

**Mestrado Integrado em Medicina | Ano Letivo 2022/2023**

# **ESTÁGIO PROFISSIONALIZANTE**

## **RELATÓRIO FINAL**

**Maria Inês Pinho dos Santos Graça | a2017069**



**Orientador:** Prof. Doutor Jorge Paulino

**Regente:** Prof. Doutor Rui Maio

Lisboa, junho de 2023

**Estágio Profissionalizante: Relatório Final**

6º ano do Mestrado Integrado em Medicina | 2017-2023

**Período de Estágio**

5 de setembro de 2022 a 12 de maio de 2023

**Regente:** Prof. Doutor Rui Maio

**Presidente do Júri:** Prof. Doutor Luís Varandas

**Orientador:** Prof. Doutor Jorge Paulino

**Maria Inês Pinho dos Santos Graça | a2017069**



## Agradecimentos

Tinha eu três anos quando me ofereceram uma mala vermelha que continha, entre outras coisas, um estetoscópio amarelo, uma seringa verde e um otoscópio azul, que comecei a carregar comigo para todo o lado onde ia. Isto, e os pequenos tesouros, que recebia (para complementar a minha mala vermelha), por bom comportamento, de cada vez que ia ao pediatra, fizeram nascer em mim a paixão pela medicina. Contudo, o meu percurso até ao dia de hoje não foi linear. Percorri outros caminhos que, apesar de estarem muito próximos e, por vezes até, ligados à Medicina, não apagaram em mim o sonho de vir a abraçar esta profissão, que considero, do fundo do coração, a mais nobre do mundo. Até cá chegar, foi uma longa viagem, mas apraz-me dizer que não a fiz sozinha. Desta forma, quero manifestar a minha dívida de gratidão a todos que comigo embarcaram, e que de uma forma ou outra contribuíram para que esta fosse uma das melhores viagens de sempre. Passo a enumerar: à pessoa que me deu a mala vermelha (à qual peço também desculpa porque não me recordo quem foi), ao Dr. José Dias Sousa (o pediatra), aos amigos de longa data e aos novos amigos, à minha família, aos meus avós, ao João e aos meus pais!

Gostaria de terminar agradecendo a todos os professores, tutores e profissionais de saúde que me acompanharam nesta etapa, por todos os ensinamentos e conhecimentos transmitidos. Deixo ainda um obrigado especial a todos os doentes que autorizaram a sua observação, para que com isso eu pudesse crescer enquanto futura médica.

*“As pessoas não escolhem os sonhos que têm,  
São, pois, os sonhos que escolhem as pessoas”  
José Saramago, em “O Evangelho Segundo Jesus Cristo”*

## Índice

<b>Abreviaturas</b> .....	2
<b>Introdução e Objetivos</b> .....	3
<b>Atividades Desenvolvidas</b> .....	3
Estágio Parcelar em Medicina Geral e Familiar .....	4
Estágio Parcelar em Pediatria.....	4
Estágio Parcelar em Ginecologia e Obstetrícia.....	5
Estágio Parcelar em Saúde Mental .....	5
Estágio Parcelar em Medicina Interna .....	6
Estágio Parcelar em Cirurgia.....	6
Estágio Opcional em Dermatologia .....	7
<b>Elementos Valorativos</b> .....	8
<b>Reflexão Crítica</b> .....	8
<b>Anexos</b> .....	11
Anexo I – Cronograma do Estágio Profissionalizante .....	I
Anexo II – Trabalhos Apresentados em Cada Estágio Parcelar .....	I
Anexo III – Síntese dos Doentes Observados .....	II
Anexo IV – Pontos Positivos e Negativos de Cada Estágio .....	III
Anexo V – Autoavaliação.....	IV
Anexo VI – Casuística dos Doentes Observados em MGF.....	V
Anexo VII – Casuística dos Doentes Observados em Pediatria .....	VI
Anexo VIII – Casuística dos Doentes Observados em GO .....	VIII
Anexo IX – Casuística dos Doentes Observados em Saúde Mental .....	IX
Anexo X – Casuística dos Doentes Observados em Medicina Interna.....	XI
Anexo XI – Casuística dos Doentes Observados em Cirurgia .....	XII
Anexo XII – Comprovativo de Estágio em Dermatologia .....	XIV
Anexo XIII – Elementos Valorativos .....	XV
XIII a): Ações Formativas .....	XV
XIII b): Certificados de Participação .....	XVI
XIII c): Publicações Científicas em Revistas Internacionais Indexadas .....	XXX
XIII d): Publicação Científica no Âmbito do MIM .....	XXXI

## Abreviaturas

- ACES – Agrupamento de Centros de Saúde
- BO – Bloco Operatório
- CE - Consulta Externa
- CG – Cirurgia Geral
- CHLO – Centro Hospitalar Lisboa Ocidental
- CSP – Cuidados de Saúde Primários
- CVL – Colecistectomia Via Laparoscópica
- EO – Exame Objetivo
- ESEP – Escola Superior de Enfermagem do Porto
- ESS – Escola Superior de Saúde do Porto
- ESTESL – Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa
- HC – História Clínica
- HEM - Hospital Egas Moniz
- HFF – Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca
- HL – Hospital da Luz
- HSFX – Hospital São Francisco Xavier
- HTA – Hipertensão Arterial
- IPO – Instituto Português de Oncologia
- MCDTs – Meios Complementares de Diagnóstico e Terapêutica
- MGF – Medicina Geral e Familiar
- MI – Medicina Interna
- MIM – Mestrado Integrado em Medicina
- NMS – Nova Medical School
- PAC – Pneumonia Adquirida na Comunidade
- RN – Recém-nascidos
- SOAP - Subjetivo, Objetivo, Avaliação e Plano
- SU – Serviço de Urgência
- UC – Unidade Curricular
- UCEP – Unidade de Cuidados Especiais Pediátricos
- USF – Unidade de Saúde Familiar

## Introdução e Objetivos

O Estágio Profissionalizante desempenha um papel preponderante no 6º ano do MIM da NMS, sendo o seu foco major a integração e aplicação dos conhecimentos adquiridos previamente pelos estudantes, com posterior adaptação a diferentes cenários clínicos. Visa a aquisição e treino prático de competências clínicas e cirúrgicas, integração nas atividades assistenciais de diferentes equipas médicas e o desenvolvimento de responsabilização individual, através do modelo de medicina tutelada. Para tal, esta UC é formada por seis estágios parcelares, designadamente Medicina Geral e Familiar, Pediatria, Ginecologia e Obstetrícia, Saúde Mental, Medicina Interna e Cirurgia, especialidades estas fulcrais para o correto exercício da profissão médica. Neste contexto, o presente relatório será uma suma dos objetivos principais e descrição resumida das atividades realizadas em cada um dos estágios, abrangendo ainda componentes extracurriculares que julgo relevantes neste percurso de 6 anos. Concluo, com uma reflexão crítica sobre o cumprimento dos objetivos e expectativas, e uma análise da sua relevância na minha formação.

De forma a dar resposta às minhas necessidades formativas e expectativas pessoais, delineei objetivos transversais a todos estágios que passo a enumerar. No que refere às **competências clínicas**: 1) treinar a colheita da HC e realização do EO de forma sistemática e autónoma; 2) fortalecer a capacidade de realizar pedidos de MCDTs dirigidos à principal hipótese diagnóstica, bem como a sua interpretação 3) consolidar a capacidade de desenvolver planos terapêuticos orientados, não só à patologia, mas principalmente ao doente em questão; 4) aprender e praticar procedimentos técnicos e médicos. Em relação às **competências interpessoais**: 1) aperfeiçoar as técnicas de comunicação e de transmissão de informação aos doentes e seus familiares, colegas e outros profissionais de saúde; 2) treinar a discussão de doentes e a escrita organizada dos diários clínicos; 3) aperfeiçoar o trabalho em equipa. A nível **pessoal**: 1) alargar o meu conhecimento sobre as patologias mais frequentes nas diferentes especialidades; 2) tirar o máximo proveito de cada estágio, visando o ganho de maior autonomia e facilidade no pensamento clínico.

## Atividades Desenvolvidas

O estágio profissionalizante decorreu ao longo de 32 semanas, de 5 de setembro de 2022 a 12 de maio de 2023. No Anexo I encontra-se o cronograma referente a todos os estágios parcelares, englobando o período, o local de estágio e os respetivos regentes e tutores. Todos os trabalhos apresentados, em cada estágio, e que constituíram elementos de avaliação, encontram-se enumerados no Anexo II. As atividades desenvolvidas e o número de doentes observados encontram-se sumariados no Anexo III. No Anexo IV apresento um quadro resumo dos pontos positivos e negativos de cada estágio parcelar e no Anexo V a minha autoavaliação.

### Estágio Parcelar em Medicina Geral e Familiar

O 6º ano teve início com o estágio de MGF que decorreu na USF da Venda Nova (ACES Amadora) e englobou 122 horas de contacto. Para este período defini como objetivos principais: 1) compreender melhor a importância de um médico de família assim como todas as valências onde atuam; 2) identificar e aprender a abordar os problemas mais prevalentes nos CSP; 3) treinar as técnicas de comunicação, fulcrais para o estabelecimento da relação médico-doente; 4) adquirir autonomia na condução da consulta, bem como na realização do EO e procedimentos técnicos. Durante as 4 semanas, assisti a 173 consultas (77 consultas de adulto, 19 de saúde infantil e juvenil, 10 de saúde materna, 13 de planeamento familiar e 54 de doença aguda), participando em cada uma, com ganho crescente de autonomia. Destas, 80 consultas foram realizadas por mim sob supervisão da tutora. Das valências mais desenvolvidas constam o registo no SOAP, execução do EO e procedimentos médicos (colpocitologias, colocação de implante e otoscopias), prescrição de MCDTs, e de terapêutica e referenciação para outras especialidades. Pude constatar que efetivamente as doenças crónicas, como a HTA, diabetes, obesidade e a depressão são líderes de consulta nos CSP (Anexo VI). Um dos elementos de avaliação foi a redação e discussão de um caso clínico observado em consulta, e que espelhou a relevância dos CSP na problemática da doença mental.

### Estágio Parcelar em Pediatria

O estágio parcelar em Pediatria teve lugar no HSFX e englobou 120 horas de contacto. Para esta UC defini como objetivos: 1) conhecer as principais patologias em idade pediátrica e reconhecer os seus sintomas e sinais; 2) treinar a comunicação com crianças, adolescentes e respetivos familiares, e a adequação da linguagem aos diferentes contextos étnicos e sociais; 3) aprender e praticar a colheita da anamnese, EO e a saber quando requisitar MCDTs; 4) conhecer as formulações e vias de administração de fármacos. O estágio no HSFX, foi organizado por forma a que pudéssemos ter contacto com múltiplas valências (sala de partos, neonatologia, berçário, CE, SU e UCEP). No berçário, acompanhei e realizei a triagem, reavaliação e alta dos RN (41 no total) e observei alguns procedimentos de enfermagem (Anexo VIIa). Na neonatologia, observei 7 RN (3 internados nos cuidados intensivos e 4 nos cuidados intermédios). A maioria eram RN pré-termo internados por síndrome de dificuldade respiratória precoce. Tive ainda a oportunidade de assistir a 21 CE de pediatria geral, desenvolvimento e neurologia. Na UCEP, observei um total de 4 doentes, destacando um caso de tuberculose ganglionar, que acabou ser escolhido para a apresentação final. No SU, assisti à gestão de 37 doentes, tendo observado uma variedade enorme de patologias agudas com vários espectros de gravidade, sendo a patologia infecciosa aguda o motivo mais prevalente de vinda a esta unidade (Anexo VIIb e c). Na maioria das valências tive a oportunidade de participar ativamente na colheita da anamnese, realização do EO dirigido e discutir a abordagem diagnóstica e terapêutica das diversas patologias pediátricas.

Durante o estágio, assisti a várias sessões clínicas (Anexo VIId). A avaliação teve por base a apresentação e discussão de um caso clínico sobre “Adenopatias: Diagnóstico Diferencial” e discussão do relatório de estágio.

### Estágio Parcelar em Ginecologia e Obstetrícia

O estágio parcelar em GO decorreu no HFF, foi dividido em duas semanas de ginecologia e duas semanas de obstetrícia, englobando um total de 128 horas de contacto. Defini como objetivos principais: 1) reconhecer e aprender a abordar as principais patologias ginecológicas e obstétricas; 2) praticar o exame ginecológico e colheita de colpocitologia; 3) estruturar o seguimento da gravidez, momento do parto e pós-parto, bem como observar partos eutócicos, distócicos e cesarianas. Na componente de ginecologia, assisti a 13 CE de ginecologia oncológica, 5 histeroscopias e 8 cirurgias ginecológicas (incluindo 3 cirurgias da mama, tendo participado como 2ª ajudante em duas). Na componente de obstetrícia, assisti a 54 CE de vigilância de gravidez de alto risco, 13 ecografias obstétricas (1º, 2º e 3º trimestres) e realização de um exame de diagnóstico pré-natal. Frequentei ainda a enfermaria de obstetrícia onde observei 27 grávidas (motivo de internamento mais frequente foi ameaça de parto pré-termo) e assisti a 5 induções de trabalho de parto. No puerpério, observei 25 puérperas (Anexo VIIIa). O estágio englobou ainda 12 horas por semana no SU, tendo observado 74 doentes e assistido a 10 partos (3 partos eutócicos, 4 distócicos por ventosa e 3 cesarianas). Para além do trabalho de parto, o principal motivo de vinda ao SU foi a dor pélvica (Anexo VIIIb). Neste estágio, para além da colheita da anamnese, tive a oportunidade de realizar o EO, exame ginecológico, auscultação do foco fetal, colheita de *estreptococos grupo B* e avaliação do bem-estar fetal. Assisti ainda a duas sessões clínicas no HFF e ao workshop “The Woman” realizado no Hospital Beatriz Ângelo. Como elemento de avaliação formal constou a elaboração do relatório de estágio.

### Estágio Parcelar em Saúde Mental

O estágio parcelar em Saúde Mental foi realizado no HFF e englobou 120 horas de contacto clínico. Como objetivos de estágio defini: 1) identificar sintomas e sinais das principais perturbações psiquiátricas; 2) treinar a comunicação e relação terapêutica com o doente, bem como a compreensão das suas crenças sobre a doença e terapêutica; 3) reconhecer e aprender como intervir nas situações urgentes em Psiquiatria. O estágio foi dividido em dois períodos, sendo a primeira quinzena dedicada à Equipa Comunitária da Brandoa e a segunda ao Serviço de Psiquiatria do HFF. Durante as primeiras duas semanas de estágio assisti a 21 consultas (na sua maioria de seguimento) sendo os diagnósticos mais frequentemente observados, perturbação de ansiedade generalizada, perturbações de humor e esquizofrenia (Anexo IXa). No HFF, observei 22 doentes no internamento, tendo a perturbação afetiva bipolar sido patologia mais prevalente durante este período, e tive ainda oportunidade de assistir a 3 procedimentos de electroconvulsivoterapia (Anexo IXb). No Hospital de Dia, integrei diferentes atividades terapêuticas, como a terapia de grupo, criativa,

relaxamento, movimento e familiar. Neste período acompanhei um total de 27 doentes, sendo as patologias mais frequentes as perturbações de humor e a perturbação da personalidade *borderline* (Anexo IXc). O estágio abrangeu ainda uma tarde no SU, onde observei 9 doentes, sendo o motivo de vinda mais frequente a ideação suicida/pensamentos de morte (Anexo IXd). No último dia de estágio foi realizado um *role-play* sobre Entrevista Clínica em Psiquiatria e Relação Médico-Doente. Para além disso, assisti a duas sessões clínicas no HFF e dois seminários na NMS (Anexo IXe). A avaliação consistiu na entrevista clínica a um doente do internamento com posterior estruturação da HC e na entrega do relatório de estágio.

### Estágio Parcelar em Medicina Interna

O estágio em MI deu início ao 2º Semestre e foi realizado no Serviço de Medicina IV do HEM. Contou com 252 horas de contacto hospitalar divididas entre a enfermaria e o SU. Defini como principais objetivos: 1) Perceber a dinâmica e funcionamento global do internamento e identificar e gerir as principais patologias em MI; 2) Realizar procedimentos clínicos, pedir e interpretar MCDTs, estruturar planos terapêuticos, elaborar diários clínicos, notas de entrada e alta e pedidos de colaboração a outras especialidades em crescendo de autonomia; 3) Treinar a articulação de informação com a equipa clínica e a comunicação e relação terapêutica com doente e família, bem como compreensão das suas crenças sobre a doença e terapêutica; 4) Aprender como identificar e abordar situações clínicas terminais. Este período de estágio, incluiu 31 dias no internamento, tendo observado um total de 23 doentes. O motivo de internamento mais prevalente foi a pneumonia, sobretudo a PAC (Anexo Xa). Em média, fiquei responsável pela observação de 2 a 3 doentes por dia de forma autónoma, discutindo no final da manhã o diário com a tutora. Destaco, o relevo que foi dado à tentativa de poder avaliar doentes diferentes diariamente, permitindo-me não só ter contacto com uma multiplicidade de patologias, mas também com diferentes manifestações clínicas da mesma doença. Saliento ainda, o contacto com a gestão de doentes em fim de vida e a aplicação das respetivas medidas de conforto. Este estágio contemplou 7 idas ao SU do HSF, tendo passado pelas diferentes valências, desde a admissão/balcão de atendimento, serviço de observação, e gestão de doentes para internamento em enfermaria. Observei 43 doentes, sendo os sintomas respiratórios e a PAC, o motivo e o diagnóstico mais prevalentes no SU (Anexo Xb). Tanto na enfermaria como no SU, realizei anamnese, EO, gasimetrias arteriais, ECGs, colhi painéis de vírus respiratórios, escrevi diários clínicos, notas de entrada e alta e participei na elaboração do plano terapêutico. Assisti ainda a 5 sessões clínicas no HEM e 2 workshops dinamizados pela regência da UC na NMS (Anexo Xc). Dos elementos formais de avaliação constaram a apresentação de um trabalho sobre “Cirrose Hepática” e a elaboração/discussão do relatório de estágio.

### Estágio Parcelar em Cirurgia

O estágio em cirurgia foi realizado no HL, compreendendo 240 horas de contacto hospitalar, divididas

entre o BO, CE de cirurgia, enfermaria e ainda um estágio opcional de 2 semanas em anestesiologia. Destaco como objetivos deste estágio: 1) Conhecer os sintomas e sinais e como gerir as principais patologias cirúrgicas; 2) Aprender a distinguir entre situações clínicas com indicação cirúrgica eletiva e urgente; 3) treinar a execução da técnica asséptica, suturas e manuseio do material cirúrgico; 4) Observar e aprender a executar procedimentos e técnicas anestésicas, bem como a dinâmica da consulta da dor. Uma grande parte do tempo de estágio foi passado no BO, tendo assistido a um total de 61 cirurgias, e participado como 2ª ajudante em 25 cirurgias. Para além de procedimentos de CG, pude ainda assistir a procedimentos de cirurgia cardíaca, plástica, mama, ginecológica e vascular. Participei ainda como 2ª ajudante em 4 cirurgias de vascular, destacando uma cirurgia de um aneurisma inflamatório roto da aorta abdominal. A cirurgia mais observada neste período foi a CVL, seguida pela hernioplastia (Anexo XIa). Durante as semanas de estágio, assisti a 65 consultas de CG, sendo os principais motivos de vinda à consulta a patologia da parede abdominal e a litíase biliar (Anexo XIb). Participei ainda em 17 procedimentos de pequena cirurgia. Na enfermaria, observei 27 doentes, sendo a oclusão intestinal o principal motivo de internamento (Anexo XIc). Assisti a 5 reuniões multidisciplinares de tumores gastrointestinais. Durante duas semanas tive a oportunidade de acompanhar as atividades do corpo clínico de Anestesiologia no BO. Este estágio teve uma vertente muito prática, tendo tido a possibilidade de realizar vários procedimentos, nomeadamente ventilação comambu, colocação de máscara laríngea, entubação oro-traqueal e extubação, colocação de eléctrodos de ECG, BIS, sondas, termómetro esofágico e preparação de fármacos. Assisti ainda à consulta da dor, tendo observado 7 doentes. O estágio englobou a realização do curso TEAM e uma Sessão de Simulação com o objetivo de integrar os conhecimentos cirúrgicos em manobras *life-saving* (Anexo XI d). Como elementos formais de avaliação constaram a apresentação de um trabalho sobre abordagem de metástases hepáticas de carcinoma colorretal por via laparoscópica, e na elaboração/discussão do relatório de estágio.

### Estágio Opcional em Dermatologia

Apesar de no presente ano letivo, a UC opcional ser facultativa, optei por realizá-la, escolhendo o estágio em Dermatologia, por ter sido uma das especialidades com a qual tive escasso contacto clínico. Realizei um estágio de 2 semanas no serviço de Dermatologia da CUF Descobertas tendo definido com objetivos: 1) identificar e aprender a abordar as principais patologias dermatológicas; 2) familiarizar-me com os principais MCDTs em dermatologia (certificado presente no Anexo XII). Durante este período, assisti a 84 consultas, onde pude contactar com diversas doenças dermatológicas (acne, dermatites atópicas, rosácea, melasma, psoríase, nevus e cancro de pele), bem como assistir a procedimentos como a dermatoscopia, crioterapia, laserterapia, biópsia cutânea e curetagem. Tive ainda a oportunidade de presenciar 35 cirurgias no BO (tumores malignos, benignos, verrugas, procedimentos de estética).

## Elementos Valorativos

Durante o 6º ano, participei em diversas **ações formativas** que proporcionaram alargamento do meu conhecimento em várias áreas e visaram complementar os estágios profissionalizantes (Anexo XIIIa e b). Na generalidade, estes cursos abrangeram temas que considero relevantes para a futura prática clínica, muitos deles com discussão de novas *guidelines* de diagnóstico e terapêutica. Admito que alguns, nomeadamente os cursos da Adhara, tiveram por objetivo proporcionar-me um conhecimento mais amplo de determinadas especialidades. Ao longo do curso, participei em atividades que tiveram impacto positivo na minha formação, entre elas o Hospital da Bonecada, estágio PECLICUF (CUF Infante Santo) e o estágio em dermatologia (Anexo XIIIb). Realço ainda, um estágio opcional em cuidados paliativos domiciliários que realizei no 5º ano aquando da UC de MGF e que considero ser fundamental na formação médica. No que refere à **atividade profissional**, durante estes 6 anos, desempenhei funções de docência, primeiro enquanto assistente na ESS no ano letivo 2017/18 (UCs Sistemas Morfológicos e Funcionais e Biologia Celular e Histologia), e posteriormente, de 2018 até à data, enquanto Prof. Adjunto Convidado, na ESTESL (UC Fisiopatologia). Adicionalmente, enquanto docente convidado lecionei aulas de “Epigenética na Doença Mental” no Mestrado em Psiquiatria e Doença Mental da ESEP (2017-21). Concomitantemente, sobretudo durante os dois primeiros anos do MIM, mantive a minha ligação ao grupo de investigação de Epigenética e Biologia do Cancro do IPO-Porto, tendo sido co-autora de 10 artigos científicos indexados, na área das neoplasias urológicas (Anexo XIIIc). Acho esta atividade muito relevante, uma vez que para mim, o progresso da Medicina é indissociável dos achados de investigação científica. É a procura do querer o melhor para oferecer a cada doente que nos faz estudar e investigar, e são os resultados da investigação que muitas vezes dão resposta a como diagnosticar e tratar. Realço que tanto a docência como a investigação me permitiram desenvolver competências, como o trabalho em equipa, gestão de tempo e prioridades e comunicação, que considero fundamentais na profissão médica. Quanto à **atividade académica**, no ano letivo de 2021/2022 e 2022/2023 fui delegada de turma, o que me permitiu aprofundar a partilha e gestão de informação entre os colegas, professores e a comissão de curso. Importa ainda destacar, que no presente ano letivo, publiquei em conjunto com mais duas colegas do MIM, o artigo científico “*Immunotherapy in triple-negative breast cancer: the role of immune checkpoint inhibitors*” decorrente do trabalho final da UC Imunoterapias Inovadoras (Anexo XIIIId).

## Reflexão Crítica

Ao longo dos seis anos do MIM, foram-nos transmitidos conhecimentos e fornecidas ferramentas para iniciarmos o nosso percurso enquanto médicos. Li recentemente, que na medicina “a escolha do que queremos ver depende do que sabemos ver e da relação que construímos ou desconstruímos”, frase esta que na minha opinião se enquadra perfeitamente como síntese do estágio profissionalizante. Para aprender

medicina, não bastam os conhecimentos teóricos, é necessário observar, comparar, questionar e praticar. Foi então, com base nestes pressupostos que defini e procurei atingir os objetivos de cada estágio. Durante todo o MIM, e de forma transversal a todas as UC, foi-nos ensinado que uma correta anamnese e EO apontam, na grande maioria das vezes, para o diagnóstico final. Sendo assim, fez sentido que o ganho de autonomia nesta área fosse um dos meus objetivos principais, em conjunto com o desenvolvimento de raciocínio clínico para formalizar hipóteses de diagnóstico, pedir e interpretar MCDTs e estabelecer um plano terapêutico orientado para cada doente. A meu ver, todos os estágios parcelares contribuíram de forma muito positiva para este objetivo, tendo sido os estágios em Medicina e MGF preponderantes. Em ambos tive a oportunidade de observar doentes sozinha, escrever diários e propor planos de ação, o que não só me proporcionou uma maior autonomia, mas também me permitiu ter a real noção das minhas dificuldades. Quanto às competências interpessoais, todos os estágios me permitiram aperfeiçoar a capacidade de comunicação com os doentes e familiares, e também a discussão de doentes com a equipa clínica e outros profissionais de saúde. Os estágios em Medicina, MGF, Saúde Mental e GO realçaram a necessidade de praticar a medicina centrada na pessoa e a importância da ótima relação e comunicação com os doentes. Percebi, o quanto é fulcral a noção que muitas das patologias abrangidas nestas especialidades, têm um enorme impacto na vida do doente e da sua família, desempenhando a relação médico-doente um papel preponderante desde o primeiro contacto. Aqui, tive a verdadeira noção, que nem só de ciência se faz a Medicina! Em todos os estágios tive contacto com inúmeras patologias, com diferentes espectros de gravidade e prevalência. A integração nas diferentes atividades das equipas médicas, permitiu-me ter uma visão holística da diversidade de patologias de cada especialidade e das diferentes formas da sua abordagem. Foi-me proporcionado um excelente ambiente formativo, com um ótimo rácio tutor/aluno (na sua maioria 1:1), com a participação em sessões clínicas de formação e disponibilidade constante para esclarecer dúvidas.

Reflico, agora individualmente e brevemente sobre cada um dos estágios parcelares. Iniciando por **MGF**, aquele que mais me surpreendeu. Do 5º ano trazia uma visão extremamente burocrática desta especialidade que em nada me atraía. Ao contrário, no 6º ano, talvez pela diferente organização da USF e pela relação da tutora com os doentes, consegui absorver o cerne desta especialidade. O estágio foi extremamente organizado, tive oportunidade de passar por todas as valências do centro de saúde, incluindo visitas domiciliárias. Realizei consultas e alguns procedimentos médicos com autonomia, sob supervisão, o que me permitiu ganhar segurança de forma gradual. Seguiu-se **Pediatria**, estágio bem delineado, com passagem pelas diferentes valências, de forma complementar ao estágio do 5ºano em que apenas tinha tido contacto com o SU e a enfermaria. Destaco o esforço dos tutores, para que pudéssemos usufruir o máximo possível das 4 semanas, a sua disponibilidade constante para nos transmitir conhecimentos e discutir cada doente individualmente. O SU e o berçário foram os locais com vertente mais prática, sendo a CE sobretudo

observacional. O estágio em **GO**, foi o menos organizado de todos e o único em que senti alguma relutância por parte de alguns médicos em receber alunos. Contudo, dado que um dos meus objetivos era tirar o máximo proveito do estágio, e tendo o serviço de GO do HFF inúmeras valências, exigiu apenas mais proatividade da minha parte para conseguir usufruir de um estágio, em que no final ganhei muitos ensinamentos, não só teóricos como também práticos. O HFF abrange uma população de mulheres de diferentes países, tendo sido interessante ver as diferentes dimensões e importância que cada uma destas culturas atribui à doença e/ou à gravidez, sendo que a barreira da linguagem constitui muitas vezes um enorme entrave à correta adesão ao plano terapêutico. **Saúde Mental** foi para mim um dos estágios mais gratificantes. Permitiu-me contactar pela primeira vez com o internamento e hospital de dia, tendo havido um esforço por parte de toda a equipa para nos integrar nas suas atividades diárias. Tive a oportunidade de treinar a entrevista clínica, perceber a importância da relação de confiança médico-doente para a correta aquisição da HC e de sentir as principais dificuldades quer na colheita quer na estruturação da mesma. Foi um dos maiores ganhos em termos de aprendizagem. Em **MI**, o estágio no internamento e no SU permitiu-me aprender, não só em termos médicos, mas também como pessoa. A observação diária de doentes, a escrita de diários, pedido de exames e a interação com outras especialidades serviram como ferramentas de treino para o raciocínio clínico e permitiram-me ganhar maior segurança para a próxima fase da minha formação médica. Como aspeto menos positivo, destaco o facto de não ter contacto com a CE. Terminei com **Cirurgia**, um estágio muito prático, realizado num hospital privado, permitindo comparar as diferentes dinâmicas na gestão dos doentes. Tive a oportunidade de participar ativamente em múltiplas cirurgias, conseguindo sentir uma evolução gradual quer, destreza quer na previsão do passo seguinte de cada cirurgia. Como ponto a melhorar, destaco a importância de o estágio incluir a rotação pelo SU. Quanto ao estágio de **Dermatologia** gostei particularmente do contacto com a patologia oncológica e autoimune, confessando que a vertente estética/cosmética da especialidade não me despertou qualquer interesse.

De uma forma geral, considero que o estágio profissionalizante deu resposta aos meus objetivos, permitindo-me aprofundar e adquirir conhecimentos teóricos e práticos fundamentais. Julgo que estou agora mais preparada em termos técnicos, científicos e humanos, para iniciar a próxima etapa, mantendo, no entanto, a vontade de querer saber e aprender mais, para que no futuro possa fazer o melhor pelos meus doentes. Concluo, reforçando o contributo que estas 32 semanas tiveram na minha formação pessoal e profissional, levando deste 6º ano várias ferramentas úteis para o meu futuro enquanto médica.

*“Não sei o que nos espera, mas sei o que me preocupa: é que a medicina, empolgada pela ciência, seduzida pela tecnologia e atordoada pela burocracia, apague a sua face humana e ignore a individualidade única de cada pessoa que sofre, pois embora se inventem cada vez mais modos de tratar, não se descobriu ainda a forma de aliviar o sofrimento sem empatia ou compaixão.”*

*João Lobo Antunes, em “Ouvir com outros olhos”*

# Anexos

## Anexo I – Cronograma do Estágio Profissionalizante

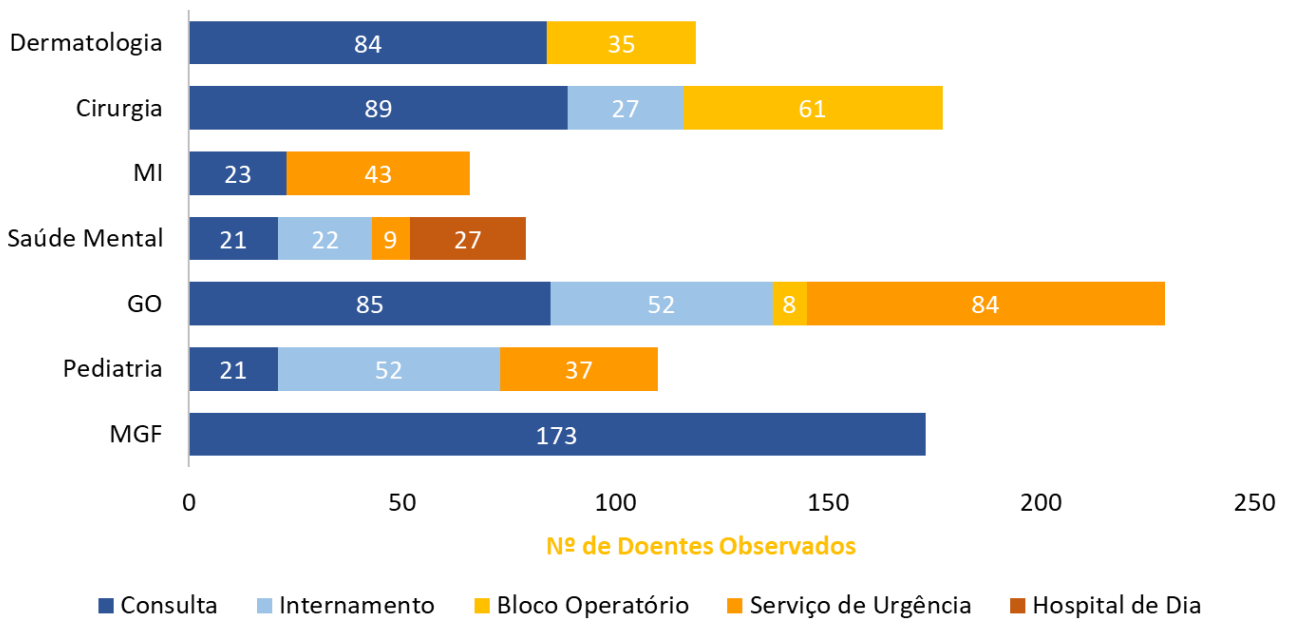
Estágio	Período	Local	Regente	Tutores
<b>MGF</b>	05 a 30/09/2022	USF da Venda Nova	Prof. Doutor Daniel Pinto	Dr.ª Teresa Alves
<b>Pediatria</b>	03 a 28/10/2022	HSFX	Prof. Doutor Luís Varandas	Dr.ª Madalena Sales Luís e Dr. Edmundo Santos
<b>GO</b>	31/10 a 25/11/2022	HFF	Prof. Doutora Teresinha Simões	Dr.ª Teresa Costa e Dr.ª Elsa Landim
<b>Saúde Mental</b>	28/11 a 06/01/2023	HFF	Prof. Doutor Miguel Talina	Dr. João Carlos Melo, Dr.ª Mariana Morins e Dr.ª Patrícia Gonçalves
<b>MI</b>	16/01 a 10/03/2023	HEM	Prof. Doutor António Mário Santos	Dr.ª Inês Cruz
<b>Cirurgia</b>	13/03 a 12/05/2023	HL	Prof. Doutor Rui Maio	Dr. João Rebelo de Andrade
<b>Dermatologia</b>	15 a 26/05/2023	CUF Descobertas	-	Prof. Doutor João Maia Silva

## Anexo II – Trabalhos Apresentados em Cada Estágio Parcelar

Estágio	Data	Tema	Contextualização
<b>MGF</b>	29/09/2022	Caso Clínico	Mulher, 39 anos, antecedentes de perturbação afetiva bipolar, com múltiplas descompensações por abandono terapêutico. Grávida de 6 semanas, vem à consulta por perdas hemáticas vaginais.
<b>Pediatria</b>	25/10/2022	Adenopatias: Diagnóstico Diferencial	Adolescente, sexo feminino, 15 anos de idade, recorre ao SU por febre de predomínio noturno e adenopatia supraclavicular. Caso clínico e revisão bibliográfica.
<b>Saúde Mental</b>	04/01/2023	História Clínica	Homem, 32 anos, internado voluntariamente no serviço de psiquiatria por descompensação da doença psiquiátrica de base por incumprimento terapêutico e consumo abusivo de substâncias.
<b>MI</b>	07/03/2023	Cirrose Hepática	Revisão bibliográfica: definição, etiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico, complicações, gestão do doente e prognóstico.
<b>Cirurgia</b>	12/05/2023	"Shedding Light on the Dark Side of Colorectal Liver Metastasis Resection: Recurrence and Beyond"	Mulher, 76 anos, diagnóstico de adenocarcinoma do cólon com metastização hepática metácrona. Caso clínico e revisão da literatura.

### Anexo III – Síntese dos Doentes Observados

Doentes Observados em Cada Estágio



## Anexo IV – Pontos Positivos e Negativos de Cada Estágio

Estágio	Pontos Positivos	Pontos Negativos/Sugestões
MGF	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ratio tutor/aluno</li> <li>- Aquisição gradual de autonomia</li> <li>- Prática de procedimentos (medição de TA, exame neurológico, colpocitologias)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poucas consultas de saúde infantil e juvenil</li> </ul>
Pediatria	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Organização do estágio e rotação por diferentes valências</li> <li>- Ratio tutor/aluno</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pouca autonomia na CE</li> <li>- Reduzia o tempo de estágio no berçário, aumentando o tempo em CE</li> </ul>
GO	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Contacto com múltiplas valências da especialidade</li> <li>- Oportunidade de participar em cirurgias</li> <li>- Tempo de contacto no SU</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Organização do estágio e alguns tutores pouco motivados</li> </ul>
Saúde Mental	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Organização do estágio e disponibilidade dos tutores</li> <li>- Oportunidade de realizar e participar em entrevistas clínicas</li> <li>- Oportunidade de integrar as atividades do hospital de dia</li> <li>- Sessões clínicas com temas muito apelativos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pouco tempo de contacto com o SU</li> </ul>
MI	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ratio tutor/aluno</li> <li>- Aquisição gradual de autonomia</li> <li>- Prática de múltiplos procedimentos</li> <li>- Contacto com o SU com autonomia parcial</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausência de contacto com a CE</li> </ul>
Cirurgia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ratio tutor/aluno</li> <li>- Motivação e empenho do tutor para proporcionar um estágio de elevada qualidade</li> <li>- Execução e treino de múltiplos procedimentos</li> <li>- Participação em várias cirurgias (não só de cirurgia geral)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausência de contacto com o SU</li> </ul>
Dermatologia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ratio tutor/aluno</li> <li>- Contacto com as múltiplas valências da especialidade e observação de diversas patologias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estágio sobretudo observacional</li> </ul>

## Anexo V – Autoavaliação

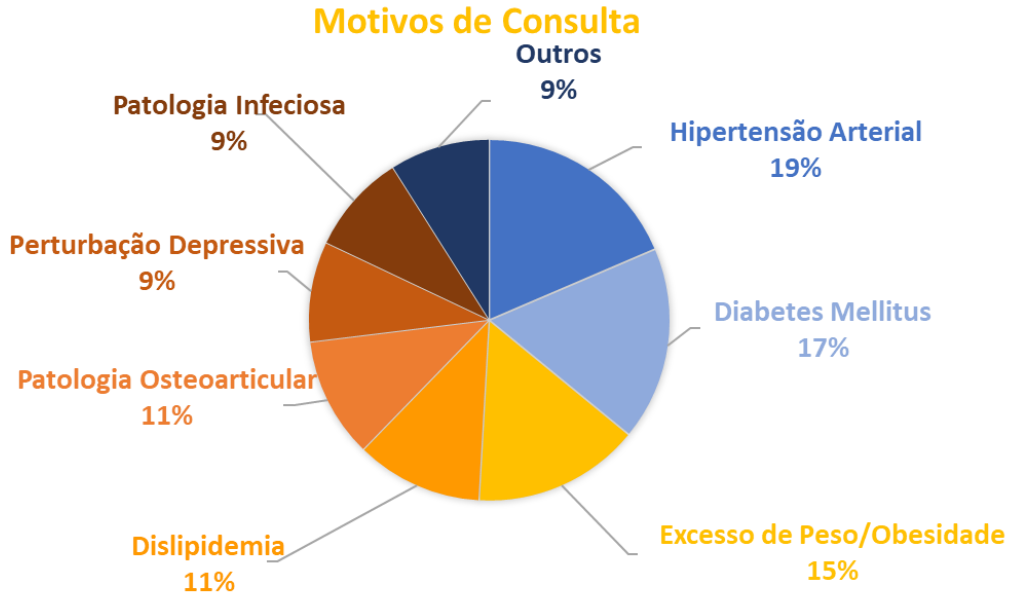
Competências	Nota*
<b>Conhecimento</b>	
Conhecer o normal desenvolvimento e funcionamento do ser humano	3
Conhecer as doenças de maior prevalência a nível clínico (de acordo com o sexo e faixa etária), bem como os seus sinais e sintomas	3
Identificar grupos de pessoas vulneráveis e fatores de risco para os problemas de saúde mais comuns	2
<b>Atitudes e Comportamentos Profissionais</b>	
Demonstrar respeito pelo outro (fronteiras sexuais, valores culturais e religiosos)	3
Assentar a prática clínica em princípios como a empatia, compaixão e honestidade	3
Ser assíduo, pontual e responsável	3
Saber trabalhar em equipa e respeitar os outros profissionais de saúde	3
Respeitar e reconhecer a relação médico-doente	3
Respeitar a confidencialidade, privacidade e direitos do doente	3
<b>Aptidões Clínicas e Procedimentos Práticos</b>	
Colheita de uma história clínica precisa, estruturada e completa	3
Realizar um EO dirigido e sistemático (incluindo exame do estado mental e exame neurológico)	3
Propor um plano estruturado para o diagnóstico diferencial (requisição e interpretação de MCDTs)	2
Elaborar um plano terapêutico dirigido ao doente	2
Saber aplicar medidas de prevenção e promoção de saúde	3
Executar procedimentos médicos:	
- Avaliação e monitorização de sinais vitais	3
- Avaliação da glicémia capilar	3
- Auscultação cardio-pulmonar	3
- Realização e interpretação de ECG de 12 derivações	1
- Realização de gasimetrias arteriais	3
- Colheita de amostras por zaragatoa	3
- Desinfecção e técnicas de assepsia	3
- Realização de suturas e manuseio de material cirúrgico	2
- Execução do exame ginecológico e colpocitologias	2
- Colocação de Implantes subcutâneos e/ou DIU	2
- Auscultação de foco fetal	3
- Interpretação de cardiocograma fetal	1
- Preparação de fármacos	2
- Abordagem da via aérea	2
<b>Aptidões Interpessoais de Comunicação</b>	
Comunicar eficazmente com os doentes e familiares	3
Compreender a importância da comunicação verbal e não verbal como forma para obter ou transmitir informação	3
Envolver os doentes (ou os seus responsáveis) na tomada de decisão	2
Promover a articulação de cuidados prestados por diferentes profissionais	3
<b>Aptidões Gerais</b>	
Produzir e manter registos precisos e pertinentes dos doentes observados	3
Demonstrar uma atitude pró-ativa na procura de informação científica a partir da literatura ou outras fontes	3
Ter em consideração a ética médica, aquando da tomada de decisões	3

(Tabela adaptada de "O Licenciado Médico em Portugal"<sup>1</sup>)

\***Legenda:** Nível 1 – Conhecimento, compreensão e observação da competência; Nível 2 – Capacidade para realizar a competência com supervisão; Nível 3 – Capacidade para realizar a competência de forma autónoma.

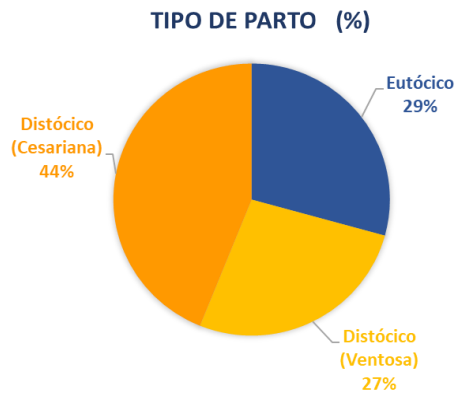
## Anexo VI – Casuística dos Doentes Observados em MGF

VI: Principais patologias observadas nas consultas de MGF.

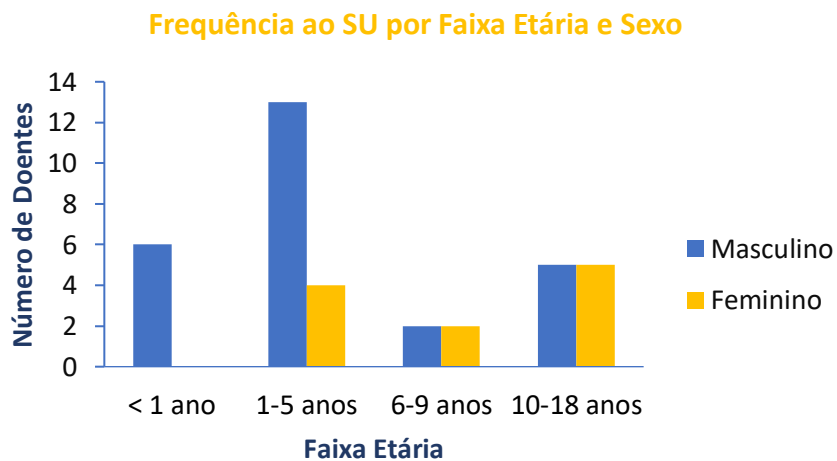


## Anexo VII – Casuística dos Doentes Observados em Pediatria

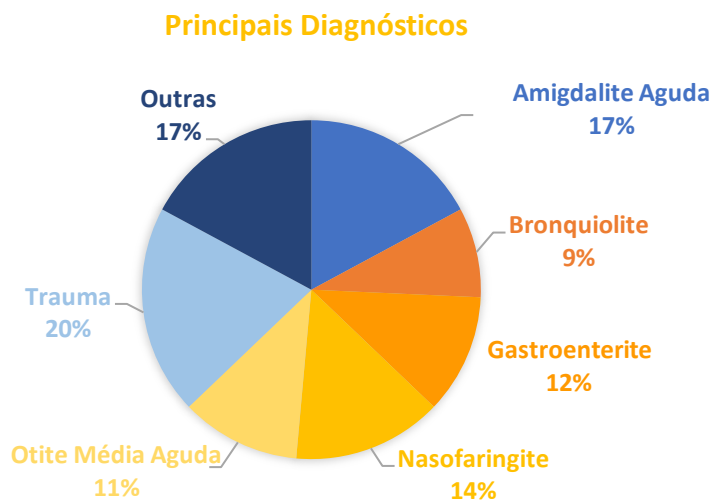
VII a): Recém-Nascidos Observados no Berçário por tipo de parto.



VII b): Frequência ao SU por faixa etária e sexo.



VII c): Principais Diagnósticos Observados no SU de Pediatria.

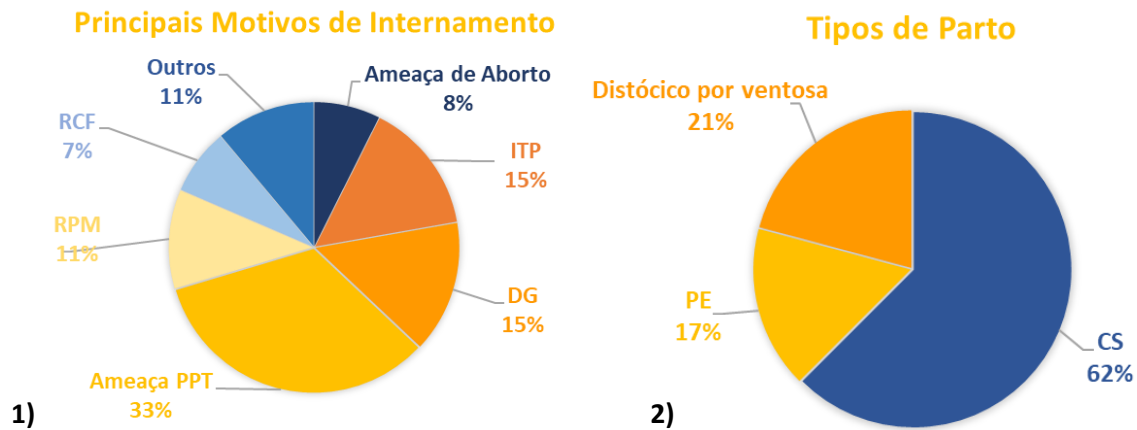


## VII d): Temas apresentados nos seminários e sessões clínicas

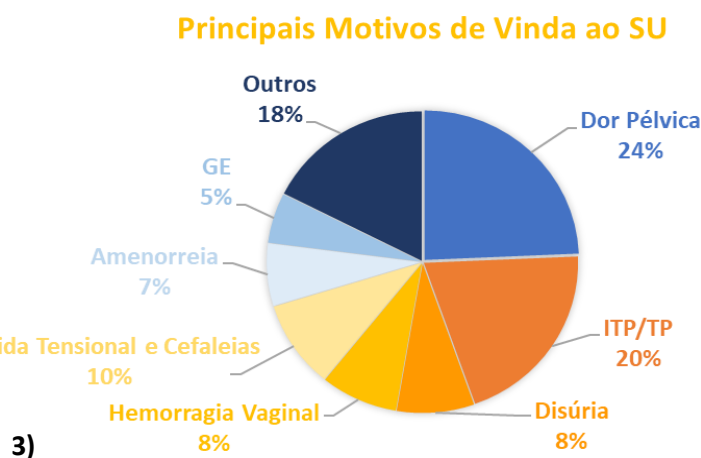
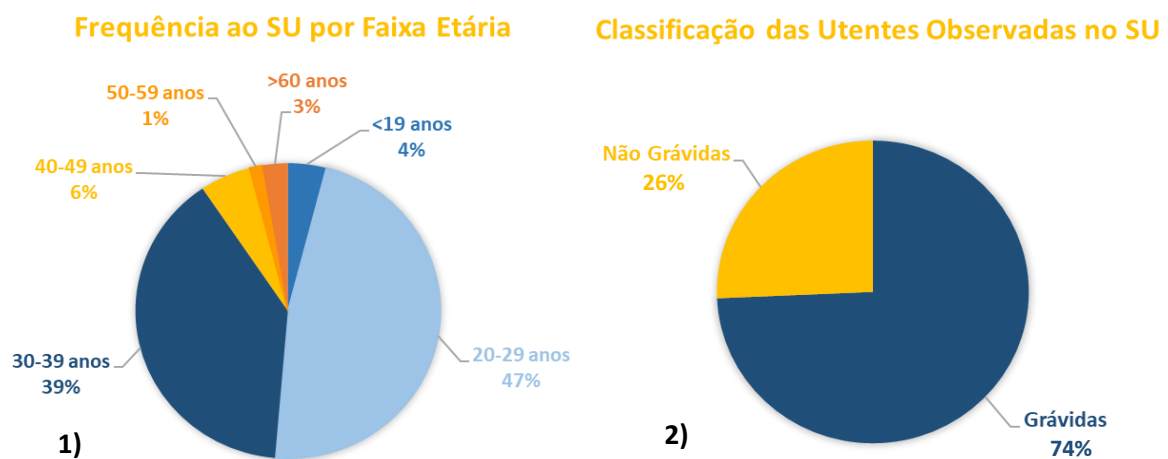
Data	Tipo de reunião	Temas
14/10/2022	Seminários	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Laringite Aguda.</li> <li>2. Celulite (infecções da pele e tecidos moles): Diagnóstico Diferencial.</li> </ol>
17/10/2022	Sessão Clínica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Craniotabes Associada a Défice de Vitamina D.</li> <li>2. Cálculo Coraliforme: Terá Sempre Indicação Cirúrgica?</li> <li>3. Massa Cervical num Pequeno Latente.</li> <li>4. Doença Inflamatória Pélvica, a Patologia Emergente na Pediatria.</li> </ol>
21/10/2022	Sessão Formativa	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Apresentação de Artigo – <i>Headache, vomiting and syncope in a 17-years-old girl.</i></li> <li>2. Apresentação de Artigo – Hipotonia: um sinal clínico, diferentes etiologias.</li> </ol>
24/10/2022	Sessão Clínica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Croup – A Propósito de um Caso Clínico.</li> <li>2. Amenorreia Primária – Uma Causa Rara.</li> <li>3. Tetralogia de Fallot e Crises Hipoxémicas. Qual a Abordagem?</li> <li>4. Dor Abdominal e Vômitos em Criança Polimedicada – Um Desafio Diagnóstico.</li> <li>5. Agitação Psicomotora – Um Diagnóstico Improvável</li> <li>6. Síndrome de Crigler- Najjar Tipo II – Uma Causa Rara de Icterícia Neonatal</li> </ol>
25/10/2022	Seminários	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Amigdalite Aguda.</li> </ol>

### Anexo VIII – Casuística dos Doentes Observados em GO

**VIII a):** Principais motivos de internamento em obstetrícia (1) e principais tipos de parto observados no puerpério (2).



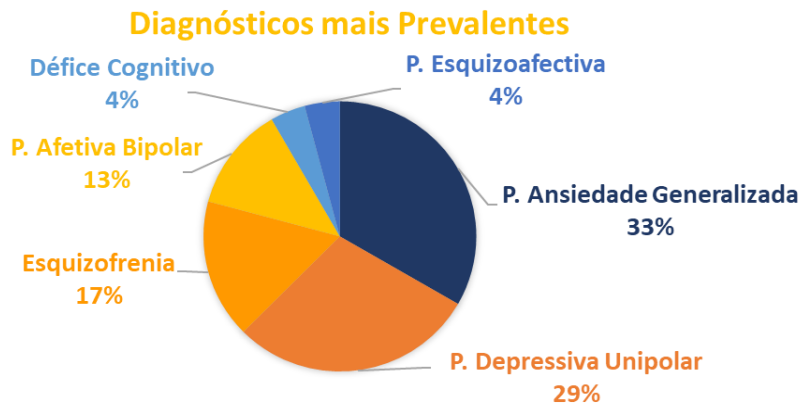
**VIII b):** Frequência ao SU de ginecologia por faixa etária (1). Classificação das doentes observadas no SU (2). Principais motivos de vinda ao SU (3).



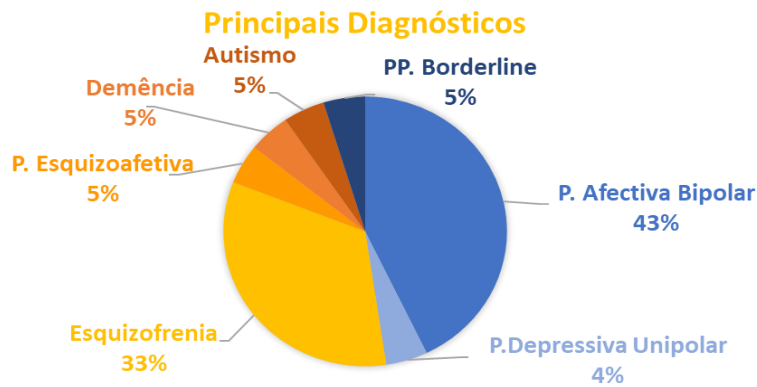
**Legenda:** CS - Cesariana; GE – Gravidez ectópica; ITP – Indução de trabalho de parto; PE – parto eutócico; TP – Trabalho de parto.

## Anexo IX – Casuística dos Doentes Observados em Saúde Mental

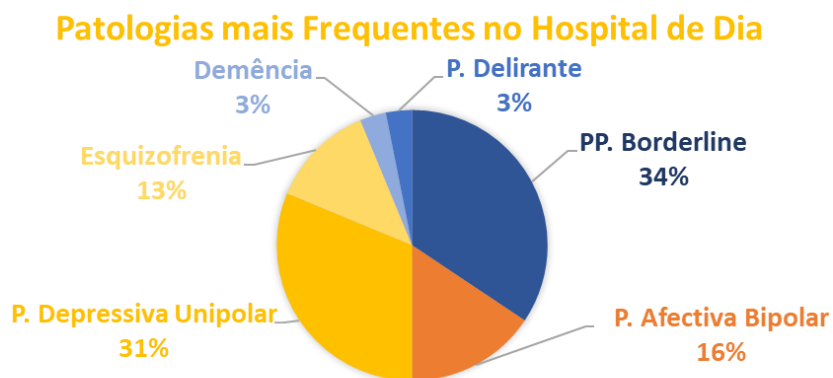
IX a): Patologias psiquiátricas mais frequentes na consulta.



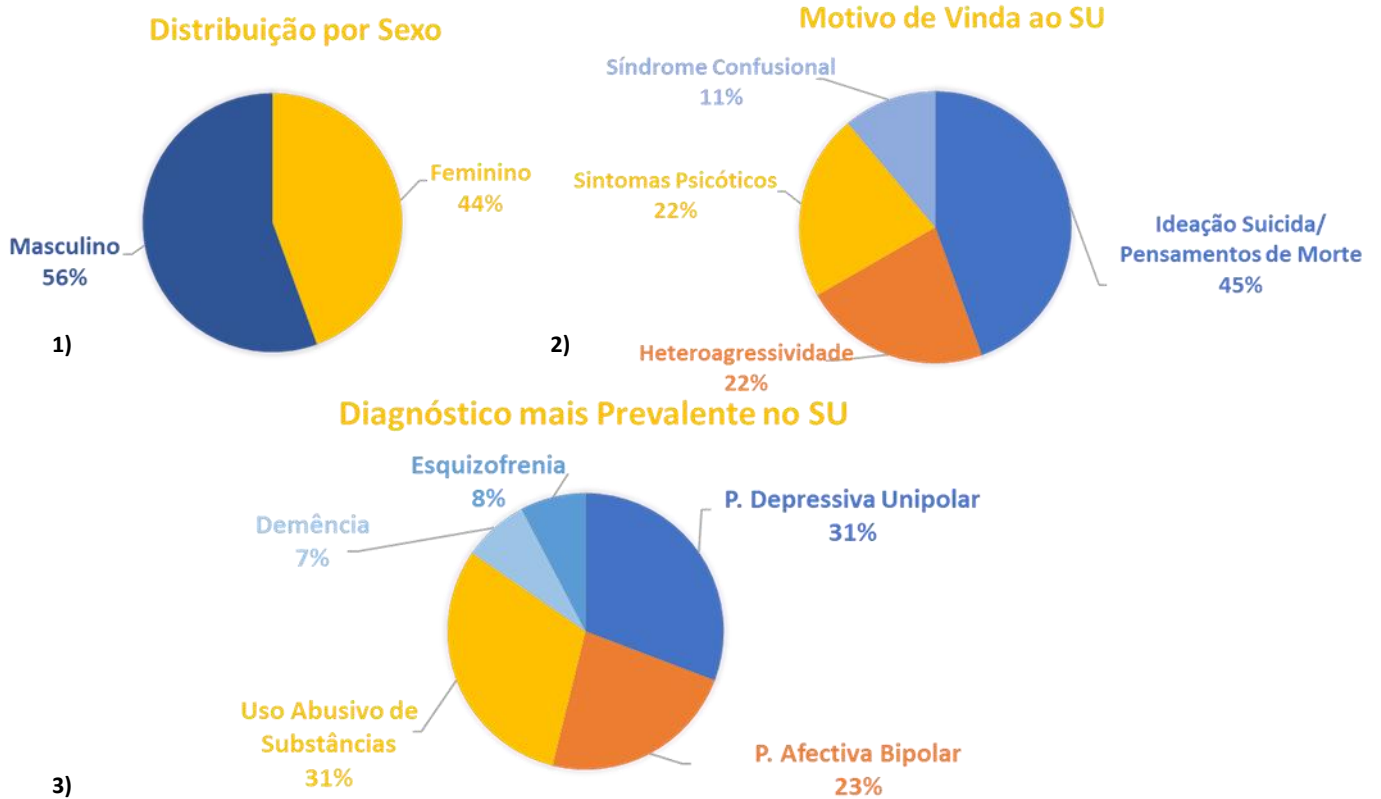
IX b): Patologias psiquiátricas mais frequentes no internamento.



IX c): Patologias psiquiátricas mais frequentes no hospital de dia de psiquiatria.



**IX d):** Frequência ao SU de psiquiatria por sexo (1). Motivos mais frequentes de vinda ao SU (2). Principais diagnósticos observados no SU (3).

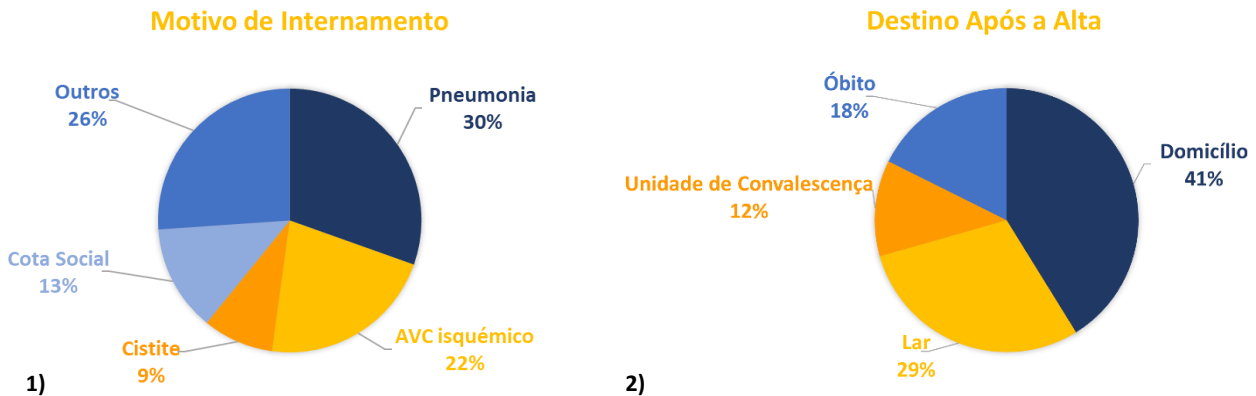


**IX e):** Temas apresentados nos seminários e sessões clínicas.

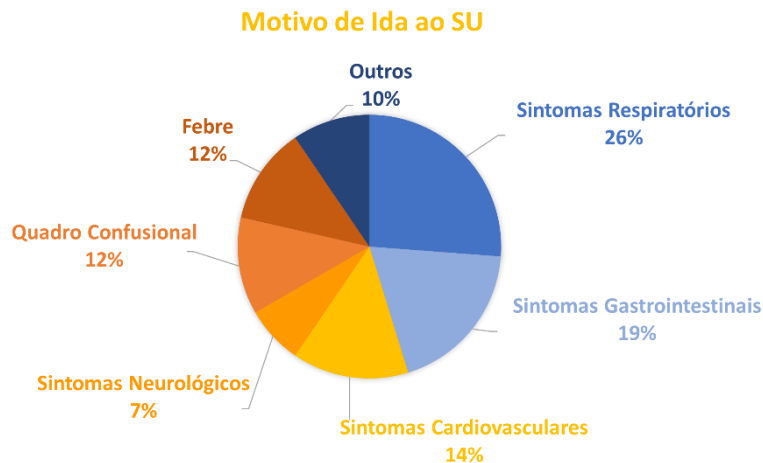
Data	Tipo de reunião	Temas
<b>28/11/2022</b>	Seminários	3. Urgências em Psiquiatria. (Prof. Doutor Miguel Talina)
		4. Perturbações de Personalidade. (Prof. Doutor Miguel Talina)
<b>30/11/2022</b>	Sessão Clínica	5. Cannabis e o Primeiro Episódio Psicótico. (Dr.ª Vera Barata)
		6. Recuperação na Esquizofrenia. (Dr. João Bastos)
		7. Comorbilidades Médicas na Doença Mental Grave e Estratégias de Intervenção na Comunidade. (Dr.ª Daniela Magalhães)
<b>07/12/2022</b>	Sessão Clínica	3. Pessoas de Vidro: A propósito do Rei Carlos VI de França (Dr.ª Filipa Ferreira)
<b>22/12/2022</b>	Workshop	2. <i>Role-play</i> : Entrevista Clínica em Psiquiatria e Relação Médico-Doente

## Anexo X – Casuística dos Doentes Observados em Medicina Interna

**X a):** Principais motivos de internamento (1). Principal destino após a alta (2).



**X b):** Principais motivos de vinda ao SU em MI.



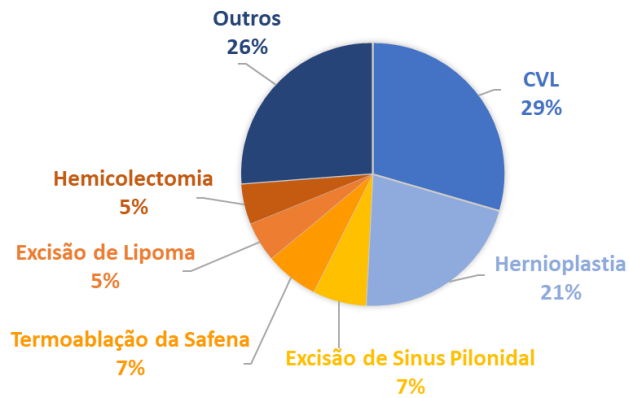
**X c):** Temas apresentados nos seminários e sessões clínicas.

Data	Tipo de reunião	Temas
01/02/2023	Workshop	Decisões de Fim de Vida (Dr.ª Camila Tapadinhas)
15/02/2023	Sessão Clínica	Sessão Clínico-Patológica: Síndrome de Lemierre (Grupo Dr.ª Raquel Domingos e Rita Reis)
15/02/2023	Workshop	Alterações do Equilíbrio Ácido Base (Professor Doutor Pedro Póvoa)
22/02/2023	Sessão Clínica	<i>Rethinking Heart Failure: The role of Vericiguat After a Worsening HF Event</i> (Dr. Carlos Aguiar)
02/03/2023	Sessão Clínica	Sessão Clínico-Patológica: Mieloma Múltiplo (Grupo Dr.ª Joana Alvarenga e Rita Mendes)
03/03/2023	Seminário	Insuficiência da Suprarrenal (André Dias, Laura Lopes, Rita Ferreira)
10/03/2023	Seminário	Meningite (Rui Bastos, Rui Félix, Sara Rodrigues, Sara Silva)

## Anexo XI – Casuística dos Doentes Observados em Cirurgia

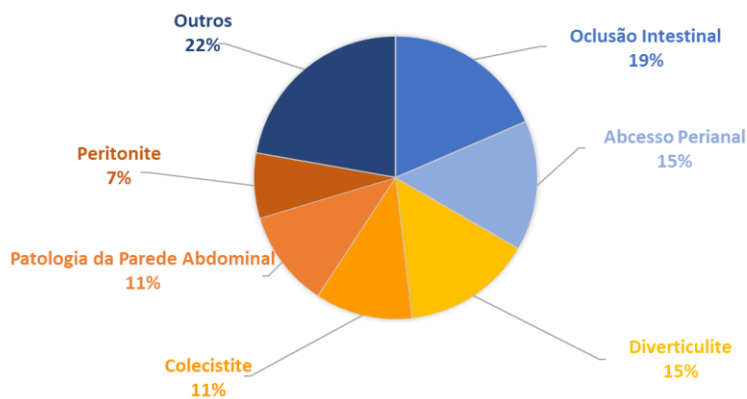
**XI a):** Principais cirurgias observadas durante o estágio.

**Cirurgias Observadas**



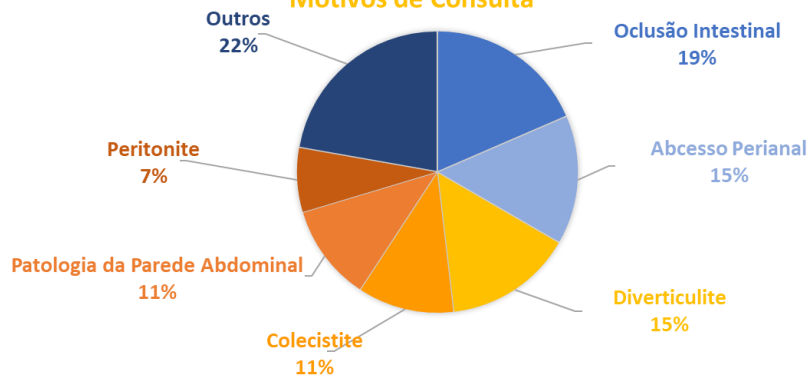
**XI b):** Principais motivos de internamento em cirurgia.

**Motivos de Internamento**



**XI c):** Principais motivos de vinda à consulta de cirurgia.

**Motivos de Consulta**



**XI d):** Temas apresentados nos seminários e sessões clínicas.

Data	Tipo de reunião	Temas e Local
<b>16 e 17/02/2023</b>	Curso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TEAM (NMS)</li> </ul>
<b>27/03/2023</b>	Workshop	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sessão de Simulação (HLL)</li> </ul>
<b>26/04/2023</b>	Workshop	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suturas (HLL)</li> </ul>
<b>04/05/2023</b>	Palestra	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medicina de Guerra</li> </ul>
<b>12/05/2023</b>	Mini Congresso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pé Diabético Neuropático</li> <li>• Diverticulite complicada: Fístula vesico-intestinal</li> <li>• <i>Finding Malignous</i>: um caso de carcinoma oculto da mama</li> <li>• Procedimento Comum, Patologia Rara: um Caso Clínico de Apendicectomia por Mucocele</li> <li>• Uma Família... Vários Casos de Cancro Gástrico! E Agora?</li> <li>• Fasceíte necrotizante: um caso clínico</li> <li>• Pancreatite Aguda Grave: um caso clínico</li> <li>• Hemoperitoneu na lesão hepática</li> <li>• <i>Don't judge a cyst by it's cover</i></li> <li>• 2 em 1</li> <li>• Por caminhos obstruídos - a propósito de um caso clínico</li> <li>• <i>Can you see the real me?</i> Da neoplasia do reto à polipose cólica</li> <li>• Abscessos Hepáticos: Um Caso Clínico de Amebíase</li> <li>• Caso Clínico de mastectomia profilática associada a mutação genética <i>BRCA1</i></li> <li>• Sim, isto é o estômago! Caso clínico de recidiva de hérnia do hiato</li> <li>• Há uma linha que separa: Abordagem ao cancro gástrico na zona de transição</li> <li>• Lesões das vias biliares</li> <li>• Neuromonitorização intra-operatória: Cirurgia da Tireoide</li> <li>• Pancreatectomia corpo caudal: perigos intra-operatórios</li> <li>• Trombose Venosa Mesentérica: a propósito de um caso clínico</li> </ul>

## Anexo XII – Comprovativo de Estágio em Dermatologia



### DECLARAÇÃO

Para os devidos efeitos se declara, que a aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa, Maria Inês Pinho dos Santos Graça, frequentou no final do estágio do 6º ano, de 15 a 26 de maio de 2023, um estágio clínico opcional, no Serviço de Dermatologia do Hospital Cuf Descobertas.

  
NOVA Medical School  
Faculdade de Ciências Médicas  
Universidade Nova de Lisboa

The text block contains a handwritten signature in blue ink over a blue circular stamp. The stamp contains the text "Faculdade de Ciências Médicas", "Universidade Nova de Lisboa", "DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA", and "Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa". Below the stamp, the text "NOVA Medical School", "Faculdade de Ciências Médicas", and "Universidade Nova de Lisboa" is printed in a black, sans-serif font.

## Anexo XIII – Elementos Valorativos

### XIII a): Ações Formativas

Data	Tipo de Reunião	Temas	Organização
12/10/2022	Workshop	<ul style="list-style-type: none"> <li>Genetic Variants Classification – Lab meets the University by Germano de Sousa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IMED Conference</li> </ul>
29/09 a 3/11/2023	Curso	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ciclo GastroTalks</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biocodex</li> </ul>
5 a 19/11/2022	Curso	<ul style="list-style-type: none"> <li>Insuficiência Cardíaca</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adhara Academy</li> </ul>
05/11/2022	Congresso	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jornadas PINPOINT - Atualização em Medicina Geral e Familiar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ACeS Pinhal Interior Norte</li> </ul>
12/11/2022	Webinar	<ul style="list-style-type: none"> <li>World Pancreatic Cancer Day  3rd Edition</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hospital da Luz, Learning Health</li> </ul>
17/11/2022	Webinar	<ul style="list-style-type: none"> <li>Let's Talk About Lesões Hepáticas Focais - Abordagem Multidisciplinar.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Affidea Scientific Talks: Challenge Edition 2022</li> </ul>
18 e 19/11/2022	Congresso	<ul style="list-style-type: none"> <li>XI Jornadas CHBPT - Transplantação Hepática, Renal e Pancreática</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Centro Hepato-Bilio-Pancreático e de Transplantação do CHULC – Hospital Curry Cabral</li> </ul>
08/06 a 29/11/2022	Curso	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patients First Desafios da Gestão Partilhada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prof. Doutor Carlos Martins</li> </ul>
28/11/2022	Palestra	<ul style="list-style-type: none"> <li>Saúde Mental no Idoso</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dr.ª Camila Pereira</li> <li>AEFCM</li> </ul>
2 e 3/12/2022	Curso	<ul style="list-style-type: none"> <li>Curso 1.0: Cardiologia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adhara Academy</li> </ul>
9 e 10/12/2022	Curso	<ul style="list-style-type: none"> <li>Curso 1.0: Pneumologia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adhara Academy</li> </ul>
9 e 10/12/2022	Curso	<ul style="list-style-type: none"> <li>Curso 1.0: Oncologia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adhara Academy</li> </ul>
2 e 17/12/2022	Curso	<ul style="list-style-type: none"> <li>Curso 1.0: Medicina Geral e Familiar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adhara Academy</li> </ul>
06/12/2022	Webinar	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamentos Inovadores na Depressão Resistente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dr. Nelson Brito e Dr. Filipe Malheiro</li> <li>Trofa Saúde</li> </ul>
9 e 17/12/2022	Curso	<ul style="list-style-type: none"> <li>Curso 1.0: Medicina Interna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adhara Academy</li> </ul>
15 a 17/12/2022	Congresso	<ul style="list-style-type: none"> <li>Congresso Nacional de Cirurgia do Grupo Luz Saúde   2ª Edição</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hospital da Luz, Learning Health</li> </ul>
16 e 17/12/2022	Curso	<ul style="list-style-type: none"> <li>Curso 1.0: Neurologia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adhara Academy</li> </ul>
27e 28/01 e 03 e 04/02/2023	Curso	<ul style="list-style-type: none"> <li>Curso 1.0: Cirurgia Geral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adhara Academy</li> </ul>

Data	Tipo de Reunião	Temas	Organização
05/01/2023	Webinar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perturbação da Personalidade Borderline: Sintomas, Diagnóstico e Tratamento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dr.ª Dénis Sousa e Dr.ª Patrícia Azevedo</li> <li>• Trofa Saúde</li> </ul>
11/02/2023	Curso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Introdução ao Serviço de Urgência para Internos de Formação Geral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adhara Academy</li> </ul>
17 e 18/02/2023	Curso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ginecologia &amp; Obstetrícia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adhara Academy</li> </ul>
23 e 24/03/2023	Congresso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• XLIII Congresso Nacional de Cirurgia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sociedade Portuguesa de Cirurgia</li> </ul>
25/03 e 15/04/2023	Curso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Curso Dermatologia - Primeira Abordagem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adhara Academy</li> </ul>

### XIII b): Certificados de Participação

#### 1. XVIII Hospital da Bonecada



#### XVIII Hospital da Bonecada® by Bayer - Medicina

— Certificado de Participação



EMITIDO POR:

AENMS - Associação de Estudantes da NOVA Medical School  
 Campo Mártires da Pátria, 130  
 1169-056 Lisboa

NOME

Maria Inês Pinho Dos Santos Graça

DOCUMENTO DE IDENTIFICAÇÃO

12735342

CÓDIGO DE CERTIFICADO

C-5c94d9bf1aca0

2. PECLICUF 2019 – Estágios Pré-Clínicos



**PECLICUF 2019 - ESTÁGIOS PRÉ-CLÍNICOS**

— *Certificado de Participação*



EMITIDO POR:

AENMS - Associação de Estudantes da NOVA Medical School  
 Campo Mártires da Pátria, 130  
 1169-056 Lisboa

NOME

Maria Inês Pinho Dos Santos Graça

DOCUMENTO DE IDENTIFICAÇÃO

12735342

CÓDIGO DE CERTIFICADO

C-5cd2c172757da

**Evento**

**PECLICUF 2019 - ESTÁGIOS PRÉ-CLÍNICOS**

15-07-2019 09:00 → 06-09-2019 13:00

És aluno do 1º ou do 2º ano e anseias pelos teus dias de estágios nos hospitais? Sabes a anatomia toda mas o único doente que viste foi o teu irmão com varicela? Participa no PECLICUF e garante o passaporte para um verão inesquecível!

Os Estágios PECLICUF Pré-Clínicos são estágios observacionais em Enfermagem, em Unidades de Saúde CUF. Decorrem durante os seguintes períodos:

1. 15 de julho a 26 de julho;
2. 29 de julho a 9 de agosto;
3. 12 de agosto a 23 de agosto;
4. 26 de agosto a 6 de setembro.

### 3. Workshop: Decisões de Fim de Vida



#### Certificado

Certificamos que **Maria Inês Pinho dos Santos Graça, n.º 2017069**, participou no Workshop intitulado *Decisões de Fim de Vida*, no dia 01 de fevereiro de 2023, pela Dra. Camila Tapadinhas, incluído no programa de formação da UC Medicina Estágio Parcelar – Medicina Interna 6.º ano do Mestrado Integrado em Medicina.

*Camila Tapadinhas*

Dra. Camila Tapadinhas

### 4. Workshop: Alterações do Equilíbrio Ácido Base



#### Certificado

Certificamos que **Maria Inês Pinho dos Santos Graça, N.º 2017069**, participou no Workshop intitulado *Alterações do equilíbrio ácido base*, no dia 15 de fevereiro de 2023, pelo Professor Doutor Pedro Póvoa, incluído no programa de formação da UC Medicina Estágio Parcelar – Medicina Interna 6.º ano do Mestrado Integrado em Medicina.

*Pedro Póvoa*

Professor Doutor Pedro Póvoa

## 5. Curso: TEAM (Trauma Evaluation and Management)



### Certificado

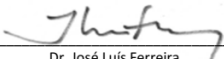
Pelo presente se certifica que

**MARIA INÊS PINHO DOS SANTOS GRAÇA**

assistiu e participou ativamente no Curso TEAM (Trauma Evaluation and Management), realizado nos dias 16 e 17 de Março de 2023.

O Curso "TEAM" está integrado no currículo do 6º Ano do Mestrado Integrado de Medicina da NOVA Medical School | Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa. É organizado pelo ATLS Portugal e pela Sociedade Portuguesa de Cirurgia, segundo o formato educativo proposto pelo American College of Surgeons para estudantes de Medicina.

  
Professor Doutor Rui Maio  
Regente U.C. Cirurgia Estágio

  
Dr. José Luís Ferreira  
Coordenador do TEAM/NMS|FCM-UNL

[www.atlsportugal.org](http://www.atlsportugal.org), Programa ATLS/Sociedade Portuguesa de Cirurgia, [atlsportugal@gmail.com](mailto:atlsportugal@gmail.com)  
O "TEAM" é uma denominação original do American College of Surgeons

## 6. Sessão de Simulação Hospital da Luz



### Inês Graça

Sessões Simulação – UC Cirurgia NMS | Março 2023

Presencial | 28 de Março de 2023 | 3 horas

Código de certificado: C-63f649f16f359

Hospital da Luz Learning Health • [hospitaldaluz.pt/learninghealth](http://hospitaldaluz.pt/learninghealth)  
Avenida Lusitana, 100, Edifício C, Piso -1 • 1500-650 Lisboa • Portugal  
T. +351 217 104 544 • M. +351 967 072 745 • E. [learninghealth@hospitaldaluz.pt](mailto:learninghealth@hospitaldaluz.pt)

LUZ SAÚDE

7. Genetic Variants Classification – Lab meets the University by Germano de Sousa



8. Ciclo GastroTalks 2022



Certifica-se que:

**Dr(a). Maria Inês Pinho dos Santos Graça**

participou com aproveitamento no Ciclo de GastroTalks 2022, com a duração de 4,5 horas, tendo obtido a classificação final de **86,67%**.

No âmbito deste ciclo de três módulos, foram abordados os seguintes temas:

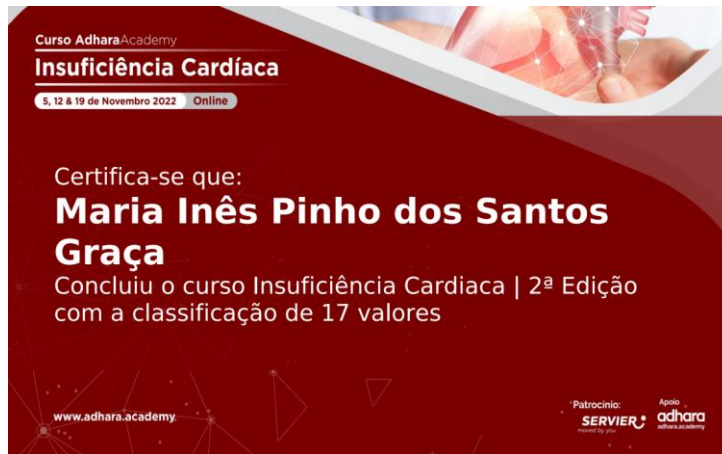
<p><b>29 Set - 21h30</b>  <b>Obesidade. Do diagnóstico às diferentes opções terapêuticas</b>  <b>Dra. Selma Souto</b>                  Endocrinologia H S João</p>	<p><b>13 Out - 21h30</b>  <b>Abordagem diagnóstica das alterações funcionais do trânsito intestinal</b>  <b>Dr. Pedro Costa Moreira</b>                  Gastroenterologia C H do Tâmega e Sousa, EPE</p>	<p><b>3 Nov - 21h30</b>  <b>Desregulação da microbiota intestinal: causas, implicações clínicas e abordagem terapêutica</b>  <b>Dr. Rui Morais</b>                  Gastroenterologia H S João</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Porto, 13 de novembro 2022

Carlos Martins, MD, PhD

#H4A Primary Healthcare Research Network

### 9. Insuficiência Cardíaca



### 10. 1ª Edição das Jornadas PINPOINT



### 11. Let's Talk About Lesões Hepáticas Focais - Abordagem Multidisciplinar



12. World Pancreatic Cancer Day | 3rd Edition

**World Pancreatic Cancer Day | 3rd Edition**  
 — Certificado de Participação

EMITIDO POR:  
 Hospital da Luz Learning Health  
 Avenida Lusíada 100 Edifício C, Piso -1  
 1500-650 Lisboa

NOME  
 Inês Graça

DOCUMENTO DE IDENTIFICAÇÃO: 12735342      CÓDIGO DE CERTIFICADO: C-6362a54c29183

**Evento**

**World Pancreatic Cancer Day | 3rd Edition (Webinar)**  
 17-11-2022 14:00 → 17-11-2022 17:00 - Duração: 3 horas

A incidência do cancro no pâncreas está a aumentar nas últimas décadas e prevê-se que em 2030 seja uma das principais causas de morte por Cancro no Mundo Ocidental. Este aumento de incidência prende-se com fatores de risco muito prevalentes nas sociedades modernas como sejam o excesso de peso, a diabetes, o tabagismo e o abuso de álcool, entre outros.

Este panorama pode parecer pessimista, mas é também importante recordar que os métodos de diagnóstico bem como as estratégias terapêuticas, também têm evoluído muito, com um impacto notável sobre o prognóstico desta doença.

13. XI Jornadas CHBPT - Transplantação Hepática, Renal e Pancreática

**XI JORNADAS DO**  
**CENTRO HEPATO-BILIO-PANCREÁTICO**  
**E DE TRANSPLANTAÇÃO** CHBPT

18 E 19 NOVEMBRO 2022  
 AESE BUSINESS SCHOOL  
 LISBOA

**Maria Inês Pinho Santos Graça**

Participou nas XI Jornadas do Centro Hepato-Bilio-Pancreático e de Transplantação, nos dias 18 e 19 Novembro de 2022, na AESE Business School, em Lisboa.

*Prof. Hugo Pinto Marques*  
 Diretor do Serviço de Cirurgia do Hospital Gerny Cabral

**CERTIFICADO**

ORGANIZAÇÃO: AESE BUSINESS SCHOOL      APOIO INSTITUCIONAL: CHBPT

### 14. Patients First: Desafios da Gestão Partilhada



Certifica-se que:

*Dr(a). Maria Inês Pinho dos Santos Graça*

participou com aproveitamento no **Ciclo de Patients First**, com a duração de 7,5 horas, tendo obtido a classificação final de **70,00%**.

Porto, 17 de dezembro 2022

Carlos Martins, MD, PhD

#H4A Primary Healthcare Research Network

### 15. Saúde Mental no Idoso



#### Saúde Mental no Idoso

— Certificado de Participação



EMITIDO POR:

AEFCM - Associação de Estudantes da NOVA Medical School  
 Campo Mártires da Pátria, 130  
 1169-056 Lisboa



NOME

Inês Graça

DOCUMENTO DE IDENTIFICAÇÃO

12735342

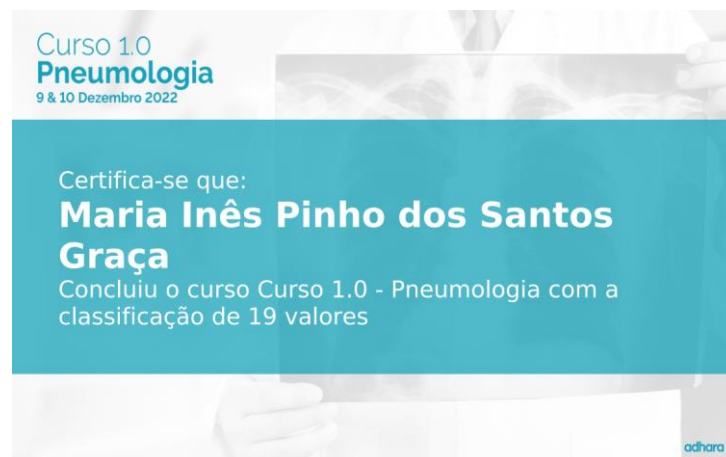
CÓDIGO DE CERTIFICADO

C-637e2dd19787b

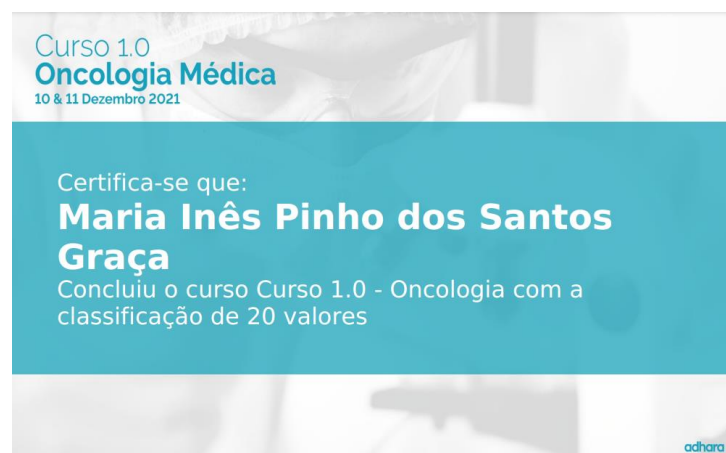
16. Curso 1.0: Cardiologia



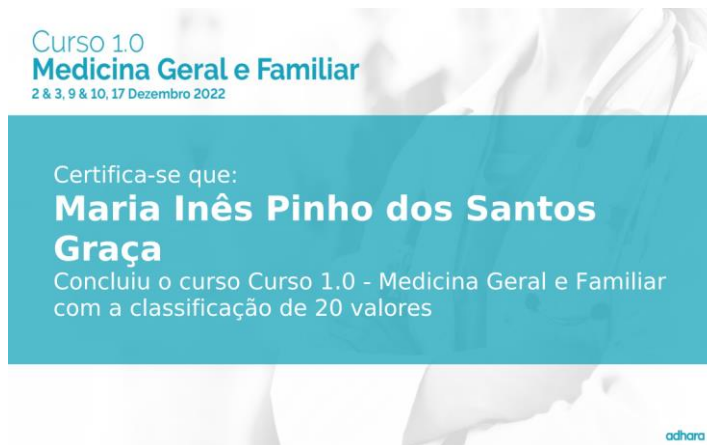
17. Curso 1.0: Pneumologia



18. Curso 1.0: Oncologia



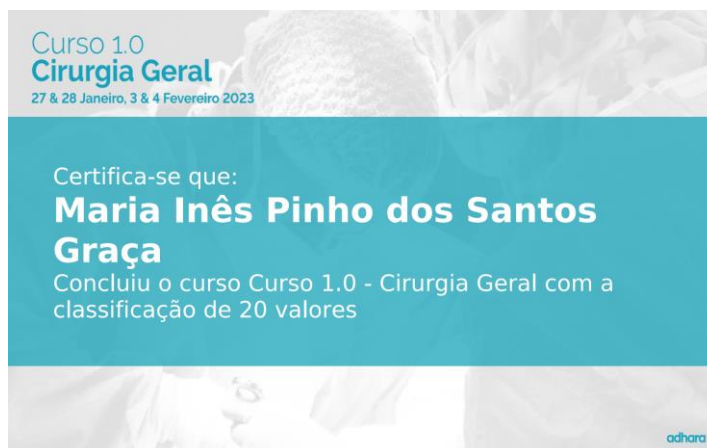
### 19. Curso 1.0: Medicina Geral e Familiar



### 20. Tratamentos Inovadores na Depressão Resistente



### 21. Curso 1.0: Medicina Interna



22. Congresso Nacional de Cirurgia do Grupo Luz Saúde | 2ª Edição

**Congresso Nacional de Cirurgia do Grupo Luz Saúde | 2ª Edição**

— Certificado de Participação

EMITIDO POR:

Hospital da Luz Learning Health  
Avenida Lusíada 100 Edifício C, Piso -1  
1500-850 Lisboa

NOME

Inês Graça

DOCUMENTO DE IDENTIFICAÇÃO

12735342

CÓDIGO DE CERTIFICADO

C-637fe9d7451d5

Evento

**Congresso Nacional de Cirurgia do Grupo Luz Saúde | 2ª Edição**  
15-12-2022 08:30 → 17-12-2022 18:00 - Duração: 14 horas

Este Congresso contará com a presença de especialistas nacionais, reconhecidos pela sua experiência em áreas específicas da Cirurgia, em conjunto com as suas equipas multidisciplinares que se dedicam diariamente às áreas cirúrgicas nas unidades do Grupo Luz Saúde.

Nesta 2ª edição estão associados 5 cursos teórico-práticos de diferentes especialidades, e os participantes inscritos têm a possibilidade de fazer a apresentação de abstracts.

23. Curso 1.0: Neurologia

Curso 1.0  
**Neurologia**  
16 & 17 Dezembro 2022

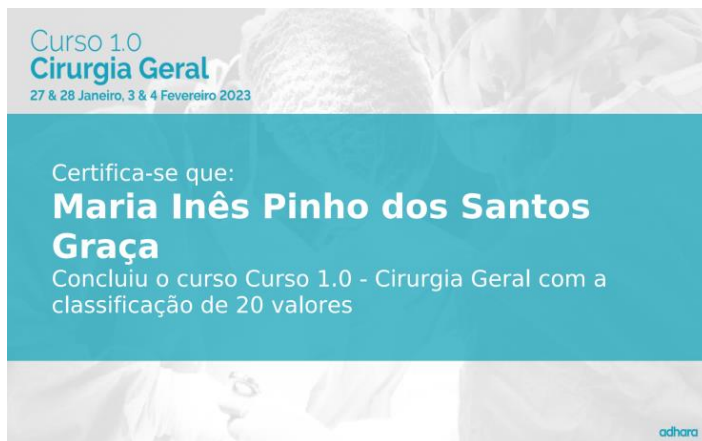
Certifica-se que:

**Maria Inês Pinho dos Santos Graça**

Concluiu o curso Curso 1.0 - Neurologia com a classificação de 20 valores

adhara

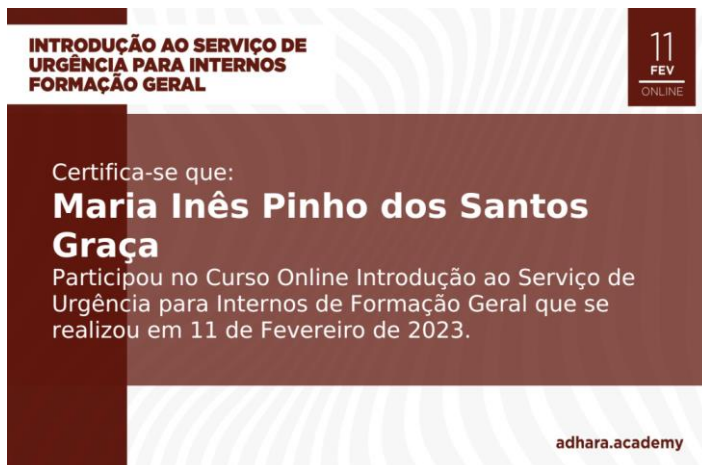
24. Curso 1.0: Cirurgia Geral



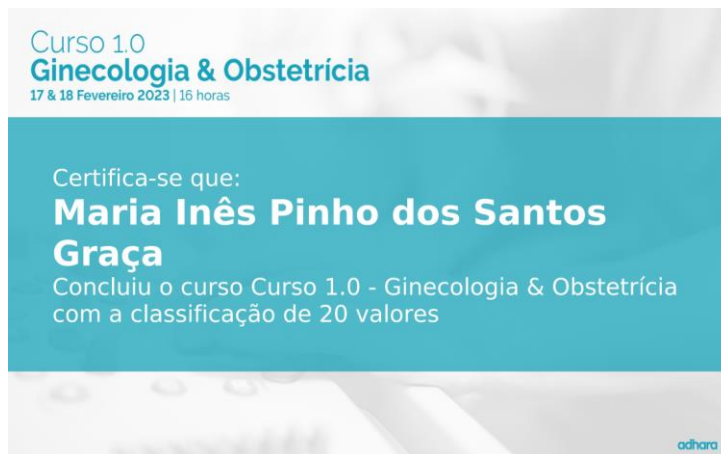
25. Perturbação da Personalidade *Borderline*: Sintomas, Diagnóstico e Tratamento



26. Introdução ao Serviço de Urgência para Internos de Formação Geral



27. Curso 1.0: Ginecologia & Obstetrícia



28. XLIII Congresso Nacional de Cirurgia



Sociedade Portuguesa de Cirurgia

**XLIII CONGRESSO NACIONAL  
DE CIRURGIA**  
23-24 março 2023  
Centro de Congressos do Estoril

**CERTIFICADO**

Certifica-se que o(a) Sr.(a) Dr.(a) **MARIA INÊS GRACA**, Estudante do 6º ano de Medicina da Universidade Nova Medical School, frequentou o XLIII Congresso Nacional de Cirurgia, realizado nos dias 23 e 24 de março de 2023, no Centro de Congressos do Estoril.

Lisboa, 24 de março de 2023

*Dr. Nuno Rama*  
*Secretário-Geral*

## 29. Curso Dermatologia - Primeira Abordagem



**XIII c): Publicações Científicas em Revistas Internacionais Indexadas**

1. Marques-Magalhães Â, **Graça I**, Miranda-Gonçalves V, Henrique R, Lopez M, Arimondo PB, Jerónimo C. Anti-neoplastic and demethylating activity of a newly synthesized flavanone-derived compound in Renal Cell Carcinoma cell lines. *Biomed Pharmacother*. 2021 Sep;141:111681. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111681.
2. Monteiro-Reis S, Lameirinhas A, Miranda-Gonçalves V, Felizardo D, Dias PC, Oliveira J, **Graça I**, Gonçalves CS, Costa BM, Henrique R, Jerónimo C. Sirtuins' Deregulation in Bladder Cancer: SIRT7 Is Implicated in Tumor Progression through Epithelial to Mesenchymal Transition Promotion. *Cancers (Basel)*. 2020 Apr 25;12(5):1066. doi: 10.3390/cancers12051066.
3. Vieira-Silva TS, Monteiro-Reis S, Barros-Silva D, Ramalho-Carvalho J, **Graça I**, Carneiro I, Martins AT, Oliveira J, Antunes L, Hurtado-Bagès S, Buschbeck M, Henrique R, Jerónimo C. Histone variant MacroH2A1 is downregulated in prostate cancer and influences malignant cell phenotype. *Cancer Cell Int*. 2019 Apr 29;19:112. doi: 10.1186/s12935-019-0835-9.
4. Marques-Magalhães Â, **Graça I**, Henrique R, Jerónimo C. Targeting DNA Methyltransferases in Urological Tumors. *Front Pharmacol*. 2018 Apr 13;9:366. doi: 10.3389/fphar.2018.00366. 2018.
5. Ramalho-Carvalho J, Gonçalves CS, **Graça I**, Bidarra D, Pereira-Silva E, Salta S, Godinho MI, Gomez A, Esteller M, Costa BM, Henrique R, Jerónimo C. A multiplatform approach identifies miR-152-3p as a common epigenetically regulated onco-suppressor in prostate cancer targeting TMEM97. *Clin Epigenetics*. 2018 Mar 27;10:40. doi: 10.1186/s13148-018-0475-2.
6. Barros-Silva D, Costa-Pinheiro P, Duarte H, Sousa EJ, Evangelista AF, **Graça I**, Carneiro I, Martins AT, Oliveira J, Carvalho AL, Marques MM, Henrique R, Jerónimo C. MicroRNA-27a-5p regulation by promoter methylation and MYC signaling in prostate carcinogenesis. *Cell Death Dis*. 2018 Feb 7;9(2):167. doi:10.1038/s41419-017-0241-y.
7. Lobo J, Rodrigues Â, Antunes L, **Graça I**, Ramalho-Carvalho J, Vieira FQ, Martins AT, Oliveira J, Jerónimo C, Henrique R. High immunoexpression of Ki67, EZH2, and SMYD3 in diagnostic prostate biopsies independently predicts outcome in patients with prostate cancer. *Urol Oncol*. 2018 Apr;36(4):161.e7-161.e17. doi: 10.1016/j.urolonc.2017.10.028.
8. Cruz-Neves S, Ribeiro N, **Graça I**, Jerónimo C, Sousa SR, Monteiro FJ. Behavior of prostate cancer cells in a nanohydroxyapatite/collagen bone scaffold. *J Biomed Mater Res A*. 2017 Jul;105(7):2035-2046. doi: 10.1002/jbm.a.36070.
9. Ramalho-Carvalho J, **Graça I**, Gomez A, Oliveira J, Henrique R, Esteller M, Jerónimo C. Downregulation of miR-130b~301b cluster is mediated by aberrant promoter methylation and impairs cellular senescence in prostate cancer. *J Hematol Oncol*. 2017 Feb 6;10(1):43. doi: 10.1186/s13045-017-0415-1.
10. Cruz-Neves S, Ribeiro N, **Graça I**, Jerónimo C, Sousa SR, Monteiro FJ. Behavior of prostate cancer cells in a nanohydroxyapatite/collagen bone scaffold. *J Biomed Mater Res A*. 2017 Jul;105(7):2035-2046. doi: 10.1002/jbm.a.36070.

### XIII d): Publicação Científica no Âmbito do MIM

1. Branco S., Graça I., Morais S. Immunotherapy in triple-negative breast cancer: the role of immune checkpoint inhibitors. *Saúde & Tecnologia*. 202; (27): 5-17. DOI: <https://doi.org/10.25758/set.610>

SAÚDE & TECNOLOGIA . NOVEMBRO | 2022 | #27 | P. 05-17 . ISSN: 1646-9704

## Immunotherapy in triple-negative breast cancer: the role of immune checkpoint inhibitors

Susana Branco<sup>1,2</sup>, Maria Inês Graça<sup>1,2</sup>, Sara Morais<sup>2</sup>

1. Departamento das Ciências Exatas, da Vida, Sociais e Humanas, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa. Lisboa, Portugal. [susana.branco@estesl.ipl.pt](mailto:susana.branco@estesl.ipl.pt)
2. NOVA Medical School | Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa. Lisboa, Portugal.

**ABSTRACT:** Triple-negative breast cancer (TNBC) is an aggressive subtype of breast cancer, associated with a poor prognosis in both early and advanced stages. Chemotherapy remains the standard treatment for these patients, despite its limited benefit. Due to the disease's aggressive features and lack of targeted therapies, several attempts have been made to disclose novel molecular targets. TNBC is now known to be an immunogenic breast cancer subtype. Therefore, immunotherapy has emerged as a promising treatment option for this disease. During the last few years, immune checkpoint inhibitors (anti-PD1/PD-L1 and anti-CTLA-4 monoclonal antibodies) have been investigated either as monotherapy or combined with conventional therapy in TNBC. Herein, we review the status of immunotherapy in TNBC, focusing on the value of immune checkpoint inhibitors.

*Keywords:* Triple-negative breast cancer (TNBC); Immune checkpoint inhibitors (ICIs); PD-L1; PD-1; CTLA-4.

## Imunoterapia no cancro de mama triplo-negativo: o papel dos inibidores de *checkpoint* imunológico

**RESUMO:** O cancro de mama triplo-negativo (TNBC) é um subtipo agressivo de cancro de mama, associado a um mau prognóstico em estadios iniciais e avançados. A quimioterapia continua a ser o tratamento padrão preconizado para estes doentes, apesar de seu benefício limitado. Devido às características agressivas da doença e à falta de terapias dirigidas, várias tentativas foram feitas para investigar novos alvos moleculares. O TNBC é agora conhecido por ser um subtipo de cancro de mama imunogénico. Neste contexto, a imunoterapia surgiu como uma opção promissora de tratamento para esta doença. Durante os últimos anos, os inibidores de *checkpoint* imunológico (anti-PD1/PD-L1 e anti-CTLA-4 anticorpos monoclonais) foram investigados quer em monoterapia quer em combinação com a terapia convencional nesta neoplasia. Neste artigo apresenta-se uma revisão bibliográfica do papel da imunoterapia no contexto do TNBC, com enfoque no papel dos inibidores de *checkpoint* imunológico.

*Palavras-chave:* Cancro de mama triplo-negativo (TNBC); inibidores de *checkpoint* imunológico (ICIs); PD-L1; PD-1; CTLA-4.

### Introduction

Breast cancer (BC) is the most frequent cancer among women in the world and it remains a leading cause of cancer-related death in women globally<sup>1</sup>. In Portugal, BC is the most frequent cancer diagnosed among women, with 7,041 new cases detected in 2020 (26.4% of total) and the first cause of cancer-related mortality (15.5% of total cancer cases in women)<sup>1</sup>. BC can be classified by tumour stage, histopatho-

logical type, grade, and the expression of certain genes and receptor proteins. According to receptor expression, BC can be categorized into four major subtypes: luminal A (*oestrogen* receptor (ER) positive, progesterone receptor (PR) positive, and human epidermal receptor 2 (HER2) negative); luminal B (ER-positive and/or PR-positive, HER2-positive); HER2 overexpressing (ER-negative, PR-negative, and HER2-positive); and triple negative<sup>2</sup>. Triple-negative breast cancer (TNBC) which is defined by the lack of ER and PR and HER2, accounts for

15% to 20% of all BC<sup>3</sup>. Compared to the other BC subtypes, TNBC presents a higher proliferative rate and frequent metastasis to the lung and brain<sup>4</sup>. Besides that, TNBC is more prevalent in black and young women (younger than 40 years), and typically displays aggressive behaviour, including earlier and higher recurrence (< 3 years) and distant metastasis<sup>5</sup>. Importantly, besides patients with germline BRCA-related TNBC which benefit from poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors, there are no currently available targeted therapies with curative means<sup>6-7</sup>. Chemotherapy is still the gold standard for most metastatic TNBC (mTNBC), however, responses are often short-lived, and patients have a median overall survival (OS) of 13 to 18 months<sup>5</sup>.

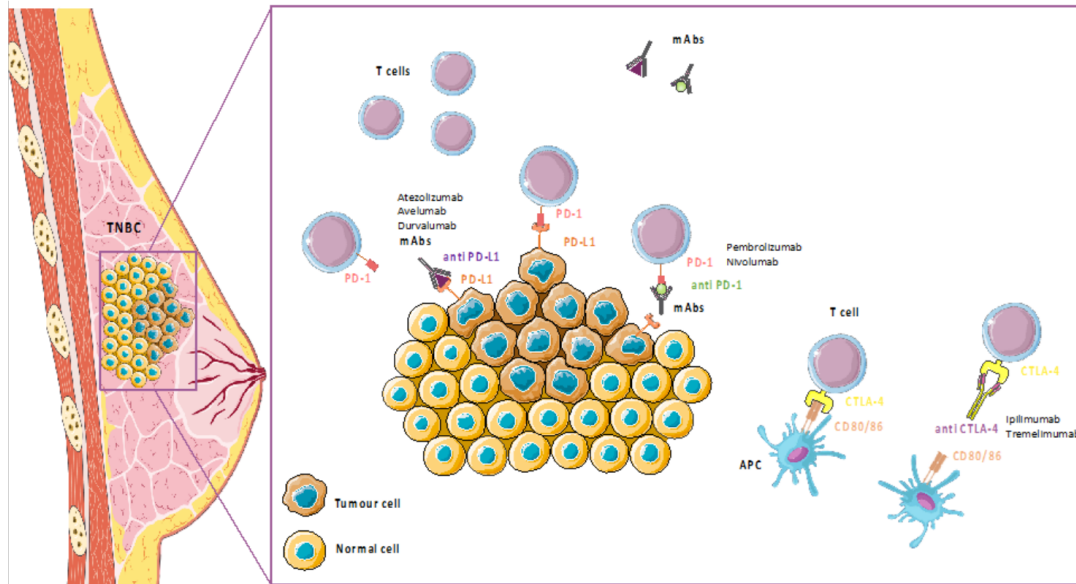
Therefore, new emerging therapies for TNBC are urgently needed. Over the last decade, several investigations have demonstrated the major role of the immune system in TNBC establishment and progression. It is now known that TNBC presents not only higher expression levels of immune evasion molecules, such as programmed death ligand-1 (PD-L1), in tumour microenvironment, but also increased levels of tumour-infiltrating lymphocytes (TILs) which is a predictor of good response to immunotherapy and of better prognosis in early-stage disease<sup>4-5,8-10</sup>. Besides that, the presence of somatic nonsynonymous mutations (tumour mutation burden) that generate tumour neoantigens (MHC class I antigens) can lead to T cell activation giving rise to an immune response that can be enhanced by immune checkpoint inhibitors (ICIs). Therefore immunotherapy, especially ICIs, represents a promising treatment strategy for TNBC. ICIs act by blocking immunosuppressive receptors, such as programmed death 1 (PD-1), its

ligand PD-L1, and cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4), in order to improve TILs proliferation and cytotoxicity ability<sup>11-14</sup>.

This review aims to discuss the role of the current and novel immune checkpoint inhibitors on TNBC treatment, either as monotherapy or in combination with standard or targeted therapy. Moreover, it will highlight the emerging immunotherapy biomarkers and point out the future directions for immunotherapy in TNBC.

**ICIs mechanism of action**

ICIs are normal control pathways that monitor the activity of immune cells. PD-1 is an inhibitory receptor expressed on activated T cells, B cells, macrophages, regulatory T cells (Tregs), and Natural Killers (NK) cells. Its ligand (PD-L1, CD274, or B7-H1) is expressed in T cells, B cells, Tregs, macrophages, dendritic cells (DCs), and on non-blood cells. Importantly, PD-L1 is highly expressed on the surface of tumour cells contributing to cancer immune escape<sup>15</sup>. Cancer cells lead to overstimulation of the PD-1/PD-L1 signalling pathway by induction of cytotoxic T-cell anergy, exhaustion, apoptosis, and decreased cytokine production, in order to bypass immune surveillance. Thus, the interaction of PD-1 with PD-L1 leads to increased tumour cell resistance to pro-apoptotic signals and immune escape of tumour cells, ultimately leading to poor cancer prognosis<sup>16</sup>. As observed in Figure 1, PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors suppress this pathway, by inhibiting the association between the ligand and its receptor, increasing immune cell proliferation and enhancing natural immune surveillance against cancer cells<sup>17-19</sup>.



**Figure 1.** Immune check-point inhibitors mechanism of action in TNBC.

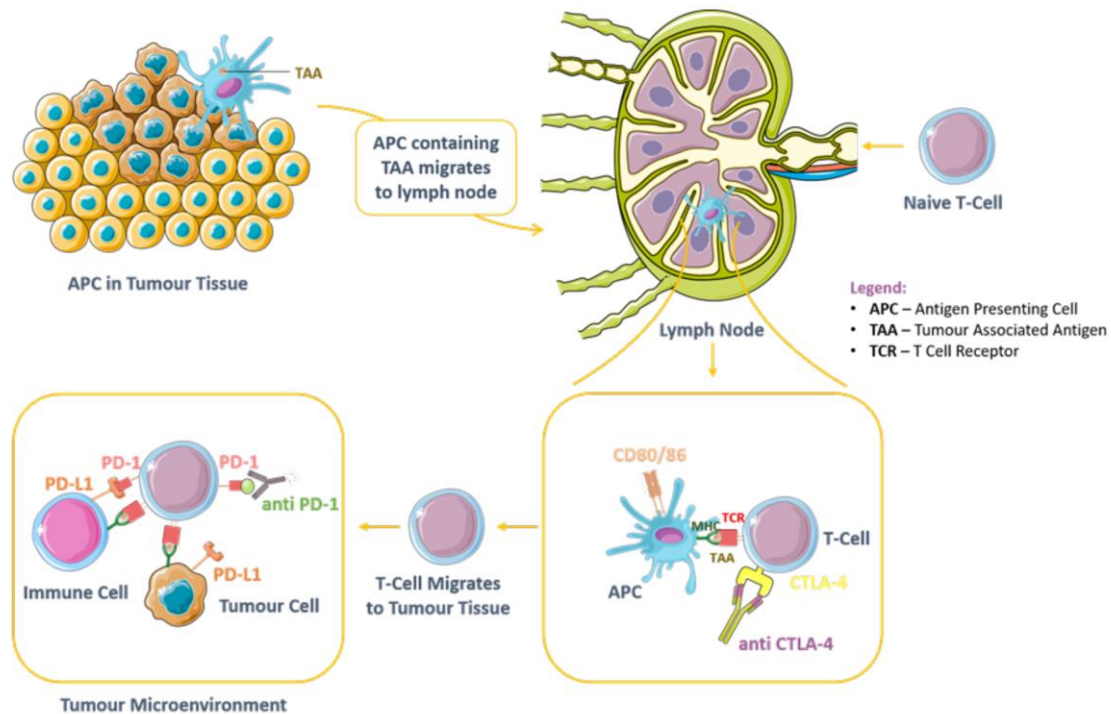


Figure 2. Role of PD-1/PD-L1 and CTLA-4 monoclonal antibodies on anti-tumour immune responses.

CTLA-4, or CD152, negatively regulates Tregs and activated T cell activity and proliferation<sup>13</sup>. The co-inhibitor CTLA-4 competes with the co-stimulator CD28, for B7 binding within the antigen-presenting cells (APC), whose function is to activate T cells. As CTLA-4 has a greater affinity to B7, it limits the CD28 connection. The inhibition of CTLA-4 leads to the activation of T cell-mediated antitumor immunity, increasing the number of activated TCD8<sup>+</sup> cells. By enhancing the proportion of CD8<sup>+</sup>/Foxp3<sup>+</sup> Treg cells augments the host's immune response against neoplastic cells (Figures 1 and 2)<sup>20-22</sup>.

As of April of 2021, 218 ongoing clinical trials investigating ICIs in TNBC (either as single agents or in combination with conventional and targeted therapy) have been listed on ClinicalTrials.gov. The selected ones are listed in supplementary Tables 1-3.

### PD-L1 inhibitors

#### Atezolizumab

Atezolizumab is an engineered and humanized monoclonal antibody against PD-L1, which stimulates T cell activity against cancer cells<sup>23</sup>.

A phase I clinical trial (NCT01375842) investigated the use of atezolizumab as the first and second line setting in TNBC.

The first line setting presented significantly higher overall response rates (ORR) than the second line (24% vs 6%), with a median duration of response of 21 months. Interestingly high levels of PD-L1 in immune cells (> 10%) were independently associated with higher ORR and longer Overall Survival (OS)<sup>24</sup>.

In 2019, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) and European Medicines Agency (EMA) granted accelerated approval for the use of atezolizumab (Tecentriq<sup>®</sup>) plus nab-paclitaxel (Abraxane<sup>®</sup>) as first-line treatment of PD-L1 positive (PD-L1<sup>+</sup>), unresectable, locally advanced or metastatic TNBC, based on IMpassion130 clinical trial (NCT02425891)<sup>25-26</sup>. This phase III trial randomised 902 patients (1:1), with previously untreated metastatic TNBC, to receive either atezolizumab or placebo, plus paclitaxel protein-bound. Each group included 451 patients (median follow-up, 12.9 months). A clinically meaningful improvement with an OS of 7.0 months (25.4 months with atezolizumab vs 17.9 months with placebo), was achieved in PD-L1<sup>+</sup> mTNBC patients, reducing the risk of deaths by 33% in this subgroup<sup>27</sup>. In the intention-to-treat population, a median progression-free survival (PFS) was 7.2 months with atezolizumab plus nab-paclitaxel, as compared with 5.5 months with placebo plus nab-paclitaxel. Among patients with PD-L1<sup>+</sup> tumours (PD-L1 > 1%), the median PFS was greater favouring the atezolizumab group at 7.5 months versus 5.0 months. ORR in patients with confirmed responses

(PD-L1<sup>+</sup>) was 53.5% compared to 36.6% for the atezolizumab and placebo-containing arms, respectively<sup>23,28-29</sup>. The most common treatment related-adverse events (AEs) were similar in both groups. However, the incidence of grade  $\geq 3$  AEs was higher in the atezolizumab group. Alopecia was the most common event (56.4% in atezolizumab group and 57.5% in the placebo). The frequencies of nausea (46.0 % vs 38.1%), cough (24.8% vs 38.1%), neutropenia (20.8% vs 15.3%), pyrexia (18.8% vs 10.7%), and hypothyroidism (13.7% vs 3.4%) were at the least 5% greater in the atezolizumab group than in the placebo group<sup>28</sup>.

### Avelumab

Avelumab is another PD-L1 inhibitor in clinical development. The phase Ib JAVELIN trial (NCT01772004) enrolled 58 heavily pre-treated metastatic BC (mBC) patients (68.8% PD-L1<sup>+</sup>) who were treated with 10mg/kg every two weeks of avelumab (Bavencio®). An ORR of 3.0% was reported in mBC compared to 5.2% in mTNBC. As observed in previous reports, higher response rates were achieved in PD-L1<sup>+</sup> (cut-off of 10%) versus PD-L1<sup>-</sup> patients (16.7% vs 1.6%) in the global population. Concerning TNBC the likelihood of response was 22.2% in PD-L1<sup>+</sup> patients vs 2.6% in PD-L1<sup>-</sup> patients. This trial demonstrated an OS of 9.2 months and a PFS of 1.5 months<sup>12-13,29</sup>.

Grade  $\geq 3$  treatment-related AEs occurred in 13.7% of patients, including two treatment-related deaths. The most common side effects were: fatigue (19%); infusion-related reaction (14.3%); nausea (13.1%); diarrhoea (8.9%); arthralgia (7.7%) and decreased appetite (7.1%)<sup>30</sup>.

### Durvalumab

In mTNBC, durvalumab is under evaluation combined with chemotherapy. The most promising results came from the GeparNuevo study, a phase II clinical trial (NCT02685059), which included 117 TNBC patients. The combination of durvalumab (Imfinzi®) with taxane-anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy provided clinical benefit in early TNBC with an increase in pathologic complete response (pCR) from 44.2%, in the chemotherapy alone, to 53.4% with durvalumab<sup>12-13,29</sup>. The most common immune-related AE was thyroid dysfunction, reported in 47% of the patients. Like the other PD-L1 inhibitors, AEs such as alopecia (92.4%), peripheral sensory neuropathy (82.6%), nausea (58.7%), skin reaction (48.9%), constipation (31.5%), diarrhoea (28.3%), were also been seen in a large number of patients<sup>31</sup>.

Several other clinical trials already ongoing in TNBC are listed in supplementary Table 1.

## PD-1 inhibitors

### Pembrolizumab

Pembrolizumab is a humanized monoclonal IgG4-k antibody with elevated affinity and selectivity against PD-1. TNBC has been evaluated as monotherapy or in combination with

conventional or target therapy. The most relevant studies are described below, and the remaining ongoing studies are listed in supplementary Table 2.

The KEYNOTE-012 (NCT01848834) clinical trial, published in 2016, assessed the safety profile and clinical activity of this ICI in PD-L1<sup>+</sup> pre-treated TNBC. An ORR of 18.5% (5/27) was observed and 25.9% of patients achieved stable disease ranging the median duration of response from 15.0 to 47.3 weeks<sup>32</sup>.

A subsequent phase II clinical trial, KEYNOTE-086 (NCT02447003), enrolled 170 mTNBC patients who received prior systemic treatment. This study had as primary endpoints ORR (total and PD-L1<sup>+</sup> population) and safety; and as secondary endpoints duration of response, disease control rate (percentage of patients with complete or partial response or stable disease for  $\geq 24$  weeks), PFS, and OS. An ORR of 5.3% in total and 5.7% in the PD-L1<sup>+</sup> population was achieved. Median PFS was 2.0 months, with a 6-month rate of 14.9%. Median OS was 9.0 months being the 6-month rate 69.1%. Treatment-related AEs were present in 60.6% of the patients, with grade 3 or 4 toxicities reported in 12.9%. The most prevalent AEs were fatigue, nausea, hypothyroidism, anorexia, diarrhoea, and hyperthyroidism<sup>33</sup>.

The open-label phase III trial, KEYNOTE-119 (NCT02555657) evaluated pembrolizumab monotherapy vs single-agent chemotherapy in pre-treated 622 mTNBC patients. Patients were stratified by PD-L1 status, previously received systemic therapy, and metastatic status at first diagnosis. The primary endpoints were OS and safety. Patients who had previously received at least one anthracycline or taxane therapy were randomly assigned to pembrolizumab or capecitabine/eribulin/gemcitabine/vinorelbine. Unfortunately, pembrolizumab did not show a significant increase in overall survival (OS) (median OS was 9.9 months for the pembrolizumab group vs 10.8 months for the chemotherapy group), although treatment effect augmented as PD-L1 enrichment increased. Grade 3 and 4 AEs were described, as being higher in the chemotherapy group compared to pembrolizumab. This study pointed out that monotherapy with pembrolizumab might have more efficacy in selected subpopulations of patients, with PD-L1-enriched tumours<sup>34</sup>. Given these results, occurred a shift of focus to pembrolizumab combined with systemic and target therapy in TNBC.

A phase II clinical trial (NCT02734290) investigated the combination of pembrolizumab with paclitaxel or capecitabine as early treatment in 22 patients with mTNBC. ORR was higher in capecitabine groups (43%) compared to the paclitaxel group (25%). This study pointed out that the combination of pembrolizumab with either capecitabine or paclitaxel is safe and has encouraging efficacy. However, both treatments were associated with iatrogenic declines in T-cell number<sup>35</sup>.

In phase II, I-SPY2 multicentre trial (NCT01042379), the association between pembrolizumab and paclitaxel followed by doxorubicin and cyclophosphamide was investigated in 69 patients with HER2-negative BC. This study demonstrated that the combined therapy resulted in a higher pCR (60% vs 20%)<sup>36</sup>.

**Table 1.** PD-L1 inhibitors clinical trials in TNBC

Trial ID	Agents	Target	Setting	Phase	Sample Size	Status	Estimated Study Completion
NCT03125902	Atezolizumab + Paclitaxel vs Placebo	PD-L1	Untreated locally advanced or metastatic TNBC	III	651	Active not recruiting	December 2021
NCT04148911	Atezolizumab + Nab-Paclitaxel	PD-L1	Unresectable locally advanced or metastatic PD-L1-positive TNBC	IIIb	180	Recruiting	October 2024
NCT02425891	Atezolizumab + Nab-Paclitaxel vs Placebo	PD-L1	Untreated mTNBC	III	900	Active not recruiting	July 2021
NCT03281954	Atezolizumab + Chemotherapy	PD-L1	TNBC	III	1520	Recruiting	June 2024
NCT03164993	Atezolizumab + Chemotherapy	PD-L1	mTNBC	II	75	Recruiting	December 2024
NCT04690855	Atezolizumab + TALazoparib + Radiotherapy	PD-L1 PARP	gBRCA 1/2 negative patients with PD-L1+ mTNBC	II	23	Not yet recruiting	April 2023
NCT04584112	Atezolizumab + Tiragolumab + Chemotherapy	PD-L1 TIGIT	TNBC	Ib	80	Recruiting	Marh 2022
NCT03498716	Atezolizumab + Chemotherapy	PD-L1	Stage II/III TNBC	III	2300	Recruiting	August 2025
NCT03197935	Atezolizumab + Chemotherapy	PD-L1	Early stage TNBC	III	324	Active not recruiting	October 2022
NCT04177108	Atezolizumab + Ipatasertib + Paclitaxel	PD-L1 AKT	Locally advanced and mTNBC	III	242	Active not recruiting	October 2025
NCT03256344	Atezolizumab + Talimogene Laherparepvec	PD-L1	TNBC	Ib	36	Active not recruiting	August 2022
NCT04739670	Atezolizumab + Bevacizumab + Carboplatin + Gemcitabine	PD-L1 VEGF	mTNBC	II	31	Not yet recruiting	September 2025
NCT03371017	Atezolizumab + Chemotherapy	PD-L1	Early relapsing recurrent TNBC	III	572	Recruiting	March 2024
NCT04770272	Atezolizumab + Chemotherapy	PD-L1	TNBC	II	458	Recruiting	January 2026
NCT03206203	Atezolizumab + Carboplatin	PD-L1	Stage IV TNBC	II	106	Active not recruiting	November 2023
NCT03756298	Atezolizumab + Capecitabine	PD-L1	TNBC	II	284	Recruiting	January 2027
NCT02530489	Atezolizumab + Nab-Paclitaxel	PD-L1	TNBC (before surgery)	II	37	Active not recruiting	February 2023
NCT03483012	Atezolizumab + Stereotactic Radiation	PD-L1	mTNBC	II	45	Active not recruiting	September 2025
NCT04408118	Atezolizumab + Paclitaxel + Bevacizumab	PD-L1 VEGFA	mTNBC	II	100	Recruiting	April 2023
NCT03853707	Atezolizumab + Ipatasertib + Capecitabine	PD-L1 AKT	mTNBC	I/Ib	40	Recruiting	June 2022
NCT01898117	Atezolizumab + Carboplatin-cyclophosphamide vs Paclitaxel	PD-L1	Advanced TNBC	IIb	304	Recruiting	December 2030
NCT03464942	Atezolizumab + Stereotactic Radiation	PD-L1	Advanced TNBC	II	52	Recruiting	April 2022
NCT02883062	Atezolizumab + Carboplatin + Paclitaxel	PD-L1	Stage II/III TNBC	II	72	Active not recruiting	July 2021
NCT04249167	Atezolizumab + Nab-paclitaxel + Cryoablation	PD-L1	Locally advanced and mTNBC	I	5	Active not recruiting	December 2021
NCT02322814	Atezolizumab + Cobimetinib + Paclitaxel/ Nab-Paclitaxel	PD-L1	mTNBC	II	169	Active not recruiting	March 2021
NCT03800836	Atezolizumab + Ipatasertib + Paclitaxel/ Nab-Paclitaxel + AC	PD-L1 AKT	Locally advanced and mTNBC	Ib	140	Active not recruiting	October 2022
NCT03961698	Atezolizumab + IPI-549 + Nab-Paclitaxel	PD-L1 PI3K-γ	Locally advanced and mTNBC	II	90	Recruiting	August 2022
NCT02620280	Atezolizumab + Chemotherapy	PD-L1	Early high-risk and locally advanced TNBC	III	278	Active not recruiting	October 2022

**Table 1.** PD-L1 inhibitors clinical trials in TNBC (Continued)

Trial ID	Agents	Target	Setting	Phase	Sample Size	Status	Estimated Study Completion
NCT03915678	Atezolizumab + BDB001 + Radiotherapy	PD-L1 TLR7/8	TNBC	II	247	Not yet recruiting	March 2025
NCT03424005	Atezolizumab + Nab-Paclitaxel/ Tocilizumab/ Sacituzumab/ Govitecan/ Ipatasertib/ SGN-LIV1A/ Selicrelumab + Bevacizumab/ Gemcitabine + Carboplatin or Eribulin	PD-L1 IL-6 Topoisomerase AKT LIV-1 CD40 VEGF	Locally advanced TNBC	Ib/II	280	Recruiting	January 2023
NCT03289962	Atezolizumab + Autogene Cevumeran	PD-L1	Locally advanced or mTNBC	Ib	770	Recruiting	February 2024
NCT03829501	Atezolizumab + KY1044 (ICOS)	PD-L1	Advanced TNBC	I/II	412	Recruiting	May 2023
NCT03170960	Atezolizumab + Cabozantinib	PD-L1 RTK	Locally advanced or mTNBC	Ib	1732	Recruiting	December 2022
NCT03579472	M7824 + Eribulin Mesylate	PD-L1 + TGF-β	mTNBC	I	20	Recruiting	October 2021
NCT02926196	Avelumab	PD-L1	High-risk pre-treated TNBC	III	474	Active not recruiting	June 2023
NCT04360941	Avelumab + Palbociclib	PD-L1	mTNBC AR+	I	45	Recruiting	July 2024
NCT04188119	Avelumab + Aspirin	PD-L1	TNBC	II	42	Not yet recruiting	August 2021
NCT03971409	Avelumab + Binimetinib + Utomilumab, or Anti-OX40 Antibody PF-04518600	PD-L1 MEK CD137 CD134	TNBC	II	150	Recruiting	July 2021
NCT02554812	Avelumab + Utomilumab	PD-L1, CD137	Advanced TNBC	Ib/II	620	Recruiting	February 2024
NCT04551885	Avelumab + FT516	PD-L1, NK cells	Advanced TNBC	I	27	Recruiting	August 2037
NCT03167619	Durvalumab + Olaparib	PD-L1 PARP	mTNBC	II	50	Active not recruiting	August 2021
NCT03872505	Durvalumab + Non-Anthracycline Chemotherapy + Radiotherapy	PD-L1	Stage II/III TNBC	II	140	Not yet recruiting	July 2024
NCT03616886	Durvalumab + Paclitaxel + Carboplatin + Oleclumab	PD-L1 CD73	Untreated locally recurrent inoperable or mTNBC	I/II	171	Recruiting	October 2023
NCT03356860	Durvalumab + Neoadjuvant Chemotherapy	PD-L1	TNBC non-metastatic	Ib/II	57	Recruiting	April 2021
NCT03801369	Durvalumab + Olaparib	PD-L1 PARP	mTNBC	II	28	Recruiting	December 2026
NCT04176848	Durvalumab + CFI-400945	PD-L1, PLK4	Advanced TNBC	II	28	Recruiting	December 2022
NCT03742102	Durvalumab + Paclitaxel + Capivasertib or Durvalumab + Oleclumab/ Trastuzumab/ Datopotamab	PD-L1 AKT CD73 HER-2	mTNBC	Ib/II	200	Recruiting	February 2023
NCT02489448	Durvalumab + Chemotherapy	PD-L1	Stage I-III TNBC	I/II	71	Active not recruiting	December 2021
NCT03740893	Durvalumab	PD-L1	Neoadjuvant chemotherapy resistant residual TNBC	II	81	Recruiting	December 2025
NCT03983954	Durvalumab + Obinutuzumab + Naptumomab Estafenatox	PD-L1 CD20	Advanced or mTNBC	Ib/II	45	Recruiting	February 2022
NCT02484404	Durvalumab + Olaparib + Cediranib	PD-L1 PARP VEGF	Advanced TNBC	I/II	384	Recruiting	December 2022
NCT04504669	Durvalumab + AZD8701	PD-L1 FOXP3	Locally advanced TNBC	I	123	Recruiting	September 2023

**Table 2.** PD-1 inhibitors clinical trials in TNBC

Trial ID	Agents	Target	Setting	Phase	Sample Size	Status	Estimated Study Completion
NCT02768701	Pembrolizumab + Cyclophosphamide	PD-1	Pre-treated advanced/ mTNBC	II	40	Active not recruiting	March 2023
NCT02977468	Pembrolizumab	PD-1	Naïve TNBC (node negative)	I	15	Recruiting	December 2021
NCT03720431	Pembrolizumab + TTAC-001 (Tanibirumab)	PD-1 VEGFR-2	mTNBC	Ib	11	Active not recruiting	February 2022
NCT03121352	Pembrolizumab + Nab-paclitaxel + Carboplatin	PD-1	mTNBC	II	30	Active not recruiting	February 2022
NCT04095689	Docetaxel + Doxorubicin + Cyclophosphamide + Pembrolizumab + IL-12 gene therapy + L-NMMA	PD-1 IL-12 Nitric oxide synthase	Early-stage TNBC pre-treated with chemotherapy	II	43	Recruiting	August 2024
NCT04427293	Pembrolizumab + Lenvatinib	PD-1 VEGFR	Untreated early-stage TNBC	I	12	Recruiting	July 2026
NCT02730130	Pembrolizumab + Radiotherapy	PD-1	mTNBC	II	17	Active not recruiting	March 2022
NCT03639948	Pembrolizumab + Carboplatin + Docetaxel	PD-1	Stage I-III TNBC	II	100	Recruiting	November 2024
NCT04191135	Pembrolizumab + Olaparib or Carboplatin + Gemcitabine	PD-1 PARP	TNBC	II/III	932	Recruiting	January 2026
NCT04683679	Pembrolizumab + Olaparib + Radiotherapy	PD-1 PARP	mTNBC	II	56	Not yet recruiting	January 2025
NCT03012230	Pembrolizumab + Ruxolitinib	PD-1 JAK2	mTNBC stage IV	I	18	Recruiting	March 2020
NCT04373031	Pembrolizumab + IRX-2 + Chemotherapy	PD-1	TNBC	II	30	Recruiting	June 2025
NCT03225547	Pembrolizumab + Mifepristone	PD-1 Progesterone	Locally advanced or mTNBC	II	74	Recruiting	September 2022
NCT03310957	Pembrolizumab + SGN-LIV1A	PD-1 LIV-1	Untreated locally advanced or mTNBC	Ib/II	122	Recruiting	June 2023
NCT03567720	Pembrolizumab + Tavokinogene Telseplasmid + Nab-paclitaxel	PD-1 IL-12	Locally advanced or mTNBC	II	65	Recruiting	August 2024
NCT04468061	Pembrolizumab + Sacituzumab Govitecan	PD-1 Topoisomerase	mTNBC	II	110	Recruiting	June 2026
NCT01676753	Pembrolizumab + Dinaciclib	PD-1 CDK	Unresectable mTNBC	Ib	32	Active not recruiting	December 2022
NCT03752723	Pembrolizumab + GX-17 + Cyclophosphamide	PD-1 IL-7	Refractory or relapsed TNBC	Ib/II	83	Recruiting	December 2021
NCT03106415	Pembrolizumab + Binimetinib	PD-1 MEK	Locally advanced or mTNBC	I/II	38	Recruiting	July 2022
NCT02971761	Pembrolizumab + Enobosarm	PD-1 AR	mTNBC with AR+	II	29	Active not recruiting	November 2021
NCT03599453	Pembrolizumab + Celecoxib + Recombinant Interferon Alfa-2b + Rintatolimod	PD-1 INF TLR3	mTNBC	I	8	Active not recruiting	July 2022
NCT03004183	Pembrolizumab + Oncolytic virus + Radiotherapy	PD-1	mTNBC	II	57	Active not recruiting	November 2023
NCT03044730	Pembrolizumab + Capecitabine	PD-1	Locally advanced or mTNBC	II	30	Active not recruiting	May 2021
NCT02411656	Pembrolizumab	PD-1	mTNBC	II	35	Recruiting	December 2024
NCT02648477	Pembrolizumab + Doxorubicin	PD-1	mTNBC	II	30	Active not recruiting	October 2021
NCT4230109	Pembrolizumab + Sacituzumab Govitecan	PD-1 Topoisomerase	Localized TNBC	II	100	Recruiting	August 2024
NCT04443348	Pembrolizumab + Radiotherapy or Chemotherapy	PD-1	Locally advanced TNBC (nodule positive)	II	120	Recruiting	December 2023
NCT04265872	Pembrolizumab + Bortezomib + Cisplatin	PD1 Proteasome	mTNBC	I	20	Recruiting	September 2021
NCT03952325	Pembrolizumab / Nivolumab/ Atezolizumab + Teseaxel	PD-1 PD-L1	mTNBC	II	320	Recruiting	August 2023
NCT04432857	Pembrolizumab + AN0025	PD-1 EP4	Locally advanced or mTNBC	Ib	84	Recruiting	March 2023
NCT03396445	Pembrolizumab + MK-5890-001 + Carboplatin/ Nab-paclitaxel	PD-1 CD27	Locally advanced or mTNBC	I	202	Recruiting	January 2024

**Table 2.** PD-1 inhibitors clinical trials in TNBC (Continued)

Trial ID	Agents	Target	Setting	Phase	Sample Size	Status	Estimated Study Completion
NCT02954874	Pembrolizumab + Radiotherapy	PD-1	TNBC	III	1155	Recruiting	May 2026
NCT04332653	Pembrolizumab +NT-17	PD-1 IL-7	Relapsed/Refractory mTNBC	Ib/IIa	168	Recruiting	April 2023
NCT03797326	Pembrolizumab + Levantinib	PD-1 Multi-kinase	TNBC	II	760	Recruiting	March 2024
NCT03213041	Pembrolizumab + Carboplatin	PD-1	mTNBC	II	100	Recruiting	July 2022
NCT02644369	Pembrolizumab	PD-1	Locally advanced TNBC	II	100	Active not recruiting	August 2021
NCT02957968	Pembrolizumab + Decitabine + Chemotherapy	PD-1 DNMTs	Locally advanced TNBC	II	32	Recruiting	February 2023
NCT03454451	Pembrolizumab + CPI-006	PD-1 CD73	Locally advanced TNBC	I/Ib	378	Recruiting	December 2023
NCT04331067	Neoadjuvant Chemotherapy + Nivolumab + Cabiralizumab	PD-1 CSF-1	Localized TNBC	I/II	50	Recruiting	February 2024
NCT03414684	Nivolumab + Carboplatin	PD-1	Untreated mTNBC	II	78	Active not recruiting	June 2025
NCT03487666	Nivolumab + Capecitabine	PD-1	TNBC	II	45	Recruiting	December 2022
NCT03098550	Nivolumab + Daratumumab	PD-1	Advanced TNBC	I/II	120	Active not recruiting	August 2021
NCT04159818	Nivolumab + Cisplatin + Low dose Doxorubicin	PD-1	mTNBC	II	52	Recruiting	December 2026
NCT03435640	Nivolumab + NKTR-262 + Bempegaldesleukin	PD-1 TLR IL-2	TNBC	I/II	64	Active not recruiting	December 2022
NCT02637531	Nivolumab + IPI-549	PD-1 PI3K-γ	Advanced TNBC	I/Ib	219	Active not recruiting	June 2021
NCT03829436	Nivolumab + TPST-1120	PD-1 PPARα	Advanced TNBC	I/Ib	138	Recruiting	June 2024
NCT03667716	Nivolumab + COM701	PD-1 PVRIg	Advanced TNBC	Ia/Ib	140	Recruiting	December 2021
NCT04243616	Cemiplimab + Chemotherapy	PD-1	Locally advanced TNBC	II	36	Recruiting	March 2023

Recently, the KEYNOTE-522 (NCT03036488), a phase III trial, assessed the combination of pembrolizumab plus paclitaxel and carboplatin vs placebo plus paclitaxel and carboplatin in a total of 1,174 untreated stage II or stage III TNBC patients (784 and 390 patients respectively). Both arms received four cycles of paclitaxel+carboplatin followed by 4 cycles of pembrolizumab vs placebo plus doxorubicin-cyclophosphamide or epirubicin-cyclophosphamide. In an adjuvant setting after curative surgery, patients received adjuvant pembrolizumab or placebo for nine cycles; until relapse or unacceptable toxicity. Primary endpoints were the pCR and event-free survival (EFS). The combination of chemotherapy with pembrolizumab significantly improved pCR compared to chemotherapy alone (64.8% vs 51.2% respectively). Concerning the PD-L1+ population, was described a pCR of 68.9% in the pembrolizumab arm vs 54.9% in the placebo. In the PD-L1 negative population, a pCR of 45.3% was achieved in the pembrolizumab arm vs 30.3% in the placebo arm. Additionally, the pembrolizumab arm also demonstrated a favourable trend in EFS. Grade 3 and 4 treatment-related AEs were found in 76.8% of the pembrolizumab arm and in 72.2% of the placebo arm<sup>37</sup>.

The KEYNOTE-355 (NCT02819518), a multicentre, double-blind, randomized phase III study of pembrolizumab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy enrolled 847

previously untreated, locally recurrent, inoperable or mTNBC patients. The main efficacy outcome was PFS. A median PFS of 9.7 months was achieved with pembrolizumab plus chemotherapy compared to 5.6 months observed in placebo plus chemotherapy. The most common AEs in patients were fatigue, nausea, diarrhoea, constipation, vomiting, alopecia, rash, cough, decreased appetite, and headache. Some laboratory abnormalities were also reported, namely, anaemia, leukopenia, neutropenia, lymphopenia, thrombocytopenia, elevated ALT and AST, hyperglycaemia, hypoalbuminemia, increased alkaline phosphatase, hypocalcaemia, hyponatremia, hypophosphatemia, and hypokalaemia. The PFS improvement led to accelerated FDA approval of pembrolizumab in combination with chemotherapy in the first line setting for locally recurrent unresectable or mTNBC whose tumours express PD-L1 (CPS ≥ 10), in November of 2020<sup>38</sup>.

The phase II, KEYNOTE-162 trial (NCT02657889), investigated the combination of oral niraparib (PARP inhibitor) with pembrolizumab in 55 TNBC patients, 15 of which harbouring BRCA mutation. Overall, the ORR was 21%, being higher in BRCA mutation carriers (47%). Interestingly, positivity for PD-L1 was higher in patients harbouring mutated BRCA. The main adverse effects were haematological (thrombocytopenia and anaemia) and mainly due to the PARP inhibitor<sup>39</sup>.

**Nivolumab**

The efficacy and safety of nivolumab in TNBC were assessed in several phase I and II clinical trials. A phase II study (NCT03316586) of nivolumab in combination with cabozantinib was performed on 18 patients with mTNBC. Despite, the absence of unexpected adverse reactions, this study only achieved with an ORR of 5.6% not reaching its primary endpoint (40). TONIC trial (NCT02499367) an adaptive phase II randomized noncomparative study evaluated nivolumab in 67 mTNBC patients with or without induction treatment with radiation, low-dose doxorubicin, metronomic cyclophosphamide, and cisplatin. The ORR 20% and included one (2%) complete response (CR) and 11 (22%) PR. Most responses were observed in the cisplatin (ORR: 23%) and doxorubicin (ORR: 35%) groups. The median duration of response was nine months. Doxorubicin and cisplatin induction contributed to an upregulation of genes involved in PD-1–PD-L1, T cell cytotoxicity, and inflammation pathways, like JAK-STAT and TNF-α. Therefore, leading to a more prone tumour

microenvironment, increasing the immune response to PD-1 monoclonal antibodies<sup>41</sup>.

Several other clinical trials are already ongoing and listed in supplementary Table 2.

**CTLA-4 inhibitors**

Currently, there is only a single anti-CTLA-4 antibody approved by the FDA, ipilimumab, for the treatment of melanoma, renal cell carcinoma, and non-small cell lung cancer<sup>42-43</sup>. CTLA-4 inhibitors are under investigation in several clinical trials for TNBC, mostly in combination with other immunomodulators or cytotoxic drugs<sup>44</sup>.

The combination of nivolumab (anti-PD-1) with ipilimumab (anti-CTLA-4) is emerging as an attractive synergic therapy since the anti-CTLA-4 activates T cells at the lymph node whereas anti-PD-1 activates T cells at the tumour site (Figure 2)<sup>45-46</sup>. Several trials, with ipilimumab and nivolumab or durvalumab, in TNBC, are already ongoing and summarized in supplementary Table 3.

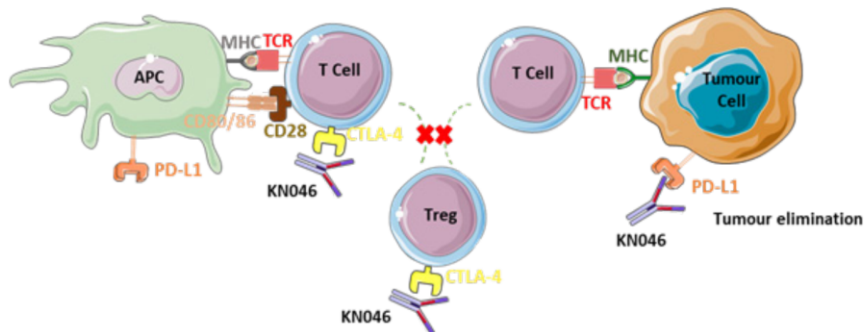
**Table 3.** CTLA-4 inhibitors clinical trials in TNBC

Trial ID	Agents	Target	Setting	Phase	Sample Size	Status	Estimated Study Completion
NCT03818685	Ipilimumab + Nivolumab + RT	CTLA-4 PD-1	Adjuvant to chemotherapy	II	114	Recruiting	December 2022
NCT03546686	Ipilimumab + Nivolumab + Pre-operative cryoablation	CTLA-4 PD-1	Residual and resectable TNBC after neoadjuvant chemotherapy	II	80	Recruiting	May 2023
NCT01928394	Ipilimumab + Nivolumab	CTLA-4 PD-1	Advanced or mTNBC	II	131	Active not recruiting	October 2022
NCT03789110	Ipilimumab + Nivolumab	CTLA-4 PD-1	Advanced or mTNBC	II	30	Recruiting	October 2022
NCT02983045	Ipilimumab + Nivolumab + NKTR-214	CTLA-4 PD-1 CD122	Advanced or mTNBC	I/II	557	Active not recruiting	December 2021
NCT04185311	Ipilimumab + Nivolumab + Talimogene laherparepvec	CTLA-4 PD-1	TNBC (before surgery)	I	6	Active not recruiting	July 2022
NCT03815890	Ipilimumab + Nivolumab	CTLA-4 PD-1	mTNBC	II	80	Recruiting	January 2025
NCT02536794	Tremelimumab + Durvalumab	CTLA-4 PD-L1	mTNBC	II	30	Recruiting	June 2023
NCT02527434	Tremelimumab + Durvalumab	CTLA-4 PD-L1	Advanced TNBC	II	64	Active not recruiting	December 2021
NCT03982173	Tremelimumab + Durvalumab	CTLA-4 PD-L1	mTNBC	II	88	Active not recruiting	April 2023
NCT03872791	KN046 + Nab-paclitaxel	CTLA-4/PD-L1	Locally advanced or mTNBC	Ib/II	90	Recruiting	September 2021

Regarding tremelimumab, clinical trials still are in the early stages (stage II) and also in combination with nab-paclitaxel or durvalumab. A single-arm phase II clinical trial, NCT02536794, has investigated the combination of durvalumab with tremelimumab in patients with positive oestrogen receptors and TNBC patients. Although the study did not reach the ORR result, it was demonstrated that 5/7 (71%) TNBC patients

reached clinical benefit. In fact, three patients achieved PR and one patient with stable disease (SD) ≥ 6 months. Grade 4 AEs have not been reported<sup>47</sup>.

A new drug was recently developed with an innovative design, being the world's first recombinant humanized PD-L1/CTLA-4 bispecific antibody named KN046 (Figure 3). A single domain of the antibody allows the blocking of the



**Figure 3.** Mechanism of action of KN046 a recombinant humanized PD-L1/CTLA-4 bispecific antibody.

PD-L1 and CTLA-4 receptors, probably with more efficacy and less toxicity according to preclinical and clinical trial results. The phase I clinical trial (NCT03529526) enrolled 21 patients with advanced solid tumours. Interestingly, one TNBC patient treated with 1mg/kg KN046 had shown long-term stable disease for 14 weeks<sup>48</sup>. Currently, there is one ongoing clinical trial with this new molecule in TNBC (NCT03872791).

**ICI antibody-vaccine combination therapy**

Over the last decade, a multi-peptide vaccine for the treatment of metastatic solid tumours has emerged as a novel immunotherapeutic option, showing increased response rates<sup>49</sup>. Interestingly, the combination of ICIs with these anti-cancer vaccines might augment the immunological

response induced by the multi-peptide vaccine. Regarding TNBC, several clinical trials investigating the efficacy of this combination are already ongoing and summarized in supplementary Table 4.

**Predictive biomarkers**

In order to accurately select patients that will benefit from ICIs therapy and overcome drug resistance, the identification of clinical biomarkers is urgently needed.

Currently, PD-L1 expression, TILs, transcriptional signatures of immune infiltration, TCR diversity, mismatch repair deficiency, and tumour mutational burden (TMB) were proposed as potential predictive biomarkers. PD-L1 expression either on tumour or immune cells has been evaluated as therapy

**Table 4.** Antibody-vaccine combination therapy in TNBC

Trial ID	Agents	Setting	Phase	Sample Size	Status	Estimated Study Completion
NCT02826434	Durvalumab + PVX-410	Stage II/III TNBC	Ib	22	Active not recruiting	February 2022
NCT03199040	Durvalumab + Neoantigen DNA vaccine	Stage II/III TNBC	I	24	Recruiting	December 2023
NCT03606967	Durvalumab or Tremelimumab + Nab-paclitaxel/ Carboplatin/ Gemcitabine + Neoantigen vaccine	mTNBC	II	70	Recruiting	December 2021
NCT03289962	Atezolizumab + Neoantigen vaccine	TNBC locally advanced or metastatic	Ia/Ib	770	Recruiting	February 2024
NCT04296942	M7824 (TGF β-trap/anti-PD-L1) + BN- Brachyury	mTNBC	Ib	65	Recruiting	January 2024
NCT03362060	Pembrolizumab + PVX-410	mTNBC + HLA-A2+	Ib	20	Recruiting	December 2024
NCT02432963	Pembrolizumab + p53MVA vaccine (modified vaccinia virus Ankara vaccine expressing p53)	mTNBC	I	19	Active not recruiting	December 2021
NCT03761914	Pembrolizumab + Galinpepimut-S (WT1 -targeting multivalent heteroclitic peptide)	mTNBC	I/II	90	Recruiting	April 2024
NCT04024800	Pembrolizumab + AE37 Peptide vaccine	mTNBC	II	29	Recruiting	June 2024
NCT04634747	Pembrolizumab + PVX-410 + Chemotherapy	Naive mTNBC, PD-L1 and HLA2+	II	53	Not yet recruiting	April 2025
NCT04301011	Pembrolizumab + TBio-6517 (oncolytic vaccine)	TNBC	I/Ia	84	Recruiting	December 2022

response biomarkers to anti-PD1 and anti-PD-L1 monoclonal antibodies. Stronger PD-L1 expression has been associated with better ORR, PFS, and OS in mTNBC treated with ICIs either in monotherapy or in combination with chemotherapy. However, a quantitative association between PD-L1 expression and response was not found yet. This may be related to the discrepancy between the methods and antibodies used for PD-L1 evaluation<sup>24,27,30,50</sup>. In fact, some patients whose tumours are PD-L1 negative could also benefit from ICIs<sup>51</sup>. Therefore, PD-L1 expression should be used to define the subgroup of patients more likely to benefit from ICIs rather than to exclude patients from therapy.

Increased levels of TILs have been associated with better responses to ICIs either on monotherapy or combined with chemotherapy<sup>52</sup>. The KEYNOTE-119 trial demonstrated that TILs > 5% were associated with better response and survival after monotherapy with pembrolizumab<sup>53</sup>. Precisely, the presence of stromal TILs was pointed out by several authors as a good prognostic factor in both adjuvant and neoadjuvant chemotherapy and was also associated with improved survival<sup>18,54-57</sup>. Interestingly, the percentage of TILs was found significantly decreased in mTNBC when compared to the corresponding primary tumour. This finding, together with the association between high PD1 expression and better prognosis in early-stage disease supports the usage of ICIs at this disease stage, where tumours are considered more immunogenic<sup>58-60</sup>. A recent study demonstrated that a specific subset of T cells (CD8<sup>+</sup>, resident memory) was significantly correlated with augmented survival of patients with early-stage TNBC<sup>61</sup>.

Mismatch repair deficiency is not common in breast cancer, being more prevalent in early-stage disease. Likewise, high TMB (> 10 mutations/Mb) in breast cancer is very low (3% in primary tumours and 8% in metastatic tumours), suggesting that TMB might not be a good predictive biomarker for these tumours<sup>62-63</sup>. Additional studies are required in TNBC in order to accurately identify solid immunotherapy response biomarkers.

### Conclusion and future perspectives

TNBC is a heterogeneous disease that mostly affects young women and is associated with aggressive behaviour. Despite all the efforts, treatment of this disease remains a clinical challenge. Over the last few years, ICIs have emerged as a novel treatment option for this disease. On March 2019, the FDA approved atezolizumab in combination with nab-paclitaxel for PD-L1<sup>+</sup> mTNBC, the first licensed immunotherapy for breast cancer. Later, in November 2020, pembrolizumab in combination with chemotherapy was also approved by FDA. Interestingly, early phase studies indicated that treating patients with ICIs at the early disease stage and before exposing them to multiple lines of systemic therapy is associated with improved response. However, monotherapy with anti-PD-1/PD-L1 and anti-CTLA-4 antibodies only offers clinical benefit to a subgroup of patients. Another pitfall is that the results of most of the studies are not directly comparable. Besides enrolling patients with different disease stages and

therapeutics there is also a lack of consistency not only in the evaluation method of PD-L1 expression but also in patient stratification.

New investigations are necessary to understand drug resistance mechanisms to allow further advances in TNBC immunotherapy. The future of TNBC treatment might yield new combination strategies using immune checkpoint inhibitors, chemotherapy, radiotherapy, and targeted therapies. It is also crucial, for further research to identify new predictive biomarkers not only to monitor disease response but also to avoid treating patients that are unlikely to benefit from this type of therapy.

**Authors contribution.** All authors contributed equally to this manuscript.

### References

1. International Agency for Research on Cancer. Global cancer observatory [homepage]. Lyon: IARC; 2021. Available from: <https://gco.iarc.fr>
2. 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.
3. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(20):1938-48.
4. Dent R, Hanna WM, Trudeau M, Rawlinson E, Sun P, Narod SA. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;115(2):423-8.
5. Garrido-Castro AC, Lin NU, Polyak K. Insights into molecular classifications of triple-negative breast cancer: improving patient selection for treatment. *Cancer Discov*. 2019;9(2):176-98.
6. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(6):523-33.
7. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2018;379(8):753-63.
8. Criscitiello C, Esposito A, Trapani D, Curigliano G. Prognostic and predictive value of tumor infiltrating lymphocytes in early breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2016;50:205-7.
9. Dieci MV, Mathieu MC, Guarneri V, Conte P, Delaloge S, Andre F, et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in two phase III randomized adjuvant breast cancer trials. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1698-704.
10. Loi S, Drubay D, Adams S, Pruneri G, Francis PA, Lacroix-Triki M, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis: a pooled individual patient analysis of early-stage triple-negative breast cancers. *J Clin Oncol*. 2019;37(7):559-69.
11. Keenan TE, Tolane SM. Role of immunotherapy in triple-negative breast cancer. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2020;18(4):479-89.

12. Oualla K, Kassem L, Nouiakh L, Amaadour L, Benbrahim Z, Arifi S, et al. Immunotherapeutic approaches in triple-negative breast cancer: state of the art and future perspectives. *Int J Breast Cancer*. 2020;2020:8209173.
13. Thomas R, Al-Khadairi G, Decock J. Immune checkpoint inhibitors in triple negative breast cancer treatment: promising future prospects. *Front Oncol*. 2021;10:600573.
14. Marra A, Viale G, Curigliano G. Recent advances in triple negative breast cancer: the immunotherapy era. *BMC Med*. 2019;17(1):90.
15. Jiang X, Wang J, Deng X, Xiong F, Ge J, Xiang B, et al. Role of the tumor microenvironment in PD-L1/PD-1-mediated tumor immune escape. *Mol Cancer*. 2019;18(1):10.
16. Uhercik M, Sanders AJ, Owen S, Davies EL, Sharma AK, Weng J, et al. Clinical significance of PD1 and PDL1 in human breast cancer. *Anticancer Res*. 2017;37(8):4249-54.
17. Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunol Rev*. 2010;236(1):219-42.
18. Ostrand-Rosenberg S, Horn LA, Haile ST. The programmed death-1 immune-suppressive pathway: barrier to anti-tumor immunity. *J Immunol*. 2014;193(8):3835-41.
19. Fife BT, Pauken KE. The role of the PD-1 pathway in autoimmunity and peripheral tolerance. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1217(1):45-59.
20. Banerji S, Cibulskis K, Rangel-Escareno C, Brown KK, Carter SL, Frederick AM, et al. Sequence analysis of mutations and translocations across breast cancer subtypes. *Nature*. 2012;486(7403):405-9.
21. Huang RR, Jalil J, Economou JS, Chmielowski B, Koya RC, Mok S, et al. CTLA4 blockade induces frequent tumor infiltration by activated lymphocytes regardless of clinical responses in humans. *Clin Cancer Res*. 2011;17(12):4101-9.
22. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1974-82.
23. Reddy SM, Carroll E, Nanda R. Atezolizumab for the treatment of breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2020;20(3):151-8.
24. Emens LA, Cruz C, Eder JP, Braithel F, Chung C, Tolaney SM, et al. Long-term clinical outcomes and biomarker analyses of atezolizumab therapy for patients with metastatic triple-negative breast cancer. *JAMA Oncol*. 2019;5(1):74.
25. U.S. Food and Drug Administration. Product classification [homepage]. FDA; 2020 [updated 2022 Sep 05; cited 2020 Apr 17]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpcc/classification.cfm?id=2083>
26. European Medicines Agency. Tecentriq (atezolizumab): an overview of tecentriq and why it is authorised in the EU [Internet]. EMA; 2020 [updated 2022 May]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/tecentriq-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/tecentriq-epar-medicine-overview_en.pdf)
27. Adams S, Diamond JR, Hamilton E, Pohlmann PR, Tolaney SM, Chang CW, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel in the treatment of metastatic triple-negative breast cancer with 2-year survival follow-up. *JAMA Oncol*. 2019;5(3):334.
28. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2108-21.
29. Hwang SY, Park S, Kwon Y. Recent therapeutic trends and promising targets in triple negative breast cancer. *Pharmacol Ther*. 2019;199:30-57.
30. Dirix LY, Takacs I, Jerusalem G, Nikolinakos P, Arkenau HT, Forero-Torres A, et al. Avelumab, an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a phase 1b JAVELIN Solid Tumor study. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;167(3):671-86.
31. Loibl S, Untch M, Burchardi N, Huober J, Sinn BV, Blohmer JU, et al. A randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1279-88.
32. Nanda R, Chow LQ, Dees EC, Berger R, Gupta S, Geva R, et al. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: phase Ib KEYNOTE-012 Study. *J Clin Oncol*. 2016;34(21):2460-7.
33. Adams S, Schmid P, Rugo HS, Winer EP, Loirat D, Awada A, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: cohort A of the phase II KEYNOTE-086 study. *Ann Oncol*. 2019;30(3):397-404.
34. Winer EP, Lipatov O, Im SA, Goncalves A, Muñoz-Couselo E, Lee KS, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-119): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(4):499-511.
35. Page DB, Chun B, Pucilowska J, Kim I, Sanchez K, Redmond WL, et al. Pembrolizumab (pembro) with paclitaxel (taxol) or capecitabine (cape) as early treatment of metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *J Clin Oncol*. 2019;37(15 Suppl):1015.
36. Nanda R, Liu MC, Yau C, Asare S, Hylton N, Veer LV, et al. Pembrolizumab plus standard neoadjuvant therapy for high-risk breast cancer (BC): results from I-SPY 2. *J Clin Oncol*. 2017;35(15 Suppl):506.
37. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(9):810-21.
38. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2020;396(10265):1817-28.
39. Vinayak S, Tolaney SM, Schwartzberg L, Mita M, McCann G, Tan AR, et al. Open-label clinical trial of niraparib combined with pembrolizumab for treatment of advanced or metastatic triple-negative breast cancer. *JAMA Oncol*. 2019;5(8):1132.
40. Barroso-Sousa R, Trippa L, Li T, Keenan TE, Winship G, Andrews C, et al. A phase II study of nivolumab in combination with cabozantinib for metastatic triple-negative

- breast cancer (mTNBC) [abstract]. *Cancer Res.* 2020;80(4 Suppl):P3-09-10.
41. Voorwerk L, Slagter M, Horlings HM, Sikorska K, van de Vijver KK, de Maaker M, et al. Immune induction strategies in metastatic triple-negative breast cancer to enhance the sensitivity to PD-1 blockade: the TONIC trial. *Nat Med.* 2019;25(6):920-8.
  42. Vaddepally RK, Kharel P, Pandey R, Garje R, Chandra AB. Review of indications of FDA-approved immune checkpoint inhibitors per NCCN guidelines with the level of evidence. *Cancers (Basel).* 2020;12(3):738.
  43. Vellanki PJ, Mulkey F, Jaigirdar AA, Rodriguez L, Wang Y, Xu Y, et al. FDA approval summary: nivolumab with ipilimumab and chemotherapy for metastatic non-small cell lung cancer: a collaborative project orbis review. *Clin Cancer Res.* 2021;27(13):3522-7.
  44. Lee A, Djamgoz MB. Triple negative breast cancer: emerging therapeutic modalities and novel combination therapies. *Cancer Treat Rev.* 2018;62:110-22.
  45. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1345-56.
  46. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2093-104.
  47. Santa-Maria CA, Kato T, Park JH, Flaum LE, Jain S, Tellez C, et al. Durvalumab and tremelimumab in metastatic breast cancer (MBC): immunotherapy and immunopharmacogenomic dynamics. *J Clin Oncol.* 2017;35(15 Suppl):3052.
  48. Alphamab Oncology. KN046 [homepage]. Alphamab Oncology; 2018. Available from: <http://www.alphamabonc.com/en/pipeline/kn046.html>
  49. Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med.* 2004;10(9):909-15.
  50. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusuf MM, et al. Randomized, double-blind, phase III study of pembrolizumab + chemotherapy versus placebo + chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer [keynote]. *J Clin Oncol.* 2020;38(15 Suppl):1000.
  51. Ribas A, Hu-Lieskovan S. What does PD-L1 positive or negative mean? *J Exp Med.* 2016;213(13):2835-40.
  52. Schmid P, Cruz C, Braiteh FS, Eder JP, Tolaney S, Kuter I, et al. Atezolizumab in metastatic TNBC (mTNBC): long-term clinical outcomes and biomarker analyses [abstract]. *Cancer Res.* 2017;77(13 Suppl):2986.
  53. Loi S, Winer E, Lipatov O, Im SA, Goncalves A, Cortes J, et al. Relationship between tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) and outcomes in the KEYNOTE-119 study of pembrolizumab vs chemotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) [abstract]. *Cancer Res.* 2020;80(4 Suppl):PD5-03.
  54. Loi S, Sirtaine N, Piette F, Salgado R, Viale G, Van Eenoo F, et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98. *J Clin Oncol.* 2013;31(7):860-7.
  55. Dieci MV, Criscitiello C, Goubar A, Viale G, Conte P, Guarneri V, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes on residual disease after primary chemotherapy for triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study. *Ann Oncol.* 2014;25(3):611-8.
  56. Loi S, Michiels S, Salgado R, Sirtaine N, Jose V, Fumagalli D, et al. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial. *Ann Oncol.* 2014;25(8):1544-50.
  57. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BI, Weber KE, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):40-50.
  58. He TF, Yost SE, Frankel PH, Dagens A, Cao Y, Wang R, et al. Multi-panel immunofluorescence analysis of tumor infiltrating lymphocytes in triple negative breast cancer: evolution of tumor immune profiles and patient prognosis. *PLoS One.* 2020;15(3):e0229955.
  59. Hutchinson KE, Yost SE, Chang CW, Johnson RM, Carr AR, McAdam PR, et al. Comprehensive profiling of poor-risk paired primary and recurrent triple-negative breast cancers reveals immune phenotype shifts. *Clin Cancer Res.* 2020;26(3):657-68.
  60. Ren X, Wu H, Lu J, Zhang Y, Luo Y, Xu Q, et al. PD1 protein expression in tumor infiltrated lymphocytes rather than PDL1 in tumor cells predicts survival in triple-negative breast cancer. *Cancer Biol Ther.* 2018;19(5):373-80.
  61. Savas P, Virassamy B, Ye C, Salim A, Mintoff CP, Caramia F, et al. Single-cell profiling of breast cancer T cells reveals a tissue-resident memory subset associated with improved prognosis. *Nat Med.* 2018;24(7):986-93.
  62. Barroso-Sousa R, Jain E, Cohen O, Kim D, Buendia-Buendia J, Winer E, et al. Prevalence and mutational determinants of high tumor mutation burden in breast cancer. *Ann Oncol.* 2020;31(3):387-94.
  63. Barroso-Sousa R, Jain E, Kim D, Partridge AH, Cohen O, Wagle N. Determinants of high tumor mutational burden (TMB) and mutational signatures in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(15 Suppl):1010.
- Conflict of interests  
No conflicts to declare.
- Artigo recebido em 29.09.2021 e aprovado em 11.04.2022