal pembrolizumabe.

## 2. METODOLOGIA

Este estudo é uma revisão integrativa da literatura que buscou reunir e analisar evidências sobre o uso do pembrolizumabe no tratamento do câncer de mama triplo-negativo, seguindo as diretrizes do protocolo PRISMA para garantir rigor metodológico. Foram incluídos estudos com pacientes diagnosticados com câncer de mama triplo-negativo, sem restrição de idioma ou tipo de estudo, desde que disponíveis na íntegra. Foram excluídos estudos que não abordassem especificamente o tema, trabalhos com modelos animais ou in vitro sem aplicação clínica, revisões de opinião, estudos duplicados e publicações inacessíveis.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases PubMed, Instituto Nacional de Câncer (INCA) e Periódicos CAPES, utilizando descritores relacionados ao tema. A seleção dos estudos envolveu triagem de títulos, resumos e textos completos, com a participação de dois revisores independentes para garantir a confiabilidade. Os dados extraídos foram analisados qualitativamente, com síntese narrativa, e, quando possível, a qualidade metodológica dos estudos foi avaliada com ferramentas específicas.

## 2.1. ESTRATÉGIA DE BUSCA

O presente estudo foi realizado entre meados de 2024 e abril de 2025. Para identificar a literatura mais recente, foram aplicadas estratégias de buscas individuais nos seguintes bancos de dados eletrônicos: PubMed, Portal de Periódicos CAPES, American Cancer Society e INCA, com ênfase em publicações do período de 2020 a 2024. No entanto, literaturas anteriores a esse intervalo, inclusive aquelas publicadas antes de 2012, também foram incluídas quando consideradas relevantes para os objetivos do estudo. As referências dos artigos selecionados foram rastreadas manualmente, a fim de localizar outros estudos com potencial para inclusão. A expressão utilizada nas buscas combinou os seguintes termos: câncer de mama triplo-negativo, câncer na mama triplo-negativo, carcinoma invasivo da mama de subtipo triplo-negativo, *triple-negative breast cancer* e *invasive breast carcinoma of triple-negative subtype*.

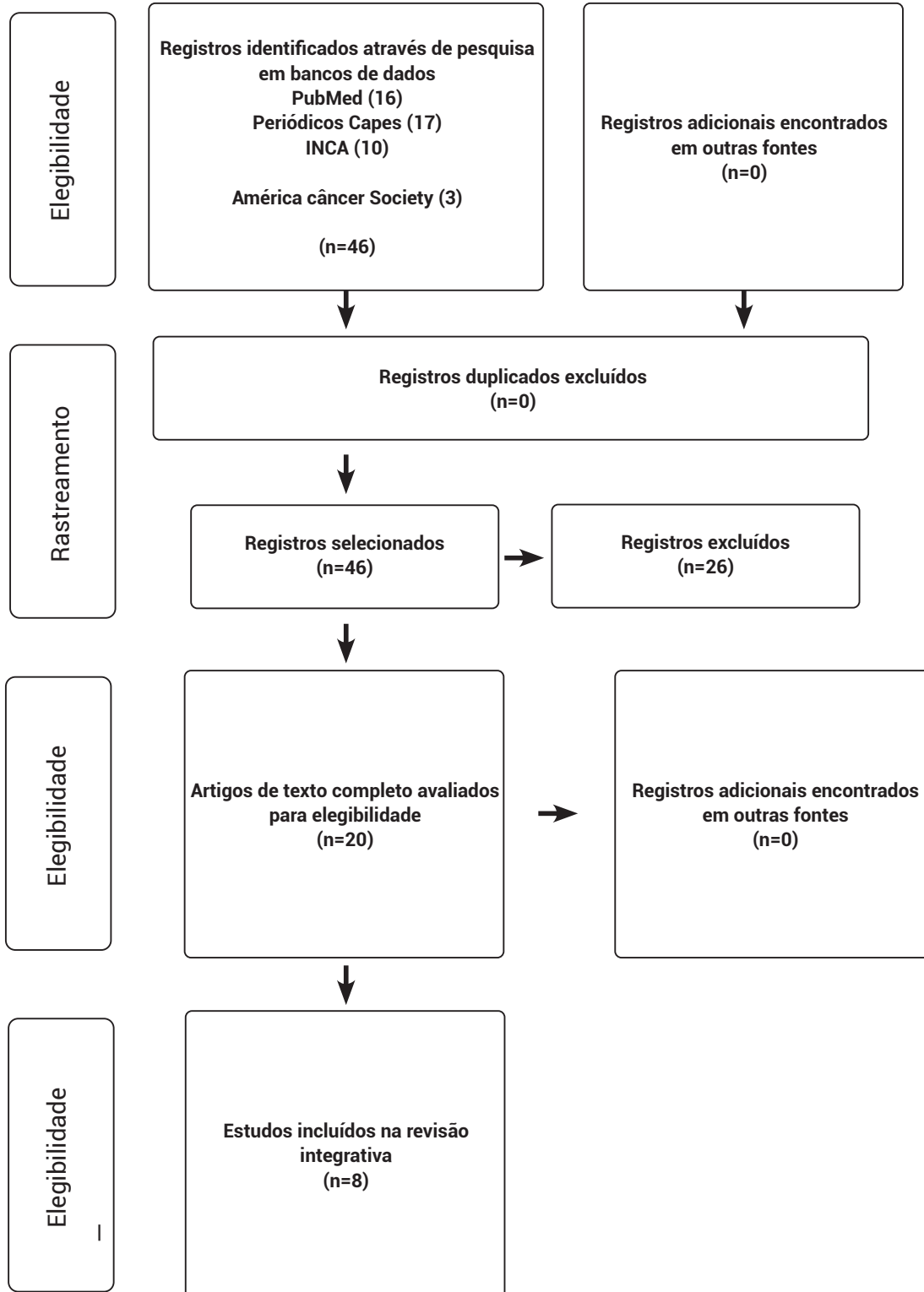
Além disso, esta revisão foi registrada na base de dados internacional PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews), sob o número de registro CRD420251041164, disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>.

## 3. RESULTADOS

Foram inicialmente selecionados 46 artigos científicos. Com base na leitura dos títulos e resumos, 38 foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão. Assim, 8 artigos foram utilizados na elaboração desta monografia, conforme demonstrado no fluxograma baseado na metodologia PRISMA (Figura 1).

### 3.1 Tabela

Figura 1: Fluxograma de seleção de dados para revisão integrativa



Quadro 1 – Caracterização dos estudos incluídos na revisão integrativa sobre câncer de mama triplo-negativo (até 2024), com foco em imunoterapia e tratamento

AUTOR(ES)	ANO	TÍTULO	OBJETIVO	PRINCIPAIS RESULTADOS (resumidos)
Banerji S.	2012	Sequence analysis of mutations and translocations across breast cancer subtypes	Analisar mutações e translocações em subtipos de câncer de mama	Identificou mutações específicas que ajudam a entender subtipos e tratamentos futuros
Barroso-Sousa R, et al.	2020	Prevalence and mutational determinants of high tumor mutation burden in breast cancer	Avaliar a prevalência e determinantes de alta carga mutacional em câncer	Alta carga mutacional está associada a melhor resposta imunoterápica
Nanda R, et al.	2016	Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: KEYNOTE-012 study	Avaliar eficácia do pembrolizumab em CMTN avançado	Pembrolizumab mostrou atividade antitumoral promissora
Adams S, et al.	2019	Pembrolizumab monotherapy for untreated, PD-L1-positive metastatic triple-negative breast cancer	Avaliar pembrolizumab isolado em CMTN PD-L1 positivo	Resposta clínica positiva em pacientes selecionados
Cortes J, et al.	2020	Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer	Avaliar pembrolizumab combinado com quimioterapia em CMTN avançado	Melhora significativa na sobrevida livre de progressão
Murciano-Goroff YR, et al.	2020	The future of cancer immunotherapy: microenvironment-targeting combinations	Revisar combinações terapêuticas visando o microambiente tumoral	Combinações terapêuticas emergentes para superar resistência
Schmid P, et al.	2020	Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer	Avaliar pembrolizumab no tratamento inicial do CMTN	Benefício significativo na sobrevida livre de eventos
Boaretto N, et al.	2023	Câncer: uma revisão integrativa por estudantes de medicina	Revisar aspectos gerais do câncer com foco educacional	Integração dos conhecimentos atuais para formação médica

Fonte: Elaborada pelos autores.

## 4. DISCUSSÃO

O câncer de mama triplo-negativo (TNBC) é uma das formas mais agressivas de câncer de mama, caracterizando-se pela ausência de receptores hormonais e do receptor HER2, o que limita as opções de tratamento disponíveis. Nos últimos anos, o anticorpo monoclonal anti-PD-1 pembrolizumabe tem se destacado como uma estratégia terapêutica promissora. Estudos realizados por Schmid et al.<sup>11</sup> analisaram o uso do pembrolizumabe em combinação com quimioterapia neoadjuvante em pacientes com TNBC, revelando que essa abordagem aumentou significativamente as taxas de resposta patológica completa e a sobrevida livre de eventos, consolidando o papel do pembrolizumabe como uma opção eficaz para o tratamento do TNBC em estágios iniciais<sup>11</sup>.

Banerji et al.<sup>1,15</sup> destacaram a importância do microambiente inibitório no desenvolvimento do TNBC e demonstraram que a via PD-1/PD-L1 é um fator chave

para o tratamento do câncer, onde a inibição dessa via inibe a progressão tumoral. O pembrolizumabe funciona bloqueando a via PD-1/PD-L1, reativando os linfócitos T e melhorando a resposta antitumoral.

Essa abordagem é reforçada por Murciano-Goroff et al.<sup>8</sup>, que demonstram o papel fundamental da imunossupressão, especialmente em tumores com alta expressão de PD-L1. Um exemplo marcante é o estudo clínico de fase III KEYNOTE-522, conduzido por Schmid et al.<sup>11</sup>, que avaliou a eficácia e segurança do uso do pembrolizumabe em combinação com quimioterapia neoadjuvante, seguido de tratamento adjuvante com o mesmo imunoterápico, em pacientes com TNBC em estágio inicial. Os resultados mostraram uma melhora significativa nas taxas de resposta patológica completa e na sobrevida livre de eventos<sup>11</sup>.

A combinação de pembrolizumabe com quimioterapia neoadjuvante aumentou significativamente a taxa de resposta patológica completa para o TNBC, atingindo 64,8% comparada a outras terapias (intervalo de confiança [IC] de 95%, 59,9 a 69,5), especialmente em pacientes PD-L1-positivos. Mais informações são fornecidas por Schmid et al.<sup>12</sup>, que demonstraram a eficácia desse tratamento durante a Sessão Plenária Virtual da European Society for Medical Oncology (ESMO), apresentando melhora na sobrevida livre de eventos (SLE) – 84,5% no grupo pembrolizumabe-quimioterapia contra 76,8% no grupo placebo-quimioterapia, com uma razão de risco de 0,63 (IC 95%: 0,48–0,82;  $p < 0,001$ ). Isso indica uma redução de 37% no risco de evento ou morte no grupo tratado com pembrolizumabe, observado independentemente da expressão de PD-L1.

Adams et al.<sup>4,5</sup> examinaram o benefício do pembrolizumabe em subgrupos definidos pela expressão de PD-L1, demonstrando a importância dos biomarcadores para a medicina personalizada, que permite identificar pacientes que se beneficiam das terapias específicas. No estudo clínico de fase II KEYNOTE-086, descrito por Adams et al.<sup>4,5</sup>, foi avaliado o uso do pembrolizumabe como monoterapia em pacientes com TNBC metastático, previamente tratados ou não, com foco na expressão de PD-L1 como possível marcador de resposta. Para participar do estudo, os pacientes precisavam apresentar uma pontuação combinada positiva (CPS) de PD-L1 igual ou superior a 1, o que permitiu identificar quais indivíduos poderiam se beneficiar do imunoterápico, que atua como inibidor de reguladores da resposta imunológica.

Os resultados mostraram que, embora a taxa de resposta objetiva tenha sido relativamente baixa (21,4%), alguns pacientes conseguiram respostas duradouras, destacando a importância dos biomarcadores na oncologia para personalizar os tratamentos e oferecer melhores perspectivas.

Barroso-Sousa et al.<sup>2</sup> afirmaram que existem diferentes toxicidades em pacientes

em uso de pembrolizumabe, embora essas toxicidades possam ser controladas com monitoramento adequado.

Outros estudos, como Nanda et al.<sup>3</sup> e Cortes et al.<sup>6</sup>, investigaram a combinação de pembrolizumabe com quimioterapia e inibidores de PARP, projetada para melhorar os resultados em tumores resistentes. O pembrolizumabe tem trazido benefícios significativos para pacientes com TNBC, especialmente em estágios iniciais ou com alta expressão de PD-L1.

Rugo et al.<sup>10</sup> também destacaram os benefícios de iniciar o tratamento com pembrolizumabe precocemente, com melhores resultados em comparação à monoterapia e terapias convencionais.

No contexto brasileiro, o Instituto Nacional do Câncer (INCA)<sup>17</sup> ressaltou a eficácia potencial do pembrolizumabe no combate ao TNBC, porém alertou para desafios econômicos devido ao alto custo do medicamento em um sistema público de saúde.

A American Cancer Society<sup>14</sup> enfatiza a importância da ampliação dos ensaios clínicos para populações diversas, considerando diferenças genéticas e ambientais que influenciam a resposta ao tratamento.

Apesar dos avanços, desafios como resistência medicamentosa e heterogeneidade tumoral continuam presentes. Farkona et al.<sup>9</sup> discutiram essas barreiras e sugeriram que a identificação de novos biomarcadores e o desenvolvimento de combinações terapêuticas são fundamentais para otimizar o tratamento do TNBC com pembrolizumabe.

## 5. CONCLUSÃO

A partir desta revisão integrativa, o pembrolizumabe mostrou ser uma opção promissora para o tratamento do câncer de mama triplo-negativo (TNBC), ao bloquear a via PD-1, esse medicamento auxilia o sistema imunológico a reconhecer e a combater as células cancerígenas de maneira eficaz. Os estudos analisados indicaram benefícios como o aumento da taxa de sobrevida livre de progressão e uma resposta clínica positiva em pacientes com câncer de mama triplo negativo avançado. Portanto, concluiu-se que o pembrolizumabe representa um avanço significativo no tratamento do câncer de mama triplo negativo, contribuindo para a aplicação das opções terapêuticas disponíveis. Contudo, recomenda-se a realização de mais estudos clínicos com amostras amplas para consolidar as evidências sobre sua eficácia e segurança a longo prazo, permitindo um uso mais preciso e eficaz na prática clínica.

## REFERÊNCIAS

1. Banerji S. Sequence analysis of mutations and translocations across breast cancer subtypes. *Nature*. 2012;486(7403):405–9. doi:10.1038/nature11154.
2. Barroso-Sousa R, Keenan TE, Pernas S, Tolaney SM, Awad MM, Li T, et al. Prevalence and mutational determinants of high tumor mutation burden in breast cancer. *Ann Oncol*. 2020;31(3):387–94. doi:10.1016/j.annonc.2019.11.003.
3. Nanda R, Chow LQ, Dees EC, Berger R, Gupta S, Geva R, et al. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: phase Ib KEYNOTE-012 study. *J Clin Oncol*. 2016;34(21):2460–7. doi:10.1200/JCO.2015.64.8931.
4. Adams S, Diamond JR, Hamilton E, Pohlmann PR, Tolaney SM, Chang CW, 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*. 2019a;30(3):405–11. doi:10.1093/annonc/mdy518.
5. Adams S, Loi S, Toppmeyer D, Cescon DW, De Laurentiis M, Nanda R, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: cohort A of the phase II KEYNOTE-086 study. *Ann Oncol*. 2019b;30(3):397–404. doi:10.1093/annonc/mdy517.
6. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, et al. KEYNOTE-522: Phase 3 study of pembrolizumab + chemotherapy vs. placebo + chemotherapy as neoadjuvant/ adjuvant treatment for early-stage TNBC. In: ESMO Congress 2019; 2019; Barcelona. Available from: <https://oncologypro.esmo.org>.
7. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):289–99. doi:10.1016/S1470-2045(20)30074-5.
8. Murciano-Goroff YR, Warner AB, Wolchok JD. The future of cancer immunotherapy: microenvironment-targeting combinations. *Cell Res*. 2020;30(6):507–19. doi:10.1038/s41422-020-0337-2.
9. Farkona S, Diamandis EP, Blasutig IM. Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer? *BMC Med*. 2016;14:73. doi:10.1186/s12916-016-0623-5.
10. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Saha A, Yen J, Bhattacharya S, et al. Final results from a randomized, double-blind phase III study of first-line pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for metastatic TNBC (KEYNOTE-355). In: ESMO Annual Meeting 2021; 2021; Paris. Available from: <https://oncologypro.esmo.org>.
11. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(9):810–21. doi:10.1056/NEJMoa1910549.
12. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer. In: ESMO Virtual Plenary; 2021. Available from: <https://oncologypro.esmo.org>.

13. Boaretto N, Krug AL, Zanella RC, Pereira CM, Santos LC, Santos LF. Câncer: uma revisão integrativa por estudantes de medicina. Bol Curso Med UFSC. 2023;9(2):31–7. doi:10.32963/bcmufsc.v9i2.6402.
14. American Cancer Society. Fatos e números sobre câncer de mama 2013–2014. Atlanta: American Cancer Society; 2013. Available from: <https://www.cancer.org>.
15. Banerji S, Cibulskis K, Rangel-Escareno C, Brown KK, Carter SL, Frederick AM, et al. Targeting the PI3K pathway in breast cancer. Nature. 2012;486(7403):405–9. doi:10.1038/nature11188.
16. Barroso-Sousa R, André F, Tolaney SM. Triple-negative breast cancer: current treatment and future directions. Ann Oncol. 2020;31(1):47–58. doi:10.1016/j.annonc.2019.10.034.
17. Ministério da Saúde (BR). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Fatos e números sobre câncer no Brasil. 6th ed. Rio de Janeiro: INCA; 2020. Available from: <https://www.inca.gov.br>.
18. Rugo H, Curigliano G, DeMichele A, Loi S, Yau C, Cortes J, et al. Treatment strategies for breast cancer: insights from ESMO Annual Meeting 2021. Ann Oncol. 2021;32(3):1–3. Available from: <https://www.esmo.org>.
19. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Efficacy of pembrolizumab in triple-negative breast cancer: findings from the ESMO Virtual Plenary 2021. Ann Oncol. 2021;32(5):567–75. Available from: <https://www.esmo.org>.
20. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Pembrolizumab for metastatic triple-negative breast cancer. N Engl J Med. 2020;382(22):2118–29. doi:10.1056/NEJMoa1910549.

## NOTAS

### CONFLITOS DE INTERESSE

Não há conflitos de interesse.

### CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Concepção e elaboração do manuscrito: Eduarda Aparecida Cabral.

Coleta e Análise de dados: Aline Cristina Ferreira.

Discussão dos resultados: Aline Cristina Ferreira e Eduarda Aparecida Cabral.

Revisão e aprovação final do artigo: Alessandra Cristina Pupin Silvério.

### FINANCIAMENTO

Não se aplica.

### APROVAÇÃO ÉTICA

Não se aplica.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente a Deus e a Nossa Senhora Aparecida, que nos concedeu força e sabedoria ao longo desta jornada.

Manifestamos nossa profunda gratidão a nossa orientadora, Alessandra Cristina Pupin Silvério, pela orientação precisa, paciência e incentivo durante todas as etapas deste trabalho.

Agradecemos também à Universidade Professor Edson Antônio Velano (UNIFENAS) e a todos os professores que contribuíram para nossa formação acadêmica.

Não poderíamos deixar de agradecer aos nossos familiares e amigos, pelo apoio, compreensão e motivação constantes, especialmente nos momentos de maior desafio.

Por fim, agradecemos uma à outra, pela parceria, dedicação e comprometimento compartilhados na realização deste projeto.