

**MICHELI BAGGIO PINTO**

**CARCINOMA DE MAMA TRIPLO NEGATIVO:  
CORRELAÇÕES E TERAPÊUTICA.**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à  
Universidade Federal de Santa Catarina, como  
requisito para a conclusão do Curso de  
Graduação em Medicina.

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2019**

**MICHELI BAGGIO PINTO**

**CARCINOMA DE MAMA TRIPLO NEGATIVO:  
CORRELAÇÕES E TERAPÊUTICA.**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à  
Universidade Federal de Santa Catarina, como  
requisito para a conclusão do Curso de  
Graduação em Medicina.

**Presidente do colegiado: Prof. Dr. Aroldo Prohmann de Carvalho**  
**Orientador: Prof. Dr. João Péricles da Silva Jr.**

**Florianópolis**  
**Universidade Federal de Santa Catarina**  
**2019**

## **RESUMO**

O câncer de mama é a neoplasia maligna que mais acomete as mulheres, excetuando os cânceres de pele não melanoma. Hoje, através de ensaios Imuno-histoquímicos pode-se avaliar a presença de biomarcadores tumorais como: receptor de estrogênio, receptor de progesterona e receptor 2 de fator de crescimento epidérmico. O câncer de mama triplo negativo não expressa nenhum desses receptores e apresenta comportamento agressivo, associado a alto risco de recidivas e metástases. Atualmente, devido a ausência dos biomarcadores alvo, a quimioterapia não específica é a base do tratamento para esse tipo de tumor. A falta de alvos farmacológicos viáveis para o tumor triplo negativo, desencadeou pesquisas demonstrando que o tumor triplo negativo possui uma heterogeneidade molecular, fato que, no futuro, poderá contribuir para o desenvolvimento de um tratamento mais eficiente. Sendo assim, este artigo consiste em uma revisão narrativa de literatura sobre tumores de mama triplo negativo, com enfoque nas suas características, tratamento e perspectivas futuras de terapêutica.

**Descritores:** câncer de mama, triplo negativo, quimioterapia, linfócito infiltrante de tumor, imunoterapia.

## **ABSTRACT**

Breast cancer is the malignant neoplasm that most affects women except nonmelanoma skin cancers. Currently, through immunohistochemical assays, it is possible to evaluate the presence of tumor biomarkers, such as estrogen receptor, progesterone receptor and epidermal growth factor receptor 2. Triple negative breast cancer does not express these receptors. It has aggressive behavior associated with a high risk of recurrence and metastasis. Currently, due to the absence of classic biomarkers, non-specific chemotherapy is the basis of treatment for this type of tumor. The lack of viable pharmacological targets for negative triple tumors has triggered research demonstrating that triple negative tumors have molecular heterogeneity, which in the future may contribute to the development of a more efficient treatment for that tumor. Thus, this article consists of a narrative review of the literature of triple negative tumors of the breast, focusing on its characteristics, treatment and future therapeutic perspectives.

**Keywords:** breast cancer, triple negative, chemotherapy, tumor infiltrating lymphocytes, immunotherapy.

## INTRODUÇÃO

O câncer de mama, excetuando os cânceres de pele não melanoma, é o tumor maligno mais incidente nas mulheres<sup>(1)</sup>. A nível global, em 2018, representou 24,2% dos casos de câncer feminino<sup>(1)</sup>. Essa neoplasia é considerada a quinta causa de morte por câncer, quando agrupa-se homens e mulheres, com 626.679 casos de óbito, já, em mulheres, é a maior causa de óbito<sup>(1)</sup>. No Brasil, exceto na região Norte, o câncer de mama é o mais incidente<sup>(1)</sup>. Em 2019, são estimados cerca de 59700 casos novos<sup>(1)</sup>. Segundo dados do INCA, em 2018, estimou-se, aproximadamente, 2190 novos casos em Santa Catarina<sup>(1)</sup>.

Atualmente, com o avanço das técnicas moleculares, o câncer de mama deixou de ser somente classificado pelo tipo histológico. Hoje, através da utilização de ensaios Imuno-histoquímicos é possível avaliar a presença de expressão de proteínas, através de reações entre antígeno e anticorpo<sup>(2)</sup>. Dentre os principais biomarcadores tumorais, tem-se a expressão do receptor de estrogênio (RE), receptor de progesterona (PR) e do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2)<sup>(3)</sup>.

A avaliação da presença ou ausência desses marcadores é fundamental para definir a classificação do imunofenotipo tumoral e o prognóstico da doença. Pelo consenso Internacional de *St. Gallen*, os tumores podem ser definidos 4 subtipos: Luminal A - *like*, Luminal B *like*, superexpressão de HER2 e Triplo Negativo<sup>(4)</sup>.

Os Luminal A- *like* são tumores tipicamente de baixo grau histológico, que expressam fortemente RE e PR, tendo baixa fração proliferativa e não expressam HER2<sup>(4)</sup>. Tumores Luminal B- *like*, são de alto grau, também expressam receptores hormonais (RH), tendo graus variáveis de expressão RE/PR, possuem alta fração proliferativa e podem ou não expressar o HER2<sup>(4)</sup>. Os tumores com superexpressão do HER2 são negativos para status RE/PR, enquanto o câncer de mama triplo negativo (TNBC) não expressa RH ou o HER2<sup>(4)</sup>.

O conhecimento desses marcadores possibilita a utilização de terapia farmacológica mais adequada para cada tumor. Em tumores que expressam RE, utiliza-se a terapia anti estrogênio, através do antagonismo dos RE (tamoxifeno) ou por meio da supressão da produção de estrógeno (inibidores da aromatase)<sup>(2)</sup>. Tumores em que ocorre a superexpressão de HER2, há a possibilidade de tratamento com anticorpo monoclonal anti-HER2 específico<sup>(2)</sup>. Por não expressar RE, PR e HER2, o TNBC não se beneficia com terapia hormonal ou com tratamento anti-HER2<sup>(5)</sup>. Portanto, as opções terapêuticas para esse tipo de tumor são escassas, sendo a quimioterapia não específica a base do tratamento<sup>(5)</sup>.

Diante de um panorama tão distinto do carcinoma de mama, este artigo tem como objetivo uma revisão narrativa de literatura sobre tumores de mama triplo-negativos, abordando suas características, tratamento e perspectivas futuras de terapêutica.

## **CORRELAÇÕES DO CARCINOMA DE MAMA TRIPLO NEGATIVO**

### **Epidemiologia e fatores de risco**

O TNBC representa de 15 a 20% dos casos de câncer invasivos de mama <sup>(5,6)</sup>. A incidência é mais representativa em mulheres jovens de etnia hispânica e em afrodescendentes do que em outros grupos populacionais <sup>(7)</sup>. Além disso, as mulheres, que desenvolvem esse tipo de tumor, geralmente, possuem índice de massa corporal mais elevado durante os anos perimenopausa, alta paridade e menor tempo de amamentação <sup>(7)</sup>. Em contraste com os outros tipos de câncer, como tumores ER positivo, em que a alta paridade parece ser um fator protetor, no desenvolvimento do tumor basal *like*, a alta paridade denota -se como um fator de risco <sup>(7)</sup>.

### **TNBC e mutação BRCA**

O avanço do conhecimento sobre a biologia do TNBC possibilitou a associação desse com mutações do BRCA, com maior prevalência se comparada a outros subtipo de câncer de mama <sup>(9-11)</sup>. Cerca de 20 % dos TNBC possuem mutações BRCA ao passo que essa mutação ocorre em 5% dos demais subtipos <sup>(12)</sup>. Um estudo conduzido com 77 pacientes portadores de TNBC, para avaliar a incidência de mutações em BRCA 1 e BRCA 2, demonstrou que 19,5 % dos pacientes eram portadores da mutação e dessas, 15,6 % foram BRCA 1 e 3,9% foram BRCA2 <sup>(13)</sup>.

### **Comportamento clínico**

O tumor de mama triplo negativo, geralmente, apresenta maiores dimensões ao diagnóstico comparado aos outros tipos de câncer de mama, sendo usualmente de alto grau <sup>(5)</sup>. A grande incidência em mulheres jovens dificulta a detecção através do exame mamográfico <sup>(5)</sup>. Frequentemente, são definidos como cânceres de mama de intervalo, ou seja, o diagnóstico ocorre no intervalo entre o rastreamento mamográfico <sup>(12)</sup>.

O comportamento biológico do TNBC mostra maior agressividade, maior taxa de crescimento, com alto risco de recidiva e de metástases <sup>(5)</sup>. O acometimento metastático de vísceras, como, pulmão e cérebro, é mais frequente do que nos ossos <sup>(5)</sup> e a maioria das metástases se desenvolvem dentro dos primeiros 3 anos após o diagnóstico <sup>(14,15)</sup>. Pacientes em que não ocorre recidiva nesse período, a taxa de sobrevida é semelhante aos pacientes com tumores RE positivos <sup>(14,15)</sup>. Pacientes diagnosticados com TNBC metastático têm sobrevida média entre 12-18 meses <sup>(16)</sup>. Comparativamente, a apresentação clínica é pior nessas pacientes do que em pacientes com doença metastática relacionada a superexpressão do HER2, que possuem uma média de 5 anos de sobrevida pós recidiva da doença <sup>(16)</sup>.

### Definição imunohistoquímica do TNBC

O diagnóstico do TNBC é realizado através da análise imuno-histoquímica (IHC). Os receptores hormonais pesquisados de rotina são os receptores de estrógeno (RE) e de progesterona (PR). Além disso, é avaliada a superexpressão do HER2. A ausência da expressão desses três marcadores clássicos define o tumor de mama triplo negativo<sup>(4)</sup>. Segundo o Colégio Americano de Patologistas /Sociedade Americana de Oncologia Clínica, a negatividade para RE e PR é definida quando há menos de 1% de núcleos corados pela IHC. Ao interpretar a positividade para a superexpressão da oncoproteína HER2 é necessário que no mínimo, até 10% da população representada pela neoplasia possua marcação transmembrana forte e contínua. Para afirmar a negatividade, é necessário que a expressão da oncoproteína pela IHC seja entre 0 e 1+, com ausência e ou presença de expressão fraca e irregular na membrana das células neoplásicas. Nos casos em que não for realizado a IHQ ou que a IHQ expressar resultado 2+ impõe-se o uso das técnicas de hibridização *in situ* para avaliar a amplificação do gene<sup>(17,18)</sup>.

### Subtipos moleculares

O estudo publicado por Perou *et al.*<sup>(19)</sup> em 2000 é considerado ponto de referência no que tange a classificação dos tumores de mama em subtipos moleculares. Através da utilização de perfil de expressão gênica, identificou-se, inicialmente, 5 subtipos intrínsecos: Luminais A e B, basal *like* (BL), receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) positivo e normal *breast like*.

Diversos estudos demonstraram que cerca de 70%-80% dos TNBC são considerados, pelo perfil molecular, basal *like* e 20%-30% de tumores de mama não triplo negativo são basal *like*<sup>(20-22)</sup>. O subtipo, basal *like*, compreende tumores que não possuem ou possuem baixos níveis de expressão do RE, não possuem superexpressão HER2 e expressam genes geralmente, encontrados nas células basais e mioepiteliais do tecido mamário humano<sup>(19)</sup>. Portanto, a maioria dos TNBC estão inclusos neste subtipo, porém nem todo TNBC é considerado basal *like*. Assim, apesar das semelhanças moleculares, não se pode afirmar efetivamente que TNBC e tumores basal *like* são sinônimos.

Ressalta-se que a heterogeneidade do tumor triplo negativo não pode ser simplesmente, subclassificada em tumores basal *like* e não basal *like*. Lehmann *et al.*<sup>(23)</sup> analisando perfis de expressão gênica de 587 casos de TNBC, classificou inicialmente os TNBC em 6 subtipos moleculares: basal- *like* 1 (BL-1), basal-*like* 2 (BL-2), mesenquimal (M), célula tronco mesenquimal-*like* (MSL), imunomodulatório (IM) e receptor andrógeno luminal (AR) *like* (LAR). Além do aprimoramento da classificação do TNBC, a análise da expressão gênica possibilitou a identificação de linhagens celulares representativas para cada grupo e a avaliação da resposta farmacológica a diferentes agentes<sup>(23)</sup>. Posteriormente, Lehmann *et al.*<sup>(24)</sup>, em 2016, reclassificou os tumores triplo negativos. Extinguiu-se o subgrupo MSL e IM, sendo esses tumores realocados nos demais grupos. Assim, o refinamento da classificação dos carcinomas de mama triplo negativos consiste em 4 subtipos moleculares: BL-1, BL-2, M e LAR<sup>(24)</sup>. O avanço na identificação de subtipos moleculares

do TNBC poderá contribuir, futuramente, para a descoberta de alvos farmacológicos mais apropriados para cada tipo de tumor.

### **Manejo da doença em estágio inicial**

Os princípios do tratamento para o TNBC em estágio inicial, como técnica cirúrgica, radioterapia e terapia sistêmica são semelhantes aos tumores não TNBC, entretanto alguns pontos devem ser considerados:

#### **Terapia local: cirurgia e radiação.**

Atualmente, a abordagem cirúrgica associada à radioterapia é bem estabelecida. Nota-se que essa associação, quando indicada, é capaz de reduzir a recidiva loco regional, impactando positivamente na sobrevida dos pacientes<sup>(25)</sup>. O manejo cirúrgico para pacientes portadores de TNBC em estágio inicial consiste em cirurgia conservadora de mama (lumpectomia e quadrantectomia) ou na mastectomia radical<sup>(26)</sup>. Apesar do TNBC ter alta taxa de recidiva local, a realização de cirurgia conservadora de mama não está contraindicada<sup>(26)</sup>.

Pesquisadores da Universidade de *McGill* perceberam diferença estatística significativa nas taxas de recidiva locoregional entre pacientes submetidos a tratamento conservador (resseção parcial da mama associada a radioterapia), mastectomia radical ou mastectomia radical associada a radioterapia, considerando o estudo retrospectivo de 768 mulheres portadoras de TNBC em estágio T1/T2NO<sup>(27)</sup>. Para pacientes submetidas a tratamento conservador da mama, a sobrevida livre de recidiva loco regional em 5 anos foi de 96%, enquanto para pacientes que foram submetidas a mastectomia radical foi de 90% ( $p < 0,03$ ). Wang *et al.*, publicou em 2013, uma metanálise sobre recidiva loco regional e metástase a distância do TNBC após cirurgia conservadora da mama, considerando 22 estudos, que incluía 15312 pacientes. Nesse estudo, percebeu-se que pacientes submetidos à cirurgia conservadora de mama foram menos suscetíveis a desenvolver recidiva loco regional e metástase a distância comparado aos pacientes que realizaram mastectomia<sup>(28)</sup>.

Apesar de vários estudos demonstrarem que existe benefício da cirurgia conservadora de mama em relação à mastectomia, o perfil agressivo do TNBC, faz com que a intervenção cirúrgica mais agressiva seja considerada<sup>(28)</sup>.

#### **Quimioterapia sistêmica**

Os TNBC não expressam RE, PR e HER2, portanto não se beneficiam com terapia hormonal nem com o tratamento direcionado anti-HER2<sup>(4)</sup>.

As opções terapêuticas para esse tipo de tumor são escassas e a quimioterapia não específica é a base do tratamento<sup>(5)</sup>. Apesar das particularidades do TNBC, a indicação para realização de quimioterapia não é exclusiva e os outros subtipos de câncer de mama também são beneficiados<sup>(29)</sup>.

Ressalta-se que embora o desfecho dos pacientes com TNBC seja, na maioria das vezes, pior, comparado a pacientes com outros subtipos, a sensibilidade à quimioterapia é maior<sup>(28)</sup>. Entretanto,

mesmo tendo recebido a terapia padronizada, cerca de (30-40%) de pacientes com estágio inicial de TNBC desenvolvem doença metastática e morrem do câncer <sup>(29)</sup>.

A quimioterapia adjuvante é recomendada para pacientes que possuem doença TNBC classificada entre os estágios I ao III <sup>(30)</sup>. A quimioterapia indicada para esses casos de doença em estágio inicial, na maioria dos protocolos, é baseada em antraciclina-taxano <sup>(29)</sup>. Para pacientes mais idosos, com comorbidades e risco cardiovascular, o protocolo com taxano e ciclofosfamida, sem antraciclina pode ser mais apropriado <sup>(31)</sup>.

Diversos estudos clínicos randomizados têm demonstrado que tanto a quimioterapia adjuvante quanto a neoadjuvante realizada com os mesmos agentes quimioterápicos, oferecem resultados semelhantes em relação a sobrevida livre de doença e sobrevida global <sup>(32)</sup>. O ensaio do *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) B-18, demonstrou que não há benefício de sobrevida ao receber doxorubicina e ciclofosfamida na terapia neoadjuvante comparado ao mesmo regime na terapia adjuvante <sup>(33)</sup>. Uma metanálise considerando 9 ensaios clínicos randomizados, demonstrou que não há diferença em sobrevida global, progressão da doença e recidiva entre mulheres que foram submetidas quimioterapia adjuvante e àquelas que foram submetidas ao tratamento neoadjuvante <sup>(34)</sup>.

## **Imunoterapia**

Há vinte anos, o conhecimento sobre imunogenicidade do câncer de mama era pouco <sup>(35)</sup>. Hoje, o cenário mudou, pois atualmente existem diversos ensaios clínicos com o objetivo de avaliar o uso da imunoterapia no tratamento e prevenção do câncer de mama <sup>(35)</sup>. Ademais, sabe-se que existe alguma evidência de resposta imune adaptativa na maioria dos pacientes portadores de câncer de mama, detectável no sangue periférico ou no próprio tumor <sup>(35)</sup>. Estudos conduzidos, na década passada, sobre linfócitos infiltrantes de tumor (TIL), demonstraram que quanto maior o nível de infiltração linfocítica no tumor, melhor o desfecho, principalmente em TNBC <sup>(35)</sup>. Considerando, um ensaio com 1000 pacientes submetidos à terapia neoadjuvante, observou-se que pacientes com altos níveis de TIL eram mais suscetíveis a atingir a resposta patológica completa do que pacientes com níveis menores de TIL <sup>(36)</sup>. Entretanto, a ausência de TIL não deve ser utilizada como fator impeditivo para a realização do tratamento quimioterápico <sup>(37)</sup>.

Embora a presença de infiltração linfocítica no tumor seja um marcador de prognóstico, há diferenças entre os subtipos de tumor. Dependendo do subtipo tumoral, a presença e magnitude do TIL pode variar <sup>(38)</sup>. Apesar de o TNBC ser o tumor mais propenso a apresentar TIL, a apresentação ocorre em aproximadamente 20 % dos pacientes <sup>(38)</sup>. É importante ressaltar que a avaliação da presença de TIL ocorre nos trabalhos de pesquisa, não sendo ainda utilizado como marcador de evolução da doença <sup>(37)</sup>. Para ser utilizado, como um marcador de prognóstico, na prática clínica, a avaliação da presença de TIL ainda carece de metodologia padronizada <sup>(37)</sup>.

Além disso, os cânceres utilizam diversos mecanismos para fugir da resposta imune<sup>(29)</sup>. A expressão de PD -1 (programmed death - 1) e seu ligante PD- L1, sugere um feedback negativo na ativação da resposta imune<sup>(29)</sup>, ou seja, a expressão dessas proteínas pode inibir a resposta imune anticâncer<sup>(39)</sup>. PD-1 é expresso na ativação de células T, células pró B, células dendríticas e monócitos<sup>(29)</sup>. PD-1 e PD- L1 são anormalmente expressos em câncer basal *like*<sup>(40)</sup>. A inibição da resposta imune anticâncer promovida pelo PD-1 e PD - L1 pode ser bloqueada<sup>(39)</sup>. O ensaio clínico fase 3 (IMpassion130) demonstrou a utilização do anticorpo monoclonal atezolizumabe anti PD-L1 ou anti PD-1 em pacientes TNBC em fase metastática<sup>(39)</sup>. Notou-se benefício na associação de atezolizumabe a paclitaxel. Houve acréscimo de 2,5 meses na sobrevida dos pacientes beneficiados por este tratamento em relação aos pacientes tratados somente com atezolizumabe e placebo<sup>(39)</sup>. Portanto, a inibição do PD -1 e PD - L1 pode ser utilizado com estratégia de tratamento em pacientes que possuem essas proteínas<sup>(39)</sup>.

## CONCLUSÃO

O aprimoramento de técnicas genômicas possibilitou os refinamentos dos tumores de mama, em especial o triplo negativo. Através disso, foram identificados diversos subtipos, cada um com uma via biológica única, demonstrando a heterogeneidade molecular do TNBC. Apesar dos avanços na pesquisa molecular aliados ao desenvolvimento da imunoterapia e uso de terapias em associação, o tumor de mama triplo negativo ainda carece de estratégias terapêuticas viáveis na prática clínica, pois o principal tratamento quimioterápico disponível é ainda inespecífico. Portanto, a descoberta da diversidade molecular do tumor triplo negativo transformou-se no principal trampolim para a implementação de terapias alvo.

## REFERÊNCIAS

1. Borges AK, Schilithz AC, Lima FC, et al. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2017 [citado 11 de outubro de 2019]. 33–59 p. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-incidencia-de-cancer-no-brasil-2018.pdf>
2. Vuong D, Simpson PT, Green B, et al. Molecular classification of breast cancer. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2014 6;465:1 – 14.
3. Gobbi H. Classificação dos tumores da mama: atualização baseada na nova classificação da Organização Mundial da Saúde de 2012. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* [Internet]. Dezembro 2012 [citado 09 de setembro de 2019 ] ; 48( 6 ): 463-474. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1676-24442012000600013&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442012000600013&lng=en).
4. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Annals of Oncology* [Internet]. 3 de maio de 2018 [citado 08 de outubro de 2019 ]; Disponível em: <https://academic.oup.com/annonc/advance-article/doi/10.1093/annonc/mdx806/4992289>
5. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2010 11;363:1938 – 48
6. Ahn SG, Kim SJ, Kim C, et al. Molecular Classification of Triple-Negative Breast Cancer. *J Breast Cancer*. 2016;19(3):223–230.
7. Millikan RC, Newman B, Tse CK, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer [published correction appears in *Breast Cancer Res Treat*. 2008 May;109(1):141. Dressler, Lynn G [added]]. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;109(1):123–139. doi:10.1007/s10549-007-9632-6
8. Weigelt B, Baehner FL, Reis-Filho JS. The contribution of gene expression profiling to breast cancer classification, prognostication and prediction: a retrospective of the last decade. *J Pathol* 2010;220:263-280
9. Sharma P, KlempJR, Kimler BF et al. Germline BRCA mutation evaluation in a prospective triplenegative breast cancer registry: Implications for hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome testing. *Breast Cancer Res Treat* 2014;145:707–714.
10. Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu S et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2011;17:1082–1089.
11. Hartman AR, Kaldate RR, Sailer LM et al. Prevalence of BRCA mutations in an unselected population of triple-negative breast cancer. *Cancer* 2012;118:2787–2795.
12. Anders CK, Zagar TM, Carey LA. The management of early-stage and metastatic triple-negative breast cancer: a review. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013;27(4):737–viii. doi:10.1016/j.hoc.2013.05.003
13. Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu S, et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clinical Cancer Research*. 2011;17(5):1082–1089.
14. Dent R, Trudeau M, Pritchard K, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007;13(15):4429–4434.

15. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26:1275–81.
16. Swain SM, Baselga J, Kim SB et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:724–734.
17. Hammond ME, Hayes DF, Wolff AC et al. American Society Of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Oncol Pract* 2010;6:195–197.
18. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG et al; American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31: 3997–4013.
19. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406(6797):747–52.
20. Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol Oncol*. 2011;5(1):5–23.
21. Bastien RR, Rodríguez-Lescure A, Ebbert MT et al. PAM50 breast cancer subtyping by RTqPCR and concordance with standard clinical molecular markers. *BMC Med Genomics* 2012;5:44.
22. Prat A, Adamo B, Cheang MC et al. Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer. *The Oncologist* 2013; 18:123–133.
23. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011;121: 2750–2767
24. 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.
25. He MY, Rancoule C, Rehaïlia-Blanchard A, et al. Radiotherapy in triple-negative breast cancer: Current situation and upcoming strategies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2018; 131:96 – 101.
26. Adkins FC, Gonzalez-Angulo AM, Lei X, et al. Triple-Negative Breast Cancer Is Not a Contraindication for Breast Conservation. *Annals of surgical oncology*. 2011;18(11):3164–3173.
27. Abdulkarim BS, Cuartero J, Hanson J, et al. Increased risk of locoregional recurrence for women with T1-2N0 triple-negative breast cancer treated with modified radical mastectomy without adjuvant radiation therapy compared with breast-conserving therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(21):2852–2858.
28. Wang J, Xie X, Wang X, et al. Locoregional and distant recurrences after breast conserving therapy in patients with triple-negative breast cancer: A meta-analysis. *Surgical Oncology* 2013;22(4):247 – 255.
29. Sharma P. Biology and Management of Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *Oncologist*. 2016;21(9):1050–1062.
30. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1533–46.

31. Chaudhary LN, Wilkinson KH, Kong A. Triple-negative breast cancer: who should receive neoadjuvant chemotherapy? *Surg Oncol Clin N Am* 2018;27:141–153
32. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD005002
33. Wolmark N , Wang J , Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;2001(30): 96-102
34. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant Versus Adjuvant Systemic Treatment in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2005 fevereiro;97(3):188 – 194.
35. Disis ML, Stanton SE. Immunotherapy in breast cancer: An introduction. *The Breast* 2018;37:196–9.
36. Denkert C, Loibl S, Noske A, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 105–13
37. Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol* 2015; 26: 259–71
38. Stanton SE, Adams S, Disis ML. Variation in the Incidence and Magnitude of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer Subtypes: A Systematic Review. *JAMA Oncol.* 2016;2(10):1354–1360
39. Schmid, P.; Adams, S.; Rugo, H.S.; Schneeweiss, A.; Barrios, C.H.; Iwata, H.; Diéras, V.; Hegg, R.; Im, S.-A.; Shaw Wright, G.; et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2018, 379, 2108–2121
40. Soliman H, Khalil F, Antonia S. PD-L1 expression is increased in a subset of basal type breast cancer cells. *PLoS One* 2014;9:e88557

## ANEXO 1 – NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para artigos de revisão da Revista Arquivos Catarinenses de Medicina, periódico científico da Associação Catarinense de Medicina.

### Condições para submissão

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

1. Declaro que o artigo é original; que não foi publicado na íntegra e não está sendo submetido a outro periódico e nem o será, enquanto estiver sob apreciação desta revista; que todos os autores estão de acordo com a versão final do trabalho; que a revista Arquivos Catarinenses de Medicina passa a ter direitos autorais sobre o artigo, caso ele venha a ser publicado e que aceitaremos as decisões do corpo editorial do periódico, quanto à necessidade de revisões ou modificações, não cabendo recursos, em caso de recusa inicial, em decorrência do não cumprimento dos princípios éticos ou de erros significativos de metodologia, ou após a revisão dos mesmos.
2. O arquivo da submissão está em formato Microsoft Word.
3. O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos em Diretrizes para Autores, na página Sobre a Revista.
4. Em caso de submissão a uma seção com avaliação pelos pares (ex.: artigos), as instruções disponíveis em assegurando a avaliação pelos pares cega foram seguidas.
5. Orientações para a preparação dos originais:

O processador de texto a ser utilizado deve ser Microsoft Word (Office®). Fontes Times New Roman tamanho 11, justificado, espaçamento entre linhas 1,5.

Tamanho máximo dos originais (incluindo referências bibliográficas):

- a) Artigos originais: 15 páginas;
- b) Artigos de atualização e revisão: 15 páginas;
- c) Relatos e estudos de casos: 5 páginas.

As seções deverão ter a seguinte ordem: folha de rosto, resumo em português, resumo em inglês (abstract), introdução, revisão de literatura, procedimentos metodológicos, texto da pesquisa, conclusões, referências bibliográficas, tabelas, quadros e ilustrações.

O original, incluindo tabelas, quadros, ilustrações e referências bibliográficas, deve seguir os “Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas”, publicado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas .

a) Folha de rosto: deve conter o título do artigo em português e em idioma inglês, ambos de forma concisa; o nome pelo qual cada autor é conhecido, com seu grau acadêmico mais alto e sua filiação institucional (a titulação deve ser inserida no texto como nota de rodapé); o nome do(s) departamento(s) e da(s) instituição(ões) às quais o trabalho deve ser atribuído; endereço eletrônico (e-mail) de todos os autores; município e unidade federativa e país; e a(s) fonte(s) de financiamento, sob a forma de verbas, de equipamento, de drogas, ou todas elas.

b) Resumo em português: redigido na segunda página, com até 250 palavras, apresentando o contexto da pesquisa, os objetivos que à alcançar, o enquadramento metodológico e as principais conclusões. A formatação do texto no resumo é sem recuo de parágrafo e o espaçamento entre linhas é simples. Abaixo do resumo, indicar as palavras-chaves, compostas de no máximo 5 descritores que necessariamente precisam estar contidas no resumo.

c) Resumo em inglês: (Abstract): tradução do resumo para o idioma inglês, cuidando para não utilizar tradutores eletrônicos, uma vez que a transcrição literal pode induzir a interpretações equivocadas.

d) Introdução: contextualização do tema pesquisado, contemplando os objetivos geral e específicos do estudo, as eventuais hipóteses e os motivos que justificam a realização do estudo.

e) Revisão de literatura: texto que englobe os conceitos ou definições dos autores utilizados na pesquisa e que constam nas referências bibliográficas.

f) Procedimentos Metodológicos: informar o enquadramento da pesquisa e os métodos utilizados no estudo.

g) Texto da Pesquisa: deve apresentar a investigação efetuada e as análises possíveis a partir dela, todas sustentadas na literatura constante na revisão de literatura e referências bibliográficas.

h) Conclusões e Considerações finais: retomada da pesquisa, indicando as principais conclusões e eventuais aplicações. Além disto deve especificar se os objetivos definidos foram alcançados ou se necessitam de estudos futuros.

i) Referências: devem ser numeradas e ordenadas segundo a ordem de aparecimento no texto. Devem ser utilizados números arábicos, entre parênteses e sobrescritos, sem espaço entre o número da citação e a palavra anterior, e antecedendo a pontuação da frase ou parágrafo [Exemplo: cuidado<sup>(5)</sup>]. O número máximo de referência é de 50 e o ano de publicação das referências não poderá ser maior do

que 10 anos da data do manuscrito submetido, admitindo-se considerar maior prazo em casos em que não exista comprovadamente autores mais atuais com mesma abordagem. Devem ser formatadas no Estilo Vancouver (<http://www.bu.ufusc.br/ccsm/vancouver.html>). (Quando o número de autores ultrapassar à 3 somente os 3 primeiros devem ser citados, seguidos da expressão et al.).

j) Tabelas (elementos demonstrativos como números, medidas, percentagens, etc.): cada tabela deve ser numerada na ordem de aparecimento no texto, e com um título sucinto, porém, explicativo. Todas as explicações devem ser apresentadas em notas de rodapé e não no cabeçalho. A tabela segue a norma NBR 14724:2011 subitem 5.9, que por sua vez, remete as Normas de Apresentação Tabular do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE (1993). A tabela apresenta os seguintes elementos: título, cabeçalho, conteúdo, fonte e, se necessário, nota(s) explicativa(s) (geral e/ou específica). É dividida por o mínimo possível de linhas na horizontal e as bordas laterais não podem ser fechadas. Não sublinhar ou desenhar linhas dentro das tabelas, não usar espaços para separar colunas. Exemplo:

Tabela 1 – Modelo de tabela

ÁREAS	UNESP	UNICAMP	USP	TOTAL
Interdisciplinar	2	2	2	6
Biológicas e da Saúde	2	2	2	6
Exatas e Tecnológicas	2	2	2	6
Humanas e Artes	2	2	2	6
<b>TOTAL</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>24</b>

Fonte: Modelo de fonte.

Nota: Modelo de nota.

k) Quadros (elementos demonstrativos com informações textuais): embora siga especificações semelhantes as informadas nas tabelas (título, fonte, legenda, nota(s) e outras informações necessárias), terá suas laterais fechadas e sem limite de linhas horizontais.

l) Figuras (fotografias, desenhos, gráficos): devem ser colocadas com título e legenda, e numeradas na ordem de aparecimento do texto. Gráficos devem ser apresentados em preto e branco e somente em duas dimensões. Fotos não devem permitir a identificação do paciente; tarjas cobrindo os olhos podem não constituir proteção adequada. Caso exista a possibilidade de identificação, é obrigatória a inclusão de documento escrito, fornecendo consentimento livre e esclarecido para a publicação.

m) Abreviaturas: devem ser evitadas, pois prejudicam a leitura confortável do texto. Quando usadas, devem ser definidas, ao serem mencionadas pela primeira vez. Jamais devem aparecer no título ou no resumo.

### **Orientações sobre alguns tipos de publicações**

#### **Artigos de revisão e atualização:**

Os artigos de revisão e atualização deverão ser apresentados no mesmo formato que os artigos originais, contendo página de rosto, título, resumo e descritores em português e inglês, texto, referências bibliográficas, tabelas e figuras. O número máximo de páginas não deverá exceder a 15.

**Relatos de casos:**

Devem conter página de rosto com as mesmas informações exigidas e explicitadas anteriormente. O texto deverá conter uma introdução breve, que situa o leitor em relação à importância do assunto e mostra os objetivos da apresentação do(s) caso(s) em questão; o relato resumido do caso, bem como os comentários relevantes e comparados à literatura. O relato de caso não deverá exceder a quatro páginas.

Artigos de Revisão ou Relatos de casos, não poderão utilizar-se de bibliografias com mais de 10 anos entre a data do material referenciado e a data da submissão. Na hipótese de não existir literatura tempestiva, o artigo de revisão deixa de ter relevância ao seu propósito e o relato de caso superficial. A título de exceção, pode-se avaliar casos devidamente fundamentados por um autor sênior.

Disponível em: <http://www.acm.org.br/acm/seer/index.php/arquivos/about/submissions>.