

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
RESIDÊNCIA MÉDICA DE SUBESPECIALIDADE EM ONCOLOGIA

FLÁVIA SECCO TAVARES DE SOUZA

O PAPEL DAS PLATINAS NO TUMOR DE MAMA TRÍPLIO NEGATIVO

RIO DE JANEIRO - RJ

2025

FLÁVIA SECCO TAVARES DE SOUZA

O PAPEL DAS PLATINAS NO TUMOR DE MAMA TRIPLO NEGATIVO

Monografia apresentada como requisito de conclusão de Residência Médica de Subespecialidade em Oncologia, da Universidade Federal do Rio de Janeiro

Orientador: Dr. Carlos Eduardo Nogueira

RIO DE JANEIRO - RJ

2025

FLÁVIA SECCO TAVARES DE SOUZA

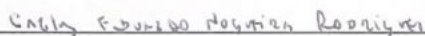
O PAPEL DAS PLATINAS NO TUMOR DE MAMA TRIPLO NEGATIVO

Monografia apresentada como requisito de conclusão de Residência Médica de Subespecialidade em Oncologia, da Universidade Federal do Rio de Janeiro

Orientador: Dr. Carlos Eduardo Nogueira

Aprovado em: 14/11 /2025

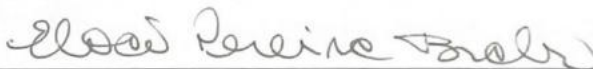
BANCA EXAMINADORA



Dr. Carlos Eduardo Nogueira
Médico
CRM 5258945-1

Prof. Dr. Carlos Eduardo Nogueira

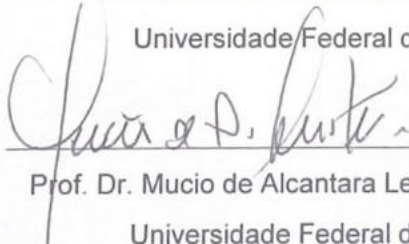
Universidade Federal do Rio de Janeiro



Dra. Eloa Pereira Brabo
Oncologista
CRM 52.52424-0

Prof. Dra. Eloa Pereira Brabo (Membro da banca)

Universidade Federal do Rio de Janeiro



Dr. Mucio Leister
Oncologista Clínico
CRM: 52.50380-5

Prof. Dr. Mucio de Alcantara Leister (Membro da banca)

Universidade Federal do Rio de Janeiro

RESUMO

O câncer de mama triplo-negativo é um subtipo agressivo, caracterizado pela baixa expressão de HER2, com maior risco de recorrência e pior prognóstico. Este estudo tem como objetivo analisar o papel dos compostos de platina no tratamento do câncer de mama triplo-negativo (TNBC), destacando os seus resultados clínicos, impactos na sobrevida livre de progressão e toxicidade. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, sem meta-análise, com pesquisa na base de dados PubMed, em artigos publicados entre 2013 e 2025. No total, foram incluídos 19 estudos com compostos à base de platina no tratamento do TNBC, sendo que 13 foram estudos clínicos randomizados. Na neoadjuvância, a adição de carboplatina aumentou a pCR de 36,9% para 53,2% e a sobrevida livre de eventos (SLE) em 4 anos (HR 0,57, IC 95% 0,36–0,91; $p = 0,02$), enquanto pembrolizumabe elevou a pCR para 64,8% e a sobrevida para 86,6% em 5 anos ($p=0,002$). Na adjuvância, esquemas com carboplatina mostraram que a sobrevida livre de doença (SLD) foi de até 93,9% em 3 anos, com menor toxicidade. Após a neoadjuvância, a platina foi inferior à capecitabina, com sobrevida livre de progressão (SLP de 42% vs 49% em 3 anos). No contexto metastático, o uso de platina aumentou a resposta objetiva (81,1% vs 56,3%) e a SLP (9,8 vs 7,4 meses). Estudos experimentais indicam que novos compostos de platina e estratégias combinadas, como TTFIELDS ou melatonina, são mais seletivos e consistentes contra o TNBC. Conclui-se que a carboplatina melhora a resposta e a sobrevida no TNBC, sendo menos tóxica em adjuvância. Já a capecitabina é superior em doença residual, e a platina tem bons resultados no câncer metastático.

Palavras-chave: câncer de mama triplo negativo; compostos de platina; tratamento neoadjuvante; quimioterapia adjuvante.

ABSTRACT

Triple-negative breast cancer is an aggressive subtype characterized by low HER2 expression, with a higher risk of recurrence and a worse prognosis. This study aims to analyze the role of platinum compounds in the treatment of triple-negative breast cancer (TNBC), highlighting their clinical outcomes, impacts on progression-free survival, and toxicity. This is a systematic literature review, without meta-analysis, using PubMed, searching articles published between 2013 and 2025. A total of 19 studies of platinum compounds in the treatment of TNBC were included, 13 of which were randomized clinical trials. In neoadjuvant therapy, the addition of carboplatin increased pCR from 36.9% to 53.2% and event-free survival (EFS) at 4 years (HR 0.57, 95% CI 0.36–0.91; $p = 0.02$), while pembrolizumab increased pCR to 64.8% and survival to 86.6% at 5 years ($p = 0.002$). In adjuvant therapy, regimens containing carboplatin showed that disease-free survival (DFS) was up to 93.9% at 3 years, with less toxicity. After neoadjuvant therapy, platinum was inferior to capecitabine, with progression-free survival (PFS of 42% vs 49% at 3 years). In the metastatic setting, the use of platinum increased objective response (81.1% vs. 56.3%) and PFS (9.8 vs. 7.4 months). Experimental studies indicate that new platinum compounds and combined strategies, such as TTFIELDS or melatonin, are more selective and consistent against TNBC. It is concluded that carboplatin improves response and survival in TNBC, being less toxic in adjuvant settings. Capecitabine is superior in residual disease, and platinum has good results in metastatic cancer.

Keywords: triple-negative breast cancer; platinum compounds; neoadjuvant treatment; adjuvant chemotherapy.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1- Processo de seleção dos estudos.....	13
--	----

Tabela 1 - Síntese dos estudos clínicos e pré-clínicos com uso de compostos à base de platina no tratamento do TNBC.....	15
--	----

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

AUC	<i>area under the curve</i>
AP	nab-paclitaxel/cisplatina
AC	doxorubicina-ciclofosfamida
BCSS	breast cancer–specific survival
CFM	ciclofosfamida
CDDP	cisplatina neoadjuvante em agente único
CEF-T	ciclofosfamida, epirrubicina e fluorouracil seguidos de docetaxel
ctDNA	DNA circulante
DFS	disease-free survival
EC-T	epirrubicina e ciclofosfamida seguidas de docetaxel ou paclitaxel
ECOG	<i>eastern cooperative oncology group</i>
GP	gemcitabina/cisplatina
gBRCA	mutação germinativa BRCA1/2
HR	<i>hazard ratio</i>
IPTW	ponderação inversa da probabilidade de tratamento
IC	intervalo de confiança
KPS	<i>karnofsky performance status</i>
MFS	metastasis-free survival
NAC	quimioterapia neoadjuvante
ORR	<i>overall response rate</i>
PCb	paclitaxel mais carboplatina
PSM	escore de propensão
PARPi:	inibidor da poli[ADP-ribose] polimerase
pCR	taxas de resposta patológica completa
RCB	scores de carga residual de câncer
SLP	sobrevida livre de progressão
SLD	sobrevida livre de doença
SG	Sobrevida Global
SLE	sobrevida livre de eventos
TNBC	<i>triple-negative breast cancer</i>
TP	docetaxel ou paclitaxel combinado com carboplatina
ULP-WGS	WGS de passagem ultrabaixa

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 JUSTIFICATIVA.....	10
3 OBJETIVOS	11
3.1 OBJETIVO GERAL	11
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
4 MÉTODOS.....	12
5 RESULTADOS.....	14
6 DISCUSSÃO	25
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	31
REFERÊNCIAS.....	32

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama triplo-negativo (TNBC - *triple-negative breast cancer*) representa cerca de 15% de todos os casos da doença e se caracteriza pela ausência dos receptores de estrogênio e progesterona, e falta de superexpressão ou amplificação do gene HER2 - *Human Epidermal growth factor Receptor 2* (Rojas-Jiménez *et al.*, 2020; Mayer *et al.*, 2021; Rodler *et al.*, 2023; Yuan *et al.*, 2023). Em comparação com outros subtipos de câncer de mama, o TNBC apresenta um maior risco de recorrência e, uma sobrevida mais curta após o retorno da doença (Mayer *et al.*, 2021; Rodler *et al.*, 2023). É mais prevalente e letal entre as mulheres, com maior predominância entre mulheres jovens e negras (Rojas-Jiménez *et al.*, 2020; Mayer *et al.*, 2021).

Atualmente, a quimioterapia e mais modernamente a imunoterapia, são utilizadas para o tratamento do TNBC. Mesmo sendo um subtipo agressivo, o tumor costuma responder bem à quimioterapia, sobretudo quando usada antes da cirurgia, com taxas mais altas de respostas patológicas completa, se comparado aos tumores de mama hormônio-positivos (Li *et al.*, 2020). A maioria dos TNBCs é do subtipo basal, que está associado ao pior prognóstico nos casos com a doença residual após a quimioterapia neoadjuvante. Esse subtipo compartilha características com tumores BRCA1-mutados, com instabilidade genômica por defeitos no reparo do DNA (ácido desoxirribonucleico), tornando-os mais sensíveis à quimioterapia com agentes à base de platina (Mayer *et al.*, 2021).

Os compostos de platina, como a cisplatina, a carboplatina e a oxaliplatina, têm ocupado um importante papel no tratamento do câncer ao longo das últimas décadas. Eles agem formando ligações cruzadas entre o DNA e proteínas, interferindo diretamente na síntese e no funcionamento do material genético da célula. Com essa interrupção, o processo celular é desestabilizado, com morte programada das células, conhecida como apoptose (Lynce; Nunes, 2021; Yamaguchi *et al.*, 2024). Uma metanálise mostrou que a adição de agentes à base de platina aumentou expressivamente as taxas de resposta patológica completa, com toxicidades hematológicas toleráveis (Li *et al.*, 2020).

Nesse contexto, o uso de compostos de platina surge como uma estratégia promissora. Logo é importante compreender melhor os mecanismos de ação desses agentes, sua aplicação clínica e desfechos para pacientes acometidas por esse subtipo tumoral.

2 JUSTIFICATIVA

Este estudo se justifica pela relevância clínica e científica do tema, considerando a urgência por tratamentos resolutivos para o câncer de mama triplo-negativo (TNBC). Investigar a aplicabilidade e os resultados do uso de compostos de platina no tratamento do TNBC, pode contribuir para a personalização do tratamento e fornecer subsídios para a formulação de protocolos terapêuticos mais precisos e baseados em evidências.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar o papel dos compostos de platina no tratamento do câncer de mama triplo-negativo (TNBC), destacando os seus resultados clínicos, impactos na sobrevida livre de progressão e toxicidade.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Comparar os resultados clínicos dos esquemas quimioterápicos com platina em relação a outros regimes utilizados na neoadjuvância, adjuvância e adjuvância pós-neoadjuvância no TNBC;
- ✓ Avaliar os efeitos adversos e a segurança dos compostos de platina;
- ✓ Identificar os perfis moleculares de pacientes que mais se beneficiam da terapia com platina;
- ✓ Analisar os estudos experimentais in vitro quanto à ação citotóxica e seletividade dos compostos de platina em linhagens celulares TNBC;
- ✓ Investigar combinações terapêuticas inovadoras com compostos de platina;
- ✓ Avaliar o papel dos compostos de platina no tratamento do TNBC metastático e em cuidados paliativos.

4 MÉTODOS

Foi desenvolvida uma revisão sistemática da literatura, sem meta-análise, com pesquisa na base de dados, seleção, extração das principais informações, síntese, avaliação e interpretação. Foi utilizado a estratégia PICOS (P: população; I: intervenção/exposição; C: comparação; O: desfecho (*outcome*); S: tipo de estudo (*study type*):

- P* Mulheres com câncer de mama triplo-negativo (TNBC), em estágio inicial, localmente avançado ou metastático
- I* Quimioterapia baseada em platina (carboplatina ou cisplatina), isoladamente ou combinada com outros agentes
- C* Quimioterapia sem platina (regimes padrão com antraciclina-taxano ou capecitabina, placebo)
- O* Resposta patológica completa (pCR), sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida global (SG), eventos adversos (toxicidade)
- S* Ensaio clínico randomizado (fases II/III), ensaio clínico aberto, estudo retrospectivo com pareamento, estudo pré-clínico (*in vitro*)

A presente revisão vem responder à pergunta PICOS: Em mulheres com câncer de mama triplo-negativo (TNBC), o uso de quimioterapia baseada em platina, comparado a esquemas sem platina, apresenta os melhores desfechos em neoadjuvância, adjuvância, adjuvância pós-neoadjuvância e metastático/paliativo?

A pesquisa bibliográfica foi realizada na base de dados PubMed (*National Library of Medicine*). Para a pesquisa foram considerados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Câncer de Mama Triplo Negativo; Compostos de Platina; Tratamento Neoadjuvante; Quimioterapia Adjuvante.

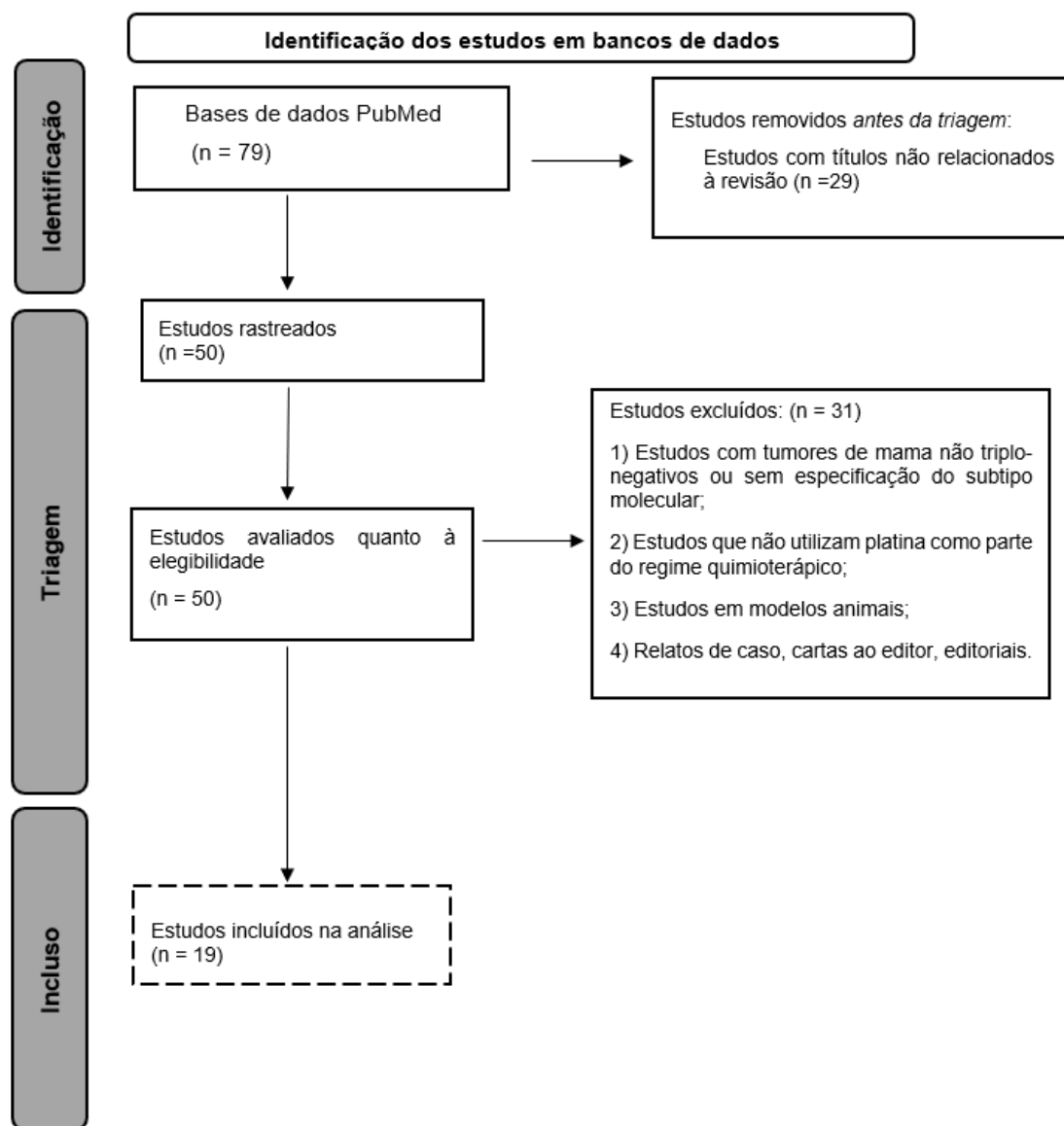
Foram incluídos 1) Estudos com pacientes com câncer de mama triplo-negativo (TNBC) confirmado histologicamente; 2) Ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos abertos, estudos retrospectivos, estudos pré-clínicos experimentais *in vitro*; 3) Estudos que avaliem o uso de quimioterapia baseada em platina (carboplatina,

cisplatina ou derivados) como tratamento neoadjuvante, adjuvante, adjuvante pós-neoadjuvância, metastático/paliativo; 4) Artigos publicados em inglês; 5) Publicações entre 2013 e 2025.

Foram excluídos 1) Estudos com tumores de mama não triplo-negativos ou sem especificação do subtipo molecular; 2) Estudos que não utilizam platina como parte do regime quimioterápico; 3) Estudos em modelos animais; 4) Relatos de caso, cartas ao editor, editoriais.

Foi realizado seleção dos estudos conforme indicado na Figura 1.

Figura 1- Processo de seleção dos estudos



Fonte: Autora (2025)

5 RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta os estudos clínicos e pré-clínicos que investigaram o uso de compostos à base de platina no tratamento do TNBC, abrangendo a neoadjuvância, adjuvância, adjuvância pós-neoadjuvância, doença metastática/paliativa e experimentação *in vitro*. Os estudos estão organizados por autor e ano, com informações sobre o tipo de estudo, população envolvida, intervenções comparadas, principais desfechos clínicos (como sobrevida livre de progressão – SLP) e conclusões. No total, foram incluídos nesta revisão 19 estudos realizados com compostos à base de platina no tratamento do TNBC. Destes, foram incluídos 13 estudos clínicos randomizados.

Na fase de neoadjuvância, sete estudos se destacam como randomizados: o de Von Minckwitz *et al.* (2014), no ensaio clínico GeparSixto de fase II; ensaio clínico BrighTNess de Loibl *et al.* (2018) e de Geyer *et al.* (2022) de fase III; INFORM de Tung *et al.* (2020) de fase II; e o estudo KEYNOTE-522 de Schmid *et al.* (2020, 2022, 2024).

Na fase de adjuvância, todos os estudos incluídos (n= 3), foram randomizados, com NCT01216111 de Yu *et al.* (2020) em ensaio de fase III, enquanto Du *et al.* (2020) e Li *et al.* (2020b), com ensaios clínicos randomizados fase II. Já Mayer *et al.* (2021) realizou um estudo randomizado EA1131 de fase III na adjuvância pós-neoadjuvância. No tratamento do TNBC metastático ou paliativo, dois estudos randomizados foram identificados: Wang *et al.* (2022) conduziram um ensaio NCT02546934 de fase III, enquanto Rodler *et al.* (2023) realizaram um estudo S1416 de fase II.

Outros delineamentos relevantes foram incluídos nesta revisão, sendo dois estudos retrospectivo na neoadjuvância (Walsh *et al.*, 2019; Yamaguchi *et al.*, 2024) e um estudo retrospectivo no tratamento da doença metastática e paliativa (Collier *et al.* 2022), que também incluiu um ensaio clínico aberto de fase I (Yuan *et al.*, 2023). Por último, para complementar esta revisão, foram incluídos dois estudos pré-clínicos experimentais *in vitro* de Estirado Rivera *et al.* (2022) e de Smothers *et al.* (2025).

Tabela 1 - Síntese dos estudos clínicos e pré-clínicos com uso de compostos à base de platina no tratamento do TNBC

Autor, ano	Tipo de estudo	População e Grupos	Intervenção comparada	Desfecho Principal SLP/outras	Conclusão
NEOADJUVÂNCIA					
Von Minckwitz <i>et al.</i> , 2014	Ensaio clínico randomizado fase II	n: 588 Pacientes com câncer de mama primário não metastático (TNBC ou HER2+), estágio II-III, ≥18 anos, KPS ≥80	Paclitaxel + doxorubicina lipossomal ± Carboplatina (AUC 2,0 → 1,5) por 18 semanas	pCR geral: 43,7% (com Carboplatina) vs 36,9% (sem Carboplatina); OR 1,33; p=0,107	Adição de carboplatina aumentou a taxa de pCR em TNBC (53,2% vs 36,9%; p=0,005), sem benefício em HER2+; mais toxicidades hematológicas com a carboplatina.
Loibl <i>et al.</i> , 2018	Ensaio clínico randomizado, fase III	n: 634 Pacientes com TNBC estágio II-III, não tratados, candidatos à cirurgia curativa. Grupos: 1) Paclitaxel 80 mg/m ² semanal + carboplatina AUC 6 a cada 3 semanas + veliparibe 50 mg oral 2x/dia 2) Paclitaxel + carboplatina + placebo veliparibe 3) Paclitaxel + placebo carboplatina + placebo veliparibe	Comparação entre os três grupos durante a quimioterapia neoadjuvante: Paclitaxel + carboplatina ± veliparibe vs. Paclitaxel isolado. Todos os grupos receberam posteriormente doxorubicina + ciclofosfamida.	pCR (resposta patológica completa): Paclitaxel + carboplatina + veliparibe: 53% Paclitaxel + carboplatina: 58% Paclitaxel isolado: 31% A adição de veliparibe não aumentou a pCR em relação à carboplatina isolada.	A adição de carboplatina à quimioterapia neoadjuvante padrão melhorou a pCR no TNBC. Veliparibe não trouxe benefício adicional. A toxicidade aumentou com carboplatina, mas foi manejável.
Walsh <i>et al.</i> , 2019	Estudo retrospectivo, observacional	n: 333 Pacientes consecutivos com TNBC estágio I-III, sem metástase ao diagnóstico; 31 pacientes receberam NACT com carboplatina	NACT com carboplatina vs NACT sem carboplatina (antraciclina-taxano)	pCR mama/axila: 55% com carboplatina vs 28% sem (p=0,011) DFS, MFS, BCSS significativamente melhores com pCR mama/axila HR não-pCR para DFS: 6,23	A adição de carboplatina à quimioterapia neoadjuvante aumentou significativamente a taxa de resposta patológica completa em pacientes com TNBC, sendo associada a melhores desfechos de sobrevida.
Tung <i>et al.</i> , 2020	Ensaio clínico randomizado fase II	n: 117 Pacientes com câncer de mama HER2-, estágio I-III, portadoras de mutação	CDDP (75 mg/m ² , 4 ciclos) vs. AC (Doxo 60 mg/m ² + CFM 600 mg/m ² , 4 ciclos)	pCR: 18% (CDDP) vs. 26% (AC) RCB 0/1: 33% vs. 46%	Cisplatina não foi superior à AC na taxa de pCR ou RCB 0/1. Ambos os regimes foram bem tolerados. Platina isolada não

		germinativa BRCA1/2; 70% com TNBC		é mais eficaz que AC como neoadjuvante em portadoras de BRCA.	
Schmid <i>et al.</i> , 2020	Ensaio clínico randomizado, fase III	n: 1174 Pacientes com TNBC estágio II-III, não tratados previamente. Grupo pembrolizumabe -quimioterapia (n=784) vs. grupo placebo-quimioterapia (n=390)	Pembrolizumabe + quimioterapia (paclitaxel + carboplatina + antraciclinas) vs. placebo + mesma quimioterapia	Risco reduzido de eventos (HR 0,63; IC 95% 0,43–0,93); maior resposta patológica completa: 64,8% vs. 51,2% (diferença de 13,6 pontos percentuais.; p<0,001)	A adição de pembrolizumabe à quimioterapia neoadjuvante aumentou a resposta patológica completa e reduziu eventos relacionados à progressão, recidiva ou morte, com toxicidade manejável.
Schmid <i>et al.</i> , 2022	Ensaio clínico randomizado, fase III	n: 1174 Pacientes com TNBC estágio II-III, não tratados previamente. Grupo pembrolizumabe -quimioterapia (n=784) vs. grupo placebo-quimioterapia (n=390)	Pembrolizumabe + quimioterapia (paclitaxel + carboplatina + antraciclinas) vs. placebo + mesma quimioterapia	SLP em 36 meses: 84,5% no grupo pembrolizumabe vs. 76,8% no grupo placebo (HR: 0,63; IC 95%: 0,48–0,82; p < 0,001)	A adição de pembrolizumabe à quimioterapia neoadjuvante seguida de pembrolizumabe adjuvante aumentou e a SLP em pacientes com TNBC inicial.
Geyer <i>et al.</i> , 2022	Ensaio clínico randomizado, fase III,	634 mulheres com câncer de mama triplo-negativo estágio II-III, não tratado, ECOG 0-1, randomizadas: 1) Paclitaxel 80 mg/m² semanal + carboplatina AUC 6 (4 ciclos) + veliparibe 50 mg oral 2x/dia 2) Paclitaxel + carboplatina + placebo veliparibe 3) Paclitaxel + placebo carboplatina + placebo veliparibe	Comparação entre: - Paclitaxel + carboplatina + veliparibe - Paclitaxel + carboplatina - Paclitaxel isolado Todos receberam doxorubicina 60 mg/m² + ciclofosfamida 600 mg/m² a cada 2-3 semanas por 4 ciclos após neoadjuvância	SLE mediana (4,5 anos): Carboplatina + veliparibe + paclitaxel vs. paclitaxel: HR = 0,63 (IC 95% 0,43-0,92; p=0,02) Carboplatina + veliparibe + paclitaxel vs. carboplatina + paclitaxel: HR = 1,12 (IC 95% 0,72-1,72; p=0,62) Carboplatina + paclitaxel vs. paclitaxel (post hoc): HR = 0,57 (IC 95% 0,36-0,91; p=0,02)	A adição de carboplatina à quimioterapia neoadjuvante melhorou significativamente a SLE a longo prazo, com perfil de toxicidade administrável. Veliparibe não acrescentou benefício
Schmid <i>et al.</i> , 2024	Ensaio clínico randomizado, fase III	n: 1174 Pacientes com TNBC estágio II-III, não tratados previamente. Grupo pembrolizumabe -quimioterapia (n=784) vs.	Pembrolizumabe + quimioterapia (paclitaxel + carboplatina + antraciclinas) vs. placebo + mesma quimioterapia	Sobrevida livre de eventos (SLP) e sobrevida global (SG) como desfechos principais e secundários	A adição de pembrolizumabe à quimioterapia neoadjuvante e adjuvante melhorou significativamente a SLP e SG em comparação à

		grupo placebo-quimioterapia (n=390)		quimioterapia isolada.
Yamaguchi et al., 2024	Estudo retrospectivo com análise PSM e IPTW	n: 138		
		Pacientes com TNBC estágio I–III, sem tratamento prévio.	Quimioterapia pré-operatória com CDDP vs. sem CDDP	Sobrevida livre de doença à distância significativamente e melhor no grupo CDDP (HR IPTW: 0,123; $p < 0,001$)
		Grupo 1: 52 pacientes tratados com CDDP. Grupo 2: 86 pacientes sem CDDP.		Regimes com CDDP mostraram melhor prognóstico em TNBC operável, sobretudo na classe RCB II/III.
ADJUVÂNCIA				
Yu et al., 2020	Ensaio clínico randomizado fase 3	n: 647	PCb (paclitaxel 80 mg/m2 + carboplatina, área sob a curva = 2) vs. CEF-T (ciclofosfamida 500 mg/m2, epirrubicina 100 mg/ m2, fluorouracil 500 mg/m2 + docetaxel 100 mg/m2)	O regime PCb mostrou benefício significativo na SLD em comparação ao CEF-T, sendo uma alternativa eficaz como quimioterapia adjuvante em TNBC operável.
		Mulheres com TNBC operável, estágio inicial, pós-cirurgia.		SLD 5 anos: PCb = 86,5% vs. CEF-T = 80,3%
		Grupo 1: PCb (n=325); Grupo 2: CEF-T (n=322).		
Du et al., 2020	Ensaio clínico randomizado fase 2, aberto, não inferior, multicêntrico (China)	n: 308	TP: Docetaxel 75 mg/m ² ou Paclitaxel 175 mg/m ² + Carboplatina AUC 5 (D1, a cada 3 semanas, 6 ciclos) vs. EC-T: Epirrubicina 90 mg/m ² + Ciclofosfamida 600 mg/m ² (4 ciclos) → Taxano (4 ciclos)	A combinação de carboplatina com taxanos (TP) foi não inferior ao regime padrão com antraciclina (EC-T) na sobrevida livre de doença. TP teve melhor adesão e menos toxicidade hematológica grave, sendo uma alternativa viável para pacientes que não toleram antraciclina.
		Mulheres com TNBC inicial, pós-cirurgia, sem quimioterapia prévia, HER2 negativo, ER/PR <1%.		TP: 84,4% vs. EC-T: 85,8% (p de não inferioridade = 0,034)
		Grupos: TP (n=154), EC-T (n=154).		
Li et al. (2020b)	Estudo clínico randomizado, aberto, unicêntrico	n: 143	PCdd (Paclitaxel + Carboplatina) vs. ECdd-P (Epirrubicina + Ciclofosfamida + Paclitaxel)	O esquema PCdd foi superior ao ECdd-P na SLD e SG em 3 anos, e apresentou menor toxicidade hematológica. Pode ser regime preferencial em TNBC inicial.
		Mulheres chinesas com TNBC inicial de alto risco; PCdd (n=70) vs. ECdd-P (n=73)		SLD em 3 anos: 93,9% (PCdd) vs. 79,1% (ECdd-P); HR = 0,31; $p=0,005$
ADJUVÂNCIA APÓS NEOADJUVÂNCIA				
Mayer et al., 2021	Ensaio clínico	n:410	Agente à base de platina (carboplatina ou	A platina não melhorou os desfechos em

	randomizado, fase III	Pacientes com TNBC (subtipo basal pelo PAM50) com doença residual ≥ 1 cm após NAC; grupos: platina vs. capecitabina	cisplatina) vs. capecitabina	49% (capecitabina)	comparação à capecitabina e apresentou maior toxicidade.
CUIDADO PALIATIVO/METASTÁSICO					
Collier et al., 2022	Análise secundária de coorte retrospectiva	n: 71 Pacientes com TNBC metastático, com ctDNA analisado por sequenciamento genômico de baixa profundidade (ULP-WGS); comparados por status de 17q22	Quimioterapia à base de platina vs capecitabina (grupo controle sem platina, n: 39); comparação por presença/ausência da amplificação 17q22	Amplificação 17q22 associada a SLP mediana de 7,0 meses vs 3,8 meses sem amplificação ($p = 0,015$) Sem benefício de 17q22 com capecitabina ($p = 0,69$)	A amplificação da região 17q22 no ctDNA foi associada a melhor resposta à quimioterapia com platina, com SLP significativamente superior.
Wang et al., 2022	Ensaio clínico randomizado, fase 3, aberto	n: 254 Pacientes com câncer TNBC metastático, não tratados previamente	AP (nab-paclitaxel 125 mg/m ² nos dias 1 e 8 + cisplatina 75 mg/m ² no dia 1) vs. GP (gemcitabina 1250 mg/m ² dias 1 e 8 + cisplatina 75 mg/m ² dia 1)	Mediana de SLP: 9,8 meses (AP) vs. 7,4 meses (GP)	O esquema AP aumentou significativamente a SLP, ORR (81,1% vs. 56,3%) e SG. Neuropatia foi mais comum com AP; trombocitopenia, com GP.
Rodler et al., 2023	Ensaio clínico randomizado, fase II, duplo-cego, controlado por placebo	n: 247 Pacientes com câncer de mama metastático, incluindo TNBC e gBRCA mutado. Três subgrupos: (1) gBRCA mutado (n=37); (2) BRCA-like (n=101); (3) não BRCA-like (n=109)	Cisplatina (75 mg/m ²) no dia 1 + veliparib (PARPi) ou placebo (300 mg por via oral, 2x/dia, dias 1 a 14) em um ciclo de 21 dias Acompanhamento mediano: 11,1 meses	veliparib em comparação ao placebo: gBRCA mutado: HR=0,79 (IC 95% 0,38–1,67), $p=0,54$ (sem benefício significativo) BRCA-like: SLP 5,9 vs 4,2 meses, HR=0,57 (IC 95% 0,37–0,88), $p=0,010$ (benefício observado) Não BRCA-like: HR=0,89 (IC 95% 0,60–1,33), $p=0,57$ (sem benefício)	veliparib aumentou a SLP apenas no grupo BRCA-like. Nos demais grupos, não houve benefício clínico. Toxicidades (grau 3–4) mais comuns no braço veliparib: -Neutropenia (46% vs. 20%) -Anemia (23% vs. 8%) - Trombocitopenia (19% vs. 3%) Eventos adversos graves: - veliparib: 31% -Placebo: 36% Óbitos: 1 paciente em cada grupo.
Yuan et al., 2023	Ensaio clínico aberto,	n: 28	Braço A (n: 10): Ipatasertibe + Carboplatina +	A SLP mediana foi:	A administração contínua de ipatasertibe com

institucional, Fase I/Ib	Pacientes ≥18 anos com TNBC metastático, ECOG 0-1, sem exposição prévia a carboplatina ou paclitaxel (dependendo do braço), com amostras tumorais para avaliação molecular.	Paclitaxel	Braço A: 4,8 meses	A: 4,8	quimioterapia foi segura e tolerável.
		Braço B (n: 12): Ipatasertibe + Carboplatina	Braço B: 3,9 meses	B: 3,9	A taxa de resposta geral nos grupos com dose recomendada foi: A:29% B:25% C:33%.
		Braço C (n: 6): Ipatasertibe + Capecitabina + Atezolizumabe	Braço C: 8,2 meses	C: 8,2	
	Três braços de tratamento: A, B e C.	RP2D (dose recomendada fase II): A: Ipatasertibe 300 mg/dia			Toxidades grau 3–4: A: Neutropenia (29%), diarreia, mucosite oral, neuropatia (14% cada)
		B: Ipatasertibe 400 mg/dia			B: Linfopenia (25%), diarreia (17%)
		C: Ipatasertibe 300 mg/dia (21d on/7d off)			C: Anemia, fadiga, distúrbio cognitivo e erupção maculopapular (17% cada).
		Outros fármacos administrados conforme ciclos de 28 dias.			

ESTUDO PRÉ-CLÍNICO EXPERIMENTAL IN VITRO

Estirado Rivera et al., 2022	Estudo experimental in vitro	Linhagem MDA-MB-231 (TNBC), MCF10A (não tumoral)	PtDPhPzTn vs. cisplatina vs. PtPzTn vs. melatonina	PtDPhPzTn induziu apoptose, foi mais seletivo para células tumorais do que para células saudáveis, causou parada na fase S do ciclo celular e reduziu a migração celular	PtDPhPzTn apresentou maior citotoxicidade que cisplatina e PtPzTn, com melhor seletividade para TNBC. A associação com melatonina aumentou apoptose e inibiu migração.
Smothers et al., 2025	Experimental in vitro	Células MDA-MB-231 (TNBC) e MCF-12 (epiteliais humanas) em monocultura e cocultura	Controle negativo (sem tratamento), FM TTFfield isolado, cisplatina 40 µM isolada, combinação FM TTFfield + cisplatina 40 µM, controle positivo (400 µM de cisplatina)	Combinação reduziu em mais de 90% as células TNBC e induziu cerca de 92% de apoptose; maior eficácia que monoterapia	A combinação de FM TTFfields com cisplatina potencializou a morte celular e apoptose em células TNBC, com menor impacto em células epiteliais.

Legenda: AUC: *Area Under the Curve*; AP: nab-paclitaxel/cisplatina; AC: doxorrubicina-ciclofosfamida; BCSS: Breast Cancer–Specific Survival; CFM: ciclofosfamida; CDDP: cisplatina neoadjuvante em agente único; CEF-T: ciclofosfamida, epirrubicina e fluorouracil seguidos de docetaxel; ctDNA: DNA circulante; DFS: Disease-Free Survival; EC-T: Epirrubicina e ciclofosfamida seguidas de docetaxel ou paclitaxel; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; GP: gemcitabina/cisplatina; gBRCA: mutação germinativa BRCA1/2; HR: *Hazard ratio*; IPTW: ponderação inversa da probabilidade de tratamento; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%; KPS: *Karnofsky Performance Status*; MFS: Metastasis-Free Survival; NAC: quimioterapia neoadjuvante; ORR: *Overall Response Rate*; PCb: paclitaxel mais carboplatina; PSM: escore de propensão; PARPi: Inibidor da poli[ADP-ribose] polimerase; pCR: taxas de resposta patológica completa; RCB: scores de carga residual de câncer; SLP: sobrevida livre de progressão; SLD: sobrevida livre de doença; SG: Sobrevida Global; SLE: sobrevida livre de eventos; TNBC:

triple-negative breast cancer; TP: Docetaxel ou paclitaxel combinado com carboplatina; ULP-WGS: WGS de passagem ultrabaixa

Fonte: Autora (2025)

PLATINA NA NEOADJUVÂNCIA

Na quimioterapia neoadjuvante para TNBC, Von Minckwitz *et al.* (2014), em ensaio clínico GeparSixto fase II, avaliou a adição de carboplatina ao esquema com paclitaxel e doxorrubicina lipossomal em pacientes com TNBC ou HER2+. Embora o aumento da resposta patológica completa (pCR) geral não tenha sido estatisticamente significativo entre os grupos (43,7% com carboplatina *versus* 36,9% sem; $p = 0,107$), quando estratificado por subtipo, o benefício foi evidente no TNBC (pCR de 53,2% com carboplatina *versus* 36,9%; $p = 0,005$), mas não em HER2+. A carboplatina, no entanto, foi associada a maior incidência de toxicidades hematológicas.

Complementando essas evidências, Walsh *et al.* (2019) conduziram um estudo retrospectivo observacional com 333 pacientes com TNBC estágio I–III, dos quais 31 pacientes receberam carboplatina na neoadjuvância. A adição de carboplatina resultou em aumento expressivo na pCR em mama e axila (55% *versus* 28%; $p = 0,011$), sendo a pCR fortemente associada à melhora nos desfechos de sobrevivência livre da doença (DFS), sobrevivência sem metástase (MFS) e sobrevivência específica ao câncer de mama (BCSS). O risco de recidiva foi muito maior entre os pacientes que não atingiram pCR (HR para DFS: 6,23), reforçando o impacto prognóstico da resposta completa.

Por outro lado, Tung *et al.* (2020) avaliaram os pacientes com mutações germinativas BRCA1/2 submetidas a quimioterapia neoadjuvante com cisplatina isolada *versus* o regime padrão com antraciclina e ciclofosfamida (AC). Apesar das expectativas, a cisplatina não se mostrou superior, pois a taxa de pCR foi de 18% no grupo cisplatina e 26% no grupo AC, com resposta clínica semelhante em RCB 0/1 (33% vs 46%). Ambos os regimes foram bem tolerados, mas o estudo revela que a cisplatina isolada não deve ser preferida em pacientes BRCA-mutadas.

Já Yamaguchi *et al.* (2024), por meio de um estudo retrospectivo com análise estatística robusta (*propensity score matching* e IPTW), mostraram que pacientes com TNBC que receberam cisplatina apresentaram sobrevida livre de doença à distância significativamente superior em comparação aos que não receberam esse agente (HR

IPTW: 0,123; $p < 0,001$). Esse benefício foi evidente entre os pacientes com carga residual tumoral mais alta (RCB II/III), sustentando o papel da platina em subgrupos de pior prognóstico.

O estudo BrightTNess, um ensaio clínico randomizado de fase III com 634 pacientes com TNBC estágio II-III, avaliou o impacto da adição de carboplatina e do inibidor de PARP veliparib à quimioterapia neoadjuvante padrão com paclitaxel. Inicialmente, Loibl *et al.* (2018) demonstraram que a inclusão da carboplatina aumentou a pCR em comparação ao paclitaxel isolado (58% vs. 31%). No entanto, o veliparib não conferiu benefício adicional (pCR de 53%). Todos os grupos receberam posteriormente doxorrubicina e ciclofosfamida. Quatro anos depois, Geyer *et al.* (2022) apresentaram os dados de seguimento de longo prazo, confirmando o benefício clínico da carboplatina na sobrevida livre de eventos (SLE). A combinação de paclitaxel + carboplatina apresentou HR = 0,57 (IC 95% 0,36–0,91; $p = 0,02$) em comparação ao paclitaxel isolado. Já a inclusão do veliparib não resultou em melhora adicional da SLE (HR = 1,12 em comparação ao esquema sem veliparib; $p = 0,62$).

Os estudos KEYNOTE-522 realizados por Schmid *et al.* entre 2020 e 2024 demonstraram os benefícios da adição do imunoterápico pembrolizumabe à quimioterapia, no tratamento de pacientes com TNBC em estágio II-III. Em 2020, foi observado um aumento na resposta patológica completa (64,8% vs. 51,2%) e uma redução no risco de eventos como progressão, recidiva ou morte (HR 0,63). Em 2022, a combinação de pembrolizumabe neoadjuvante com quimioterapia, seguida de pembrolizumabe adjuvante, elevou a sobrevida livre de eventos para 84,5% em 36 meses versus 76,8% com placebo (HR: 0,63; $p < 0,001$). Em 2024, dados atualizados confirmaram melhora tanto na sobrevida livre de eventos quanto na sobrevida global, com taxas de 86,6% no grupo pembrolizumabe versus 81,7% no grupo placebo em cinco anos ($p=0,002$).

PLATINA NA ADJUVÂNCIA

Em pacientes com TNBC operável que não receberam quimioterapia prévia, Yu *et al.* (2020) conduziram um ensaio clínico NCT01216111 fase III que comparou dois regimes adjuvantes, paclitaxel + carboplatina (PCb) versus CEF-T (ciclofosfamida, epirrubicina, fluorouracil seguido de docetaxel). A sobrevida livre de doença em 5 anos

foi maior no grupo PCb (86,5% versus 80,3%), demonstrando que esse regime pode ser uma opção alternativa para substituir os esquemas que incluem antraciclinas no tratamento adjuvante de pacientes com TNBC em estágio inicial.

Du et al. (2020), em um estudo fase II de não inferioridade, compararam o esquema TP (docetaxel ou paclitaxel + carboplatina) com EC-T (epirrubicina + ciclofosfamida seguido de taxano). O estudo incluiu 308 pacientes e mostrou que o regime TP não foi inferior ao EC-T quanto à sobrevida livre de doença (84,4% vs 85,8%; $p = 0,034$ para não inferioridade). O grupo TP apresentou menor incidência de toxicidade hematológica grave e maior adesão ao tratamento, sendo uma alternativa interessante para pacientes com contraindicação às antraciclinas.

De maneira semelhante, Li et al. (2020b) demonstraram superioridade do regime PCdd (paclitaxel + carboplatina) em comparação com ECdd-P (epirrubicina + ciclofosfamida + paclitaxel) em um estudo com mulheres chinesas com TNBC inicial de alto risco. A sobrevida livre de doença em 3 anos foi significativamente maior no grupo PCdd (93,9% vs 79,1%; HR = 0,31; $p = 0,005$), com menor toxicidade hematológica, revelando que o esquema com carboplatina pode ser escolhido como preferencial para os pacientes com TNBC inicial.

PLATINA NA ADJUVÂNCIA APÓS NEOADJUVÂNCIA

Nos casos de doença residual após quimioterapia neoadjuvante, Mayer et al. (2021) conduziram um estudo EA1131 fase III comparando o uso de agentes à base de platina (carboplatina ou cisplatina) com capecitabina em pacientes com TNBC com ≥ 1 cm de tumor residual (subtipo basal PAM50). O desfecho principal, a sobrevida livre de progressão em 3 anos, foi inferior no grupo tratado com platina (42%) em comparação à capecitabina (49%), como também houve uma maior toxicidade no braço com platina. O estudo demonstra que em casos de doença residual, a capecitabina pode ser mais apropriada que o uso posterior de platinas.

PLATINA NO TRATAMENTO PALIATIVO/METASTÁSICO

Em pacientes com TNBC metastático, Wang *et al.* (2022) mostrou, em ensaio clínico fase III, que o regime AP (nab-paclitaxel + cisplatina) foi superior ao GP (gemcitabina + cisplatina), com ganho em sobrevida livre de progressão (9,8 vs 7,4 meses), resposta objetiva (81,1% vs 56,3%) e sobrevida global. A toxicidade também variou conforme o esquema, com maior incidência de neuropatia no AP e trombocitopenia no GP.

Collier *et al.* (2022), em uma análise genômica retrospectiva, identificou que a presença da amplificação da região 17q22 no DNA circulante (ctDNA) esteve associada a melhor resposta à quimioterapia com platina, com SLP mediana de 7,0 meses versus 3,8 meses em pacientes sem amplificação ($p = 0,015$). Não foi observado esse benefício entre os tratados com capecitabina, indicando que essa alteração molecular pode ser um biomarcador preditivo de sensibilidade à platina.

Rodler *et al.* (2023) investigaram o benefício do inibidor de PARP veliparib combinado à cisplatina em três subgrupos, mutação gBRCA, BRCA-like e não BRCA-like. O benefício foi restrito ao grupo BRCA-like (SLP de 5,9 vs 4,2 meses; HR = 0,57; $p = 0,010$). Nos demais, incluindo pacientes com mutações gBRCA, não houve benefício significativo. A combinação aumentou as toxicidades hematológicas (neutropenia, anemia e trombocitopenia), mas sem aumento significativo de eventos adversos graves.

Já Yuan *et al.* (2023) testou a combinação do inibidor de AKT ipatasertibe com regimes baseados em platinas em pacientes com TNBC metastático. Três esquemas foram avaliados, com Ipatasertibe + Carboplatina + Paclitaxel, Ipatasertibe + Carboplatina, e com Ipatasertibe + Capecitabina + Atezolizumabe. A maior mediana de SLP foi observada no braço C (8,2 meses), que não continha platina, com boa tolerabilidade geral. A taxa de resposta foi de 29% a 33% entre os braços, e os eventos adversos mais frequentes variaram conforme o regime, incluindo neutropenia, diarreia e anemia.

PLATINA NOS ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS IN VITRO

No campo experimental, Estirado Rivera *et al.* (2022) testaram os novos compostos de platina (PtDPhPzTn) em linhagens celulares TNBC (MDA-MB-231), mostrando que esse composto foi mais citotóxico e seletivo que a cisplatina, induzindo apoptose e parada na fase S do ciclo celular, com menor toxicidade sobre células não tumorais. A associação com melatonina aumentou ainda mais a apoptose e reduziu a migração celular, indicando um potencial terapêutico promissor.

Por fim, Smothers *et al.* (2025) demonstraram que a combinação de cisplatina com campos elétricos alternados de baixa intensidade (TTFields) foi mais promissora do que a cisplatina isolada em induzir apoptose em células TNBC (redução >90% das células tumorais), com menor impacto em células epiteliais normais.

6 DISCUSSÃO

O tratamento do câncer de mama inicial combina cirurgia, radioterapia e terapia sistêmica. Tradicionalmente, a terapia sistêmica era feita após a cirurgia, mas atualmente, o uso antes da operação (neoadjuvante) tem ganhado espaço. A quimioterapia neoadjuvante tem sido ampliada para os diferentes subtipos da doença (Untch *et al.*, 2014).

A discussão dos estudos sobre o uso de platinas na quimioterapia neoadjuvante do TNBC revela achados complementares e nuances quanto à eficácia e toxicidade desses agentes. O ensaio clínico GeparSixto, conduzido por Von Minckwitz *et al.* (2014), demonstrou que a adição de carboplatina ao regime neoadjuvante aumentou a taxa de resposta patológica completa (pCR) em pacientes com TNBC, com um ganho absoluto de 16%. Esse benefício, no entanto, não foi observado em pacientes com doença HER2-positiva, o que indica que o efeito da platina pode estar restrito a subgrupos específicos. O estudo ressaltou um aumento importante nas toxicidades hematológicas e não hematológicas, o que levanta questões sobre a tolerabilidade do regime intensificado.

De forma complementar, Walsh *et al.* (2019), em uma análise retrospectiva, identificaram aumento significativo da pCR em mama e axila com o uso de carboplatina associada à quimioterapia baseada em antraciclina e taxano. O estudo sustenta o valor prognóstico da pCR, mostrando que ela se associou a melhores desfechos mesmo com um tempo de seguimento relativamente curto. Um aspecto relevante desse estudo é a identificação da histologia grau 3 como preditora de maior resposta, o que pode orientar decisões terapêuticas em subgrupos com maior agressividade tumoral. Já entre as pacientes que não receberam carboplatina, os principais fatores prognósticos foram o tamanho tumoral e o status ganglionar, evidenciando a limitação do benefício quando a pCR não é alcançada.

Em contraste, o estudo de Tung *et al.* (2020) avaliou o desempenho terapêutico da cisplatina isolada em pacientes com mutações germinativas em BRCA1/2, comparando-a com o esquema padrão com antraciclina e ciclofosfamida (AC). Os resultados mostraram que a cisplatina não foi superior ao esquema convencional, nem em termos de pCR nem de resposta clínica (RCB 0/1).

O estudo de Yamaguchi *et al.* (2024) trouxe evidências adicionais a favor da cisplatina, mas com foco em desfechos de sobrevida. A análise retrospectiva com técnicas de balanceamento estatístico (PSM e IPTW) mostrou que pacientes com TNBC tratados com cisplatina neoadjuvante em agente único (CDDP) apresentaram melhor sobrevida livre de doença à distância e sobrevida livre de eventos, entre os casos com maior carga tumoral residual (RCB-II/III). O benefício também foi observado em estágios iniciais, com redução do risco de metástases distantes, o que reforça o potencial papel da platina em prevenir recidiva precoce, particularmente em pacientes de alto risco.

Schmid *et al.* (2020), no estudo KEYNOTE-522, evidenciaram que a introdução do pembrolizumabe à quimioterapia neoadjuvante, que inclui a carboplatina, demonstrou aumento na taxa de resposta patológica completa nos pacientes com TNBC, mesmo entre os subgrupos com expressão variável de PD-L1. Um ano após, Schmid *et al.* (2022), perceberam que a combinação de pembrolizumabe com quimioterapia, seguida de tratamento adjuvante com o imunoterápico, demonstrou reduzir o risco de recorrência ou progressão em pacientes com TNBC inicial. Dados de 2024 mostraram melhora na sobrevida livre e de eventos e na sobrevida global.

O estudo BrighTNess, ao avaliar o impacto da adição de carboplatina e veliparib à quimioterapia neoadjuvante padrão em pacientes com TNBC operável, confirmou que a carboplatina melhora as taxas de pCR e sobrevida livre de eventos (SLE), enquanto o veliparib não demonstrou benefício adicional. Com seguimento de 4,5 anos, observou-se um ganho de cerca de 10% na SLE nos grupos que receberam carboplatina, reforçando seu papel no tratamento do TNBC, independentemente do status BRCA ou outras variáveis clínicas. As recidivas locorregionais foram mais comuns no braço sem carboplatina, impactando negativamente o prognóstico (Loibl *et al.*, 2018; Geyer *et al.*, 2022).

A revisão sistemática da Cochrane realizada por Mason *et al.* (2023) indicou que a adição de carboplatina à quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante melhora tanto a sobrevida livre de progressão quanto a sobrevida global em pacientes com TNBC precoce. Esse benefício foi observado mesmo em pacientes sem mutações BRCA e com ou sem uso de antraciclinas. No entanto, seu uso esteve associado a maior toxicidade hematológica, com aumento de eventos como neutropenia, trombocitopenia e anemia. Houve também mais atrasos no tratamento e necessidade

de redução de dose. Mesmo assim, os eventos adversos graves e mortes relacionadas ao tratamento foram raros e semelhantes entre os grupos.

A meta-análise de Asselain *et al.* (2018), demonstrou que a quimioterapia neoadjuvante (NACT) aumentou a taxa de cirurgia conservadora (65% vs 49% com quimioterapia adjuvante). No entanto, o risco de recidiva local em 15 anos foi maior com NACT, 21,4% contra 15,9%, com um aumento absoluto de 5,5% (RR 1,37; $p=0,0001$).

A terapia sistêmica adjuvante tem como objetivo aumentar as chances de sobrevivência ao combater possíveis micrometástases que ainda não são detectáveis, mas que podem causar recidiva no futuro (Shien; Iwata, 2020). O ensaio clínico PATTERN (*Adjuvant Platinum and Taxane in Triple-Negative Breast Cancer*), conduzido por Yu *et al.* (2020), demonstrou que o regime PCb (paclitaxel + carboplatina) foi superior ao esquema CEF-T, que inclui antraciclina e fluorouracil, na adjuvância do TNBC. O benefício foi expressivo nos subgrupos com grau tumoral elevado e em pacientes com mutações em genes de reparo homólogo (HRR), não se restringindo àquelas com mutações em BRCA1/2.

De maneira complementar, o estudo de Du *et al.* (2020) evidenciou que o regime TP (taxano + carboplatina) foi não inferior ao padrão EC-T (epirrubicina + ciclofosfamida + taxano) em pacientes com TNBC operável. Embora a eficácia entre os grupos tenha sido semelhante, o regime com platina se destacou por ser melhor tolerado, com menor toxicidade hematológica grave e maior adesão ao tratamento. Assim, o estudo posiciona o TP como uma alternativa segura e promissora ao padrão clássico, sobretudo para mulheres com TNBC inicial que não se beneficiariam de regimes intensivos.

Já os pesquisadores Li *et al.* (2020b) reforçaram a superioridade do regime PCdd (paclitaxel + carboplatina em dose densa) sobre o esquema ECdd-P, que inclui antraciclina e ciclofosfamida, seguido de paclitaxel. Em pacientes com TNBC precoce e de alto risco, o PCdd proporcionou melhor sobrevida livre de doença em 3 anos e foi associado a menores taxas de toxicidade hematológica, confirmando-se como uma estratégia mais adequada e menos tóxica. Notavelmente, a superioridade do PCdd se manteve independentemente do status da mutação BRCA, indicando que seu benefício não se limita a subgrupos com alterações genéticas específicas.

Na adjuvância pós-neoadjuvância, o estudo de Mayer *et al.* (2021) apresenta evidências sobre a limitação do uso de agentes à base de platina em pacientes com câncer de mama triplo-negativo (TNBC) que apresentam doença residual após quimioterapia neoadjuvante. O ensaio clínico avaliou pacientes com TNBC do subtipo basal pelo perfil PAM50, que mantiveram tumor residual ≥ 1 cm após o tratamento neoadjuvante. Esses pacientes foram randomizados para receber carboplatina ou cisplatina versus capecitabina como tratamento adjuvante. Os resultados demonstraram que os agentes de platina não melhoraram a SLP em comparação à capecitabina. Na verdade, o grupo tratado com capecitabina apresentou uma SLP em 3 anos de 49%, superior aos 42% observados no grupo da platina, que foi associado a uma maior toxicidade.

Os estudos incluídos nesta revisão que avaliaram as terapias em pacientes com TNBC metastático, mostram alguns avanços importantes no uso de quimioterapia à base de platina. O estudo de Collier *et al.* (2022) demonstrou que a amplificação do segmento cromossômico 17q22, identificada por sequenciamento genômico de baixa profundidade (WGS superficial) no DNA tumoral circulante (ctDNA), está associada a uma maior sobrevida livre de progressão (SLP) em pacientes tratados com quimioterapia baseada em platina. Essa associação aponta que a detecção da amplificação 17q21–q22 no ctDNA pode funcionar como um biomarcador molecular minimamente invasivo de sensibilidade à platina, oferecendo um possível critério de seleção terapêutica que pode orientar a escolha de esquemas citotóxicos mais eficazes em TNBC metastático.

Reforçando a atividade antitumoral dos regimes com platina, Wang *et al.* (2022) demonstraram que a combinação de nab-paclitaxel com cisplatina (AP) foi superior ao regime com gemcitabina e cisplatina (GP) em pacientes com TNBC metastático não previamente tratados. O grupo AP apresentou um ganho de 4,3 meses na mediana de SLP e uma taxa de resposta objetiva (ORR) de 81,1%, confirmando atividade clínica robusta do esquema. Apesar da maior incidência de neuropatia periférica, os benefícios em controle da doença apontam que o regime AP pode ser considerado uma opção de primeira linha promissora.

O ensaio clínico de fase II realizado por Rodler *et al.* (2023) investigou o benefício da adição do inibidor de PARP veliparib à cisplatina em diferentes subgrupos de TNBC metastático, com destaque para os pacientes com fenótipo BRCA-like. Os

resultados mostraram uma melhor resposta clínica e menor taxa de progressão apenas nesse subgrupo, com uma SLP maior em comparação ao placebo. No entanto, não foi observado benefício nos pacientes com mutação germinativa BRCA nem naqueles sem perfil BRCA-like, indicando que a estratificação molecular é fundamental para identificar quem se beneficia da terapia combinada com PARP-inibidores. O uso de veliparib foi associado a toxicidades hematológicas importantes, o que também deve ser considerado na prática clínica.

Por sua vez, o ensaio conduzido por Yuan *et al.* (2023) explorou a combinação do inibidor de AKT ipatasertibe com quimioterapia à base de carboplatina, e outras associações com capecitabina e atezolizumabe. Os esquemas foram seguros e bem tolerados, e apresentaram respostas objetivas relevantes, principalmente em pacientes com alterações em PIK3CA, AKT ou PTEN e naqueles com expressão do receptor de andrógeno. Nesses subgrupos moleculares, as taxas de resposta chegaram a 33% e 40%, sugerindo que a adição de ipatasertibe pode potencializar a ação da quimioterapia, sobretudo em perfis moleculares específicos.

A meta-análise conduzida por Lu *et al.* (2021) avaliou o impacto da quimioterapia de primeira linha à base de platina no TNBC metastático. Os resultados mostraram melhora significativa nas taxas de resposta objetiva e na sobrevida livre de progressão, com tendência à melhora na sobrevida global. Mas por outro lado, a toxicidade hematológica, como a trombocitopenia grau 3-4, foi mais frequente com platina, já a fadiga foi mais associada aos esquemas sem platina.

De forma semelhante, uma revisão Cochrane demonstrou que regimes contendo platina podem proporcionar um pequeno benefício na sobrevida global e melhora na sobrevida livre de progressão. Foi observado uma maior taxa de resposta objetiva ao tumor, porém, houve aumento nos eventos adversos grau 3/4, como náusea/vômito e anemia (Egger *et al.*, 2020).

A meta-análise de ensaios clínicos de Lin *et al.* (2022) revelou que os regimes com platina mostraram melhores taxas de resposta, sobrevida e controle da doença quando comparados aos sem platina, sobretudo em pacientes sem mutação BRCA. Mas por outro lado, o uso de platina foi associado a efeitos adversos hematológicos mais intensos.

Atualmente a maior dúvida ainda é o benefício da platina na doença metastática não BRCA. Segundo Egger *et al.* (2020), não houve diferença em eficácia na população não selecionada por BRCA, embora a platina tenha apresentado maior toxicidade.

Estudos pré-clínicos experimentais *in vitro* têm investigado novas abordagens, como compostos de platina modificados e terapias combinadas, visando aumentar o impacto clínico e a seletividade dos tratamentos. Estirado Rivera *et al.* (2022) demonstraram que o complexo de platina (II) PtDPhPzTn possui um relevante efeito antitumoral, com maior citotoxicidade do que a cisplatina e melhor seletividade para células TNBC em comparação às células não tumorais. Esse composto induziu apoptose, causou parada na fase S do ciclo celular e reduziu a migração celular. A combinação com melatonina potencializou esses efeitos, aumentando a morte celular e intensificando a inibição da migração. Já Smothers *et al.* (2025) mostrou que a combinação de TTFields com cisplatina potencializa a morte celular em TNBC, superando os efeitos de cada tratamento isolado já nas primeiras 24 horas. Apesar disso, a dose usada de cisplatina (40 μ M) levanta dúvidas sobre sua real contribuição, dado que os TTFields sozinhos já foram altamente seletivos para TNBC.

Embora haja seis estudos de fase III incluídos nesta revisão, ainda persistem limitações que dificultam a padronização das condutas na quimioterapia com platina para TNBC. Entre elas, destacam-se a heterogeneidade dos esquemas terapêuticos avaliados, os diferentes critérios de seleção dos pacientes e a variabilidade nas definições de resposta patológica completa.

Por outro lado, esses estudos contribuem para a oncologia ao ampliar as possibilidades terapêuticas para um subtipo tumoral biologicamente agressivo e com poucas opções direcionadas. Essas pesquisas reforçam o potencial da platina em aumentar as taxas de resposta patológica completa na neoadjuvância, e indicam possíveis combinações com outros agentes, como imunoterápicos e terapias-alvo. Os estudos pré-clínicos também têm mostrado novas moléculas com maior seletividade e menor toxicidade, abrindo caminhos para o desenvolvimento de tratamentos mais personalizados.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise dos estudos desta revisão mostrou que na neoadjuvância, a carboplatina aumentou a resposta patológica completa e melhorou os desfechos de sobrevida, principalmente em subgrupos com doença mais agressiva. Em adjuvância, os regimes com platina demonstraram uma efetividade semelhante ou superior aos esquemas tradicionais, com menor toxicidade hematológica. Já em doença residual, a capecitabina mostrou-se melhores resultados se comparados a platina. Em TNBC metastático, os esquemas com platina apresentaram bom desempenho, principalmente quando associados a biomarcadores preditivos. Os estudos pré-clínicos apontam novos compostos de platina e combinações encorajadoras com potencial terapêutico.

Conclui-se que a carboplatina melhora a resposta e a sobrevida no TNBC, sendo menos tóxica em adjuvância. Já a capecitabina é superior em doença residual, e a platina tem bons resultados no câncer metastático. No entanto, estudos com seguimento prolongado são necessários para avaliar a real contribuição da platina nos desfechos de sobrevida global e livre de eventos. Ensaios clínicos com desenho padronizado e análise de toxicidade a longo prazo também são fundamentais para guiar as decisões terapêuticas mais seguras.

REFERÊNCIAS

ASSELAIN, Bernard et al. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. **The Lancet Oncology**, v. 19, n. 1, p. 27-39, 2018.

COLLIER, Katharine A. et al. Association of 17q22 amplicon via cell-free DNA with platinum chemotherapy response in metastatic triple-negative breast cancer. **JCO Precision Oncology**, v. 5, p. 1777-1787, 2021.

DU, Feng et al. Carboplatin plus taxanes are non-inferior to epirubicin plus cyclophosphamide followed by taxanes as adjuvant chemotherapy for early triple-negative breast cancer. **Breast cancer research and treatment**, v. 182, n. 1, p. 67-77, 2020.

ESTIRADO RIVERA, Samuel et al. Pro-apoptotic and anti-migration properties of a thiazoline-containing platinum (II) complex in MDA-MB-231 breast cancer cells: the role of melatonin as a synergistic agent. **Antioxidants (Basel)**, v. 11, n. 10, p. 1971, 2022.

EGGER, S. J. *et al.* Platinum-containing regimens for triple-negative metastatic breast cancer. Cochrane **Database of Systematic Reviews**, v. 10, 10, CD013750 2020(12).

GEYER, C. E. *et al.* Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase III trial. **Annals of Oncology**, v. 33, n. 4, p. 384-394, 2022.

LYNCE, Filipa; NUNES, Raquel. Role of platinum in triple-negative breast cancer. **Current oncology reports**, v. 23, p. 1-7, 2021.

LI, Zhen-Yu et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy for triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. **Journal of International Medical Research**, v. 48, n. 10, p. 0300060520964340, 2020.

LU, Fei et al. Efficacy and safety of platinum-based chemotherapy as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Technology in Cancer Research & Treatment**, v. 20, p. 15330338211016369, 2021.

LIN, Canling et al. Efficacy of platinum-based and non-platinum-based drugs on triple-negative breast cancer: meta-analysis. **European Journal of Medical Research**, v. 27, n. 1, p. 201, 2022.

LI, Qing et al. Dose-dense paclitaxel plus carboplatin vs. epirubicin and cyclophosphamide with paclitaxel as adjuvant chemotherapy for high-risk triple-negative breast cancer. **Chinese Journal of Cancer Research**, v. 32, n. 4, p. 485, 2020b.

LOIBL, Sibylle *et al.* Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. **The lancet oncology**, v. 19, n. 4, p. 497-509, 2018.

MAYER, Ingrid A. et al. Randomized phase III postoperative trial of platinum-based chemotherapy versus capecitabine in patients with residual triple-negative breast cancer following neoadjuvant chemotherapy: ECOG-ACRIN EA1131. **Journal of clinical oncology**, v. 39, n. 23, p. 2539-2551, 2021.

MASON, Sofia RE et al. Platinum-based chemotherapy for early triple-negative breast cancer. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 9, 2023.

RODLER, Eve *et al.* Cisplatin with veliparib or placebo in metastatic triple-negative breast cancer and BRCA mutation-associated breast cancer (S1416): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. **The lancet oncology**, v. 24, n. 2, p. 162-174, 2023.

ROJAS-JIMÉNEZ, Ernesto *et al.* Comprehensive genomic profile of heterogeneous long follow-up triple-negative breast cancer and its clinical characteristics shows DNA repair deficiency has better prognostic. **Genes**, v. 11, n. 11, p. 1367, 2020.

SMOTHERS, Austin R. et al. Tumor-treating fields and concurrent cisplatin: an in vitro demonstration of efficacy in triple-negative breast cancer. **American Journal of Cancer Research**, v. 15, n. 1, p. 322, 2025.

SHIEN, Tadahiko; IWATA, Hiroji. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, v. 50, n. 3, p. 225–229, 2020. doi:10.1093/jjco/hyz213

SCHMID, Peter *et al.* Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 9, p. 810-821, 2020.

SCHMID, Peter *et al.* Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 386, n. 6, p. 556-567, 2022.

SCHMID, Peter *et al.* Overall survival with pembrolizumab in early-stage triple-negative breast cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 391, n. 21, p. 1981-1991, 2024.

TUNG, Nadine et al. TBCRC 031: randomized phase II study of neoadjuvant cisplatin versus doxorubicin-cyclophosphamide in germline BRCA carriers with HER2-negative breast cancer (the INFORM trial). **Journal of Clinical Oncology**, v. 38, n. 14, p. 1539-1548, 2020.

UNTCH, Michael et al. Current and future role of neoadjuvant therapy for breast cancer. **The Breast**, v. 23, n. 5, p. 526-537, 2014.

WANG, Biyun *et al.* A randomized phase 3 trial of Gemcitabine or Nab-paclitaxel combined with cisPlatin as first-line treatment in patients with metastatic triple-negative breast cancer. **Nature Communications**, v. 13, n. 1, p. 4025, 2022.

VON MINCKWITZ, Gunter et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. **The lancet oncology**, v. 15, n. 7, p. 747-756, 2014.

YUAN, Yuan *et al.* Phase I trial of ipatasertib plus carboplatin, carboplatin/paclitaxel, or capecitabine and atezolizumab in metastatic triple-negative breast cancer. **The Oncologist**, v. 28, n. 7, p. e498-e507, 2023.

YAMAGUCHI, Ayane *et al.* Comparison of cisplatin-based versus standard preoperative chemotherapy in patients with operable triple-negative breast cancer: propensity score matching and inverse probability of treatment weighting analysis. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 204, n. 2, p. 261-275, 2024.

YU, Ke-Da *et al.* Effect of adjuvant paclitaxel and carboplatin on survival in women with triple-negative breast cancer: a phase 3 randomized clinical trial. **JAMA oncology**, v. 6, n. 9, p. 1390-1396, 2020.