

UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO LEÃO SAMPAIO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

ANA VICTÓRIA MOTA LIMA

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

Juazeiro do Norte – CE
2021

ANA VICTÓRIA MOTA LIMA

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

Trabalho de Conclusão de Curso – Artigo científico, apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Esp. Wenderson Pinheiro de Lima.

Juazeiro do Norte – CE
2021

TRATAMENTO E EXPECTATIVA DE VIDA DE PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO

ANA VICTÓRIA MOTA LIMA

Trabalho de Conclusão de Curso – Artigo científico, apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Esp. Wenderson Pinheiro de Lima.

Data de aprovação: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof(a): Esp. Wenderson Pinheiro de Lima
Orientador

Prof(a): Esp. Francisco Yhan Pinto Bezerra
Examinador 1

Prof(a): Ma. Raíra Justino Oliveira Costa
Examinador 2

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha mãe Ana Cleide, meu pai Antônio Gilson e aos meus irmãos por todo apoio que tive durante a graduação, vocês foram essenciais para a minha formação, sempre me incentivando e tolerando os meus estresses. A Deus por toda força que me proporcionou durante toda a minha vida, à minha avó Antônia Altamira e minha tia Leudeides que sempre fizeram de tudo para me apoiar, eu amo muito vocês!

Agradeço a oportunidade de ter feito grandes amigos durante a graduação, o processo tornou-se mais fácil porquê tive vocês ao meu lado: Rayra Mirella, Gislanya Eufrásio, Neto Vilarouca, Paloma Calou, Vinicius Freitas, Bianca Maria, Maria Hellena, Luana Tífany, Ana Gabriela e Maria Luiza. Em especial, agradeço a minha grande amiga Vanessa Karine, terminamos o ensino médio juntas e agora a graduação, a sua amizade e apoio foi e é essencial em minha vida.

Agradeço ao meu orientador Wenderson Pinheiro por todo conhecimento, apoio e incentivo durante toda a graduação, um exemplo de profissional que quero seguir.

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

Ana Victória Mota Lima¹; Wenderson Pinheiro de Lima²

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo descrever as opções de tratamento disponíveis e analisar a expectativa de vida de mulheres diagnosticadas com câncer de mama triplo-negativo. Tratou-se de uma revisão sistemática de literatura, na qual foram empregadas 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 da seleção de artigos foram selecionados 14 estudos que se adequavam nos critérios de inclusão. O câncer de mama triplo-negativo apresenta limitadas opções terapêuticas atualmente disponíveis devido a sua classificação imuno-histoquímica, sendo assim submetido constantemente a quimioterapia, radioterapia e procedimento cirúrgico que deixam a paciente bastante debilitada. Entretanto, outras metodologias como a imunoterapia e a utilização de fármacos com diferentes alvos terapêuticos estão em desenvolvimento, resultados preliminares demonstram um aumento na sobrevida das pacientes, o que demonstra a possibilidade de um futuro promissor na terapia do tumor triplo negativo.

Palavras-chave: Neoplasia triplo-negativa. Quimioterápicos. Imunohistoquímica.

TREATMENT OF TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER AND IMPACT ON PATIENT SURVIVAL

Ana Victória Mota Lima¹; Wenderson Pinheiro de Lima².

ABSTRACT

This study aimed to describe the available treatment options and to analyze life expectancy of women diagnosed with triple-negative breast cancer. This was a systematic literature review, in which the search platforms LILACS, BVS, PubMed and Periódicos capes were used to find articles published from 2015 to 2021 in Portuguese, English and Spanish. The keywords "triple negative breast cancer" and "life expectancy" were applied, using the Boolean operator AND. At the end of the article selection, 14 studies were selected that fit the inclusion criteria. Triple-negative breast cancer has limited therapeutic options currently available due to its immunohistochemical classification, thus being constantly subjected to chemotherapy, radiotherapy and surgical procedures that leave the patient quite debilitated. 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, which demonstrates the possibility of a promising future in the therapy of triple negative tumor.

Keywords: Triple-negative neoplasia. Chemotherapeutics. Immunohistochemistry

¹Discente do curso de Biomedicina. Anavitoria15@gmail.com. Centro Universitário Leão Sampaio.

²Docente do curso de Biomedicina. Wenderson@leaosampaio.edu.br. Centro Universitário Leão Sampaio.

1 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 (LOPES et al., 2015).

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 (MASILI-OKU et al., 2016). A agressividade do CMTN é devida, principalmente, sua elevada taxa de multiplicação celular, apresentando também maior probabilidade de se disseminar e causar metástase (INSTITUTO ONCOGUIA, 2020).

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).

A quimioterapia é bastante empregada, 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 da paciente (COELHO et al., 2017).

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 (TAVARES et al., 2021). Com isso, o objetivo deste trabalho é descrever as opções de tratamento disponíveis e a expectativa de vida de mulheres diagnosticadas com CMTN.

2 DESENVOLVIMENTO

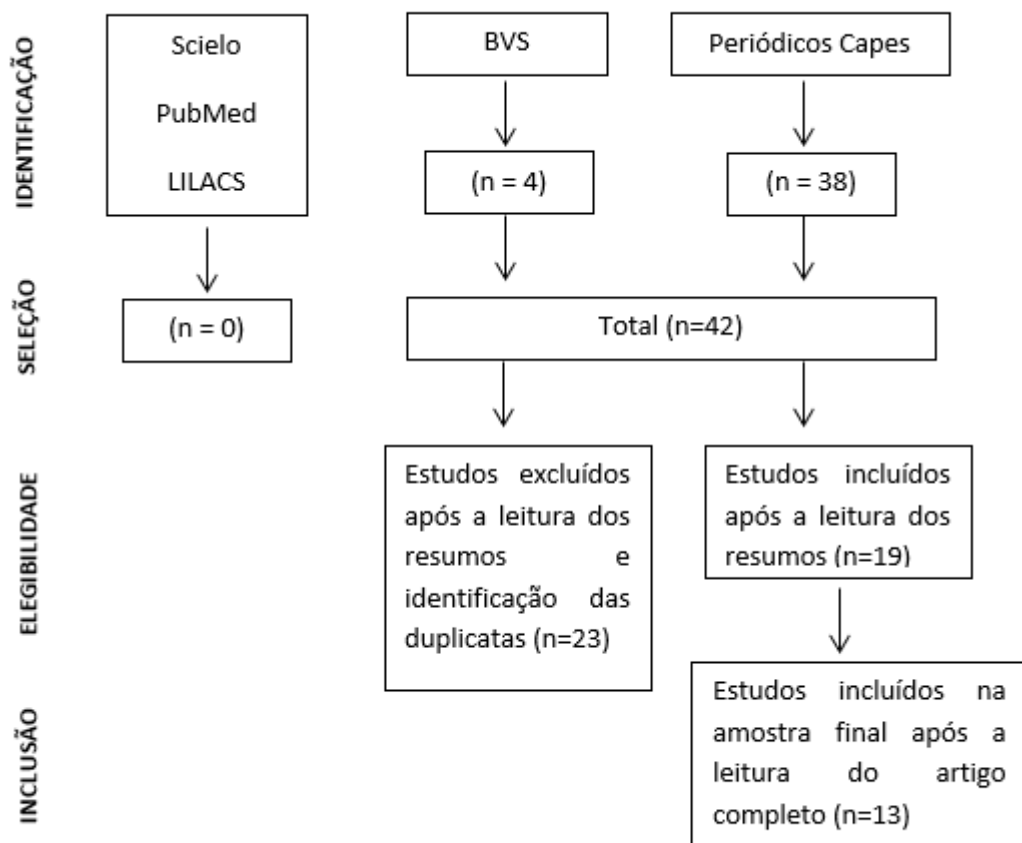
Tratou-se de uma revisão sistemática de literatura em que foram pesquisados estudos publicados de 2015 a 2021 nos idiomas inglês, português e espanhol, nas plataformas de

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.

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



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.

AUTORES/ANO	TÍTULO	OBJETIVO	METODOLOGIA	RESULTADOS E CONCLUSÃO
BLUM et al, 2016	A phase II trial of trabectedin in triple-negative and HER2-overexpressing metastatic breast cancer	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 (<i>breast cancer</i>) 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	KLF4 (and NANOG are prognostic biomarkers for triple-negative breast cancer	Investigar a interação entre o subtipo de câncer de mama e fatores indutores de células-tronco pluripotentes induzidas: KLF4 (<i>Kruppel-like factor 4</i>) e NANOG (<i>Homeobox</i>) 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 imunohistoquímica 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.
RAPITI et al, 2016	Opportunities for improving triple-negative breast cancer outcomes: results of a population-based study	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	Her2-neu score as a prognostic factor for outcome	Analisar se há algum fator prognóstico que permita	Estudo retrospectivo de 1013 pacientes diagnosticadas com CMTN,	O escore 0 do Her2-neu pode ser considerado um fator prognóstico

	in patients with triple-negative breast cancer	predizer a evolução clínica em pacientes com CMTN.	foi avaliada a expressão de HER2-neu (oncogene) através da imunohistoquímica	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	Triple-negative breast cancer in the elderly	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	Identification of Key Genes and Pathways in Triple-Negative Breast Cancer by Integrated Bioinformatics Analysis	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	Clinicopathological factors associated with novel prognostic markers for patients with triple negative breast cancer	Avaliar a relação entre a expressão imunohistoquímica de novos marcadores prognósticos (eritropoietina (EPO)) e receptor de eritropoietina (EPO- R)) e características clínicopatológicas 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.
KALSCHUEUR et al, 2019	Discovery of HSPG2 (Perlecan) as a Therapeutic Target in Triple Negative Breast Cancer	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	Os anticorpos amadurecidos inibiram o crescimento de tumores triplo negativos avançados em camundongos, o que confirma que o

			anticorpos anti-HSPG2 direcionar e inibir especificamente o crescimento do tumor em um modelo de xenoenxerto de camundongo.	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	Cisplatin shows greater efficacy than gemcitabine when combined with nab-paclitaxel in metastatic triple-negative breast cancer	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	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	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	Use of chemotherapy in elderly patients with early-stage triple-negative breast cancer	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.
DING et al, 2020	Integrated Molecular Profiling of Young and Elderly Patients With Triple-Negative Breast Cancer Indicates Different Biological Bases and Clinical Management Strategies	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	Identification of key genes as potential biomarkers for triple-negative breast cancer using integrating genomics analysis	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 sobrevivência 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.

Fonte: Própria autora,

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 (RAPITI et al, 2016).

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 (RAPITI et al, 2016).

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) (SCHIMIDT et al, 2016).

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 (DONG et al, 2018).

Já para Zhong et al (2020) 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 (DING et al, 2020).

Nesse mesmo contexto, os resultados de Shagisultanova; Mayordomo; Elias (2017) 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, Pravettoni (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 (CURIGLIANO; PRAVETTONI, 2020).

Um outro aspecto importante, apontado por Nagata e colaboradores (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 elevado 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 (NAGATA et al, 2016).

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 (KALSCHEUER et al, 2019).

A eritropoetina (EPO) apresenta inúmeras função 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 (KOZAKIEWICZ et al, 2018).

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 (KOZAKIEWICZ et al, 2018).

Já em relação aos aspectos terapêuticos, Blum e colaboradores (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 (LI et al, 2019).

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 (SCHMID et al, 2019).

3 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

BLUEM, J. L. et al. A phase II trial of trabectedin in triple-negative and HER2-overexpressing metastatic breast cancer. **Breast Cancer Res Treat.** V.152; n.2; p.295-302. 2016.

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.

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.

- 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.
- 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.
- 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.
- KALSCHEUER, 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- SCHMIDT, G. et al. Her2-neu score as a prognostic factor for outcome in patients with triple-negative breast cancer. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**. v.142; n. 6; p.1369-1376. 2016.
- 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
- 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.

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.