

## **CÂNCER DE MAMA TRIPLO-NEGATIVO: UM SUBTIPO ALTAMENTE AGRESSIVO**

### **TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER: A HIGHLY AGGRESSIVE SUBTYPE**

<sup>1</sup>PEREIRA, Felipe Canizella; <sup>1</sup>SALMEN, Daniele Canizella; <sup>2</sup>GUARIDO, Cristiane Fátima.

<sup>1</sup>Graduando (a) em Farmácia – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos.

<sup>2</sup>Docente em Farmácia: Professora Mestre – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos.

#### **RESUMO**

O câncer de mama é uma doença que apresenta altas taxas de incidências e mortalidades globais, seus múltiplos subtipos patológicos e aspectos histológicos diversos o caracteriza como uma neoplasia heterogênea a qual é identificada baseando-se nos padrões de expressão de genes ou marcadores tumorais. Uma das técnicas utilizadas para seu diagnóstico é a imuno-histoquímica (IHQ), a qual avalia a expressão dos receptores de estrógeno (RE), progesterona (RP), receptor de crescimento epidérmico humano do tipo 2 (HER2) e KI-67, que são importantes marcadores prognósticos e preditivos para este câncer. Entretanto, existe um subtipo que não expressa esses receptores, chamado de triplo-negativo o qual está associado a um fenótipo mais agressivo e uma forte relação com o desenvolvimento de metástases, além de um elevado risco de recidiva precoce apresentando menor taxa de sobrevida e pior prognóstico.

**Palavras-chave:** Câncer de Mama; Triplo-Negativo; Imunohistoquímica.

#### **ABSTRACT**

Breast cancer is a disease that has high rates of global incidence and mortality, its multiple pathological subtypes and diverse histological aspects characterize it as a heterogeneous neoplasm which is identified based on the expression patterns of genes or tumor markers. One of the techniques used for its diagnosis is immunohistochemistry (IHC), which rates the expression of estrogen receptors (ER), progesterone receptors (RP), human epidermal growth receptor type 2 (HER2) and KI-67, that are important prognostic and predictive markers for this cancer. However, there is a subtype that does not express these receptors, called triple-negative, which is associated with a more aggressive phenotype and a strong link with the development of metastasis, in addition to a high risk of early recurrence with a lower survival rate and worse prognosis.

**Keywords:** Breast Cancer; Triple-Negative; Immunohistochemistry.

#### **INTRODUÇÃO**

O câncer de mama é uma patologia de grande importância e prevalência no universo oncológico sendo o mais incidente nas mulheres, e tendo uma alta e crescente taxa de mortalidade. Seus variados subtipos patológicos e aspectos histológicos diversos o caracteriza como uma neoplasia heterogênea, levando a uma variação nas linhas de tratamento (MARTINS, *et al.*, 2017). Diversos fatores estão relacionados ao desenvolvimento da doença, como a idade que a partir dos 50 anos há uma propensão maior da ocorrência do câncer, fatores endócrinos, comportamentais e ambientais; e fatores genéticos/hereditários (BRASIL, a., 2020).

Esta neoplasia pode ser dividida em subtipos distintos baseados nos padrões de expressão de genes ou marcadores tumorais, sendo detectada por técnicas de mamografias e ultrassonografia, além de sua confirmação mediante a biopsia tecidual (MARTINS, *et al.*, 2017). Uma outra técnica realizada é a de imunohistoquímica a qual avalia a expressão dos receptores hormonais de estrógeno (RE) e progesterona (RP); e o receptor de crescimento epidérmico humano do tipo 2 (HER2) importantes fatores preditivos para o câncer de mama, além de seu uso na definição do tratamento e prognóstico da doença (CINTRA, *et al.*, 2012).

Diante disso, a ausência da expressão desses receptores leva a caracterização de um subtipo de tumor classificado como triplo-negativo, o qual ocorre em torno de 15 a 20% em pacientes com câncer de mama associado a um prognóstico desfavorável. Além disso, este fenótipo não se beneficia de tratamentos moleculares como a terapia endócrina por ainda não terem os alvos adequados (LIEDTKE, *et al.*, 2009; YAO *et al.*, 2017). Está presente em mulheres com idade inferior a 50 anos apresentando um perfil tumoral mais agressivo levando assim a uma diminuição da sobrevida em comparação aos outros subtipos (MARTINS, *et al.*, 2017). Portanto, o presente trabalho tem como objetivo, realizar um levantamento bibliográfico dos últimos 10 anos a respeito do câncer de mama triplo-negativo (CMTN) mostrando as principais características que o levam a ser um fenótipo tão agressivo e o seu impacto na sobrevida das portadoras deste subtipo de câncer.

## METODOLOGIA

Trata-se de revisão bibliográfica descritiva, com horizonte de tempo que compreende desde 2009 a 2019. A busca foi realizada nas bases de dados eletrônicas Pubmed e Google Acadêmico considerando os idiomas português e inglês, além de dados catalogados do Instituto Nacional de Câncer, para tanto foram utilizados os seguintes descritores: “*Breast cancer*”, “*Triple negative*”, “*Immunohistochemical*”.

Foram considerados apenas textos completos, disponíveis na íntegra, indexados nas bases de dados acima descritas.

## DESENVOLVIMENTO

### **Câncer de mama**

O câncer de mama é uma neoplasia de grande importância para o sistema de saúde pública, considerando suas altas taxas de incidências e mortalidades globais, tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento. Em 2018, de acordo com a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC), as estatísticas mostravam, entre as mulheres no mundo inteiro, a maior taxa de incidência e o maior número de mortes estimadas, correspondendo cerca de 2,1 milhões de casos e a quase 630 mil mortes respectivamente, excetuando-se o câncer de pele não melanoma (BRAY, 2018; MATOS, *et al.*, 2020; DE SOUZA, *et al.*, 2019). Neste mesmo contexto epidemiológico, o Brasil não difere do cenário mundial, sua incidência aumentou consideravelmente nas últimas décadas, constituindo o câncer, em mulheres, mais prevalente e com a maior taxa de mortalidade por câncer conforme sua localização primária (BRASIL, b., 2020; TIEZZI, *et al.*, 2019).

Sabe-se que o câncer de mama é um evento complexo, e a mesma doença pode se comportar biologicamente de maneiras distintas apresentando diferentes prognósticos e respondendo a diferentes linhas terapêuticas. Trata-se de uma doença multifatorial, com alta heterogeneidade clínica, histológica e molecular mostrando-se um grande desafio a ser enfrentado (CIRQUEIRA *et al.*, 2011; PARK, *et al.*, 2012; DE SOUZA *et al.*, 2019).

### **Biomarcadores tumorais e subtipos do câncer de mama**

As células tumorais são capazes de expressar diversos tipos de biomarcadores. Desta forma, é possível associa-los aos fatores prognósticos e preditivos no câncer de mama a fim de definir uma linha de tratamento. O IHC permite avaliar a expressão de proteínas ao verificar os receptores de estrógeno e progesterona, além do HER2 e o KI-67 (antígeno nuclear presente na proliferação celular) (CINTRA *et al.*, 2012; MARTINS *et al.*, 2017). Desta forma, identifica-se os principais subtipos de câncer de mama, entre eles o fenótipo triplo-negativo, que não expressa RE, RP e HER2 e apresenta um pior prognósticos em relação aos outros subtipos de câncer de mama (CINTRA *et al.*, 2012).

## **Câncer de mama Triplo-Negativo**

O câncer de mama triplo negativo, por meio da IHQ, define-se como um fenótipo que não expressa os RE, RP e HER2. Trata-se de um subtipo altamente agressivo que não responde aos alvos terapêuticos disponíveis para os subtipos que expressam os receptores acima, sendo responsáveis por acometer 15-20% dos carcinomas mamários. Há uma forte relação com o desenvolvimento de metástases e elevado risco de recidiva precoce, o qual apresenta um pior prognóstico e as menores taxas de sobrevida. Sua maior incidência está relacionada com mulheres na pré-menopausa, descendentes afro-americanas e presença de mutações do gene BRCA (CASTRO, LIN, POLYAK, 2019; MARTINS *et al.*, 2017; YAO *et al.*, 2017).

Acredita-se que o pior prognóstico envolvendo o CMTN é resultado das características agressivas inerentes a este fenótipo de câncer de mama e a falta de alvos moleculares direcionados para o tratamento dele (BIANCHINI, *et al.*, 2016). Essa agressividade pode ser melhor entendida quando o risco máximo de recorrência da doença se encontra entre os primeiros e os terceiros anos e a maioria das mortes acontecem nos primeiros cinco anos em seguimento com a terapia. Diante dos fatos, ainda mais preocupante, são os triplo-negativo que expressam o tipo basal, determinado pelo perfil molecular, estes têm uma sobrevida consideravelmente menor após o primeiro episódio metastático quando comparadas aos não basais e/ou triplo-negativo (BADVE *et al.*, 2011).

Uma das hipóteses levantadas pelos pesquisadores é o fato de que uma parte significativa dos carcinomas de mama triplo-negativo são fenótipos basais e em sua maioria aqueles que expressam o fenótipo basal são triplo-negativo. Entretanto, nem todos os fenótipos basais são determinados pela falta de expressão de RE, RP e HER2, assim como, nem todos os triplo-negativo expressam as citoqueratinas basais ou receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). Portanto, não se considera o triplo-negativo um marcador para o fenótipo basal, uma vez que outros tipos histológicos podem ser triplo-negativo, tão pouco podemos considera-los sinônimos entre si devido à similaridade entre eles (BADVE *et al.*, 2011; THIKE *et al.*, 2010). Segundo Bianchini, *et al.*, (2016) um subgrupo de CMTN demonstrou um alto grau de infiltração linfocitária tumoral sendo correlacionado a uma melhor resposta frente a quimioterapia e a menores chances de recidiva da doença, favorecendo a justificativa do uso de imunoterapia.

No geral, os achados patológicos do triplo-negativo confirmam a maioria sendo do tipo invasivo ductal, de alto grau histológico, com presença de necrose tumoral, maior atividade mitótica e tamanho do tumor relativamente maior (THIKE *et al.*, 2010; PARK *et al.*, 2012; CARVALHO *et al.*, 2010; MARTINS *et al.*, 2017; METZGER-FILHO, *et al.*, 2012). Sabe-se que o CMTN tem um alto potencial para recorrências precoces e metástases a distâncias nos primeiros cinco anos (METZGER-FILHO, *et al.*, 2012). Em estudo conduzido por Martins, *et al.*, (2017) os principais sítios de metástases ocorreram no sistema nervoso central (SNC) e pulmões. Por outro lado, Park, *et al.*, (2012) relatou a maioria das metástases ocorrem primeiramente em vísceras, sendo o pulmão o principal sítio de metástase a distância. Da mesma forma, Badve, *et al.*, (2011) descreve o padrão de propagação metastática de fenótipos semelhante ao tipo basal sendo pouco a sua recorrência para os nódulos axilares e tecido ósseo, enquanto observa-se uma preferência para o desenvolvimento metastáticos em tecido cerebrais e pulmões.

Enquanto isso, Carvalho *et al.*, (2010) observou dois grupos de mulheres, jovens e idosas, e os tumores acometido em mulheres mais jovens eram mais suscetíveis a expressão de EGFR, por outro lado, características como grau histológico e nuclear, invasão angiolímfática e necrose tumoral não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos estudados. É sugerido que a sinalização do EGFR no triplo-negativo estaria envolvida em um pior prognóstico, assim como, Metzger-filho *et al.*, (2012) descreve a presença de mutações envolvendo o gene BRCA como fator agravante.

Segundo Bianchini *et al.*, (2016) as proteínas BRCA1 e BRCA2 são reparadoras do DNA e mantem a estabilidade genômica, ou seja, são proteínas que desempenham a função de supressão tumoral, regulando outros genes participantes no reparo do DNA, no ciclo celular e na apoptose. Mutações codificadas nesses genes elevam o risco de desenvolvimento de câncer de mama em até 70% e esta presente em aproximadamente 10% das pacientes com CMTN.

Dessa forma, sugere-se que os eventos adversos provindos do CMTN levem o paciente a óbito nos primeiros 5-8 anos. Contudo, a ausência de agentes terapêuticos direcionados, expressões proteicas ou amplificações de genes bem elucidadas, ainda faz da quimioterapia sistêmica a principal linha de tratamento para o triplo-negativo tanto em estágio inicial, quanto para os casos da doença mais

avançada (BADVE *et al.*, 2011; BIANCHINI *et al.*, 2016).

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de mama triplo-negativo é considerado um fenótipo mais agressivo dessa doença. Seu alto risco de recidiva precoce e sua forte relação com o desenvolvimento de metástases, principalmente, pulmonares e cerebrais, favorecem um pior prognóstico da doença com queda na sobrevida da população estudada. Evidências apontam que o prognóstico da doença pode variar conforme o fator idade e os subtipos biologicamente distintos do CMTN caracterizando-o como uma entidade altamente heterogênea o qual o torna um desafio terapêutico.

Nesse sentido, sugere-se uma maior vigilância em paciente mais jovens, assim como, a importância de diagnósticos precoces e da precisão em determinar a subtipagem molecular baseada em IHQ como estratégia de tratamento. Contudo, vários novos estudos propondo novos alvos biológicos para agentes terapêuticos específicos estão sendo investigados fornecendo um novo horizonte para o tratamento do CMTN e propondo uma melhor sobrevida dessa população. Desta forma, os esforços na compreensão e no tratamento desse grupo de câncer de mama tem sido incansáveis, de modo que terapêuticas mais eficazes sejam propostas e disponibilizadas a todo o sistema de saúde futuramente.

### REFERÊNCIAS

- BADVE, S.; DABBS, D. J.; SCHNITT, S. J.; BAEHNER, F. L.; DECKER, T.; EUSEBI, V.; FOX, S. B.; ICHIHARA, S.; JACQUEMIER, J.; LAKHANI, S. R.; PALACIOS, J.; RAKHA, E. A.; RICHARDSON, A. L.; SCHMITT, F. C.; TAN, P. H.; TSE, G. M.; WEIGELT, B.; ELLIS, I. O.; REIS FILHO, J. S. Basal-like and triple-negative breast cancers: a critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists. **Modern Pathology**. v. 24, 2011. p.157-167.
- BIANCHINI, G.; BALKO, J. M.; MAYER, I. A.; SANDERS, M. E.; GIANNI, L. Triple-negative breast cancer: Challenges and opportunities of a heterogeneous disease. **Nature Reviews Clinical Oncology**. v. 13, n. 11, 2016. P. 674-690.
- BRASIL. a. INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes Silva. **Câncer de mama - versão para Profissionais de Saúde**. Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama/profissional-de-saude>> Acesso em: 15 set. 2020.
- BRASIL. b. INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes Silva. **Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2019.

Disponível em: <

<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>> Acesso em: 22 mar. 2020.

BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R. L.; TORRE, L. A.; JEMAL A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN. Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**. v.68, n.6, 2018. p.394-424.

CARVALHO, F. M.; BACCHI, L. M.; SANTOS, P. P.C.; BACCHI, C. E. Triple-negative breast carcinomas are a heterogeneous entity that differs between young and old patients. **Clinics**. v. 65, n. 10, 2010. p. 1033-1036.

CASTRO, A. C. G.; LIN, N. U.; POLYAK, K. Insights into molecular classifications of triple-negative breast cancer: improving patient selection for treatment. **Cancer Discovery**. v.9, n.2, 2019. p.176-198.

CINTRA, J. R. D.; TEIXEIRA, M. T. B.; DINIZ, R. W.; GONÇALVES JUNIOR, H.; FLORENTINO, T. M.; FREITAS, G. F. D.; OLIVEIRA, L. R. M.; NEVES, M. T. D. R.; PEREIRA, T.; GUERRA, M. R. Perfil imuno-histoquímico e variáveis clinicopatológicas no câncer de mama. **Revista da Associação Médica Brasileira**. v.58, n.2, 2012. p.178-187.

CIRQUEIRA, M. B.; MOREIRA, M. A. R.; SOARES, L. R.; FREITAS JÚNIOR, R. Subtipos moleculares do câncer de mama. **Femina**. v.39, n.10, 2011. p.499-503.

DE SOUZA, J. L. P.; OLIVEIRA, L. G. D. M.; DA SILVA, R. C. G.; PERES, A. L. Perfil histopatológico e molecular do câncer de mama em mulheres assistidas em centro de oncologia do agreste pernambucano. **Vitalle-Revista de Ciências da Saúde**. v.31, n.2, 2019. p.38-46.

LIEDTKE, C.; MAZOUNI, C.; HESS, K.R.; ANDRÉ, F.; TORDAI, A.; MEJIA, J.A.; SYMMANS, W.F.; ANGULO, A.M.G.; HENNESSY, B.; GREEN, M.; CRISTOFANILLI, M.; HORTOBAGYI, G.N.; PUSZTAI, L. Response to Neoadjuvant Therapy and Long-Term Survival in Patients With Triple-Negative Breast Cancer. **Journal of Clinical Oncology**. v.26, n.8, 2009. p.1275-1281.

MARTINS, L. C.; REZENDE, R. M. D.; CORDEIRO, J. A. B. L.; PAULA, H. D. S. C. D.; DE BASTOS, D. R.; SAM, C. A.; COSTA, T. V.; SADDI, V. A.; SILVA, A. M. T. C. Padrão de metástase no câncer de mama triplo negativo. **Rev. Bras. Mastologia**. v.27, n.1, 2017. p.8-14.

METZGER FILHO, O.; TUTT, A.; AZAMBUJA, E.; SAINI, K. S.; VIALE, G.; LOI, S.; BRADBURY, I.; BLISS, J. M.; AZIM JR, H. A.; ELLIS, P.; DI LEO, A.; BASELGA, J.; SOTIRIOU, C.; GEBHART, M. P. Dissecting the Heterogeneity of Triple-Negative Breast Cancer. **Journal of Clinical Oncology**. v. 30, n. 15, 2012. p. 1879-1887.

MATOS, B. E. D. S. E.; PEREIRA, N. A. M.; ROCHA, F. C.; BRASIL, C. A.; CARDOSO, A. C. C.; PALMEIRA, C. S. Caracterização de mulheres hospitalizadas por neoplasia maligna da mama na Bahia, Brasil, 2012-2016. **Revista**

**Enfermagem Contemporânea.** v.9, n.1, 2020. p.1-8.

PARK, S.; KOO, J. S.; KIM, M. S.; PARK, H. S.; LEE, J. S.; LEE, J. S.; S, I. K.; PARK, B. W. Characteristics and outcomes according to molecular subtypes of breast cancer as classified by a panel of four biomarkers using immunohistochemistry. **The Breast.** v.21, n.1, 2012. p.50-57.

TIEZZI, D. G.; ORLANDINI, F. L.; CARRARA, H. H. A.; DOS REIS, F. J. C.; ANDRADE, J. M. Current Breast Cancer Screening Scenario in Brazil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia.** v.41, n.11, 2019. p.633-635.

THIKE, A. A.; CHEOK, P. Y.; JARA-LAZARO, A. R.; TAN, B.; TAN, P.; TAN, P. H. Triple-negative breast cancer: clinicopathological characteristics and relationship with basal-like breast cancer. **Mod Pathol.** v. 23, n. 1, 2010. p.123-133.

YAO, H.; HE, G.; YAN, S.; CHEN, C.; SONG, L.; ROSOL, T. J.; DENG, X. Triple-negative breast cancer: is there a treatment on the horizon? **Oncotarget.** v.8, n.1, 2017. p.1913-1924.