



Desvendando a neoplasia mamária triplo-negativa: características, tratamento e prevenção.

Thiago Nogueira Soares¹; 0009-0006-8837-0437

Lívia de Sousa Dias¹; 0009-0006-9299-4277

Clara de Oliveira Fontes¹; 0009-0002-2514-8530

Agnes Francisca Caminhas de Almeida¹; 0009-0001-1936-4619

Rebeca Maria Rabello Campagnaro¹; 0009-0008-8241-2901

Thiago Napumuceno Pereira¹; 0009-0007-3124-5990

Vagner Delgado Pires Lopes¹; 0009-0001-2976-6363

Marcilene Maria de Almeida da Fonseca¹; 0000-0001-8990-3756

1 – UniFOA, Centro Universitário de Volta Redonda, Volta Redonda, RJ.

marcilene.fonseca@foa.org.br

Resumo: O câncer de mama triplo negativo (TNBC) é um subtipo agressivo de câncer de mama que afeta, principalmente, mulheres mais jovens e negras. Na atual conjuntura, apresenta-se como um desafio principalmente devido à sua heterogeneidade molecular, sendo assim, neste estudo evidencia-se as formas de tratamento e prevenção relacionados a esta temática. Foi realizada uma revisão de literatura com referências extraídas de artigos publicados em português e inglês, no período de 2015 a 2022, a partir dos descritores “Câncer de mama triplo negativo” e “Triple negative breast câncer” pesquisados nos bancos de dados Portal Regional da BVS, Scielo e PubMed, sendo utilizados 13 artigos para o desenvolvimento do projeto atual. O tratamento do câncer de mama triplo negativo (TNBC) tem como característica dificuldade terapêutica, portanto, a combinação de terapias, como cirurgia associada a quimioterapia neoadjuvante é a principal opção. Além disso, antiandrogênicos e inibidores imunológicos mostram potencial promissor. Em relação a prevenção, o câncer de mama envolve a detecção precoce e o controle de fatores de risco modificáveis, como exposição à radiação, obesidade pós-menopausa, pesticidas e tabagismo. Dessa forma, é crucial investir em novas estratégias de tratamento e prevenção para melhorar a qualidade de vida das pacientes com TNBC.

Palavras-chave: Câncer de mama triplo negativo. Quimioterapia. Prevenção.



INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o câncer mais diagnosticado entre as mulheres e a segunda principal causa de mortalidade relacionada ao câncer no mundo. É categorizado em três subtipos principais: receptor hormonal (HR) positivo, HER2 positivo e câncer de mama triplo negativo (TNBC). O TNBC é um subtipo que não apresenta HR e HER2, se mostra presente em mulheres mais jovens (<50 anos), em mulheres de etnias negras, é mais agressivo com maior chance de metástases cerebrais e alta chance de recorrência durante o primeiro e terceiro ano após o diagnóstico, e apresenta menor sobrevida após o primeiro evento metastático quando comparado com outros subtipos. Nesta revisão, iremos dissertar sobre o câncer de mama triplo negativo com o objetivo de evidenciar as formas de tratamento e prevenção.

MÉTODOS

Foi feita uma revisão de literatura, de aspecto analítico e descritivo, com referências extraídas de artigos publicados em português e inglês, no período de 2015 a 2022, a partir dos descritores “Câncer de mama triplo negativo” e “Triple negative breast câncer” pesquisas nos bancos de dados Portal Regional da BVS, Scielo e PubMed. Foram selecionados 16 artigos para análise e, dentre estes, foram escolhidos 13 em que os critérios de inclusão foram a descrição atualizada do tratamento e descrição de medidas de prevenção do câncer triplo negativo. No entanto, os critérios de exclusão foram ausência da abordagem do subtipo TNBC e artigos que não continham sua fisiopatologia clara e detalhada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O fenótipo triplo-negativo é o câncer de mama invasivo mais frequente nos portadores de mutações germinativas e 90% dos TNBC são carcinomas invasivos unifocais. Este constitui tipos histológicos, classificados como câncer de mama metaplásicos, com alterações nos genes da via da fosfoinosítídeo 3-quinase (PI3K) e nos genes pertencentes à via Wnt; carcinomas com características medulares, que



apresenta mutações na PI3K; carcinomas com características apócrinas, que manifestam patogênese nos genes NF1, DIS3, NCOA2 e PTPN11 (DERAKHSHAN; REIS-FILHO, 2022). Em relação a classificação molecular, o TNBC é visto como sinônimo de tumor basal, porém estudos mostram sua heterogeneidade e exibem subtipos basais (BL1 e BL2), imunomoduladores (IM), receptores de andrógenos luminiais (LAR), mesenquimais (M) e tronco mesenquimais (MSL), descritos por Lehmann (LI et al., 2022).

Características clínicas e diagnóstico

No ponto de vista clínico, o TNBC apresenta-se de maneira agressiva, com patologia e resposta ao tratamento divergente. Os fatores de risco incluem idade, raça, mutação no gene BRCA1, relação aumentada de cintura-quadril, padrões de amamentação e paridade. Em geral, são observados em mulheres mais jovens (< 50 anos), negras e a maioria das pacientes externam tumor palpável. A multiparidade e a idade avançada materna ampliam a probabilidade de desenvolver o TNBC, em contrapartida, o maior tempo de amamentação reduz os riscos. Este câncer apresenta pior prognóstico quando comparados com tumores HR-positivos (KUMAR; AGGARWAL, 2015).

O diagnóstico do TNBC é feito pela biópsia, em que se retira pequena parte do nódulo mamário para uma investigação minuciosa (KUMAR; AGGARWAL, 2015). Assim, há a análise de marcadores dos receptores de estrogênio, progesterona e da expressão da proteína HER2 com o objetivo de definir o subtipo do tumor, uma vez que é necessário que os três biomarcadores sejam negativos para qualificar um câncer de mama triplo negativo (MARTÍNEZ-REZA et al., 2019). Além disso, a mamografia do câncer TNBC vem caracterizada como uma massa, margens circunscritas e ausência de calcificações e é escassa de particularidade mamográficas típicas de câncer de mama. Ademais, existem exames complementares que são capazes de auxiliar no diagnóstico como a ultrassonografia, que apresenta margens bem circunscritas e realce acústico, demonstrando uma sensibilidade elevada para TNBC, além da ressonância magnética com alta intensidade de sinal intratumoral (KUMAR; AGGARWAL, 2015).



Tratamento

O câncer de mama triplo negativo possui notáveis desafios quanto ao desenvolvimento de estratégias terapêuticas, pois requer a determinação do perfil molecular dos tumores TNBC para propor alvos terapêuticos (USCANGA-PERALES et al., 2019). Com isso, os tratamentos imunoterapêuticos são adequados para o TNBC, entretanto, devido à heterogeneidade e evolução do tumor, a terapia combinada passou a ser uma opção mais relevante para o tratamento, pacientes com a doença em estágio inicial obtiveram boas respostas e os pacientes em estado avançado mantiveram-se estagnados (LI et al., 2023).

Entre as terapias combinadas constata-se a cirurgia, sendo ela mastectomia ou cirurgia conservadora da mama (BCS), associada a radioterapia e quimioterapia. A falta de expressão do fator ER neste câncer promove maior resposta a quimioterapia (KUMAR; AGGARWAL, 2015). O tratamento neoadjuvante com quimioterapia é o mais adequado (SCHMID et al., 2020), uma vez que a intervenção terapêutica prévia a cirurgia permite a diminuição do tumor e possibilita a BCS. Além disso, a quimioterapia é a principal terapia utilizada na recidiva (KUMAR; AGGARWAL, 2015).

Na quimioterapia adjuvante (tratamento após cirurgia), evidencia-se as antraciclina e taxanos como padrão ouro no tratamento de TNBC. Isso porque as antraciclina são antineoplásicos indicados para o tratamento de muitas neoplasias, em que seu modo de ação ocorre por meio da geração de radicais livres que danificam o ácido desoxirribonucleico (DNA), inibem a topoisomerase II, causam danos à bicamada lipídica, intercalação de DNA e indução do apoptose (BASTOS, 2022). Os taxanos geram a inibição do crescimento celular, a diferenciação e proliferação em várias linhas celulares de câncer. Eles estabilizam os microtúbulos, impedindo sua quebra normalmente, isso faz as células cancerosas pararem de se dividir durante a mitose, o que reduz o crescimento do tumor ao matar suas células (DE LARA, 2020).

No entanto, quase um terço dos pacientes com câncer da mama em fase inicial e avançado ainda manifestam recorrências e metástases (ASLEH et al., 2020). No tipo metastático, os fármacos bevacizumab e eribulin podem ser utilizados na terapia associada que já incluem antraciclina e taxanos. Além disso, outras terapias estão





em análise como as ações antiproliferativas do calcitriol e seus efeitos imunomoduladores, observado no estudo de Martínez-Reza (2019).

Dessa forma, a terapia combinada demonstrou melhor eficácia do que medicamentos isolados. No entanto, a sequência e o momento da combinação de medicamentos ainda requerem estudos mais aprofundados. Ademais, é necessário maior investigação para aprimorar a eficácia dos medicamentos existentes (LI et al., 2022).

Prevenção

As ações de prevenção primária têm como objetivo diminuir a incidência de uma doença numa população e reduzir os riscos de casos novos. Partindo desse pressuposto, a prevenção primária do câncer de mama está relacionada a detecção precoce e ao controle dos fatores de risco, conhecidos e passíveis de intervenção, como exposição à radiação ionizante em altas doses, obesidade na pós-menopausa, exposição a pesticidas/organoclorados e tabagismo, por intermédio de intervenções clínico-epidemiológicas (INCA, 2020).

Fatores como idade avançada, sexo feminino, menarca precoce, menopausa tardia, primigesta tardia, histórico de câncer de mama ou de ovário ou histórico de doença mamária benigna, alta densidade mamária, mutações genéticas (BRCA1 e BRCA2) e histórico familiar de câncer de mama não podem ser modificados. Entretanto, há evidências científicas sobre a relação entre alimentos, nutrição, atividade física e prevenção de câncer. O risco de outras doenças, assim como o câncer, também é modificado por ter um peso saudável, ser fisicamente ativo e consumir uma dieta rica em cereais integrais, vegetais, frutas e leguminosas (THULER, 2003).

Limitação de estudos e perspectiva para futuras pesquisas

Para melhor eficácia, quanto ao alcance do tratamento no TNBC é indispensável uma contínua investigação (MEDINA et al., 2020). Devido à falta de um foco, a quimioterapia é atualmente o único tratamento sistêmico. Atrelado a isso,



quase um terço dos pacientes com câncer de mama desenvolvem recorrência locorregional (ASLEH et al., 2020). Dessa forma, se faz necessário terapias adicionais, como ensaios clínicos acerca dos benefícios da quimioterapia adjuvante, que avaliem o efeito da escolha do tratamento nessas situações (KUMAR; AGGARWAL, 2015).

Além disso, em estudos futuros, a combinação de terapias relacionadas a antiandrógenos com inibidores imunológicos é digna de atenção, já que possui alto potencial para tratar subtipos de TNBC (LI et al., 2022), como demonstrado no estudo randomizado Voorwerk et al. (2019), que pode servir de modelo para outros estudos de imunoterapia combinada.

CONCLUSÃO

Resultados nos explicam que fatores de risco como exposição à radiação ionizante, obesidade na pós-menopausa, exposição a pesticidas e tabagismo são informações relevantes a serem passadas para as mulheres, principalmente as mais jovens e de etnias negras, sendo classificadas como grupo mais acometido.

A alta recorrência nos primeiros anos da doença e a sobrevida global mediana preocupante devem servir como combustível para pesquisas de novas estratégias de tratamento e prevenção do TNBC. Há necessidade de mais ensaios clínicos a fim de melhorar o tratamento, através do desenvolvimento de novos agentes, associado ao sequenciamento genômico e molecular desse subtipo de câncer. Dessa forma, é possível melhorar a qualidade de vida e os resultados clínicos das pacientes afetadas por essa doença.

REFERÊNCIAS

ASLEH, K. et al. Predictive Biomarkers for Adjuvant Capecitabine Benefit in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer in the FinXX Clinical Trial. **Clinical Cancer Research**, v. 26, n. 11, p. 2603–2614, 1 jun. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32005747/>>. Acesso em: 28 ago. 2023.





BASTOS, Paloma Bianca Veras; FORTES, Renata Costa; DE MESQUITA, Elciane Falcão. Prevenção e monitoramento da cardiotoxicidade causada por antraciclinas em pacientes com câncer de mama. **Revista JRG De Estudos Acadêmicos**, 5(11), 240–250, 2022. Acesso em: 8 set. 2023.

DE LARA, Jackson; ADAMI, Eliana. **O uso dos taxanos para o tratamento do Câncer de Mama**. In: MARINHO, Adharsia. Tópicos em ciência da saúde. Editora Possion, 2020. p.26-34. Acesso em: 8 set. 2023.

DERAKHSHAN, F.; REIS-FILHO, J. S. Pathogenesis of Triple-Negative Breast Cancer. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 17, n. 1, p. 181–204, 24 jan. 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-042420-093238>>. Acesso em: 03 ago. 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Dieta, nutrição, atividade física e câncer: uma perspectiva global: um resumo do terceiro relatório de especialistas com uma perspectiva brasileira**. Rio de Janeiro: INCA, 2020.

KUMAR, P.; AGGARWAL, R. An overview of triple-negative breast cancer. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 293, n. 2, p. 247–269, 4 set. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26341644/>>. Acesso em: 28 ago. 2023.

LI, Y. et al. Recent advances in therapeutic strategies for triple-negative breast cancer. **Journal of Hematology & Oncology**, v. 15, n. 1, 29 ago. 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36038913/>>. Acesso em: 28 ago. 2023.

MARTÍNEZ-REZA, I. et al. Calcitriol Inhibits the Proliferation of Triple-Negative Breast Cancer Cells through a Mechanism Involving the Proinflammatory Cytokines IL-1 β and TNF- α . **Journal of Immunology Research**, v. 2019, p. 1–11, 10 abr. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31093512/>>. Acesso em: 26 ago. 2023.

MEDINA, M. A. et al. Triple-Negative Breast Cancer: A Review of Conventional and Advanced Therapeutic Strategies. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 6, p. 2078, 20 mar. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32245065/>>. Acesso em: 28 ago. 2023.



SCHMID, P. et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 9, p. 810–821, 27 fev. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1056/nejmoa1910549>>. Acesso em: 27 ago. 2023.

THULER, L. C. Considerações sobre a prevenção do câncer de mama feminino. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [S. l.], v. 49, n. 4, p. 227–238, 2003. DOI: 10.32635/2176-9745.RBC.2003v49n4.2076. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/2076> . Acesso em: 6 set. 2023.

USCANGA-PERALES, G. I. et al. Genetic alterations of triple negative breast cancer (TNBC) in women from Northeastern Mexico. **Oncology letters**, v. 17, n. 3, p. 3581–3588, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.3892%2Fol.2019.9984>>. Acesso em: 28 ago. 2023.

VOORWERK, L. et al. Immune induction strategies in metastatic triple-negative breast cancer to enhance the sensitivity to PD-1 blockade: the TONIC trial. **Nature Medicine**, v. 25, n. 6, p. 920–928, 1 jun. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41591-019-0432-4>>. Acesso em: 29 ago. 2023.

