

Mestrado Integrado em Medicina

Cancro da mama triplo negativo: revisão de novas abordagens terapêuticas

Gustavo Monteiro Azevedo

M

2022



Cancro da mama triplo negativo: revisão de novas abordagens terapêuticas

Gustavo Monteiro Azevedo

`gustavoazevedo1993@gmail.com`

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

O orientador:

Prof. Doutor António Manuel Ferreira Araújo

Assistente Graduado Sénior do Serviço de Oncologia do Centro Hospitalar

Universitário do Porto

Professor Catedrático Convidado no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar -

Universidade do Porto

Porto, 3 de junho de 2022

O estudante,



(Gustavo Monteiro Azevedo)

Sob a orientação de,



(Prof. Doutor António Manuel Ferreira Araújo)

Dedicatória

À minha mãe.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Doutor António Araújo pela disponibilidade, compreensão e exigência.

À Doutora Noémia Afonso pelo impulso inicial e orientação na afinação da escolha do tema.

Resumo

Introdução

O cancro da mama triplo negativo (CMTN) compreende um subtipo clínico de cancro da mama, caracterizado por ausência de expressão de recetores hormonais de estrogénio e progesterona e de sobre-expressão de fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2). Constitui um subtipo heterogéneo, mas globalmente mais agressivo e com pior prognóstico em relação aos restantes. A quimioterapia era, até recentemente, o *standard of care* e a principal arma terapêutica no CMTN, uma vez que se trata de um subtipo quimissensível. Carece de tratamento dirigido sendo, por isso, objeto de estudo em múltiplos ensaios clínicos, recentes e em curso, que visam a identificação dos mecanismos moleculares específicos envolvidos nas vias de sinalização ou do processo metastático deste subtipo.

Nesta revisão sistemática reflete-se a partir de uma visão global da literatura médica recente sobre este tema.

Objetivos

Pretendeu-se rever o atual estado da arte da abordagem e tratamento do cancro da mama triplo negativo e determinar as melhores abordagens terapêuticas, sugeridas em estudos clínicos recentes, identificando-se futuras terapêuticas-alvo que integrem ou venham a integrar novos estudos clínicos.

Metodologia

Foi conduzida uma pesquisa da literatura médica na base de dados eletrónica Medline (*PubMed*), utilizando os termos: “triple negative breast cancer”; “treatment advances”; “targeted”.

Consideraram-se artigos com data igual ou posterior a 2012, excluindo-se aqueles cujo texto integral não estava acessível e línguas diferentes de inglês ou português. Dada a importância histórica, teórica e clínica, foram integrados ainda artigos (incluindo meta-análises e revisões sistemáticas), *guidelines* e recomendações relevantes para o estudo compreensivo do atual estado da arte da abordagem e tratamento do CMTN.

Resultados

Foram aprovadas, recentemente, novas opções terapêuticas no CMTN pelas sociedades europeia e americana, em contextos inicial e metastático.

Conclusões

O CMTN continua a ter um fenótipo tipicamente agressivo, com mau prognóstico e elevada tendência para metastização visceral.

O desenvolvimento de terapêuticas mais eficazes continua a ser uma necessidade, uma vez que os doentes com CMTN têm o pior prognóstico em qualquer estadio de doença, quando comparados com os restantes subtipos de CM.

São necessárias estratégias para um melhor discernimento das respostas imunológicas a nível molecular no CMTN, assim como dos processos envolvidos na tumorigenese e proliferação tumoral. Os resultados recentes de alguns ensaios clínicos no mCMTN são promissores no que concerne à PFS e SG destes doentes.

Termos-chave: cancro da mama; tipo basal; triple negative breast neoplasms; neoadjuvant treatment; immunotherapy; molecular targeted therapy.

Abstract

Introduction

Triple negative breast cancer (TNBC) is a clinical subtype of breast cancer, so called for the absence of hormonal receptors expression and absence of HER2 overexpression. It is a heterogenous subtype, but overall more aggressive and of worse prognosis when compared to the rest of breast cancers. Chemotherapy was, until recently, the standard of care and most effective therapeutic weapon in TNBC, since this is also a chemosensitive subtype. TNBC lacks targeted treatment, hence why various clinical trials, both recent and ongoing, are trying to identify molecular mechanisms involved in signalling pathways and metastatic mechanisms, specific or pertinent to this subtype. In this systematic review, the author reflects on the recently available medical literature on TNBC.

Objectives

A review of the state of the art in the diagnosis and treatment of TNBC was intended, as well as the determination of the best new therapeutical approaches, suggested in recent clinical trials, and potential new therapeutical targets.

Methodology

Research was conducted in the Medline (*PubMed*) database, with the keywords “triple negative breast cancer”, “treatment advances”, “targeted”. The inclusion criteria included a publication date of 2012 or later, full access texts and English or Portuguese languages. To provide a thoroughly comprehensive study of the current state of the art of TNBC’s approach and treatment, and given its historical, theoretical and clinical importance, the decision to include articles (including meta-analysis and systematic reviews) and guidelines that showed relevant to the purpose of this review was made.

Results

Treatment in the TNBC set has been changing in the past years, having been recently updated with new therapeutical options in both early and metastatic stages, and recommended by both the European and America cancer societies.

Conclusion

TNBC has an aggressive fenotype, commonly with a bad prognosis and high tendency to visceral metastization. Therefore, the development of more effective therapeutics remains a necessity. TNBC patients have the worst prognosis in any stage of the disease, when compared to the rest of breast cancer subtypes.

A correct and exhaustive understanding of the immunologic activity, tumour growth and proliferation, in the molecular level of the TNBC set, remains a very important subject.

Some recent studies and clinical trials have had very promising results in this patients' outcome, being immediately integrated in the clinical state of the art.

Keywords: breast cancer; basal type; triple negative breast neoplasms; neoadjuvant treatment; immunotherapy; molecular targeted therapy.

Lista de abreviaturas

ADC – anticorpo com fármaco conjugado
AJCC – American Joint Committee on Cancer
AKT1 – V-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1
ASCO – American Society for Clinical Oncology
ATM – ataxia-telangiectasia mutated
BGS – biópsia de gânglio sentinela
BL1 – basal-like 1
BL2 – basal-like 2
BLIA – basal-like immunoactivated
BLIS – basal-like immunosupressed
BRCA1/2 – breast cancer gene 1/2
CAP – College of American Pathologists
CC – cirurgia conservadora (da mama)
CHEK2 – checkpoint serine-threonine kinase 2
CM – cancro da mama
CMC – cancro da mama contralateral
CMTN – cancro da mama triplo negativo
DCIS – carcinoma ductal in situ
EFS – sobrevida livre de eventos
ESMO – European Society for Medical Oncology
FISH – hibridização fluorescente in situ
G-CSF – granulocyte colony stimulating factor
Gy – Gray
HER2 – Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
ICI – inibidores de checkpoint imunológico
IHQ – imunohistoquímica
ISH – hibridização in situ
LAG3 – lymphocyte associated gene 3
LAR – luminal androgen receptor
MAPK – mitogen-activated protein kinase
MEK – mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase
MES – mesenchimal-like subtype
NA – neoadjuvante
ORR – taxa de resposta global
PALB2 – Partner and localizer of BRCA2
PARP – poli ADP-ribose polimerase
PD-L1 – programmed death-ligand 1
PFS – sobrevivência livre de progressão
PI3K – Phosphoinositide 3-kinase
PMRT – radioterapia pós-mastectomia
PTEN – phosphatase and tensin homolog
QT – quimioterapia
RE – recetor de estrogénios
RM – ressonância magnética
RP – recetor de progesterona
RT – radioterapia
SG – sobrevivência global
TILs – infiltrados tumorais linfocitários
TKI – tyrosine kinase inhibitor
TNM – sistema de estadiamento

WBR – whole breast radiation

iPARP – inibidores da poli ADP-ribose polimerase

irAEs – efeitos adversos imunomediados

pCR – resposta patológica completa

Índice

Agradecimentos	i
Resumo.....	ii
<i>Abstract</i>	iv
Lista de abreviaturas	vi
Índice	viii
Lista de Tabelas	ix
Lista de figuras	x
Introdução.....	1
1. Epidemiologia.....	1
2. Classificação do cancro da mama	1
3. Cancro da mama triplo negativo.....	2
3.1 Diagnóstico e abordagem inicial do CMTN	3
3.2 Metastização no CMTN	3
Metodologia.....	5
Resultados.....	6
1. Neoadjuvância.....	6
2. Tratamento curativo e follow-up	7
3. CMTN metastizado	9
3.1. Imunoterapia no mCMTN	9
3.2. Anticorpo com fármaco conjugado no mCMTN.....	10
3.3. CMTN hereditário.....	10
3.4. Subtipo LAR	12
3.5. Prospetivas no tratamento do mCMTN	12
Conclusões	15
Apêndice.....	16
Bibliografia	24

Lista de Tabelas

Tabela I - Subtipos intrínsecos de carcinoma da mama.....	31
Tabela II - Programa de rastreio do cancro da mama em Portugal.....	32
Tabela III - Painel inicial de diagnóstico de cancro da mama.....	33
Tabela IV - Sistema TNM de acordo com a American Joint Committee on Cancer.....	34
Tabela V - Esquemas de QT neoadjuvante no CM.....	36

Lista de figuras

Figura 1 - Principais eventos-chave moleculares no processo metastático.....	37
Figura 2 - Modelo para a base moleculares do CMTN.....	38

Introdução

1. Epidemiologia

De acordo com dados da GLOBOCAN, estimam-se cerca de 19.3 milhões de novos casos de cancro, em 2020, e ainda 9.96 milhões de mortes por cancro, mundialmente.¹

Em relação a dados anteriores (2018), o cancro da mama (CM) feminino ultrapassou o cancro do pulmão no que diz respeito à incidência global estimada, com 2.26 milhões de novos casos (11,7%) e 2.21 milhões (11,4%), respetivamente. No que diz respeito à mortalidade, o cancro do pulmão lidera com 1.8 milhões de mortes (18%), seguido do colorretal (9,4%), hepático (8,3%), gástrico (7,7%) e, só em 5º lugar, o cancro da mama (6,9%), com cerca de 685 mil mortes.¹

O cancro da mama feminino compreende 25% dos cancros na mulher, sendo responsável por uma em cada seis mortes por cancro nesse sexo. Trata-se da neoplasia mais incidente na vasta maioria dos países, assim como a principal causa de morte por cancro na mulher, destacando-se a aplicabilidade desses dados em Portugal. Existem exceções importantes, em que o cancro da mama é ultrapassado pelo do pulmão em relação à mortalidade, nomeadamente na Austrália/Nova Zelândia, norte da Europa, América do Norte e China; e ultrapassado pelo cancro do colo do útero em vários países da África subsariana.¹

As estimativas para as próximas décadas preveem um aumento de 24,6% na incidência global de cancro, em 2030, e um aumento de 49,7%, em 2040. Especificamente em relação ao cancro da mama, estima-se um aumento de 17,9% e 33,8%, em 2030 e 2040, respetivamente. Estima-se ainda que, a acompanhar este aumento na incidência, as mortes por cancro da mama aumentem em 104,6% em 2040.¹

2. Classificação do cancro da mama

O carcinoma da mama compreende um grupo de neoplasias epiteliais malignas muito heterogéneo clínica, morfológica e molecularmente. Por esse motivo, é imperativa a sua divisão em vários subtipos. A classificação do carcinoma da mama faz-se, portanto, segundo o tipo e grau histológicos e o estadió TNM.²

O tipo histológico obedece à classificação da OMS, destacando-se o carcinoma invasivo sem outra especificação como o mais frequente (40 a 75%), seguido do carcinoma lobular invasivo (5 a 15%), não diferindo, entre si, no que concerne ao prognóstico. Os restantes tipos histológicos são importantes preditores de bom prognóstico, como o carcinoma mucinoso puro, o carcinoma

tubular, o carcinoma cribriforme invasivo e o carcinoma adenoide-cístico; e mau prognóstico, como o carcinoma metaplásico.²

O grau histológico sistematiza o CM quanto à sua diferenciação celular em 3 graus, como proposto por Elston & Ellis em 1991. Tem tanto um valor preditivo de terapêutica como valor prognóstico.²

O sistema TNM é utilizado para estadiar o CM, aferindo a dimensão do tumor (T), a invasão locorregional de nódulos linfáticos (N) e a existência de metástases (M). A mais recente atualização conta ainda com o estadioprognóstico, integrando-se fatores prognósticos necessários como a expressão de recetores de estrogénio e progesterona (RE; RP) e a sobre-expressão de HER2, assim como o Oncotype DX® nos pT1-2pN0M0 RE+ HER2-; e fatores prognósticos adicionais, dos quais se destaca o marcador de proliferação Ki67.²

A classificação molecular do CM, baseada na expressão genética do tumor, permitiu estabelecer subtipos biológicos com elevado valor prognóstico e avaliação da aplicabilidade de terapêuticas-alvo. Os subtipos clinicamente definidos de CM são Luminal A, Luminal B, HER positivo e de células basais ou triplo negativo (tabela I).

3. Cancro da mama triplo negativo

O cancro da mama triplo negativo (CMTN) compreende um subtipo molecular muito diverso de CM, responsável por 12 a 17% de todos os CM e 15% dos CM invasivos³, que se caracteriza pela ausência de expressão RE e RP e ausência de sobre-expressão de HER2 e, com isso, a ausência de terapêutica dirigida como hormonoterapia e terapêutica anti-HER2. Os CMTN têm elevada agressividade e mortalidade associadas.³

A diversidade dos CMTN reflete-se na sua subdivisão heterogénea, com base em estudos genómicos, classificada inicialmente em 2011 por Lehmann, et al e revista em 2016, em seis e quatro subtipos com diferentes prognósticos, respetivamente. Segundo a classificação de 2016, os CMTN podem dividir-se em CMTN de tipo-basal (BL1 e BL2); CMTN com sobre-expressão do recetor de androgénio (LAR) e CMTN mesenquimatoso (MES).⁴ Outra classificação possível é a de Burstein, et al. (2015), que estabeleceu quatro subtipos: LAR e MES, que se assemelham, em ambas as classificações, quer molecularmente, quer ao nível das características dos doentes; imunossuprimido do tipo basal (BLIS) e imunoativado do tipo basal (BLIA).⁵ É possível traçar-se um paralelismo em relação à resposta ao tratamento e evolução dos tumores entre ambas as classificações, sendo os subtipos BL1 e BLIA os que apresentam uma melhor resposta ao tratamento e BL2 e BLIS aqueles que têm pior resposta terapêutica e maior agressividade.

Estes subtipos estão na base de múltiplos ensaios clínicos com terapêuticas dirigidas às alterações moleculares neles identificadas.⁶ A identificação dessas alterações permite estabelecer novos

ensaios clínicos com base em vias de sinalização e marcadores não visados na terapêutica do CMTN até agora.

Os CMTN, dada a sua natureza heterogénea, possuem também uma história natural variável. Cerca de metade serão tumores menos quimiossensíveis, com uma evolução agressiva que resulta num intervalo livre de doença curto entre diagnóstico, tratamento inicial e o aparecimento de metastização visceral. Serão esses doentes que, *a priori*, terão mais a beneficiar de novas terapêuticas, dado o atual escasso leque de terapêuticas eficazes para estes CMTNs.

Por outro lado, os CMTN parecem ser propensos ao desenvolvimento de respostas imunológicas mais vincadas (imunogenicidade), pelo que parecem ser, expectavelmente, mais responsivos a imunoterapia. Existem ensaios clínicos recentes que mostram a eficácia de algumas técnicas de imunoterapia em combinação com quimioterapia, assim como vários em curso.

3.1 Diagnóstico e abordagem inicial do CMTN

O rastreio do CMTN não difere dos restantes CM. Em Portugal, vigoram as normas previstas no despacho n.º 8254/2017, de 21 de setembro, com base na proposta do Programa Nacional para as Doenças Oncológicas da DGS (tabela II).

O diagnóstico do CM (tabela III), de acordo com as *guidelines* da European Society for Medical Oncology (ESMO), deve obedecer à classificação da OMS para o diagnóstico anatomopatológico e o sistema de estadiamento da American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM (tabela IV), devendo incluir tipo e grau histológicos, imunohistoquímica, avaliação dos RE e RP, expressão de HER2 e marcador de proliferação Ki67.

Perante um diagnóstico de CMTN antes dos 60 anos, está especificamente recomendado proceder a aconselhamento genético e teste de mutações germinativas BRCA1 e BRCA2.⁷

3.2 Metastização no CMTN

O processo de metastização é um processo complexo constituído por várias etapas, que culmina na deslocação de células tumorais e o seu crescimento em áreas/órgãos distantes. É um processo dinâmico com várias interações entre as células tumorais e o hospedeiro, com mecanismos circulares entre o microambiente tumoral e a homeostasia e mecanismos de reparação tecidual. O ambiente tumoral cria, nos tecidos circundantes, um ambiente de stress físico, ativando uma resposta inflamatória que mobiliza células da linha mielóide, resultando num ambiente com elevado *turnover* de proteínas de matriz extracelular, um marcador de tumores com capacidade de invasão elevada (figura 1).⁸

O desenvolvimento de metástases no CMTN pode ser explicado por várias vias de alterações genéticas e epigenéticas (com aquisição de propriedades invasivas), angiogénese, interação estroma-tumor, intravasamento membranar, sobrevivência em circulação e extravasamento de células tumorais para locais à distância. Cada um destes processos tem por detrás mecanismos moleculares que constituem potenciais alvos para o desenvolvimento de novas terapêuticas (figura 2).⁹

Metodologia

Foi conduzida uma pesquisa da literatura médica na base de dados eletrônica Medline (*PubMed*), utilizando os termos: “triple negative breast cancer”; “treatment advances”; “targeted”.

Consideraram-se artigos com data igual ou posterior a 2012, tendo-se obtido 782 resultados. Excluíram-se aqueles cujo texto integral não estava acessível e línguas diferentes de inglês ou português, resultando num total de 468. Procedeu-se a uma seleção através da leitura dos títulos e, subsequentemente, *abstracts* dos artigos. Leram-se integralmente aqueles que mostraram resultados promissores no *outcome* do CMTN, seja ele através de um aumento na sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão ou melhoria da qualidade de vida/diminuição da morbidade. Dada a importância histórica, teórica e clínica, foram integrados ainda artigos (incluindo meta-análises e revisões sistemáticas), *guidelines* e recomendações relevantes para o estudo compreensivo do atual estado da arte da abordagem e tratamento do CMTN. Foi, ainda, utilizada a ferramenta de pesquisa disponível em www.clinicaltrials.gov, da U.S. National Library of Medicine, para consulta de informações e detalhes de ensaios clínicos relevantes para o objeto de estudo.

Resultados

1. Neoadjuvância

Em doentes com diagnóstico de CMTN deve realizar-se tratamento neoadjuvante, com a possível exceção de subtipos histológicos especiais de baixo risco como carcinoma cístico secretor ou adenóide ou tumores em estadios muito precoces (T1aNO). O tratamento neoadjuvante é indicação para realização de ressonância magnética nuclear (RM), antes e para avaliação de resposta ao mesmo.⁷

Está recomendado que o tratamento neoadjuvante seja iniciado entre 2 a 4 semanas após diagnóstico e estadiamento, estando recomendada quimioterapia (QT) no CMTN.⁷

A QT na neoadjuvância não difere da utilizada na adjuvância, estando recomendados 4 a 8 ciclos (12-24 semanas). O esquema preconizado é a administração sequencial de antraciclinas (doxorrubicina ou epirrubicina) com ciclofosfamida (AT/ET), seguidos de docetaxel ou paclitaxel. A ordem da administração do taxano ou antraciclina é indiferente no que concerne ao *outcome*.¹⁰ Em caso de contraindicação para antraciclinas (habitualmente por fatores de risco cardíacos), preconiza-se docetaxel com ciclofosfamida (TC).⁷ (tabela V)

Podem ser considerados esquemas *dose-dense*, especialmente em tumores altamente proliferativos, suportados com fator de crescimento hematopoiético (G-CSF).⁷

A utilização de sais de platina em contexto neoadjuvante tem sido controversa. As *guidelines* atuais da ESMO referem que a adição de carboplatina pode ser considerada em doentes com CMTN e/ou mutações BRCA1/2.⁷ Numa metanálise de ensaios clínicos de fase II e III, os autores mostraram um benefício de 37 a 52,1% a nível de resposta patológica completa (pCR), a custo de um aumento tolerável da toxicidade hematológica.¹¹ Noutra metanálise mais recente, os autores concluíram a vantagem na adição de agentes de platina, destacando essa opção como mais acessível e economicamente rentável.¹²

As *guidelines* norte-americanas da American Society for Clinical Oncology (ASCO) recomendam o tratamento neoadjuvante nos doentes com CMTN com nódulo positivo e/ou, pelo menos, doença T1c com o regime de antraciclina e taxano. Em relação à adição de carboplatina, prevê-se a sua utilização com o intuito de obter uma maior pCR.¹³

Até recentemente, a utilização de terapêutica com inibidores de checkpoint imunológico (ICI) em neoadjuvância não estava recomendada para o CMTN.¹³ Em julho de 2021, foi publicada uma atualização no que concerne à utilização de inibidores de checkpoint imunológico, passando a ser recomendada a sua utilização como tratamento de primeira linha em doentes com Programmed cell death ligand-1 (PD-L1) positivo.¹⁴

O ensaio de fase III, randomizado, duplo-cego, denominado KEYNOTE-522 (NCT03036488), procura avaliar a eficácia e segurança de pembrolizumab com QT vs. placebo e QT em neoadjuvância e pembrolizumab vs. placebo em adjuvância. Foram recrutadas 1174 participantes com CMTN. Com base nos resultados da quarta análise intercalar do ensaio KEYNOTE-522, publicados em abril de 2022, em que se estimou uma sobrevida livre de eventos (EFS) aos 36 meses significativamente superior no braço de pembrolizumab (84,5 vs. 76,8%), foi estendida a recomendação de utilização de pembrolizumab (200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas), em doentes com T1cN1-2 ou T2-4N0 (estádios II ou III), em combinação com QT neoadjuvante, seguido de pembrolizumab em adjuvância pós-cirúrgica.¹⁵ Uma vez que a existência de efeitos adversos imunomediados (irAEs) com a administração de pembrolizumab é uma possibilidade, podendo ser severos e permanentes, está recomendada uma monitorização cuidadosa dos irAEs.^{15,16}

2. Tratamento curativo e follow-up

O tratamento com intuito curativo no CM passa por cirurgia conservadora (CC) da mama ou mastectomia.

No CMTN, previamente ao início da QT NA, está recomendada a realização de RM e marcação do tumor, através de clips ou carbono, para que seja possível identificar, no caso de pCR completa imagiologicamente, o leito tumoral. Deve ser repetida RM no período pós-QT NA e pré-cirurgia.

A CC da mama compreende a ressecção parcial da mama com margens negativas (margens não pintadas com tinta) ou superiores a 2mm nos carcinomas ductais in situ (DCIS).¹⁷

Atualmente, preconizam-se as técnicas de cirurgia oncoplástica, que diminuíram o número de mastectomias necessárias, alargando a possibilidade de realização de CC sem comprometimento do resultado estético da mama.¹⁸ O maior fator preditor da adequação da doente para CC é a relação entre o volume tumoral e o volume da mama que permita uma tumorectomia com margens livres. A doente deverá ainda deter condições para realização de radioterapia adjuvante.⁷

Tanto em casos de resposta completa à NA (imagiologicamente comprovada), como em respostas parciais em que a redução do volume tumoral o permita, está indicada, salvo exceções, a cirurgia conservadora da mama. No primeiro caso, deve realizar-se a excisão do leito tumoral (previamente marcado). Nas respostas parciais, recomenda-se que a CC seja orientada por marcação com arpão, pré-operatoriamente.¹⁹ Além das contraindicações para CC já referidas, destacam-se ainda a doença cT4; lesões multicêntricas; doentes com risco genético ou mutação BRCA1/2 confirmada; preferência da doente por mastectomia.¹⁹

As técnicas de mastectomia atuais preferidas são, maioritariamente, técnicas poupadoras de pele e/ou complexo areolomamilar. Recomenda-se a realização de biópsia retro-areolar com exame

extemporâneo intraoperatório para avaliação de invasão do complexo areolo-mamilar. Preconiza-se a reconstrução mamária, imediata ou diferida em pós-adjuvância (QT e/ou RT), em todas as doentes submetidas a mastectomia que o desejem, à exceção de doentes com carcinoma inflamatório, nas quais o risco de recidiva local na pele por infiltração dermatológica de células malignas é significativo.¹⁹

O estadiamento axilar biópsia do gânglio sentinela (BGS) está indicado em todos os doentes com cN0. Em doentes com estadio inicial cN1-2, com obtenção de pCR axilar completa (cN0 pós NA), é aceitável realizar BGS.²⁰

A indicação para linfadenectomia axilar compreende doentes cN1 cuja BGS pós QT NA é positiva; doentes cN3. No entanto, com o contributo da radioterapia, algumas escolas preconizam a realização de BGS em detrimento da linfadenectomia axilar.²¹

A radioterapia (RT) pós-operatória está indicada em todas as doentes com CC com margens livres, estando associada uma diminuição de 50% do risco relativo de recidiva local.²² O esquema convencional de irradiação total da mama (WBR) consiste em 50 Gy em 25 frações. O esquema hipofracionado consiste em irradiação de 42 Gy (em 16 frações de 2,6 Gy/fração). Preconiza-se ainda um *boost* de 10-16 Gy direcionado à loca tumoral, em doentes com alto risco de recorrência.²³

A RT pós-mastectomia (PMRT) está recomendada em doentes de alto risco, nomeadamente doentes com margens de ressecção positivas, mais de 3 nódulos axilares com evidência de metastização e tumores T3-4, e considerada em doentes com 1 a 3 nódulos axilares positivos.⁷

A irradiação ganglionar (cadeias axilar, supraclavicular e mamária interna) está indicada em doença T3-4, esvaziamento axilar insuficiente, conglomerados adenopáticos e/ou evidência de extensão extracapsular, ou fatores de mau prognóstico.²⁴

A aplicabilidade da RT no caso específico dos CMTNs, partindo do princípio preconizado em que estes são tratados com QT NA, deve ser individualizada e integrada numa consulta de grupo multidisciplinar, estando, *a priori*, recomendada PMRT em doentes cT3-4, cN2-3 e ypN+.²⁵

O *follow-up* dos doentes com CMTN tratados com intuito radical deve ser realizado consoante as *guidelines* para os restantes CMs, apesar da maior probabilidade de recorrência nos primeiros 3 anos. Nos primeiros dois anos, recomendam-se consultas a cada 3-4 meses; a cada 6-8 meses, do terceiro ao quinto ano; anuais após o quinto ano. O intervalo entre consultas deve ser adaptado ao risco de recidiva e necessidades do doente.⁷

Imagiologicamente, está recomendada mamografia bilateral (CC) ou contralateral (doentes mastectomizados) anualmente, com ecografia e RM quando necessário.⁷

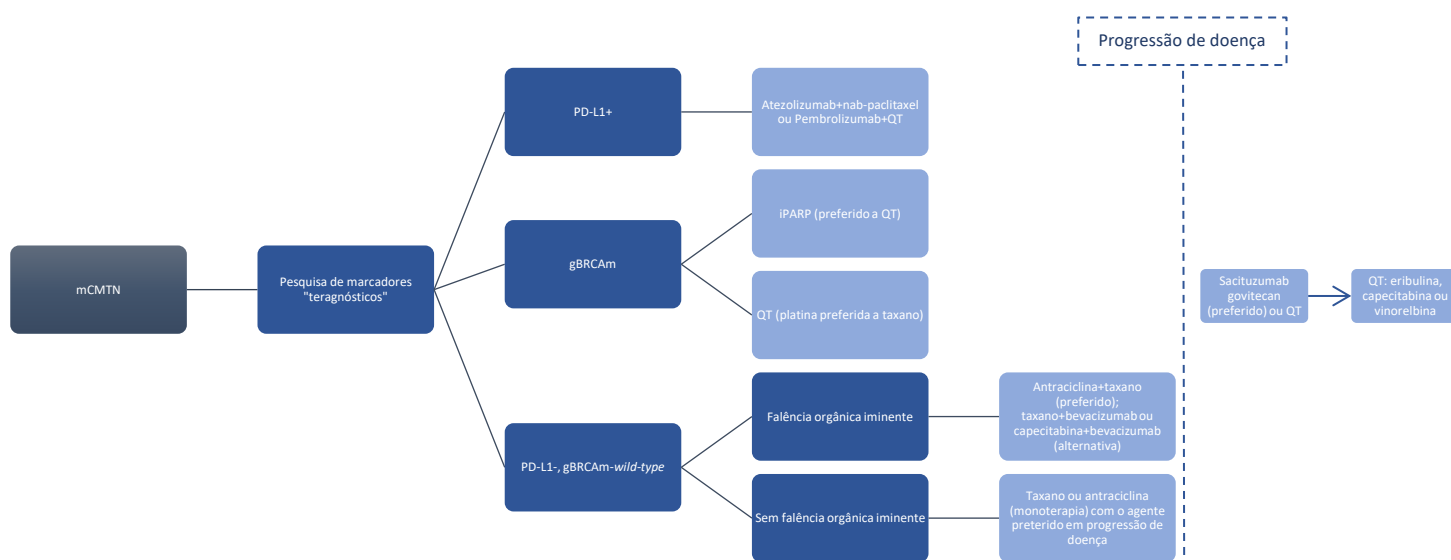
Em doentes assintomáticos não estão recomendados outros exames imagiológicos ou avaliações analíticas específicas.⁷

Deve ser recomendada a adoção de estilos de vida saudáveis. A terapêutica de substituição hormonal está habitualmente contraindicada. Devem ser acautelados e abordados problemas relacionados com a sobrevivência a longo termo, nomeadamente problemas psicopatológicos e de sexualidade.⁷

3. CMTN metastizado

De acordo com as *guidelines* da ESMO, no CMTN metastizado (mCMTN), preconiza-se, primariamente, a identificação de marcadores “teragnósticos”, isto é, a identificação de uma estratégia de tratamento que combina terapêutica com diagnóstico. Recomenda-se a avaliação de PD-L1 por IHQ e mutações germinativas de BRCA (gBRCAm).²⁶

Flowchart do atual estado da arte mCMTN (adaptado de ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guidelines: Triple-negative Breast Cancer):



3.1. Imunoterapia no mCMTN

A associação do CMTN a um maior envolvimento do sistema imunitário, quer pela elevada carga mutacional, quer pelo tipicamente elevado grau histológico, é tido como o principal mote para a investigação em torno da imunoterapia, assim como da identificação de potenciais biomarcadores prognósticos e preditivos.²⁷

Nos doentes com mCMTN, com PD-L1 positivo, foram estudadas em três ensaios clínicos randomizados a adição de inibidores de checkpoint imunológico à QT preconizada, dois com atezolizumab e um com pembrolizumab.

Nos ensaios com atezolizumab, IMpassion130 e IMpassion131, foi avaliado atezolizumab com nab-paclitaxel e atezolizumab com paclitaxel, respetivamente. Os resultados do primeiro mostraram aumento da PFS a favor do atezolizumab (7.5 meses vs. 5.0 meses em doentes PD-L1+; 7.2 meses vs. 5.5 meses em doentes com intuito de tratamento). Observou-se também um aumento da SG de 25.0 meses vs. 15,5 meses em doentes PD-L1+, e de 21.3 meses vs. 17.6 meses nos restantes, com toxicidades controláveis e manuseáveis.²⁸ Relativamente ao ensaio com paclitaxel, não se mostrou melhoria na PFS nos doentes PD-L1 positivos.

O ensaio randomizado duplo-cego KEYNOTE-355, com resultados publicados em dezembro de 2020, avaliou a segurança e eficácia da combinação de QT de primeira linha no mCMTN com Pembrolizumab ou placebo. No braço de pembrolizumab, observou-se um aumento na PFS (7.5 vs. 5.6 meses), que se notou mais relevante em doentes com score combinado positivo (CPS) de células PD-L1 ≥ 10 (9.7 vs. 5.6 meses).²⁹

Com base nestes ensaios, e apesar de critérios de inclusão díspares entre o IMpassion130 e o KEYNOTE-355, tanto a ASCO como a ESMO atualizaram as recomendações de tratamento sistémico no mCMTN. Recomenda-se, em doentes com mCMTN com expressão de PD-L1, a combinação de um inibidor de checkpoint imunológico com QT (atezolizumab e nab-paclitaxel ou pembrolizumab e QT à escolha) como primeira linha de tratamento.^{14,26}

Num estudo em que se avaliou a relação entre a presença de infiltrados tumorais linfocitários (TILs) com a expressão de PD-L1 e a sua associação com a pCR, observou-se uma maior pCR nos tumores que apresentavam TILs no estroma e expressão PD-L1.²⁷

3.2. Anticorpo com fármaco conjugado no mCMTN

Na progressão da doença no mCMTN sobre duas ou mais linhas de QT, surge um anticorpo com fármaco conjugado (ADC) como recomendado, por ambas as sociedades de referência (ESMO e ASCO), o sacituzumab govitecan. Trata-se de um conjugado anticorpo-fármaco direcionado para o Trop-2 (antigénio de superfície), uma glicoproteína de superfície comum em muitos tumores epiteliais.³⁰ A sua inclusão nas guidelines tem por base um ensaio clínico de fase III randomizado, ASCENT, que mostrou um aumento das PFS de 3.9 meses (5.6 vs 1.7 meses) e SG de 5.4 meses (12.1 vs. 6.7 meses) no braço de sacituzumab govitecan. Em comparação com o braço de QT à escolha do investigador (eribulina, vinorelbina, capecitabina ou gemcitabina), destacaram-se mielossupressão e diarreia como efeitos adversos mais frequentes.³¹

3.3. CMTN hereditário

Cerca de 70% dos CM em doentes com mutações germinativas BRCA1 serão CMTN, enquanto que em doentes BRCA2 cerca de 75% dos CM serão RE positivos.³²

Doentes com mutação PALB2 aparentam ter uma maior probabilidade de desenvolver CMTN face a populações com cancros familiares e CM esporádicos.^{33,34} No entanto, dada a escassa existência de estudos validados que apontem inequivocamente os riscos associados a mutações germinativas como ATM, CHEK2 e PALB2, as recomendações relativas à abordagem locorregional em mutações BRCA1/2 não devem ser extrapoladas.³⁵

A mastectomia profilática para populações com mutação germinativa BRCA1/2 tem o intuito de prevenção de CM futuro e abstenção de realização de RM e mamografia anuais, estando associada a uma diminuição do risco relativo de CM de 90 a 95%.³⁵ A realização de mastectomia contralateral deve ser discutida após o cálculo individualizado do risco absoluto de CM contralateral (CMC), estando este associado à idade ao diagnóstico do primeiro CM.³⁵

A decisão de mastectomia profilática é uma altamente pessoal, devendo ser feita após ponderação extensiva das doentes. A maioria das doentes que opta por mastectomia profilática (bilateral ou contralateral) refere satisfação a longo-termo e melhoria na qualidade de vida, principalmente à custa da diminuição da preocupação com desenvolvimento de CM.^{35,36}

O ensaio clínico randomizado GeparSixto foi o primeiro a provar evidência de aumento de pCR após combinação de carboplatina ao regime de QT em contexto NA. No entanto, apesar da suscetibilidade aumentada a sais de platina em doentes com mBRCA1/2 no ensaio TNT³⁷, a utilização de um sal de platina não parece aumentar pCR em doentes mBRCA1/2 quando adicionada ao esquema de QT NA (antraciclina e taxano).^{38,39} Mais ensaios são necessário para clarificar o papel da platina em doentes com mBRCA1/2. Terminará em abril de 2023 um ensaio randomizado de fase II que compara cisplatina vs. QT (AT), em NA, em doentes mBRCA. Já a ESMO considera a utilização de carboplatina como superior a docetaxel, tendo por base um aumento da PFS de 2.6 meses (sem benefício a nível da SG).²⁶

O tratamento sistémico aprovado como alternativa possível a QT, em 1ª a 3ª linhas, em doentes mBRCA com CM metastizado HER2- (CMTN e Luminais), compreende os inibidores da enzima poli-ADP polimerase - PARP - (iPARP), responsável por mecanismos de reparação de DNA.³⁵ A aprovação dos iPARP nesse contexto teve por base dois ensaios clínicos randomizados OlympiAD e EMBRACA. No primeiro, a monoterapia com olaparib resultou numa PFS superior em 2.8 meses e diminuição de progressão de doença ou morte em 42%⁴⁰. No segundo, a utilização de talazoparib vs. QT à escolha do investigador mostrou benefício da PFS em 3 meses.⁴¹ Destaca-se ainda que a toxicidade hematológica associada aos iPARP é superior (maior risco de trombocitopenia e anemia), mas inferior no que toca às restantes toxicidades e são uma terapêutica globalmente com melhores tolerância e segurança, em relação aos esquemas de QT.⁴²

3.4. Subtipo LAR

No subtipo de CMTN com sobreexpressão do recetor de androgénio as terapêuticas com antiandrogénios podem ser equacionadas. Alguns ensaios clínicos mostraram benefício clínico na utilização destes fármacos (bicalutamida e enzalutamida),⁴³ assim como vários *case reports*,⁴⁴ mas concordam com a necessidade de mais ensaios clínicos e mais completos.

A combinação de enzalutamida com taselisib (inibidor da PI3K) mostrou benefício clínico num estudo multicêntrico fase IB/II.⁴⁵

3.5. Prospetivas no tratamento do mCMTN

O tratamento do mCMTN está em constante atualização, sendo os últimos dois anos o exemplo paradigmático disso.

Atualmente decorrem tentativas de identificação de novos alvos imunológicos que possam aumentar a eficácia de ICI ou mostrar-se relevantes por si. Dados sugerem um papel possível dos inibidores do lymphocyte-associated gene (LAG3). Decorre um ensaio clínico de fase Ib que estuda a eficácia e segurança de spartalizumab com LAG525 (iLAG3) em combinação com capmatinib ou canakinumab (NCT03742349).

Outra estratégia interessante é a utilização de agonistas de CD40, um recetor coestimulador imunológico presente nas células apresentadoras de antígenos, que mostrou em uma resposta antitumoral eficaz noutras neoplasias. Especificamente no CM, decorre um ensaio que avalia um anti-CD40 em combinação com radioterapia e um imunomodulador (NCT04616248).

O macrófago de checkpoint imunológico CD47, responsável por mecanismos de evasão imunológica tumoral, é outro alvo potencialmente relevante, com resultados favoráveis em neoplasias hematológicas. O ensaio relativo ao mCMTN está ainda em fase inicial, visando avaliar a segurança e eficácia de magrolimab com nab-/paclitaxel, em doentes com CMTN irresssecável, localmente avançado ou metastizado (NCT04958785).

A utilização de agentes intratumorais, nomeadamente vírus oncolíticos como o talimogene laherparepvec (T-VEC) tem sido outra área de estudo, constituindo uma potencial nova classe de agentes antineoplásicos.⁴⁶ A injeção de agentes imunomoduladores diretamente no microambiente tumoral, como o tavokinogene telseplasmid (tavo), está a ser estudada em combinação com pembrolizumab (NCT03567720).

Outras estratégias de imunoterapia como vacinas anticancro têm diversas vantagens teóricas, como melhor tolerância, menor toxicidade e resposta imunológica prolongada via especificidade tumoral. No entanto, a utilização de vacinas no CM tem demonstrado falta de evidência no que

toca ao benefício clínico. Acredita-se que o conhecimento, cada vez mais, aprofundado dos processos imunológicos envolvidos na carcinogénese conduzirá a um aumento na eficácia.⁴⁷

Terapêuticas dirigidas em doentes com mutações PIK3CA/AKT1/PTEN (cerca de 15-20% dos doentes com CMTN⁴⁸) têm também sido alvo de interesse, através da utilização de inibidores AKT. No ensaio clínico LOTUS, a combinação AKTi com paclitaxel mostrou aumento na PFS.⁴⁹ A combinação de AKTi com ICI demonstrou uma taxa de resposta global (ORR) preliminar de 73%. Um dos braços do ensaio clínico BEGONIA avalia a eficácia de capivasertib, combinado com paclitaxel e durvalumab (NCT03742102).

Outras terapêuticas dirigidas em estudo incluem MAPK, MEKi, TKI e inibidores Notch⁵⁰.

Atualmente, o paradigma da classificação de expressão HER2 tem mudado no sentido de lhe atribuir uma classificação não binária.⁵¹ Em vez da classificação clássica de positivo ou negativo, a ASCO e o Colégio Americano de Patologistas (CAP) definem positividade HER2 como sobreexpressão da proteína com score 3+ em IHQ e/ou em técnicas de ISH. Assim, tumores de baixa expressão HER2 (1+ ou 2+), com amplificação por FISH negativa, estão no centro do estudo DESTINY-Breast04. Este ensaio randomizado de fase III avaliou trastuzumab deruxtecan (T-DXd), 5,4 mg/Kg a cada 3 semanas (Q3W) vs. QT à escolha do investigador (capecitabina, eribulina, gemcitabina, paclitaxel, ou nab-paclitaxel) em doentes com baixa expressão HER2, submetidos previamente a uma ou duas linhas de QT em contexto metastático no subtipo TN e refratário a hormonoterapia nos HR+. Os resultados do ensaio foram avaliados pelas PFS e SG. Foram recrutadas 557 doentes, das quais 63 eram do subtipo TN, tendo sido randomizados 2:1 (T-DXd:QT). Os resultados apresentados mostraram, na população global do estudo, um hazard ratio de 0.5 ($p<0,0001$) a favor do braço T-DXd no que concerne à PFS, com uma mediana de 9,9 vs. 5,1 meses. O braço de CMTN apresentou uma PFS mediana de 8,5 vs. 2,9 meses, com um hazard ratio de 0.46. Em relação à SG, obteve-se um ganho de 6,6 meses na população do estudo (23,4 vs 16,8 meses) e de 9,9 meses (18,2 vs. 8,3 meses) no subgrupo CMTN. No que toca a efeitos adversos, destaca-se uma incidência importante de 12,1% de doença pulmonar intersticial/pneumonite no braço T-DXd, ligeiramente superior à descrita previamente no ensaio precedente DESTINY-Breast03 (10,5%), tendo existido 3 (0,8%) reações adversas grau 5.⁵² Os resultados deste ensaio, apesar de se referirem a uma amostra pequena de doentes com CMTN, são significativos para a mudança do paradigma na classificação da expressão de HER2. Aparentam ainda ser clinicamente significativos para a inclusão de T-DXd como estado da arte na abordagem do mCM HER2-low, nos quais se incluem o mCMTN. Justifica-se, todavia, a extensão do ensaio a uma amostra populacional maior de doentes com mCMTN, com maior detalhe no que toca, por exemplo, às linhas de tratamento sobre as quais as doentes progrediram, assim como a existência, ou não, de mutações germinativas

BRCA, uma vez que os sais de platina não estavam incluídos no QT à “escolha” no braço randomizado para não receber T-DXd.

Conclusões

O CMTN continua a ter um fenótipo tipicamente agressivo, com mau prognóstico e elevada tendência para metastização visceral.

A evolução de técnicas da área da biotecnologia, tornando-as mais eficazes no estudo dos CMTN é uma ferramenta importante para o progresso no que toca à identificação de novos biomarcadores e melhor compreensão dos intervenientes nos processos de tumorigenese e proliferação tumoral. São necessárias estratégias para um melhor discernimento das respostas imunológicas a nível molecular no CMTN.

Os resultados recentes de ensaios clínicos no mCMTN são promissores no que concerne à PFS e SG destes doentes, devendo ser incentivados. O alargamento do número de doentes recrutados nos diversos ensaios clínicos, especificamente do grupo CMTN, deve ser tentado no futuro para a obtenção de uma maior significância estatística dos *outcomes*.

A mudança do paradigma HER2 mostrou-se bastante promissora em relação ao alargamento de terapêuticas anti-HER2 a “novos” subgrupos HER2 *low*. No entanto, o número de absoluto de doentes CMTN envolvidas no estudo é baixo, pelo que a confirmação da aplicabilidade dos resultados do ensaio Destiny-BREAST04 num grupo mais alargado de doentes CMTN deve ser incentivada e monitorizada atentamente.

O desenvolvimento de terapêuticas mais eficazes continua a ser uma necessidade, uma vez que os doentes com CMTN têm o pior prognóstico em qualquer estadio de doença, quando comparados com os restantes subtipos de CM.

Apêndice

Tabela I: Subtipos intrínsecos de carcinoma da mama (adaptado de ESMO *Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology. 2019)

Subtipo intrínseco	Definição clínico-patológica
Luminal A	“Luminal A-like” • RE positivo • HER2 negativo • Ki67 baixo* • RP elevado† • Assinatura molecular de baixo risco (se disponível)
Luminal B	“Luminal B-like (HER2-negative)” • RE positivo • HER2 negativo • Ki67 elevado ou RP baixo • Assinatura molecular de risco elevado (se disponível) “Luminal B-like (HER2-positive)” • RE positivo • HER2 positivo • Qualquer Ki67 • Qualquer <i>status</i> RP
HER2	“HER2-positivo (não-luminal)” • HER2 positivo • RE e RP ausentes
“Basal-like”	“Triplo-negativo”‡ • RE e RP ausentes • HER2 negativo

Legenda: *Ki-67 deve ser interpretado de acordo com os valores do laboratório local, por exemplo: se o laboratório tiver score de Ki67 de 20% (mediana), valores de 30% são considerados elevados e valores de 10% são considerados baixos.

† O valor de cut-off sugerido é de 20%.

‡ Existe uma sobreposição de 80% entre “triplo negativo” e o subtipo intrínseco “basal”, mas o “triplo negativo” também inclui alguns subtipos histológicos especiais tais como carcinoma com estroma linfocítico (previamente medular), carcinoma secretório, carcinoma metaplásico de baixo grau e carcinoma adenóide quístico.

Tabela II: Programa de rastreio do cancro da mama em Portugal (adaptado do Despacho n.º 8254/2017, de 21 de setembro, publicado *in* Diário da República n.º 183/2017, Série II de 2017-09-21, páginas 20788 - 20789)

Rastreio do cancro da mama em Portugal
1 - Os rastreios oncológicos de base populacional realizados no Serviço Nacional de Saúde (SNS) obedecem a critérios técnicos, uniformes a nível nacional, nomeadamente no que diz respeito ao recrutamento e métodos de seleção, nos termos do presente despacho.
2 - Os programas de rastreio destinam-se ao diagnóstico precoce dos cancros da mama feminina, do colo do útero e do cólon e reto, em população assintomática, e sem outros fatores de risco para além da idade e do sexo.
3 - O programa de rastreio do cancro da mama destina-se à população do sexo feminino, com idade igual ou superior a 50 anos e igual ou inferior a 69 anos, obedecendo aos seguintes critérios técnicos: a) Os critérios de exclusão definitiva do programa são a realização prévia de mastectomia e o diagnóstico prévio de cancro da mama; b) Os critérios de exclusão temporária são a realização de mamografia, com resultado normal, nos dois anos anteriores, a presença de próteses mamárias, a existência de processos inflamatórios ativos ou a gravidez ou aleitamento; c) O teste primário é a mamografia com dupla leitura, a realizar de dois em dois anos; d) As mamografias devem ser classificadas segundo o protocolo internacional BI-RADS; e) As utentes com mamografias classificadas com BI-RADS 1 ou 2 repetem a mamografia em dois anos; f) As utentes com mamografias classificadas com BI-RADS 3 devem ser referenciadas para consulta de aferição, bem como os resultados díspares em dupla leitura; g) As utentes com mamografias classificadas com BI-RADS 4 ou 5 devem ser referenciadas para consulta de patologia mamária.
4 - As utentes com idade igual ou superior a 45 anos e igual ou inferior a 50 anos, que já tenham iniciado o programa de rastreio do cancro da mama antes da produção de efeitos do presente despacho, devem ser mantidas no programa de rastreio.

Tabela III: Painei inicial de diagnóstico de cancro da mama (adaptado de ESMO *Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology. 2019)

Diagnóstico de cancro da mama inicial	
Avaliação do estado de saúde geral	História médica Status hormonal Exame físico Hemograma completo Funções hepática, renal e cardíaca (em doentes propostos para tratamento com antraciclina e/ou trastuzumab), fosfatase alcalina e cálcio
Avaliação do tumor primário	Exame físico Mamografia Ecografia mamária RM mamária (em situações selecionadas) Biópsia-core (com determinação de tipo e grau histológicos, RE, RP, HER2 e Ki67)
Avaliação locorregional	Exame físico Ecografia Biópsia ecoguiada se alterações suspeitas
Avaliação à distância	Exame físico Outros testes não recomendados por rotina, exceto se: carga tumoral elevada, biologia agressiva ou sintomas/alterações analíticas sugestivos de presença de metástases

Tabela IV: Sistema TNM de acordo com a American Joint Committee on Cancer (AJCC - 8ª edição), adaptado de Manual de Oncologia SPO: abordagem e tratamento do cancro da mama, 2020.

Sistema TNM – American Joint Committee on Cancer - AJCC 8ª ed.	
Tumor Primário (T)	
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis (CDIS)	Carcinoma ductal in situ
Tis (Paget)	Doença de Paget do mamilo SEM carcinoma invasor associado e/ou carcinoma in situ (CDIS) no parênquima mamário adjacente. Carcinomas no parênquima mamário associados a doença de Paget são categorizados baseados no tamanho e características da doença parenquimatosa, embora a presença de doença de Paget deva ser realçada
T1	T1 Tumor $\leq$ 20 mm na sua maior dimensão
T1mi	Tumor $\leq$ 1 mm na sua maior dimensão
T1a	Tumor > 1 mm mas ≤ 5 mm na sua maior dimensão (arredondar qualquer medida entre 1.0-1.9 mm para 2 mm)
T1b	Tumor > 5 mm mas ≤ 10 mm na sua maior dimensão
T1c	Tumor > 10 mm mas ≤ 20 mm na sua maior dimensão
T2	Tumor > 20 mm mas ≤ 50 mm na sua maior dimensão
T3	Tumor > 50 mm na sua maior dimensão
T4	Tumor de qualquer tamanho com extensão direta à parede torácica e/ou à pele (ulceração ou nódulos cutâneos macroscópicos). Invasão da derme apenas não é qualificável como T4
T4a	Extensão à parede torácica ¹ . Invasão/aderência ao músculo peitoral na ausência de invasão da parede torácica não é classificada como T4
T4b	Ulceração e/ou nódulos satélites macroscópicos ipsilaterais e/ou edema (incluindo casca de laranja) da pele, que não encontra os critérios de carcinoma inflamatório da mama ²
T4c	T4a + T4b
T4d	T4d Carcinoma inflamatório (eritema ou edema difuso de $\geq 1/3$ da mama)
Gânglios linfáticos regionais (N)	
Clínica	
cNx	Gânglios linfáticos regionais não podem ser avaliados (ex.: previamente removidos)
cN0	Sem gânglios linfáticos regionais metastáticos (por imagem ou exame físico)
cN1	Metástases em gânglios linfáticos nível I e II ipsilaterais móveis
cN1mic	Micrometástases (aproximadamente 200 células, > 0.2 mm, mas nenhum > 2 mm)
cN2	Metástases em gânglios linfáticos nível I e II ipsilaterais que são clinicamente fixos ou em conglomerado; ou em gânglios da cadeia mamária interna ipsilateral na ausência de metástases ganglionares axilares
cN2a	Metástases em gânglios axilares do nível I e II ipsilaterais fixos a outros (conglomerado) ou a outras estruturas
cN2b	Metástases apenas nos gânglios da cadeia mamária interna ipsilateral na ausência de metástases nos gânglios axilares

cN3	• Metástases nos gânglios infraclaviculares ipsilaterais (nível III) com ou sem envolvimento dos gânglios do nível I e II; • Ou em gânglios da cadeia mamária interna ipsilaterais com metástases nos gânglios do nível I e II; • Ou metástases nos gânglios supraclaviculares ipsilaterais com ou sem envolvimento dos gânglios da cadeia mamária interna ou axilares.
cN3a	Metástases em gânglios infraclaviculares ipsilaterais.
cN3b	Metástases em gânglios da cadeia mamária interna e axilares ipsilaterais
cN3c	Metástases em gânglios supraclaviculares ipsilaterais
Patológico (pN) Os sufixos (sn) e (f) devem ser acrescentados à categoria N para confirmação de metástases por Biopsia de gânglio sentinela ou aspiração/biopsia por agulha fina respetivamente, sem ressecção ganglionar adicional	
pNx	Gânglios linfáticos regionais não podem ser avaliados (ex. foram previamente removidos cirurgicamente ou não documentados no exame físico) – raramente usada
pN0	Sem metástases identificadas ou apenas células tumorais isoladas NOTA: Agregados de células tumorais isoladas são definidos como pequenos agregados de células não maiores que 0.2 mm, ou células tumorais únicas; que podem ser detetados por histologia ou imunohistoquímica.
pN0 (i+)	Apenas células tumorais isoladas (agregados de células malignas ≤ 0.2 mm) nos gânglios regionais
pN0 (mol+)	Avaliação molecular positiva (por reverse transcriptase-polymerase chain reaction), sem células tumorais isoladas detetadas
pN1	Micrometástases; ou metástases em 1-3 gânglios axilares; e/ou clinicamente negativas micrometástases nos gânglios da cadeia mamária interna ou macrometástases detetadas por biópsia de gânglio sentinela
pN1mi	Micrometástases (aproximadamente 200 células, > 0.2 mas ≤ 2 mm)
pN1a	Metástases em 1-3 gânglios axilares, pelo menos 1 metástase > 2.0 mm
pN1b	Metástases em gânglios sentinela da cadeia mamária interna, excluindo células tumorais isoladas.
pN1c	pN1a e pN1b combinadas
pN2	Metástases em 4-9 gânglios axilares; ou gânglios da cadeia mamária interna ipsilateral positivos por imagiologia na ausência de metástases nos gânglios axilares
pN2a	Metástases em 4-9 gânglios axilares (pelo menos um depósito tumoral > 2.0 mm)
pN2b	Metástases em clinicamente detetados gânglios da cadeia mamária interna com ou sem confirmação microscópica; com gânglios axilares patologicamente negativos.
pN3	Metástases em: • ≥ 10 gânglios axilares; • Ou nos gânglios infraclaviculares (nível III axilar); • Ou gânglios na cadeia mamária interna positivos por imagiologia na presença de um ou mais gânglios axilares nível I ou II positivos • > 3 gânglios axilares e micro ou macrometástases por biopsia de gânglio sentinela em gânglios da cadeia mamária interna ipsilateral clinicamente negativos;

pN3a	• Ou em gânglios supraclaviculares ipsilaterais Metástases em ≥ 10 gânglios axilares (pelo menos um depósito tumoral > 2.0 mm); ou metástases nos gânglios infraclaviculares (nível III axilar)
pN3b	pN1a ou pN2a na presença de cN2b (gânglios na cadeia mamária interna positivos por imagiologia). Ou pN2a na presença de pN1b
pN3c	Metástases em gânglios supraclaviculares ipsilaterais
Metástases à distância (M)	
M0	Sem evidência clínica ou radiológica de metástases à distância
cM0 (i+)	Sem evidência clínica ou radiológica de metástases à distância, na presença de células tumorais ou depósitos < 0.2 mm detetado microscopicamente ou por técnicas moleculares no sangue circulante, medula óssea ou tecido ganglionar não regional num paciente sem sinais ou sintomas de metástases
M1	Metástases à distância detetadas por meio clínico ou radiológico (cM) e/ou provadas histologicamente maiores que 0.2 mm (pM)

¹ parede torácica inclui – costelas, músculos intercostais, músculo serrato anterior, mas não músculos peitorais.

² carcinoma inflamatório – entidade clínico-patológica caracterizada por eritema difuso e edema (pele em casca de laranja) envolvendo aproximadamente $\geq 1/3$ da pele da mama. O diagnóstico é primariamente clínico. Na imagiologia pode ser ou não detetada uma massa e espessamento característico da pele. O achado patológico de tumor nos linfáticos da derme não é necessário para o diagnóstico de carcinoma inflamatório. Êmbolos tumorais nos linfáticos da derme sem alterações clínicas na pele devem ser classificados de acordo com o tamanho do tumor. Carcinomas da mama localmente avançados invadindo diretamente a derme ou ulcerando a pele, sem alterações clínicas na pele não classificam um carcinoma inflamatório.

Tabela V: Esquemas de QT neoadjuvante no CM (adaptado de Manual de Oncologia da SPO, 2020)

Esquemas de quimioterapia neoadjuvante	
AC-D ¹	Doxorrubicina 60 mg/m ² EV + Ciclofosfamida 600 mg/m ² EV q21d x 4 ciclos Docetaxel 100 mg/m ² EV q21d x 4 ciclos • Nos 4 ciclos de Docetaxel, pré-medicação com corticoide. • Em caso de toxicidade grave, pode ser adiada QT durante um período máximo de 1 semana. Se toxicidade não resolvida, deve suspender-se QT e prosseguir para cirurgia imediata. Não devem ser reduzidas as doses dos quimioterápicos.
AC-T <i>dose dense</i> ²	Doxorrubicina 60 mg/m ² EV + Ciclofosfamida 600 mg/m ² EV q14d x 4 ciclos Paclitaxel 175 mg/m ² EV q14d x 4 ciclos • Suporte com G-CSF em todos os ciclos (D3 a D10). • Neutrófilos $\geq 1000/\mu\text{L}$ e plaquetas $\geq 100\,000/\mu\text{L}$. • Redução de dose em intervalos de 25%, de acordo com grau de toxicidade.
AC-T <i>dose dense</i> - T semanal ³	Doxorrubicina 60 mg/m ² EV + Ciclofosfamida 600 mg/m ² EV q14d x 4 ciclos Paclitaxel 80 mg/m ² EV x 12 semanas • Nos 4 ciclos de AC, com suporte de G-CSF. • Neutrófilos $\geq 1000/\mu\text{L}$ e plaquetas $\geq 100\,000/\mu\text{L}$. • Durante o paclitaxel semanal, os doentes que adiaram/omitiram tratamento, devem completar as 12 doses num período máximo de 15 semanas a contar desde o início do paclitaxel.

	• Comparativamente com o esquema dose dense anterior (paclitaxel q14 dias), o esquema com paclitaxel semanal poderá ser mais bem tolerado, sendo menos frequente a neuropatia, dor músculo-esquelética e ocorrência de reação alérgica.
TC (esquema sem antraciclina) ⁴	Docetaxel 75 mg/m² EV + Ciclofosfamida 600 mg/m² EV q21d x 4 ciclos • Todos os ciclos com suporte de G-CSF.

¹ von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPAR DUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol*;23(12):2676-85. (2005 Apr 20).

² Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol*;21(8):1431-9. (2003 Apr 15).

³ Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med*;358(16):1663-71. (2008 Apr 17).

⁴ Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol*;27(8):1177-83. (2009 Mar 10).

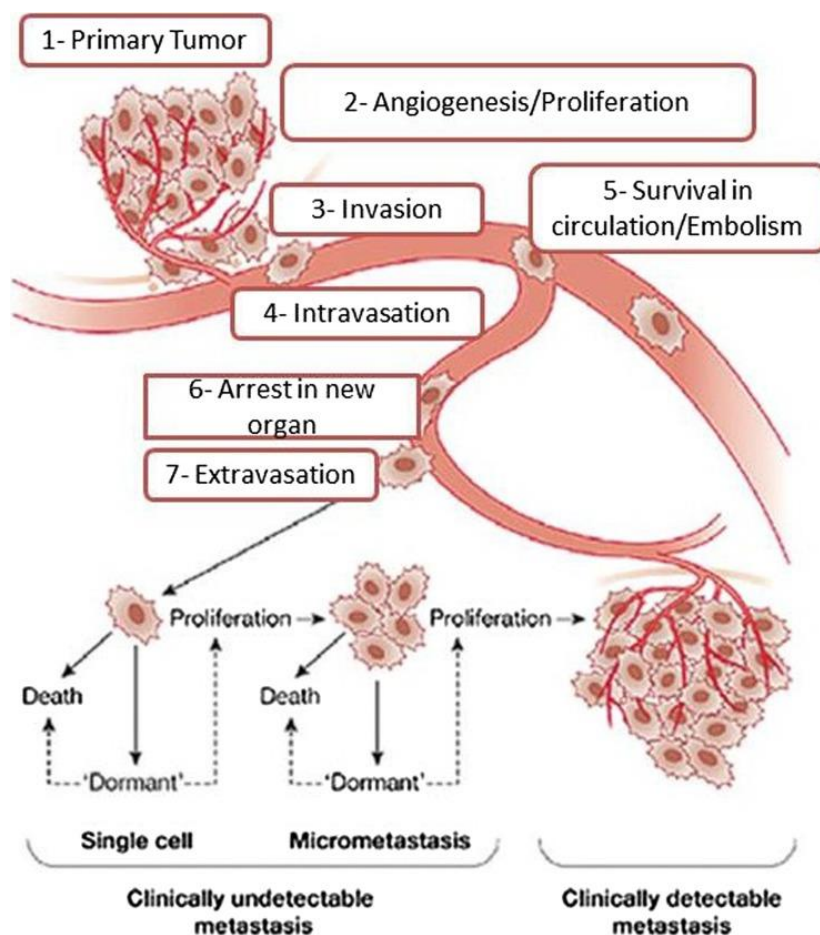


Figura 1: Principais eventos-chave moleculares no processo metastático. As células tumorais sofrem vários passos distintos até formarem um tumor secundário evidente. Nas fases iniciais, algumas células destacam-se do tumor primário, invadem tecido adjacente e entram no sistema linfático ou circulatório, que as transportam até locais à distância, onde extravasam e entram no microambiente circundante. Por esta altura, há fatores específicos que determinam a capacidade dessas células proliferarem, criando uma metástase clinicamente detetável, ou de se manterem

inativas como células únicas ou micrometastáticas. Adaptado de: Al-Mahmood S, Sapiezynski J, Garbuzenko OB, Minko T. Metastatic and triple-negative breast cancer: challenges and treatment options. Drug Deliv Transl Res. 2018 Oct;8(5):1483-1507. doi: 10.1007/s13346-018-0551-3. PMID: 29978332; PMCID: PMC6133085.

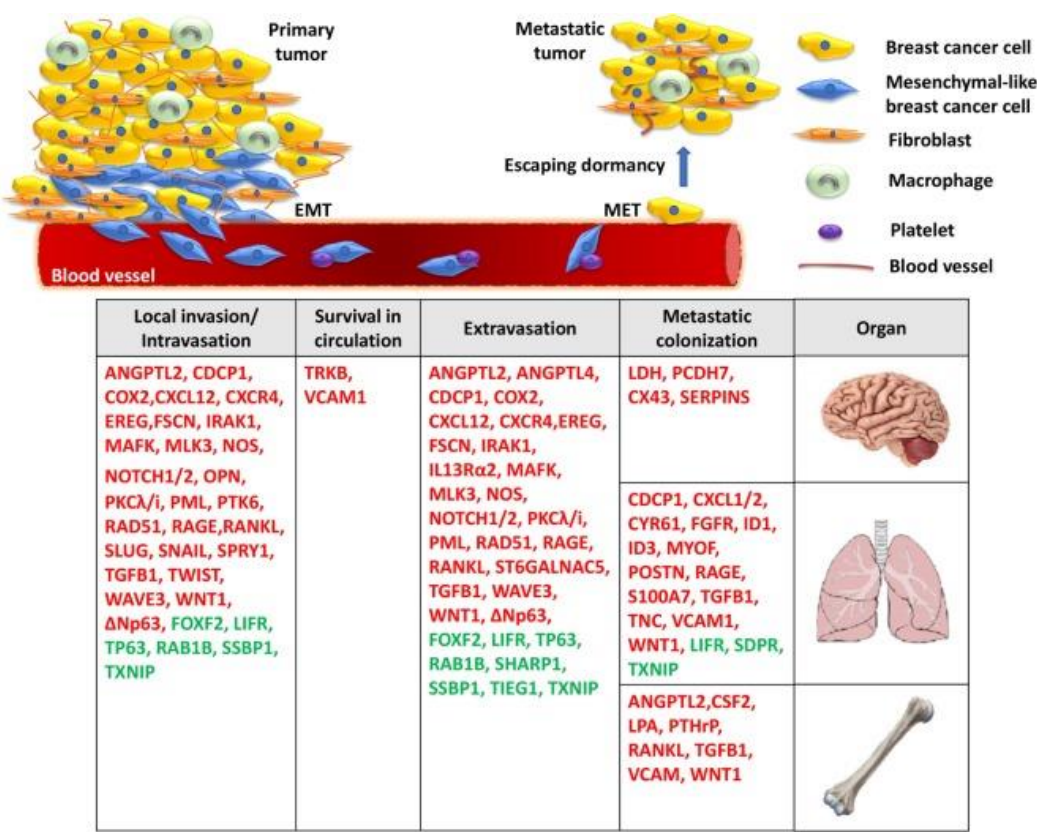


Figura 2: Modelo para a base molecular do CMTN. Durante a invasão local e intravasamento, é iniciado um programa de transcrição para a transição epitélio-mesênquima, a par da ativação das metaloproteases da matriz e sinais pró-migratórios. Uma vez em circulação, as células tumorais podem interagir com plaquetas, ativar mecanismos de sobrevivência supressores de anoiquia e resistir a sinais apoptóticos. Essas células migradas extravasam através da parede endotelial dos vasos sanguíneos até órgãos secundários onde entram num estado prolongado de dormência formando micrometástases. A ativação de genes responsáveis pela colonização metastática e interação com o microambiente local resulta em condições promotoras e permissivas para o crescimento macrometastático. Vermelho: promotores metastáticos; verde: supressores metastáticos. Adaptado de: Neophytou, Christiana & Boutsikos, Panagiotis & Papageorgis, Panagiotis. (2018). Molecular Mechanisms and Emerging Therapeutic Targets of Triple-Negative Breast Cancer Metastasis. Frontiers in Oncology. 8. 10.3389/fonc.2018.00031.

Bibliografia

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
2. Fernandes I, Cortes P. Manual de oncologia SPO : abordagem e tratamento do cancro da mama - 1ª ed. - [S.l.] : Sociedade Portuguesa de Oncologia, 2020.
3. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(20):1938-1948. doi:10.1056/NEJMra1001389
4. Lehmann BD, Jovanović B, Chen X, et al. Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157368. doi:10.1371/journal.pone.0157368
5. Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2015;21(7):1688-1698. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-0432
6. Zhao S, Zuo WJ, Shao ZM, Jiang YZ. Molecular subtypes and precision treatment of triple-negative breast cancer. *Ann Transl Med*. 2020;8(7):499-499. doi:10.21037/atm.2020.03.194
7. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2019;30(8):1194-1220. doi:10.1093/annonc/mdz173
8. Al-Mahmood S, Sapiezynski J, Garbuzenko OB, Minko T. Metastatic and triple-negative breast cancer: challenges and treatment options. *Drug Deliv Transl Res*. 2018;8(5):1483-1507. doi:10.1007/s13346-018-0551-3
9. Neophytou C, Boutsikos P, Papageorgis P. Molecular Mechanisms and Emerging Therapeutic Targets of Triple-Negative Breast Cancer Metastasis. *Front Oncol*. 2018;8:31. doi:10.3389/fonc.2018.00031
10. Zaheed M, Wilcken N, Willson ML, O'Connell DL, Goodwin A. Sequencing of anthracyclines and taxanes in neoadjuvant and adjuvant therapy for early breast cancer. Cochrane Breast Cancer Group, ed. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(2). doi:10.1002/14651858.CD012873.pub2
11. Poggio F, Bruzzzone M, Ceppi M, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2018;29(7):1497-1508. doi:10.1093/annonc/mdy127
12. Li ZY, Zhang Z, Cao XZ, Feng Y, Ren SS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy for triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res*. 2020;48(10):300060520964340. doi:10.1177/0300060520964340
13. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2021;39(13):1485-1505. doi:10.1200/JCO.20.03399

14. Moy B, Rumble RB, Come SE, et al. Chemotherapy and Targeted Therapy for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer That is Either Endocrine-Pretreated or Hormone Receptor-Negative: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2021;39(35):3938-3958. doi:10.1200/JCO.21.01374
15. Korde LA, Somerfield MR, Hershman DL, Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer Guideline Expert Panel. Use of Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab in the Treatment of High-Risk, Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2022;40(15):1696-1698. doi:10.1200/JCO.22.00503
16. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021;39(36):4073-4126. doi:10.1200/JCO.21.01440
17. Pilewskie M, Morrow M. Margins in breast cancer: How much is enough?: Margins in Breast Cancer. *Cancer*. 2018;124(7):1335-1341. doi:10.1002/cncr.31221
18. Clough KB, Ihrai T, Oden S, Kaufman G, Massey E, Nos C. Oncoplastic surgery for breast cancer based on tumour location and a quadrant-per-quadrant atlas. *Br J Surg*. 2012;99(10):1389-1395. doi:10.1002/bjs.8877
19. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016;34(33):4040-4046. doi:10.1200/JCO.2016.68.3573
20. Galimberti V, Ribeiro Fontana SK, Maisonneuve P, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2016;42(3):361-368. doi:10.1016/j.ejso.2015.11.019
21. Cao S, Liu X, Cui J, et al. Feasibility and reliability of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients with positive axillary nodes at initial diagnosis: An up-to-date meta-analysis of 3,578 patients. *The Breast*. 2021;59:256-269. doi:10.1016/j.breast.2021.07.015
22. Goodwin A, Parker S, Gherzi D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(11):CD000563. doi:10.1002/14651858.CD000563.pub7
23. Moran MS, Zhao Y, Ma S, et al. Association of Radiotherapy Boost for Ductal Carcinoma In Situ With Local Control After Whole-Breast Radiotherapy. *JAMA Oncol*. 2017;3(8):1060-1068. doi:10.1001/jamaoncol.2016.6948
24. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, et al. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(4):317-327. doi:10.1056/NEJMoa1415369
25. Kishan AU, McCloskey SA. Postmastectomy radiation therapy after neoadjuvant chemotherapy: review and interpretation of available data. *Ther Adv Med Oncol*. 2016;8(1):85-97. doi:10.1177/1758834015617459

26. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer☆ - Annals of Oncology. Accessed June 2, 2022. [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04498-7/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04498-7/fulltext)
27. Cerbelli B, Pernazza A, Botticelli A, et al. PD-L1 Expression in TNBC: A Predictive Biomarker of Response to Neoadjuvant Chemotherapy? *BioMed Res Int*. 2017;2017:1-7. doi:10.1155/2017/1750925
28. Schmid P, Rugo HS, Adams S, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(1):44-59. doi:10.1016/S1470-2045(19)30689-8
29. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, 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. *Lancet Lond Engl*. 2020;396(10265):1817-1828. doi:10.1016/S0140-6736(20)32531-9
30. Perrone E, Lopez S, Zeybek B, et al. Preclinical Activity of Sacituzumab Govitecan, an Antibody-Drug Conjugate Targeting Trophoblast Cell-Surface Antigen 2 (Trop-2) Linked to the Active Metabolite of Irinotecan (SN-38), in Ovarian Cancer. *Front Oncol*. 2020;10. Accessed June 3, 2022. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2020.00118>
31. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1529-1541. doi:10.1056/NEJMoa2028485
32. Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL, et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2012;21(1):134-147. doi:10.1158/1055-9965.EPI-11-0775
33. C C, W K, T H, et al. Clinical outcomes in women with breast cancer and a PALB2 mutation: a prospective cohort analysis. *Lancet Oncol*. 2015;16(6). doi:10.1016/S1470-2045(15)70142-7
34. Heikkinen T, Kärkkäinen H, Aaltonen K, et al. The breast cancer susceptibility mutation PALB2 1592delT is associated with an aggressive tumor phenotype. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2009;15(9):3214-3222. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-3128
35. Tung NM, Boguey JC, Pierce LJ, et al. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2020;38(18):2080-2106. doi:10.1200/JCO.20.00299
36. Hwang ES, Locklear TD, Rushing CN, et al. Patient-Reported Outcomes After Choice for Contralateral Prophylactic Mastectomy. *J Clin Oncol*. 2016;34(13):1518-1527. doi:10.1200/JCO.2015.61.5427
37. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med*. 2018;24(5):628-637. doi:10.1038/s41591-018-0009-7

38. Han HS, Diéras V, Robson M, et al. Veliparib with temozolomide or carboplatin/paclitaxel versus placebo with carboplatin/paclitaxel in patients with BRCA1/2 locally recurrent/metastatic breast cancer: randomized phase II study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2018;29(1):154-161. doi:10.1093/annonc/mdx505
39. Hahnen E, Lederer B, Hauke J, et al. Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-Free Survival in Triple-Negative Breast Cancer: Secondary Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2017;3(10):1378-1385. doi:10.1001/jamaoncol.2017.1007
40. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(6):523-533. doi:10.1056/NEJMoa1706450
41. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2020;31(11):1526-1535. doi:10.1016/j.annonc.2020.08.2098
42. Zhang M, Yu X, Wang J, Li Y, Cao L. Efficacy and safety of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors therapy for BRCA-mutated breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Ther*. 2021;17(7):1672-1678. doi:10.4103/jcrt.jcrt_2085_21
43. Yuan Y, Lee JS, Yost SE, et al. A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab and Enobosarm in Patients with Androgen Receptor-Positive Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *The Oncologist*. 2021;26(2):99-e217. doi:10.1002/onco.13583
44. Grellety T, MacGrogan G, Chakiba C, Kind M, Bonnefoi H. Long-Term Complete Response of an Androgen Receptor–Positive Triple-Negative Metastatic Breast Cancer to Abiraterone Acetate. *JCO Precis Oncol*. 2018;(2):0-0. doi:10.1200/PO.17.00223
45. Lehmann BD, Abramson VG, Sanders ME, et al. TBCRC 032 IB/II Multicenter Study: Molecular Insights to AR Antagonist and PI3K Inhibitor Efficacy in Patients with AR+ Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2020;26(9):2111-2123. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-2170
46. Kohlhaup FJ, Kaufman HL. Molecular Pathways: Mechanism of Action for Talimogene Laherparepvec, a New Oncolytic Virus Immunotherapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2016;22(5):1048-1054. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-2667
47. Zhu SY, Yu KD. Breast Cancer Vaccines: Disappointing or Promising? *Front Immunol*. 2022;13. Accessed June 3, 2022. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2022.828386>
48. Prvanović M, Nedeljković M, Tanić N, et al. Role of PTEN, PI3K, and mTOR in Triple-Negative Breast Cancer. *Life*. 2021;11(11):1247. doi:10.3390/life11111247
49. Kim SB, Dent R, Im SA, et al. Ipatasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (LOTUS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(10):1360-1372. doi:10.1016/S1470-2045(17)30450-3
50. Huppert LA, Gumusay O, Rugo HS. Emerging treatment strategies for metastatic triple-negative breast cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2022;14:17588359221086916. doi:10.1177/17588359221086916

51. Venetis K, Crimini E, Sajjadi E, et al. HER2 Low, Ultra-low, and Novel Complementary Biomarkers: Expanding the Spectrum of HER2 Positivity in Breast Cancer. *Front Mol Biosci.* 2022;9:834651. doi:10.3389/fmolb.2022.834651
52. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* Published online June 5, 2022. doi:10.1056/NEJMoa2203690