



**MARY EDUARDA COSTA CONCEIÇÃO**

**FATORES GENÉTICOS ASSOCIADOS AO CÂNCER DE MAMA TRIPLO  
NEGATIVO**

**Cuiabá/MT**

**2022**

**MARY EDUARDA COSTA CONCEIÇÃO**

**FATORES GENÉTICOS ASSOCIADOS AO CÂNCER DE MAMA TRIPLO  
NEGATIVO**

Projeto de Conclusão de Curso apresentado  
à Banca Avaliadora do Curso de Biomedicina, da  
Faculdade Fasipe, como requisito parcial para a  
obtenção do título de Bacharel em Biomedicina

Orientador(a): Prof<sup>o</sup> Michell Charlles de Souza Costa

**Cuiabá/MT**

**2022**

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1** - Principais fatores de riscos associados ao desenvolvimento de câncer de mama.....15

**LISTA DE TABELA**

<b>Tabela 1</b> - Características dos subtipos moleculares do câncer de mama.....	27
<b>Tabela 2</b> - Principais artigos associados à câncer de mama triplo negativo de acordo com o autor, ano, título, objetivos e principais resultados.....	XX

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>8</b>
<b>1.1. Justificativa .....</b>	<b>9</b>
<b>1.2 Problematização.....</b>	<b>10</b>
<b>1.3 Hipóteses .....</b>	<b>11</b>
<b>1.4 Objetivos .....</b>	<b>12</b>
1.4.1 Objetivo Geral .....	12
1.4.2 Objetivos Específicos .....	12
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>13</b>
2.1 O desenvolvimento do câncer de mama e seus aspectos epidemiológico.....	13
2.2. Os subtipos de câncer de mama .....	13
2.3 O câncer de mama triplo negativo .....	16
2.4. Imunoterapias para o tratamento do câncer de mama triplo negativo.....	16
<b>3. METODOLOGIA .....</b>	<b>18</b>
<b>4. ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DE DADOS.....</b>	<b>20</b>
<b>5.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>24</b>

## FATORES GENÉTICOS ASSOCIADOS AO CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO

Mary Eduarda Costa Conceição<sup>1</sup>; Michell Charlles de Souza Costa<sup>2</sup>

1. Graduanda em Biomedicina da Faculdade Cuiabá – FASIPE CPA
2. Prof. Me., biomédico e orientador

### RESUMO

O câncer de mama triplo negativo é um dos maiores causadores de morte em mulheres, termo câncer de mama triplo negativo refere-se ao fato de que as células cancerígenas não têm receptores de estrogênio ou progesterona e não produzem a proteína HER2. Assim, o objetivo deste estudo foi descrever os fatores de predisposição estão associados ao desenvolvimento desse tipo de câncer. Para isso, realizou-se uma revisão descritiva e qualitativa, analisando artigos científicos disponíveis nas bases de dados: *Scielo*, Google Scholar e Pubmed, utilizando as seguintes palavras chaves: “câncer de mama”, câncer de mama triplo negativo”, publicados entre os anos de 2022 a 2023. Deste modo, constatou-se que esse tipo de câncer tende a ser mais comum em mulheres com menos de 40 anos de idade, afrobrasileiras ou com mutação no BRCA1. O câncer de mama triplo negativo difere de outros tipos de câncer de mama invasivo, pois cresce e se dissemina mais rapidamente, tem opções limitadas de tratamento e um pior prognóstico. Pode apresentar sintomas iguais a outros tipos de câncer de mama. Após o diagnóstico do câncer de mama, as células cancerígenas são estudadas quanto à presença de receptores hormonais e se produzem a proteína HER2. O câncer de mama triplo negativo tem menos opções de tratamento, isso ocorre porque as células cancerígenas não possuem receptores para estrogênio ou progesterona, nem têm proteína HER2 suficiente para terapia hormonal ou terapia direcionada. A cirurgia é uma opção de tratamento se o tumor não se espalhou para outros órgãos. A quimioterapia pode ser administrada antes da cirurgia para diminuir o tumor. A radioterapia também pode ser uma opção, dependendo de certas características do tumor.

**Palavras-chave:** Câncer de mama triplo negativo. Diagnóstico. Tratamento.

## **GENETIC FACTORS ASSOCIATED WITH TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER**

Mary Eduarda Costa Conceição<sup>1</sup>; Michell Charlles de Souza Costa<sup>2</sup>

1. Undergraduate student in Biomedicine at Faculdade Cuiabá – FASIPE CPA
2. Prof. Me., biomedical and advisor

### **ABSTRACT**

Triple negative breast cancer is one of the biggest killers in women, the term triple negative breast cancer refers to the fact that cancer cells do not have estrogen or progesterone receptors and do not produce the HER2 protein. Thus, the aim of this study was to describe the predisposing factors associated with the development of this type of cancer. For this, a descriptive and qualitative review was carried out, analyzing scientific articles available in the databases: Scielo, Google Scholar and Pubmed, using the following keywords: "breast cancer", "triple negative breast cancer", published among the years from 2022 to 2023. Thus, it was found that this type of cancer tends to be more common in women under 40 years of age, Afro-Brazilian or with a mutation in BRCA1. Triple-negative breast cancer differs from other types of invasive breast cancer in that it grows and spreads more quickly, has limited treatment options, and has a worse prognosis. It may have symptoms similar to other types of breast cancer. After breast cancer is diagnosed, cancer cells are studied for the presence of hormone receptors and whether they produce the HER2 protein. Triple negative breast cancer has fewer treatment options, this is because the cancer cells do not have receptors for estrogen or progesterone, nor do they have enough HER2 protein for hormone therapy or targeted therapy. Surgery is a treatment option if the tumor does not spread to other organs. Chemotherapy may be given before surgery to shrink the tumor. Radiation therapy may also be an option, depending on certain characteristics of the tumor.

**Keywords:** Triple negative breast cancer. Diagnosis. Treatment.

## 1. INTRODUÇÃO

De acordo com o relatório publicado pelo American Cancer Society (ACS), o câncer de mama é o segundo causador de morte entre mulheres com maior taxa de incidência. Estudos relataram que atualmente mais de 2 milhões de mulheres nos Estados Unidos são diagnosticadas com câncer de mama, e as estatísticas mostram que a probabilidade de desenvolver o câncer ao longo da vida é de 1 em cada 8 mulheres. Contudo, a taxa de mortalidade por câncer de mama vem diminuindo significativamente desde 1990, em grande parte devido ao aumento de detecção precoce e melhores opções de tratamento (GRIFFITHS, C. L.; OLIN, J. L.2012).

Como o câncer de mama não é formado por um único tipo de célula maligna, as opções de tratamento aprimoradas não são eficazes para todos os cânceres de mama, assim destaca-se os cânceres de mama são heterogêneos, compondo-se de um aglomerado de células malignas imuno-histologicamente distintas. Os genes específicos que uma célula cancerosa que irão expressar determinam os receptores e biomarcadores que estarão presentes em sua membrana plasmática (GRIFFITHS, C. L.; OLIN, J. L.2012)).

Estudos sobre expressão gênica identificaram e classificaram os principais quatro subtipos de câncer de mama: Luminal A, Luminal B, Receptor do fator de crescimento epidérmico humano (HER-2) positivo e tipo basal. Um subtipo particularmente interessante é o câncer de mama basal, que em estudos populacionais foi demonstrado ser responsável por cerca de 15-20% dos cânceres de mama (IRVIN, W. J., Jr; CAREY, L. A, 2008)

O câncer de mama basal foi identificado de forma reprodutiva por meio de expressão gênica e métodos imuno-histoquímicos, porém não há método valido para identificar o câncer de mama basal e outros subtipos de câncer intrínseco para uso clínico. O câncer de mama basal (BBCs) são identificados pela diminuição da expressão de genes relacionados ao estrogênio (ER) e genes relacionados ao HER-2; portanto, em espécimes clínicos, eles são frequentemente ER negativo, receptores de progesterona (PR) negativo e sem superexpressão de HER-2. Assim conhecido como fenótipo “triplo negativo” (CHACÓN, R. D.; COSTANZO, M. V. 2010).

Os cânceres de mama triplo negativo geralmente são mais agressivos, com início precoce de doença metastática e metástases viscerais, é rapidamente progressivo, possui pouca resposta às terapias disponíveis e os índices de sobrevida são menores comparados a outros tipos de cânceres. Ainda não há uma abordagem padrão de tratamento para o tumor, contudo devido aos avanços na classificação molecular desse tipo de câncer e ao sequenciamento de genoma, novos alvos estão sendo identificados (LYONS, 2019).

## 1.1. JUSTIFICATIVA

A quantidade de novos casos de câncer de mama em todo mundo vem aumentando nas últimas décadas e as estimativas para os próximos anos mostram a probabilidade de aumento na incidência de novos casos. As mulheres dos países em desenvolvimento são as mais afetadas, com o número maior de casos e de taxa de mortalidade por câncer de mama, em grande parte devido à falta de rastreamento adequado (PARKIN, MAXWELL. 2001)

Diferentes subtipos moleculares de câncer de mama (Luminal A, Luminal B, HER2 positivo, HER2 negativo e basal) exibem distintas características expressões dos receptores de estrogênio e progesterona e do HER2. Os pacientes divididos em cada subtipo apresentam diferentes condições clínicas e, portanto, necessitam de tratamentos específicos (PARKIN, MAXWELL. 2001). Dessa forma, a descoberta de novos marcadores para melhorar a classificação molecular é importante para obter melhores opções de tratamentos dos diferentes subtipos de câncer de mama

Os cânceres de mama triplo negativo abrangem outros subtipos moleculares de câncer de mama. Estes incluem os chamados tumores claudin-low, que são relatados como sendo enriquecidos com células que tem propriedades semelhantes aos das células troncos e tem características da transição epitelial-mesenquimal; o subgrupo rico em interferon, que engloba tumores com prognóstico consideravelmente melhor do que o associado a outros cânceres de mama triplo-negativos; e ao subgrupo normal do tipo mama, que pode ser um artefato (ou seja, compreender amostras enriquecidas com um teor desproporcionalmente alto de células estromais e normais) (FOULKES, W. D.; SMITH, I. E.; REIS-FILHO, J. S., 2010)

## 1.2 PROBLEMATIZAÇÃO

O tumores triplo-negativos representa cerca de 15% de todos os cânceres de mama invasivos e apresentam grandes alterações histológicas. Este tipo de câncer acomete com mais frequência mulheres jovens negras e hispânicas sendo que um dos principais genes relacionados ao câncer de mama é o BRCA1, e 75% dos tumores presentes em mulheres portadoras de uma mutação neste gene têm um fenótipo triplo negativo (FOULKES et al., 2010).

Ainda não é claro se há um tipo específico celular que possa ser identificado em mulheres com cânceres de mama basais, contudo estudos tem observado que as células cancerígenas basais possuem algumas características fenotípicas que são consistentes com as das células-tronco da mama, porém as evidências sugerem que cânceres de mama do tipo basal surgem do compartimento progenitor luminal (FOULKES et al., 2010). Diante desses fatores surge o questionamento a respeito dos principais fatores de predisposição associados ao desenvolvimento do câncer de mama triplo negativo.

O câncer de mama afetou cerca de 192.370 mulheres e homens em 2009 e foi responsável por 40.170 mortes no mesmo ano. Está claro que é uma doença composta por múltiplos subgrupos caracterizados por suas características fisiopatológicas, resultados e respostas ao tratamento. A heterogeneidade desta doença ressalta a necessidade de tratamentos adaptados para um paciente específico, dependendo das características moleculares de sua malignidade (PEREZ et al., 2010).

### 1.3 HIPÓTESES

Segundo o Consensus St. Gallen de 2011, o índice Ki67 é considerado como baixo ou negativo quando inferior a 14% e como positivo ou alto quando igual ou superior a esse valor<sup>29</sup>. Na população de estudo, entretanto, esse marcador foi pontuado como nulo (sem imunomarcção), baixo (10% ou menor imunopositividade) ou alto (> 10% de células imunorreativas), com base em critério adotado na época do diagnóstico dos casos<sup>38</sup>. Para este estudo, o índice de Ki67 foi considerado como baixo para os casos com valor < 10% de imunopositividade e alto para aqueles com valor  $\geq$  10%.

Foram analisadas as seguintes variáveis: data do diagnóstico; idade ao diagnóstico (em anos), categorizada em: até 39, 40-49, 50-69 e maior ou igual a 70, e dicotomizada em menor ou igual a 50, e maior que 50 (ponto de corte validado como marcador para status menopausal)<sup>39</sup>; cor da pele (classificada em branca e não branca); variáveis relativas aos serviços de saúde: natureza do serviço de oncologia (público – conveniado com o SUS – ou privado), presença de plano privado de saúde, tipo de cirurgia (com intenção curativa ou com finalidade apenas diagnóstica: biópsia excisional ou nodulectomia sem abordagem de linfonodos), terapia complementar (radioterapia, quimioterapia ou hormonioterapia); e características tumorais: tamanho tumoral (categorizado em:  $\leq$  2,0 cm e > 2,0 cm), tipo histológico, comprometimento linfonodal, estadiamento de acordo com a Classificação TNM da União Internacional Contra o Câncer (UICC)<sup>40</sup> e presença de metástases (sistêmicas ou locais); ao diagnóstico e durante o curso da doença

## **1.4 OBJETIVOS**

### 1.4.1 Geral

Descrever os fatores de predisposição associados ao desenvolvimento do câncer de mama triplo negativo.

### 1.4.2 Específicos

- Entender como ocorre o desenvolvimento do câncer triplo negativo;
- Avaliar as imunoterapias disponíveis para tratar o câncer de mama triplo negativo;
- Conhecer os diferentes subtipos de câncer de mama triplo negativo;
- Identificar os fatores genéticos que predispoem as mulheres a desenvolverem o câncer de mama triplo negativo.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. O desenvolvimento do câncer de mama e seus aspectos epidemiológicos

O câncer é cada vez mais um problema global e o câncer de mama é o tipo de câncer mais frequente entre as mulheres e a principal causa de óbitos neste gênero desde 1979, sendo o mais temido entre as mulheres e causando um impacto psicológico, social, sexual e funcional (GOLDHIRSCH et al., 2011).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) a doença poderá crescer cerca de 45% entre 2007 e 2030. A incidência de câncer de mama vem aumentando em todo mundo e é a principal causa de morte por câncer em mulheres, apesar do aprimoramento das técnicas de diagnósticos e refinamento nas modalidades de tratamento, embora a taxa de mortalidade tenha diminuído em muitos países desenvolvidos. Diferentes tipos de câncer de mama apresentam considerável heterogeneidade, apesar de um tecido de origem comum (PANKAJ, 2015).

### 2.2. Os subtipos de câncer de mama

A classificação molecular do carcinoma mamário é esquematizada tomando como base a expressão gênica dos diversos fenótipos tumorais. Descrita inicialmente por Perou e colaboradores (2000), foi demonstrado que os carcinomas mamários podem ser classificados em quatro grupos de acordo com o perfil de expressão gênica: luminal, basal, normal-like e HER2 positivo. Estudos posteriores realizados por Sorlie e colaboradores (2001, 2003) subdividiram o grupo luminal em luminal A e B. Algumas das diferenças entre os subtipos são relacionadas ao status dos receptores hormonais de estrogênio (ER) e progesterona (PR) e à amplificação do oncogene ERBB2 (também denominado HER2). Em alguns casos também têm sido medida a expressão da proteína Ki-67 (marcador de proliferação celular) e de marcadores basais como citoqueratinas de alto peso molecular, porém, a sua utilização ainda não está completamente estabelecida (RAKHA, E. A et al., 2010).

**Luminal A:** Este grupo apresenta um perfil de expressão semelhante ao das células luminais do epitélio mamário normal e representa 50-60% dos carcinomas mamários. Em geral apresenta alta expressão de ER e expressa genes regulados pelo estrogênio. Além disso, os carcinomas enquadrados neste subtipo expressam PR, não possuem amplificação do gene HER2 e têm baixa expressão de genes relacionados à proliferação celular, como o gene da proteína Ki-67. Sua ocorrência está associada a tumores de menor grau histológico, com o melhor prognóstico e alta taxa de sobrevida (2,2 anos). Estes pacientes não possuem uma boa resposta à quimioterapia, por isso o mais utilizado para eles é a terapia adjuvante com o

tamoxifeno (GOLDHIRSCH et al., 2011; REIS-FILHO & PUSZTAI, 2011; ALIZART et al., 2012; EROLES et al., 2012).

**Luminal B:** Tumores com o perfil molecular do tipo luminal B representam 10 a 20% dos casos de câncer de mama. Assim como o grupo luminal A, eles expressam ER e PR, porém possuem um fenótipo mais agressivo: prognóstico inferior, maior grau histológico e menor taxa de sobrevida (1,6 anos). Além disso, o grupo luminal B é definido como ER+/PR+/HER2+ ou ER+/PR+/HER2- e alto Ki-67. Portanto, outra diferença encontra-se na amplificação do gene HER2 ou na expressão de genes proliferativos. A terapia é realizada de forma satisfatória com quimioterápicos (GOLDHIRSCH et al., 2011; REIS-FILHO & PUSZTAI, 2011; ALIZART et al., 2012; EROLES et al., 2012).

**HER2 positivo:** A principal característica deste grupo é a alta expressão do gene HER2. Mas também é encontrada uma alta expressão de genes relacionados à proliferação celular, altos valores de Ki-67 e negatividade para os receptores hormonais. A terapia é realizada através da combinação da quimioterapia com drogas anti-HER2. Os tumores mamários deste tipo correspondem entre 15 e 20% do total e são clinicamente caracterizados por possuírem um prognóstico desfavorável e alto grau histológico. Outra característica observada neste grupo é a presença de mutações no gene TP53 em mais de 40% das pacientes (GOLDHIRSCH et al., 2011; REIS-FILHO & PUSZTAI, 2011; ALIZART et al., 2012; EROLES et al., 2012).

**Normal-like:** Apresentam perfil de expressão semelhante às células do parênquima mamário normal e aos fibroadenomas. São ER+/PR+/HER2- com alta expressão de Ki-67. Seu prognóstico clínico é considerado intermediário e com baixo grau histológico. Representando a minoria dos carcinomas mamários (5-10%) são pouco caracterizados e existem dúvidas sobre a sua real existência, algumas pesquisas sustentam a hipótese de que este grupo seja uma contaminação com tecido normal durante os ensaios (REIS-FILHO; PUSZTAI, 2011; EROLES et al., 2012).

**Basal:** Dentre os cinco grupos propostos por Perou et al. (2000) e Sorlie et al. (2001, 2003) o grupo basal é considerado o mais agressivo, com o maior grau histológico, prognóstico desfavorável e surgimento em idade precoce (antes dos 50 anos). Possui um fenótipo normalmente ER-/PR-/HER2- e alto Ki-67. A expressão é semelhante ao das células basais mioepiteliais mamárias, composta de uma ou mais citoqueratinas de alto peso molecular (CK 5/6, CK 14, CK 17), vimentina e EGFR (receptor do fator de crescimento epidermal). Tem sido encontrada uma forte relação do subtipo basal e mutações no gene BRCA1 e cerca de 85% das pacientes deste subtipo são portadoras de mutações no gene TP53. Sua frequência é de 10-20% e o tratamento mais indicado é a quimioterapia (TURNER; REIS-FILHO, 2006; BADVE et al.,

2011; GOLDBIRSCHE et al., 2011; REIS-FILHO & PUSZTAI, 2011; ALIZART et al., 2012; EROLES et al., 2012).

Com o objetivo de reduzir a heterogeneidade existente dentro dos subtipos já definidos, nos últimos anos têm sido propostos novos subtipos moleculares com base em suas características específicas, como claudina baixa (do inglês, claudin low) e apócrino molecular (do inglês, molecular apocrine).

**Claudina baixa:** Identificado em 2007 por Herschkowitz e colaboradores, este subtipo se particulariza pela baixa expressão das claudinas 3, 4 e 7 e da e-caderina e alta expressão de marcadores de Transição Epitelial-Mesenquimal (EMT, do inglês, epithelial-to-mesenchymal transition). Essa expressão gênica faz com que as células tumorais deste subtipo apresentem características similares a células tronco iniciadoras de tumor. Seu perfil molecular é descrito como ER-/PR-/HER2-. Abrange aproximadamente 13% dos carcinomas mamários e possui um prognóstico considerado intermediário e alto grau histológico (PRAT et al., 2010; REIS-FILHO & PUSZTAI, 2011; ALIZART et al., 2012).

**Apócrino molecular:** Os tumores deste tipo são definidos como ER-/PR- e HER2 positivo ou negativo. O prognóstico é desfavorável e o grau histológico é alto. A característica peculiar deste subtipo encontra-se na alta expressão do receptor de androgênio (AR) (FARMER et al., 2005; REIS-FILHO & PUSZTAI, 2011; ALIZART et al., 2012).

Os subtipos moleculares do câncer de mama apresentam diferentes fatores de risco, diferentes aspectos clínicos e patológicos e diferentes respostas às terapias empregadas. Desta forma, a classificação molecular pode auxiliar na determinação da melhor abordagem terapêutica específica para cada indivíduo, e não simplesmente para a média das pacientes (GOLDBIRSCHE et al., 2011; EROLES et al., 2012). As principais diferenças entre os subtipos encontram-se resumidas na tabela 1.

**Tabela1-** Características dos subtipos moleculares do câncer de mama

Subtipo Molecular	Marcadores imunohistoquímicos	Ki-67	Marcadores basais	Grau histológico	Prognóstico	Frequência
Luminal A	ER+ PR+ HER2-	Baixo	-	I ou II	Bom	50-60%
Luminal B	ER+ PR+ HER2+ ER+ PR+ HER2-	Baixo Alto	-	II ou III	Intermediário/ Desfavorável	10-20%
HER2 positivo	ER- PR- HER2+	Alto	+	II ou III	Desfavorável	15-20%
Basal	ER- PR- HER2-	Alto	-/+	III	Desfavorável	10-20%
<i>Normal-like</i>	ER+ PR+ HER2-	Alto	-/+	I	Intermediário	5-10%
Claudina baixa	ER- PR- HER2-	Médio	-/+	III	Intermediário	12-14%
Apócrino Molecular	ER- PR- HER2+/-	Alta	-/+	II ou III	Desfavorável	-

Fonte: GOLDHIRSCH et al. (2011); REIS-FILHO & PUSZTAI (2011); ALIZART et al. (2012); EROLES et al. (2012).

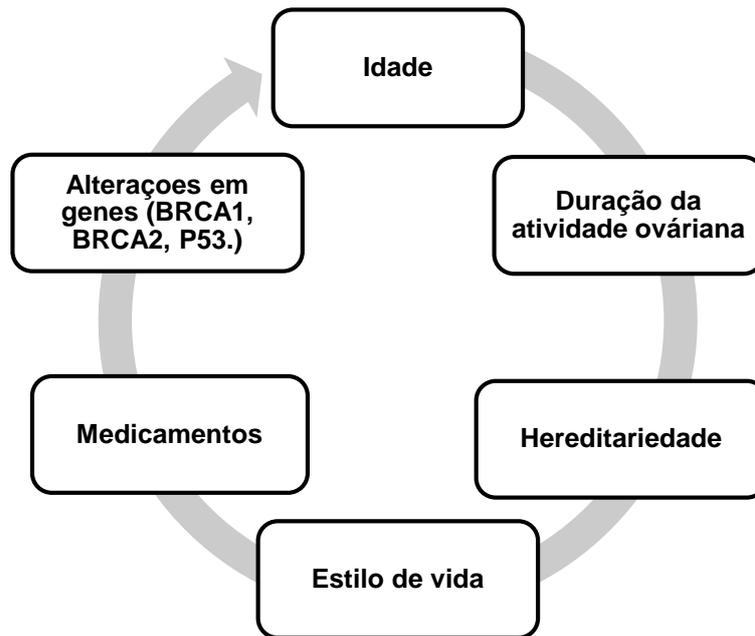
### **2.3. O câncer de mama triplo negativo**

É importante notar que, embora muitas vezes usados indistintamente, os termos mama 'basal' câncer e TNBC não são a mesma entidade. TNBC refere-se ao fenótipo do câncer de mama onde os receptores de estrogênio e progesterona são negativos, conforme avaliado por imuno-histoquímica (IHC), e há uma falta de superexpressão de HER2, pois avaliado por IHQ, ou a ausência de sua amplificação gên conforme avaliado pela técnica de hibridização in situ de fluorescência. Em contraste, 'basal' tumores referem-se a um fenótipo molecular que tem sido caracterizado por um conjunto de genes intrínseco identificado pela expressão gênica de RNA mensageiro (mRNA) perfil.

Muitos dos genes identificados entre Tumores 'basais' são genes comumente identificados nas células basais ou mioepiteliais das células normais mama e incluem genes dos elementos estruturais das células epiteliais basais (por exemplo, citoqueratina, CK17, P-caderina e vimentina), bem como genes para a interação de células basais com a extra matriz celular (por exemplo, fascina, laminina). Vários estudos identificaram que o TNBC subtipos geralmente se agrupam dentro de um 'basal-like' subgrupo com uma taxa de concordância de aproximadamente 70-80%. Apesar de muita sobreposição evicta entre TNBC e o subgrupo 'basal-like', também há evidência de discordância entre os dois (30%). (DAWOOD, 2010).

### **2.4 Fatores genéticos associados ao câncer de mama triplo negativo**

Sabe-se que o câncer de mama não tem uma causa definida sendo de origem multifatorial. Estima-se que cerca de 5 a 10 % dos casos trata-se de herança genética que acometem genes supressores de tumor BRCA1, BRCA2 e o p53. Os outros 90% estão relacionados a diversos aspectos como as agressões múltiplas a regiões específicas do DNA, estilo de vida, aspectos ambientais entre outros fatores (FLORES et al., 2015).



**Figura 1.** Principais fatores de riscos associados ao desenvolvimento de câncer de mama. (FLORES et al., 2015)

Fatores genéticos associados ao câncer de mama triplo negativo

#### **2.4. Diagnóstico e imunoterapias para o tratamento do câncer de mama triplo negativo**

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 (LOPES et al., 2015).

##### **Diagnóstico do câncer de mama**

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 (TAVARES et al., 2021).

Imunoterapia têm revolucionado o tratamento de cânceres e compõem a quarta frente de tratamento da doença; sendo as primeiras: a cirurgia, a radiação e a quimioterapia (PAN et al., 2022). Seu objetivo consiste na utilização de diferentes componentes do sistema

imunológico a fim de erradicar as células tumorais, seja de cânceres hematológicos ou sólidos, e pode ser compreendida em três frentes principais: Terapia celulares adotivas (ACT), vacinas tumorais e inibidores de checkpoints imunológicos (ICI) (ALNEFAIE et al., 2022). Outras intervenções terapêuticas podem ser citadas, como o uso de citocinas, utilização de vírus oncolíticos, e administração de anticorpos monoclonais, sendo os inibidores de checkpoint e as citocinas, as classes terapêuticas com maior investigação científica e aplicação clínica (SILVA et al., 2021). A intervenção através da imunoterapia tem se tornado uma das estratégias mais promissoras no combate ao câncer devido à obtenção de respostas antitumorais mais persistentes, redução de metástases e recorrências (SILVA et al., 2021).

### 3. METODOLOGIA

O estudo foi de caráter exploratório, com o intuito de analisar artigos científicos relacionados ao tema. Assim, baseou-se em uma revisão literária que foi realizada através das bases de dados abertas, como Scielo, Google Scholar e Pubmed, utilizando as seguintes palavras chaves: “câncer de mama”, “câncer de mama triplo negativo”, com a utilização dos operadores booleanos “AND” e “OR”.

Como critério de inclusão, definiu-se a utilização de artigos científicos completos de acesso livre, publicados em português e inglês no período definido entre 2022-2023. Como critério de exclusão foram descartados artigos não disponíveis na íntegra, fora do período pré-definido ou sem consonância com a temática do estudo, analisando se o título e o resumo são pertinentes aos objetivos desejados. Ao final da pesquisa e seleção, foram encontrados **XX** artigos e **XX** integraram esta revisão bibliográfica. Além disso, presente estudo respeitou todos os aspectos éticos relacionados a estudos científicos, de acordo com a resolução vigente CNS 466/2013 para uso de dados secundários.

### 5. ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DE DADOS

Para essa pesquisa bibliográfica e para obtenção dos resultados desse estudo, a princípio foram encontrados 22 artigos científicos que foram publicados entre 2001 a 2022 e que tratavam sobre o tema. E dentre esses, separou-se 5 artigos mais relevantes na qual criou-se um quadro que possibilitou organizar os dados desses artigos em: autor e ano, título, objetivos e principais resultados, conforme apresentado no Tabela 1.

**TABELA 2-** Principais artigos associados à câncer de mama triplo negativo de acordo com o autor, ano, título, objetivos e principais resultados.

<b>Autor (es), (ano)</b>	<b>Título</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Principais resultados</b>
Lopes (2015)	Fatores prognósticos e terapêuticos em pacientes com câncer de mama invasivo triplo-negativo.	Delimitar os aspectos clínicos e histomorfológicos e o perfil de tratamento, além de sugerir quais fatores podem prever o pior prognóstico nas pacientes com câncer de mama invasivo triplo negativo	O índice de recidiva, o tipo de quimioterapia, a invasão angiolinfática, o tamanho do tumor, a invasão linfonodal e os tipos de cirurgia realizadas foram variáveis significativas na análise univariada entre os grupos. Após a regressão de cox para análise multivariada, apenas a invasão angiolinfática.
De Ruijter (2011)	Características do câncer de mama triplo negativo.	Resumir as descobertas mais recentes sobre o TNBC em relação à sua relação e delineamento com o BBC, discutir as vias de desenvolvimento envolvidas e abordar as implicações clínicas para esse tipo complexo de câncer de mama.	Nem todos os TNBC são do subtipo BBC intrínseco (não-basal (NB)-TNBC), nem todos os BBC são triplo-negativos (não-triplo-negativos (NTN)-BBC). Há evidências crescentes de que um subtipo de câncer de mama tipo basal triplo negativo (TNBBC) se desenvolve principalmente por meio de uma via relacionada ao BRCA1.
Duarte (2012)	Cintra Perfil imuno-histoquímico e variáveis clinicopatológicas no câncer de mama.	Descrever as principais características em mulheres com câncer de mama, de acordo com o perfil imuno-histoquímico.	A maioria dos pacientes tinha pele branca (80,7%) e era pós-menopausada (64,9%), com idade média de 57,4 anos ( $\pm 13,5$ ). Ao diagnóstico, 57,5% delas tinham tumor de tamanho $\geq 2,0$ cm, e 41,7% exibiam comprometimento linfonodal. Os subtipos mais frequentes foram luminal B-HER2 negativo (41,8%) e triplo negativo (24,2%). No subtipo luminal A, 72,1% das pacientes

			eram pós-menopausadas, enquanto que os maiores percentuais na pré-menopausa foram observados nos subtipos luminal B-HER2 positivo e triplo negativo (45,2% e 44,2%, respectivamente) . Verificou-se maior frequência de tumores > 2,0 cm e com linfonodos comprometidos nos subtipos triplo negativo e HER2 positivo.
Tavares (2010)	O Estudo da Arte da Imunoterapia no Tratamento do Câncer de Mama Triplo-Negativo: Principais drogas, associações, mecanismos de ação e perspectivas futuras.	Demonstrar o estudo da arte da imunoterapia no tratamento do câncer de mama triplo negativo.	Embora a imunoterapia seja algo recente, seus resultados com agentes inibidores da PARP, PD-1 e PD-L1 demonstraram resultados satisfatórios. Novos ensaios com subgrupos estratificados de acordo com biomarcadores tumorais específicos são necessários, a fim de avaliar se algum subgrupo tem maior benefício ao tratamento.
Kumar (2016)	Uma visão geral do câncer de mama triplo negativo	Discutimos a epidemiologia, fatores de risco, características clínicas e variáveis de prognóstico do TNBC e estratégias de tratamento recomendadas e todas as outras opções de tratamento disponíveis.	O TNBC representa 10 a 20% de todos os cânceres de mama invasivos e foi associado à raça afro-americana, idade mais jovem, grau e índice mitótico mais altos e estágio mais avançado no momento do diagnóstico. O tratamento locorregional é semelhante a outros subtipos de câncer de mama invasivo e envolve cirurgia – mastectomia com ou sem radioterapia adjuvante ou

---

conservação da mama seguida de radioterapia adjuvante. Devido à falta de receptores de drogas, a quimioterapia é o único tratamento sistêmico recomendado para melhorar o resultado da doença.

---

## **TEXTO DE INTERPRETAÇÃO DOS DADOS**

### **5. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALIZART, M. et al. Molecular classification of breast carcinoma. **Diagnostic histopathology (Oxford, England)**, v. 18, n. 3, p. 97–103, 2012.

ALNEFAIE, A. et al. Chimeric antigen receptor T-cells: An overview of concepts, applications, limitations, and proposed solutions. **Frontiers in bioengineering and biotechnology**, v. 10, p. 797440, 2022.

CHACÓN, R. D.; COSTANZO, M. V. Triple-negative breast cancer. **Breast cancer research: BCR**, v. 12 Suppl 2, n. S2, p. S3, 2010.

DA SILVA, P. A.; RIUL, S. DA S. **Revista brasileira de enfermagem**, v. 64, n. 6, p. 1016–1021, 2011.

DE RUIJTER, T. C. et al. Characteristics of triple-negative breast cancer. **Journal of cancer research and clinical oncology**, v. 137, n. 2, p. 183–192, 2011.

DUARTE CINTRA, J. R. et al. Perfil imuno-histoquímico e variáveis clinicopatológicas no câncer de mama. **Revista da Associação Médica Brasileira (1992)**, v. 58, n. 2, p. 178–187, 2012.

EROLE, P. et al. Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways. **Cancer treatment reviews**, v. 38, n. 6, p. 698–707, 2012.

FOULKES, W. D.; SMITH, I. E.; REIS-FILHO, J. S. Triple-negative breast cancer. **The New England journal of medicine**, v. 363, n. 20, p. 1938–1948, 2010.

GNANT, M.; HARBECK, N.; THOMSEN, C. St. Gallen 2011: Summary of the consensus discussion. **Breast care (Basel, Switzerland)**, v. 6, n. 2, p. 136–141, 2011.

GOLDHIRSCH, A.; WOOD, W. C.; COATES, A. S. Strategies for subtypes-- dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. **Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO**, p. 1736–1747, 2011.

GRIFFITHS, C. L.; OLIN, J. L. Triple negative breast cancer: a brief review of its characteristics and treatment options. **Journal of pharmacy practice**, v. 25, n. 3, p. 319–323, 2012.

IRVIN, W. J., Jr; CAREY, L. A. What is triple-negative breast cancer? **European journal of cancer (Oxford, England: 1990)**, v. 44, n. 18, p. 2799–2805, 2008.

KUMAR, P.; AGGARWAL, R. An overview of triple-negative breast cancer. **Archives of gynecology and obstetrics**, v. 293, n. 2, p. 247–269, 2016.

LOPES, C. M. 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.

LYONS, T. G. Targeted therapies for triple-negative breast cancer. **Current treatment options in oncology**, v. 20, n. 11, p. 82, 2019.

NASSIF, A. B. et al. Breast cancer detection using artificial intelligence techniques: A systematic literature review. **Artificial intelligence in medicine**, v. 127, n. 102276, p. 102276, 2022.

PAN, K. et al. CAR race to cancer immunotherapy: from CAR T, CAR NK to CAR macrophage therapy. **Journal of experimental & clinical cancer research: CR**, v. 41, n. 1, p. 119, 2022.

PARKIN, D. M. Global cancer statistics in the year 2000. **The lancet oncology**, v. 2, n. 9, p. 533–543, 2001.

RAKHA, E. A.; REIS-FILHO, J. S.; ELLIS, I. O. Combinatorial biomarker expression in breast cancer. **Breast cancer research and treatment**, v. 120, n. 2, p. 293–308, 2010.

REIS-FILHO, J. S.; PUSZTAI, L. Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. **Lancet**, v. 378, n. 9805, p. 1812–1823, 2011.

SILVA, E. Elucidando a imunovigilância e imunoedição tumoral: uma revisão abrangente. **Ciência Animal Brasileira**, v. 22, 2021.

TAVARES, D. F. 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.