


TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO E IMPACTO NA SOBREVIDA DAS PACIENTES

Treatment of triple negative breast cancer and impact on patient survival

Tratamiento del cáncer de mama triple negativo e impacto en la supervivencia de los pacientes


AUTORES:

Ana Victória Mota Lima¹

 <https://orcid.org/0000-0001-9323-6319>

Concetualização, metodologia, visualização

Wenderson Pinheiro de Lima²

 <https://orcid.org/0000-0003-4460-9830>

Concetualização, metodologia, supervisão

¹ Discente do curso de biomedicina no Centro Universitário Doutor Leão Sampaio, Juazeiro do Norte - CE, Brasil
anavitoria15@gmail.com

² Docente do curso de biomedicina no Centro Universitário Doutor Leão Sampaio, Juazeiro do Norte - CE, Brasil



RESUMO: Descrever as opções terapêuticas disponíveis e analisar a expectativa de vida de mulheres diagnosticadas com câncer de mama triplo-negativo. Tratou-se de uma revisão sistemática de literatura e foram utilizadas as plataformas de pesquisa LILACS, BVS, PubMed e Periódicos capes para encontrar artigos publicados de 2015 à 2021 nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram aplicadas as palavras-chave “câncer de mama triplo negativo” e “expectativa de vida”, utilizando o operador booleano E (AND). Ao final foram selecionados 14 estudos que se adequavam nos critérios de inclusão. O câncer de mama triplo-negativo apresenta limitadas opções terapêuticas devido sua classificação imuno-histoquímica, sendo assim submetido constantemente a quimioterapia, radioterapia e procedimento cirúrgico que deixam a paciente fragilizada. Entretanto, outras metodologias como a imunoterapia e uso de fármacos com diferentes alvos terapêuticos estão em desenvolvimento. Resultados preliminares demonstram um aumento na sobrevida das pacientes e possibilidade de um futuro promissor na terapia do tumor triplo negativo.

PALAVRAS-CHAVE: Neoplasia triplo-negativa. Antineoplásicos. Imunohistoquímica.

ABSTRACT: Describe the therapeutic options available and analyze the life expectancy of women diagnosed with triple-negative breast cancer. This was a systematic literature review, the search platforms LILACS, BVS, PubMed and Periódicos capes were used to find articles published from 2015 to 2021 in Portuguese, English and Spanish languages. The keywords "triple negative breast cancer" and "life expectancy" were applied, using the Boolean operator AND. In the end 14 studies were selected that fit the inclusion criteria. Triple-negative breast cancer has limited therapeutic options due to its immunohistochemical classification, thus being constantly subjected to chemotherapy, radiotherapy and surgical procedures that leave the patient weakened. However, other methodologies such as immunotherapy and the use of drugs with different therapeutic targets are under development. Preliminary results show an increase in patient survival and the possibility of a promising future in the therapy of triple negative tumor.

Keywords: Triple-negative neoplasia. Antineoplastics. Immunohistochemistry.

RESUMEN: Describir las opciones terapéuticas disponibles y analizar la esperanza de vida de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama triple negativo. Se trató de una revisión sistemática de la literatura, se utilizaron las plataformas de búsqueda LILACS, BVS, PubMed y Periódicos capes para encontrar artículos publicados entre 2015 y 2021 en los idiomas portugués, inglés y español. Se aplicaron las palabras clave "cáncer de mama triple negativo" y "esperanza de vida", utilizando el operador booleano AND (Y). Finalmente, se seleccionaron 14 estudios que cumplían los criterios de inclusión. El cáncer de mama triple negativo presenta opciones terapéuticas limitadas debido a su clasificación inmunohistoquímica, por lo que es sometido constantemente a quimioterapia, radioterapia y procedimientos quirúrgicos que dejan debilitada a la paciente. Sin embargo, se están desarrollando otras metodologías como la inmunoterapia y el uso de fármacos con diferentes dianas terapéuticas, cuyos resultados preliminares muestran un aumento de la supervivencia de los pacientes y la posibilidad de un futuro prometedor en la terapia del tumor triple negativo.

Palabras clave: Neoplasia triple negativa. Antineoplásicos. Inmunohistoquímica.

Introdução

O câncer de mama triplo-negativo (CMTN) é classificado histologicamente por não apresentar receptor de estrogênio (ER), receptor de progesterona (PR) ou receptor do crescimento epidérmico humano (HER2). A ausência desses receptores torna o tumor triplo negativo (TN) não-responsivo à hormonioterapia, tornando restritas as opções de tratamento que podem ser aplicadas.¹

O subgrupo TN corresponde a 10-20% de todos os casos de câncer de mama, é caracterizado por afetar mulheres com idade inferior a 50 anos e por apresentar alto índice de recorrência e menor sobrevida.² A agressividade do CMTN é devida, principalmente, à sua elevada taxa de multiplicação celular, apresentando também maior probabilidade de se disseminar e causar metástase.³

As atuais formas de tratamento disponíveis incluem: quimioterapia, radioterapia, cirurgia e imunoterapia. Essas opções de tratamento são amplamente utilizadas, levando em consideração a especificidade de cada caso. A imunoterapia ainda está sendo estudada, entretanto, já existem métodos que podem ser aplicados e que apresentam bons resultados.⁴

A quimioterapia é bastante utilizada, podendo ser realizada antes ou depois do tratamento cirúrgico, o que caracteriza a quimioterapia neoadjuvante e adjuvante, respectivamente. Apesar dos benefícios, a quimioterapia causa muitos efeitos adversos que influenciam de forma negativa a qualidade de vida de paciente.⁵

Muita informação sobre o câncer de mama é propagada através da mídia e ações sociais, entretanto pouco é falado

sobre os tipos de câncer de mama e opções terapêuticas disponíveis. Por não responder à terapia hormonal o tumor triplo negativo é de difícil tratamento, muitas vezes empregando uma quimioterapia antes e após procedimento cirúrgico, caso necessário. Dessa forma, outras metodologias de opções terapêuticas devem ser pesquisadas, para que seja possível melhorar a qualidade de vida dessas pacientes durante o tratamento e aumentar a sobrevida.⁴

Objetivos

Objetivo Geral:

Descrever as opções de tratamento disponíveis e a expectativa de vida de mulheres diagnosticadas com CMTN.

Objetivos específicos:

- Descrever quais são as atuais opções de tratamento no CMTN;
- Correlacionar as opções de tratamento com a sobrevida de mulheres diagnosticadas com CMTN;
- Estabelecer diferenças diagnósticas entre o CMTN e outros tipos de câncer de mama;
- Comparar a sobrevida de mulheres diagnosticadas com CMTN com a de mulheres diagnosticadas com outros tipos de câncer de mama.

Metodologia

Tratou-se de uma revisão sistemática de literatura em que foram pesquisados estudos publicados de 2015 a 2021 nos idiomas inglês, português e espanhol, nas

plataformas de pesquisa BVS, LILACS, SCIELO, PUBMED e Periódicos Capes. Foram aplicadas as palavras-chave “câncer de mama triplo negativo” e “expectativa de vida”, utilizando o operador booleano E (AND). Para fins de pesquisa, as palavras-chave deveriam constar no título e assunto do estudo, respectivamente.

Foram incluídos os artigos publicados e disponíveis na íntegra que, após a leitura do resumo, descreviam as opções de tratamento disponíveis e a expectativa de vida de mulheres diagnosticadas com CMTN. Foram excluídos os estudos do tipo revisão de literatura e as duplicatas, além daqueles que, após leitura, não respondiam a seguinte pergunta: “Como é a sobrevida e quais são as opções de tratamento de pacientes diagnosticadas com CMTN?”

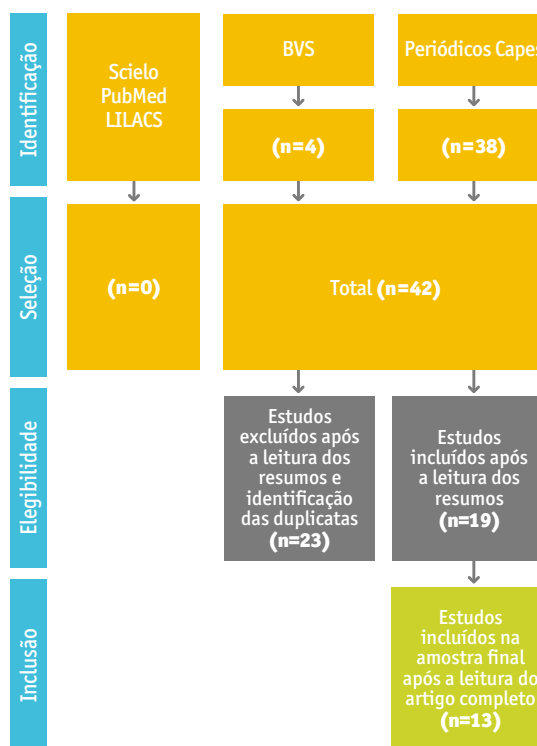
A seguir, um fluxograma que demonstra como foi realizada a triagem dos artigos nas plataformas de pesquisa.

Resultados e discussão

O quadro 1, a seguir, apresenta as informações obtidas dos artigos que foram selecionados para compor o presente estudo.

Quadro 1. Informações dos artigos incluídos.

Figura 1. Fluxograma de seleção de artigos incluídos no estudo.



AUTORES/ANO	TÍTULO	OBJETIVO	METODOLOGIA	RESULTADOS E CONCLUSÃO
BLUM et al, 2016	<i>A phase II trial of trabectedin in triple-negative and HER2-overexpressing metastatic breast cancer</i>	Avaliar a eficácia da trabectedina sendo aplicada de forma intravenosa a cada 3 semanas nos tumores: triplo-negativo, superexpressão de HER2 e mutação germinativa no gene BRCA (breast cancer) 1 e 2.	Foram selecionadas pacientes adultas com câncer de mama progressivo que não tivessem recebido mais de 3 regimes de quimioterapia. As pacientes tinham um tumor mensurável de pelo menos 20mm e estavam recuperadas de quaisquer toxicidades agudas derivadas de terapias anteriores.	A trabectedina de agente único é bem tolerada em câncer metastático agressivo e tem atividade moderada em tumores com superexpressão de HER2. Entretanto, não foram observados resultados objetivos quanto ao CMTN. Mais estudos são necessários para avaliar a trabectedina combinada
NAGATA et al, 2016	<i>KLF4 (and NANOG are prognostic biomarkers for triple-negative breast cancer</i>	Investigar a interação entre o subtipo de câncer de mama e fatores indutores de células-tronco pluripotentes induzidas: KLF4 (Kruppel-like factor 4) e NANOG (Homeobox) usando uma abordagem clínico-patológica.	Foram estudadas 208 pacientes com câncer de mama que foram submetidas a cirurgia. A expressão de KLF4 e NANOG foi investigada usando dois tecidos de microarrays. Os anticorpos utilizados na imuno-histoquímica foram: Anti-KLF4 policlonal de coelho do tipo IgG e o Anti-NANOG monoclonal de coelho do tipo IgG.	O prognóstico de pacientes com CMTN que apresentavam baixa expressão de KLF4 e NANOG é significativamente pior, o que conclui que os níveis altos de expressão de KLF4 e NANOG podem ser usados como fatores prognósticos positivos para pacientes com CMTN. KLF4 também possui a capacidade de inibir a proliferação e invasão de tumor triplo negativo.

AUTORES/ANO	TÍTULO	OBJETIVO	METODOLOGIA	RESULTADOS E CONCLUSÃO
RAPITI et al, 2016	<i>Opportunities for improving triple-negative breast cancer outcomes: results of a population-based study</i>	Investigar a prevalência, sobrevivência e fatores potenciais que afetam o resultado do CMTN na prática clínica usando dados do Registro de Câncer de Genebra com base na população.	Estudo de base populacional, as pacientes foram divididas em dois grupos: tumor triplo negativo e demais tumores de mama. Foi realizada uma comparação entre esses dois grupos quanto à característica demográfica, tumoral e tratamento.	A ausência de terapia específica associada com a mutação no gene BRCA1 (Breast Cancer gene 1) tornam o tratamento do CMTN desafiador. Deve ser realizada uma avaliação minuciosa e encaminhamento dessas pacientes para consultas oncogenéticas, para que as mesmas apresentem maiores chances de sobrevivência.
SCHIMIDT et al, 2016	<i>Her2-neu score as a prognostic factor for outcome in patients with triple-negative breast cancer</i>	Analisar se há algum fator prognóstico que permita prever a evolução clínica em pacientes com CMTN.	Estudo retrospectivo de 1013 pacientes diagnosticadas com CMTN, foi avaliada a expressão de HER2-neu (oncogene) através da imunohistoquímica	O escore 0 do Her2-neu pode ser considerado um fator prognóstico ao lado do tamanho do tumor e estado nodal, sendo caracterizado como um marcador inovador para pacientes com CMTN, indicando desfecho clínico ruim.
SHAGISULTANOVA; MAYORDOMO; ELIAS, 2017	<i>Triple-negative breast cancer in the elderly</i>	Avaliar os padrões do CMTN em idosos, quando surge, tratamento e sobrevida.	Estudo de coorte que incluiu 612 mulheres com menos de 65 anos, 100 mulheres de 65-74 anos e 59 mulheres com idade superior a 75 anos.	A identificação precoce do CMTN leva a um melhor prognóstico, independente da idade da paciente. O tratamento de pacientes idosas deve ser modificado de acordo com o estado funcional da paciente e presença de comorbidades, não levando em consideração apenas a idade cronológica.
DONG et al, 2018	<i>Identification of Key Genes and Pathways in Triple-Negative Breast Cancer by Integrated Bioinformatics Analysis</i>	Identificar as principais vias e genes e descobrir o potencial mecanismo de iniciação e progressão do câncer de mama triplo-negativo (CMTN).	O perfil de expressão gênica do gene GSE76275 foi baixado pela plataforma Gene Expression Omnibus (GEO). Em seguida foram identificados todos os genes expressos diferencialmente (DEGs).	Foram identificados 207 DEGs, onde 56 possuíam aumento de sua expressão e 151 tinham sua expressão diminuída. Todos os DEGs podem participar de uma variedade de caminhos na iniciação, progressão e invasão do CMTN.
KOZAKIEWICZ et al, 2018 ⁶	<i>Clinicopathological factors associated with novel prognostic markers for patients with triple negative breast cancer</i>	Avaliar a relação entre a expressão imunohistoquímica de novos marcadores prognósticos (eritropoietina (EPO)) e receptor de eritropoietina (EPO-R) e características clinicopatológicas de pacientes com tumores triplo-negativo e não negativo.	O estudo foi conduzido no departamento de patologia no instituto médico militar de Varsóvia, com um grupo de 162 pacientes com carcinoma de mama com metástase nos linfonodos. O material para estudo veio de biópsias, foram realizados testes para determinar a expressão imuno-histoquímica de marcadores diagnósticos, em todos os cânceres de mama foram avaliados a expressão do receptor de eritropoietina.	Os resultados sugerem que o eixo EPO / EPO-R pode afetar o crescimento, progressão e metástase do tumor. O CMTN apresentou maior frequência de expressão de EPO e seu receptor. A relação entre a expressão de EPO-R e o grau histológico de malignidade no câncer de mama triplo negativo sugere que o EPO-R presente no CMTN pode constituir um fator prognóstico adicional.

AUTORES/ANO	TÍTULO	OBJETIVO	METODOLOGIA	RESULTADOS E CONCLUSÃO
KALSCHEUER et al, 2019	<i>Discovery of HSPG2 (Perlecan) as a Therapeutic Target in Triple Negative Breast Cancer</i>	Identificar novos alvos que poderiam ser alavancados para intervenções terapêuticas em CMTN.	O HSPG2 foi identificado como um antígeno tumoral no CMTN, com isso foi avaliado a capacidade anticorpos anti-HSPG2 direcionar e inibir especificamente o crescimento do tumor em um modelo de xenoenxerto de camundongo.	Os anticorpos amadurecidos inibiram o crescimento de tumores triplo negativos avançados em camundongos, o que confirma que o HSPG2 é um alvo promissor no CMTN metastático e os anticorpos direcionados ao HSPG2 podem representar uma classe potencialmente nova de terapêutica direcionada.
LI et al, 2019	<i>Cisplatin shows greater efficacy than gemcitabine when combined with nab-paclitaxel in metastatic triple-negative breast cancer</i>	Comparar a eficácia e segurança de nab-paclitaxel mais cisplatina (AP) com nab-paclitaxel mais gencitabina (AG) em pacientes com câncer de mama metastático.	Foram projetados dois estudos independentes como prospectivos de fase II para determinar a eficácia de cada regime de quimioterapia no tratamento de mulheres com câncer de mama metastáticos. Todas as pacientes receberam tratamento a cada 4 semanas. O tratamento continuou até a progressão da doença, toxicidade intolerável ou um máximo de seis ciclos.	Ambos os regimes mostraram eficácia substancial e foram bem tolerados em pacientes com câncer de mama metastático. Tumores triplo negativo metastáticos que receberam AP em vez de AG mostraram sobrevida livre de progressão mais longa. No entanto, os eventos adversos foram mais comuns com AP. Assim, pode valer a pena recomendar AP para tumores triplo negativo metastáticos, enquanto AG pode ser uma alternativa para pacientes com câncer de mama metastático de outros subtipos.
SCHMID et al, 2019	<i>Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial</i>	Avaliar a utilização de um anticorpo monoclonal (atezolizumab) direcionado ao PD-L1 (Ligante de morte celular programada) em associação com nab-paclitaxel e comparar com a utilização de placebo com nab-paclitaxel em pacientes com CMTN avançado ou metastático.	Ensaio randomizado duplo-cego controlado por placebo. As pacientes tinham 18 anos ou mais e tinham câncer de mama triplo negativo histologicamente documentado, irressecável, localmente avançado ou metastático e uma expectativa de vida de pelo menos 12 semanas.	Em pacientes com tumores PD-L1-positivos, a sobrevida global mediana subiu para 25 meses, podendo haver um benefício clinicamente significativo do uso de atezolizumab em combinação com nab-paclitaxel como tratamento de primeira linha para pacientes com tumor triplo negativo localmente avançado ou metastático.
CURIGLIANO; PRAVETTONI, 2020	<i>Use of chemotherapy in elderly patients with early-stage triple-negative breast cancer</i>	Avaliar a melhora que a quimioterapia administrada em estágios iniciais do CMTN pode trazer na evolução do quadro de pacientes idosas.	Estudo clínico prospectivo realizado a partir de estudos que avaliam a adesão ao tratamento quimioterápico aplicado em pacientes idosas com tumores triplo-negativo.	Pacientes idosas possuem uma fragilidade fisiológica e funcional que levam ao aumento da vulnerabilidade e efeitos adversos. Outros estudos clínicos prospectivos são necessários para avaliar os efeitos de comorbidades na tolerância, adesão e riscos decorrentes da quimioterapia.

AUTORES/ANO	TÍTULO	OBJETIVO	METODOLOGIA	RESULTADOS E CONCLUSÃO
DING et al, 2020	<i>Integrated Molecular Profiling of Young and Elderly Patients With Triple-Negative Breast Cancer Indicates Different Biological Bases and Clinical Management Strategies</i>	Fornecer pistas sobre a biologia única e potenciais estratégias terapêuticas para o tumor triplo negativo que surgem em jovens e idosas	Foram incluídas nesse estudo pacientes que participaram do projeto FUSCC TNBC. As pacientes foram divididas em 3 grupos de acordo com a idade que tinham no momento do diagnóstico: Jovens, intermediárias e idosas.	Pacientes jovens com CMTN foram caracterizadas por possuir uma maior incidência de metástase precoce e recidiva da doença, devido serem mais propensas a abrigar variantes de linhas germinativas patogênicas e aumento da ativação do ciclo celular.
ZHONG et al, 2020	<i>Identification of key genes as potential biomarkers for triple negative breast cancer using integrating genomics analysis</i>	Fornecer informações sobre a patogênese do CMTN e identificar alguns novos biomarcadores potenciais.	A plataforma de pesquisa GEO foi utilizada para identificar os DEGS, foram coletadas amostras de imunohistoquímica de pacientes com CMTN e de pacientes que não possuíam o tumor. Posteriormente foi calculada a pontuação de risco prognóstico e as pacientes foram divididas em grupo de elevado e baixo risco. A análise da curva de sobrevivência de Kaplan-Meier foi então aplicada para comparar as diferenças entre os dois grupos para o tempo de sobrevivência.	Foram identificados 40 principais DEGs que estão associados com a sobrevida de pacientes com CMTN, esses DEGs podem regular a iniciação e progressão do tumor de diversas formas, entretanto alguns desses genes são novos e os seus papéis no tumor triplo negativo ainda não são compreendidos, sendo necessários outros estudos para elucidar o seu papel detalhado.

Diferentes subtipos de câncer de mama são identificados devido a expressão de marcadores na superfície da célula tumoral, alguns estando associados a um melhor prognóstico. Os tumores TN tendem a ocorrer em mulheres mais jovens e apresentam uma alta taxa de proliferação celular, uma sobrevida mais curta e possuem tendência a metastizar com maior frequência que outros tumores de mama.⁷

Cerca de 20% das pacientes diagnosticadas com CMTN apresentam uma mutação germinativa no gene BRCA1, essa porcentagem varia de acordo com o histórico familiar e idade da paciente no momento do diagnóstico, mas essa mutação permanece em 10 % mesmo em pacientes sem casos na família de câncer de mama e ovário. O tratamento dessas pacientes é desafiador devido à falta de alvos terapêuticos, sendo aplicada a terapia sistêmica tanto no período neoadjuvante como adjuvante.⁶

Tumores TN com HER2 (*Human Epidermal growth factor Receptor-type 2*) com score 0/1 apresentam pior prognóstico quando comparado a pacientes com HER2 score 2 ou 3. Pacientes com recidiva ou metástases apresentam pontuação menores para HER2, o que pode explicar a

agressividade do CMTN e, em especial, dos tumores com HER2 score 0/1. Outro fator prognóstico no CMTN é a presença de vimentina (proteína que demonstra perda da diferenciação celular), receptor de andrógeno (associado a gênese e desenvolvimento do câncer de mama) e presença de linfócitos infiltrantes de tumor (relacionados a uma melhor resposta no tratamento).⁸

Existem cerca de 207 DEGS (*differentially expressed genes*) relacionados ao desenvolvimento do câncer de mama, uma análise de enriquecimento da função celular (GO) mostrou que os DEGS promovem principalmente a atividade do fator de transcrição, auxiliando na ligação do promotor com a RNA polimerase II. Todos esses genes expressos diferencialmente estão relacionados com algum momento da iniciação, invasão e progressão do CMTN. Um conjunto de genes que chamou a atenção foi o da família SOX (SRY-Related HGM-box), estando o SOX8 (SRY-Box 8) associado a redução significativa da sobrevida de pacientes com CMTN.⁹ Segundo Dong,⁹ existem cerca de 4 principais DEGS que estão associados com uma melhor sobrevida livre, sendo eles os genes: FABP7 (Fatty Acid Binding Protein 7), ART3 (ADP-Ribosyltransferase

3), CT83 (Cancer/Testis Antigen 83) e TTYH1 (Tweety Family Member 1), quando presentes esses genes atuam positivamente no aumento da expectativa de vida das pacientes com tumor TN. O tumor TN pode, ainda, ser classificado pela sua heterogeneidade molecular e fenotípica, podendo ser dividido de 4 a 6 subtipos moleculares, incluindo receptor andrógeno luminal e subtipos basais e mesenquimais.

A idade da paciente no momento do diagnóstico é importante para a previsão do prognóstico e estratégias terapêuticas. Pacientes jovens são mais propensas a abrigar mutações na linha germinativa BRCA1, estando essas mulheres mais susceptíveis a metástases precoces e recidiva da doença. Por outro lado, pacientes idosas apresentam um nível de expressão da KI-67 (Proteína nuclear do ciclo celular) menor, o que indica uma menor proliferação celular, entretanto, essas pacientes idosas são mais propensas a desenvolver fibrose grave.¹⁰

Nesse mesmo contexto, os resultados de Shagisultanova e Mayordomo¹¹ apontam que pacientes idosas com câncer de mama apresentam dificuldade na adesão ao tratamento, pois geralmente essas pacientes possuem algumas comorbidades que dificultam um bom prognóstico devido as limitações causadas pelas mesmas. Mesmo sendo aplicada de forma adjuvante, a quimioterapia é considerada muito tóxica e debilitante para pacientes idosas, entretanto parâmetros individuais devem ser levados em consideração no momento da escolha terapêutica, visto que a função renal e estado funcional da paciente é mais importante que a idade cronológica.

Apesar dos efeitos adversos ocasionados pela quimioterapia, um estudo realizado por Curigliano e Pravettoni¹² (2020) forneceu a comparação entre grupos de pacientes idosas com idade entre 70-80 anos e demonstrou que há uma sobrevida global significativamente melhor relacionada a aplicação da quimioterapia em estágio inicial no CMTN de pacientes idosas, podendo apresentar uma sobrevida de até 5 anos em 74,4% das pacientes. Entretanto, a fragilidade apresentada pela população idosa deve ser levada em consideração, visto que a mesma envolve uma diminuição da reserva fisiológica e funcional, o que leva ao aumento da vulnerabilidade a estressores e efeitos adversos.¹²

Um outro aspecto importante, apontado por Nagata e colaboradores¹³ (2016) aborda que células tronco pluripotentes induzidas (IPs) estão relacionadas ao prognóstico de pacientes com CMTN, visto que as mesmas ativam genes como o KLF4 e NANOG. A expressão elevada de KLF4 aumenta a sobrevida de pacientes com tumor TN, pois o

mesmo promove a expressão de E-caderina (molécula de adesão celular que mantém a integridade do tecido e suprime a invasão de células tumorais), o que indica que o gene em questão pode apresentar a capacidade de inibir a transformação e invasão de células malignas no CMTN, estando associado a uma melhor resposta terapêutica.

Por outro lado, a expressão do NANOG demonstra um pior prognóstico quando comparado ao KLF4 mesmo em tumores que apresentam receptores hormonais. Células epiteliais mesenquimais de transição (EMT) induzem a proliferação de células cancerígenas no câncer de mama e o NANOG estimula a proliferação desse tipo celular, sugerindo que células tumorais que expressam esse gene apresentam aumento da emergência de metástases. Assim, pacientes que apresentam baixa expressão de KLF4 com elevação do NANOG apresentam pior prognóstico devido aumento da atividade proliferativa e invasiva de células do tumor TN.¹³

Outro marcador que pode ser utilizado para avaliar o prognóstico do CMTN é o HSPG2 (Perlecan), proteína que está relacionada com baixa sobrevida quando expressa em célula tumorais, pois a mesma possui expressão contínua em células metastáticas. Uma terapia alvo voltada para a inibição do perlecan por meio da utilização de um anticorpo IgG anti-HSPG2 é uma terapia promissora, visto que o mesmo bloqueia a expressão do perlecan, podendo inibir o crescimento e proliferação do tumor.¹⁴

A eritropoetina (EPO) apresenta inúmeras funções além do seu papel na eritropoiese, tanto em condições fisiológicas como patológicas. Esse hormônio atua nas células através do seu receptor transmembrana (EPO-R), essas moléculas são induzidas por hipóxia no câncer de mama e contribuem para o aumento da sobrevivência das células tumorais através da neutralização da lesão por hipóxia. O tumor TN apresenta cerca de 37,8% de expressão da EPO.¹⁴

A expressão de EPO e EPO-R também ocorre em tecidos mamários saudáveis, entretanto a sua presença tende a ser de leve a moderada. A eritropoetina apresenta-se em maior quantidade em células tumorais adjacentes às áreas de necrose e célula na periferia da lesão. O EPO-R encontra-se de forma mais abundante em tumores altamente diferenciados, como é o caso do TN, sendo assim, a expressão desse hormônio e seu receptor pode ser considerado um marcador de prognóstico adicional.¹⁴

Já em relação aos aspectos terapêuticos, Bluem e colaboradores¹⁵ (2016) chamam a atenção para a trabectedina, fármaco utilizado no tratamento de câncer sendo bem tolerado em casos de CMTN, o mesmo liga-se ao sulco menor

do DNA e alteram as vias de transcrição e vias de reparo que eventualmente resultam na morte da célula tumoral. Esse fármaco apresenta uma segurança administrável e os efeitos adversos estão relacionados a fadiga, náuseas, vômitos, constipação e anorexia. Foram relatados também casos de neutropenia e aumento das transaminases.

Outro fármaco que pode ser aplicado no tratamento de CMTN metastático é o nab-paclitaxel, onde o mesmo pode ser administrado em associação com a cisplatina (AP) ou gencitabina (AG), esses fármacos testados mostraram que o AP é mais tolerado e apresenta um melhor prognóstico em tumores TN, em contrapartida o mesmo possui uma maior toxicidade.¹⁶

O anticorpo antiligante de morte celular programada (anti PD-L1) é uma terapia que pode ser utilizada em associação com a quimioterapia, apresentando benefícios na resposta clínica. O atezolizumabe em combinação com nab-paclitaxel é utilizado como tratamento de primeira linha para pacientes com tumores PDL-1 positivos. Essa terapia é uma das primeiras a cruzar o benefício de sobrevida global de 2 anos em tumores triplo-negativo metastáticos.⁷

Conclusão

Conclui-se que o CMTN é um subtipo de câncer de mama que apresenta elevada proliferação celular com maior probabilidade de se disseminar e causar metástase, estando associado a um pior prognóstico devido à ausência de terapias hormonais eficazes. Entretanto, fármacos estão sendo constantemente estudados para que haja uma terapia direcionada para o tumor, aumentando assim a sobrevida dessas pacientes que, atualmente é de cerca de 5 anos.

As opções terapêuticas disponíveis são limitadas, visto que a quimioterapia, radioterapia e cirurgia são atualmente os principais tratamentos aplicados, devido outros quimioterápicos alternativos ainda estarem sendo desenvolvidos e testados. Entretanto, mesmo em estudos preliminares alguns fármacos demonstram um bom prognóstico, atuando na inibição da progressão do tumor triplo-negativo e aumentando assim a sobrevida das pacientes.

Referências Bibliográficas

1. LOPES, C.M. et al. Fatores prognósticos clínicos, histomorfológicos e terapêuticos em pacientes com câncer de mama invasivo triplo-negativo. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. v.15, n.6, p.397-406. 2015.
2. MASILI-OKU, S.M. et al. The Apocrine Profile of Triple-negative Breast Carcinomas in Patients Aged 45 Years or Younger: favorable but rare features. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. v.38, n.10, p.512-517. 2016.
3. INSTITUTO ONCOGUIA. Quimioterapia para câncer de mama. 2020. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/quimioterapia-para-cancer-de-mama/1405/265/>. Acesso em: 28 de março, 2021.
4. TAVARES, D.F. et al. O Estado da Arte da Imunoterapia no Tratamento do Câncer de Mama Triplo-Negativo: Principais drogas, associações, mecanismos de ação e perspectivas futuras. *Revista Brasileira de Cancerologia*. v.67, n.2. 2021.
5. COELHO, R.C.F.P. et al. Tratamento quimioterápico adjuvante e neoadjuvante e as implicações na qualidade de vida de mulheres com câncer de mama. *Revista de Enfermagem UFPE online*. v.11, n.11, p.4732-4740. 2017.
6. KOZAKIEWICZ, A. M.B. et al. Clinicopathological factors associated with novel prognostic markers for patients with triple negative breast cancer. *Clinical Research Oncology*. v.15; n.6; p.1433-1442. 2018.
7. RAPITI, E. et al. Opportunities for improving triple-negative breast cancer outcomes: results of a population-based study. *Cancer Medicine*. V.6; n.3; p.526-536. 2016
8. SCHMID, P. et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. v.22; n.1; p. 1-16. 2019
9. DONG, P. et al. Identification of Key Genes and Pathways in Triple-Negative Breast Cancer by Integrated Bioinformatics Analysis. *BioMed Research International*. V. 2018; p.1-10. 2018.
10. DING, M. et al. Integrated Molecular Profiling of Young and Elderly Patients With Triple-Negative Breast Cancer Indicates Different Biological Bases and Clinical Management Strategies. *Wiley Online Library*. v. 126; n. 14; p.3209-3218. 2020
11. SHAGISULTANOVA, E., MAYORDOMO, J., ELIAS, A.D. Triple-negative breast cancer in the elderly. *Wiley the Breast Journal*. v. 23; n.6; p.627-629. 2017
12. CURIGLIANO, G., PRAVETTONI, G. Use of chemotherapy in elderly patients with early-stage triple-negative breast cancer. *The Lancet Oncology*. v. 21; p.1543-1545. 2020.
13. NAGATA, T. et al. KLF4 and NANOG are prognostic biomarkers for triple-negative breast cancer. *The Japanese Breast Cancer Society*. v.24; n.2; p.326-335. 2016.
14. KALSCHUEER, S. et al. Discovery of HSPG2 (Perlecan) as a Therapeutic Target in Triple Negative Breast Cancer. *Nature Research*. v.9; n.1; p.1-12. 2019.
15. BLUJEM, J. L. et al. A phase II trial of trabectedin in triple-negative and HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. v.152; n.2; p.295-302. 2016.
16. LI, Y. et al. Cisplatin shows greater efficacy than gemcitabine when combined with nab-paclitaxel in metastatic triple-negative breast cancer. *Scientific Reports*. v. 9; n.1; p.1-8. 2019