

Câncer de mama triplo negativo: avanços e perspectivas nos aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos

Triple negative breast cancer: advances and perspectives in epidemiological, clinical and therapeutic aspects

Cáncer de mama triple negativo: avances y perspectivas en aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos

Letícia Cruz Gusmão¹, Thaila Silva Rocha¹, Nicolly Barbosa Neves Luz¹, Aline Reis Freitas¹, Gabriel Lédo Pereira de Oliveira¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar os avanços e perspectivas dos aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos do Câncer de Mama Triplo Negativo (CMTN). **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, entre 2017-2021, a partir das bases de dados PubMed, SciELO e LILACS por meio de descritores nos idiomas português, inglês e espanhol, com texto completo disponível. Foram identificados 801 artigos, destes, 366 artigos obedeceram aos critérios de inclusão e exclusão. Após leitura e análise crítica, foram elegidos 35 artigos para o universo amostral desta revisão. **Resultados:** O tratamento padrão atual para o CMTN inicial baseia-se em quimioterapias principalmente a base de antraciclinas e taxanos, inibidores da Poli (adp-ribose) Polimerase (PARP) para mulheres com CMTN Metastático (mCMTN) com mutação do Breast Cancer Gene (BRCA) e uso de imunoterapias. No entanto, novas propostas inovadoras surgiram, como vacinas, biomarcadores inéditos e terapias antiangiogênicas que ainda estão em desenvolvimento. A prevalência desse tipo neoplásico foi maior em mulheres com faixa etária em torno de 50 anos; raça negra; com presença da mutação BRCA1. **Considerações finais:** Constatou-se que apesar de alguns estudos trazerem propostas com ganhos relevantes (>10 meses) em Sobrevida Global (SG), ainda se faz necessário alcançar novos avanços em aspectos clínicos e terapêuticos no CMTN.

Palavras-chave: Câncer de mama triplo negativo, Tratamento, Mutações, Epidemiologia.

ABSTRACT

Objective: To analyze the advances and perspectives of the epidemiological, clinical and therapeutic aspects of Triple Negative Breast Cancer (CMTN). **Methods:** integrative literature review, between 2017-2021, from PubMed, SciELO and LILACS databases using descriptors in Portuguese, English and Spanish. A total of 801 articles were identified, and 366 articles were selected after applying exclusion criteria. After reading and critical analysis that lasted about 6 months, 35 articles were chosen for the sample universe of this review. **Results:** The current standard treatment for early CMTN is based on chemotherapies, poly (adp-ribose) polymerase (PARP) inhibitors. for women with BRCA1 mutation and recently immunotherapies. However, new innovative proposals have emerged, such as vaccines, novel biomarkers and antiangiogenic therapies that are still under development. The prevalence of the neoplastic type was higher in women aged less than 40 years; black race; with the presence of the Breast Cancer Gene (BRCA) BRCA1 mutation. **Final considerations:** It was found that although some studies bring proposals with relevant gains (>10 months) in overall survival (SG), it is still necessary to achieve new advances in clinical and therapeutic aspects in CMTN.

Key words: Triple negative breast cancer, Treatment, Mutations, Epidemiology.

RESUMEN

Objetivo: Analizar los avances y perspectivas de los aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos del Cáncer de Mama Triple Negativo (CMTN). **Métodos:** Esta es una revisión integrativa de la literatura, entre 2017-2021, basada en las bases de datos PubMed, SciELO y LILACS utilizando descriptores en portugués,

¹ Faculdade de Saúde Santo Agostinho (FASA), Vitória da Conquista – BA.

inglês y español, con texto completo disponible. Se identificaron un total de 801 artículos, de los cuales 366 artículos cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Luego de la lectura y análisis crítico, se seleccionaron 35 artículos para el universo muestral de esta revisión. **Resultados:** El tratamiento estándar actual para CMTN inicial se basa en quimioterapias basadas principalmente en antraciclinas y taxanos, inhibidores de poli (adp-ribosa) polimerasa (PARP) para mujeres con CMTN metastásico (mCMTN) con mutación del gen del cáncer de mama (BRCA) y uso de inmunoterapias. Sin embargo, han surgido nuevas propuestas innovadoras, como vacunas, nuevos biomarcadores y terapias antiangiogénicas que aún están en desarrollo. La prevalencia de este tipo neoplásico fue mayor en mujeres en torno a los 50 años; raza negra; con la presencia de la mutación BRCA1. **Consideraciones finales:** Se constató que aunque algunos estudios traen propuestas con ganancias relevantes (>10 meses) en Supervivencia Global (SG), aún es necesario lograr nuevos avances en aspectos clínicos y terapéuticos en la RTMC.

Palabras clave: Cáncer de mama triple negativo, Tratamiento, Mutaciones, Epidemiología.

INTRODUÇÃO

O Câncer de Mama (CM) é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo com altas taxas de incidência e mortalidade, sendo, respectivamente, mais de 10 milhões de novos casos e 6 milhões de mortes por ano. No contexto nacional, segue o mesmo padrão epidemiológico com uma taxa de ocorrência de 60 mil novos casos anuais. Além disso, é constatado que o CM está atrás apenas do câncer de pele não melanoma na cadeia de tumores do país (MARTINS LC, et al., 2017; BRASIL, 2020).

Em geral, aproximadamente 15% a 20% de todos os casos de CM são classificados como Câncer de Mama Triplo Negativo (CMTN), no qual, é definido pela ausência de Receptores de Estrógeno (RE) e Receptores de Progesterona (RP) assim como Receptor 2 do Fator de Crescimento Epidermal Humano (HER2). Esse tipo de câncer apresenta um perfil mais agressivo com rápida progressão, muitas recidivas e acometem em maior quantidade mulheres com idade menor que 40 anos. O prognóstico do CMTN é tipicamente ruim, sendo quatro vezes mais propenso a ter metástases viscerais comparando com outros tipos de CM, em um período de três anos e taxa de mortalidade que varia entre 30% e 40% em cinco anos (BRASIL, 2020).

Os tratamentos utilizados para CMTN inicial são a base de antraciclinas e taxanos, os quais são os principais quimioterápicos utilizados nas abordagens neoadjuvante e adjuvante. No que tange ao estágio metastático, a terapia direcionada principalmente para pacientes com mutações BRCA são os inibidores da poli (ADP-ribose) polimerase (PARP), assim como a imunoterapia. Essas e outras formas terapêuticas estão dispostas nas Diretrizes de Prática Clínica da NCNC em Oncologia e fornecem recomendações transparentes, baseadas em evidências e em consenso de especialistas, para manejo do câncer, prevenção e serviços de apoio (LI J, et al., 2020; HAIDERALI, 2021).

O CMTN vem recebendo grande atenção das pesquisas científicas, dada a sua biologia única, mau prognóstico, padrão inicial de metástases e a relativa falta de alvos terapêuticos. Dessa forma, estudos promissores sobre vacinas contra o tumor, a eficácia de biomarcadores para serem usados como alvos terapêuticos e terapias antiangiogênicas estão sendo avaliadas para prática clínica (MARTINS LC, et al., 2017). Com isso, este estudo buscou analisar os avanços e perspectivas dos aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos do câncer de mama triplo negativo.

MÉTODOS

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa, na qual foi utilizada as seguintes bases de dados: PubMed, SciELO e LILACS. Os descritores aplicados foram: “câncer de mama triplo negativo”, “imunoterapia”, “fatores de risco para câncer de mama triplo negativo”, “oncogenética”, “avanços clínicos do câncer de mama triplo negativo” e “tratamento do câncer de mama triplo negativo”; individual e com operador booleano “AND”.

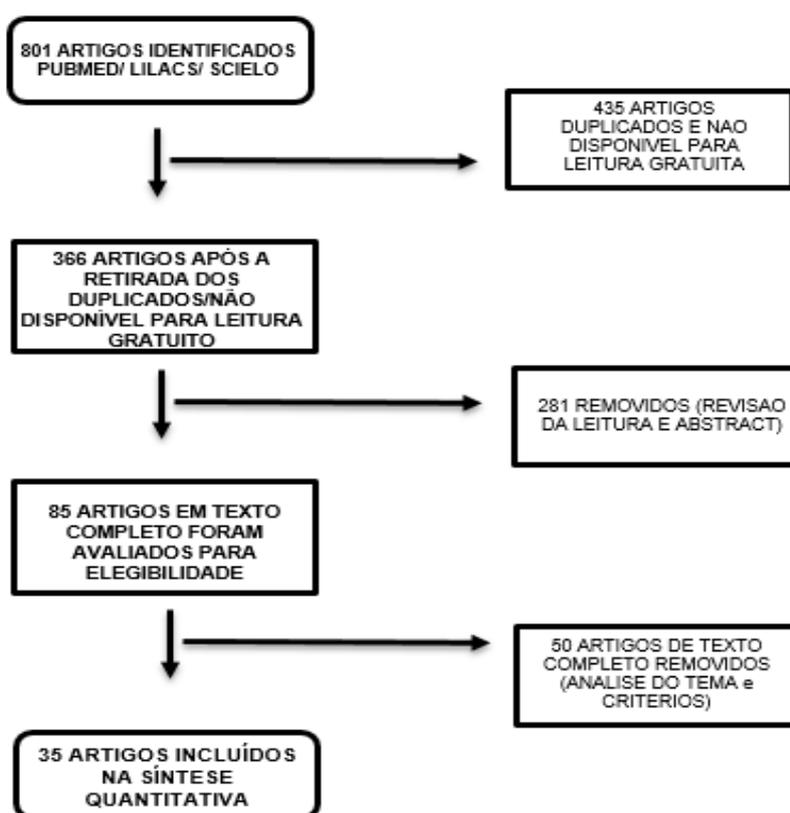
Os critérios de inclusão foram: artigo completo; com versão completa online; idioma português, inglês, espanhol; cujo desenho incluía mulheres com CMTN; título e/ou resumo que apresentaram relação com pelo

menos um dos descritores deste estudo; publicados nos últimos cinco anos (2017-2021); apenas estudos primários (observacional ou de intervenção).

Já os critérios de exclusão foram: artigos oriundos de estudos secundários (revisões); materiais que não respondem à pergunta da pesquisa; artigos duplicados; fora do período estabelecido; publicados em outro idioma; incompletos; não disponíveis para download e que não apresentaram relação com o objetivo desse estudo.

Dessa forma, foram identificados 801 artigos e após análise crítica foram eleitos 35 para constituírem o universo amostral desta revisão (**Figura 1**). Referências potencialmente elegíveis citadas pelos artigos selecionados também foram incluídas na discussão dos achados.

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos artigos para revisão integrativa.



Fonte: Gusmão LC, et al., 2022.

RESULTADOS

Foram incluídos, nesta revisão os tipos de estudos: oito retrospectivos, quatro prospectivos, um pré-clínico/clínico, dois clínicos fase I, nove clínicos de fase II, seis clínicos de fase III, um caso controle, um fase I/II, um multicêntrico aberto de viabilidade e dois de coorte transversal. Todos os pacientes apresentaram diagnóstico de CMTN sendo ele: localmente avançado, metastático ou em estágio inicial.

Todos os estudos destacaram acerca da dificuldade de identificação alvos terapêuticos para tratamento CMTN, sendo que sete deles relataram a eficácia da imunoterapia; cinco trabalhos discutiram sobre indicadores epidemiológicos, clínicos e histopatológicos; sete pesquisas avaliaram terapias para Câncer de Mama Metastático Triplo Negativo (mCMTN); nove estudos analisaram a terapêutica para CMTN inicial; três estudos avaliaram biomarcadores prognósticos e quatro estudos trouxeram novas alternativas de tratamento inovadoras, tais como: terapias antiangiogênicas e vacinas mistas de polipeptídios (**Quadro 1**).

Quadro 1 - Síntese mostrando a amostra, objetivo, tipo de estudo e o desfecho de acordo ao autor.

| Autores | Objetivo/Tratamento proposto | Efeito Adverso | Desfecho |
|----------------------------|---|--|--|
| Adams S, et al. (2019) | Avaliar o pembrolizumabe como segunda linha de tratamento ou posterior para pacientes com CMTN. | Fadiga (20,6%); Náuseas (11,2%) e Diarreia (1,8%). | A monoterapia com pembrolizumabe mostrou atividade antitumoral durável em um subconjunto com CMTN previamente tratados e teve um perfil de segurança gerenciável, com a maioria dos EAs de baixo grau. |
| Balkenhol M, et al. (2021) | Explorar diferentes métodos para avaliar objetivamente Linfócitos Infiltrantes Tumorais em seções imuno-histoquimicamente coradas de CMTN e relacioná-lo com o resultado do paciente. | Não se aplica. | A abundância de TILs foi correlacionada negativamente com Sobrevida Livre de Recidiva (RFS) e Sobrevida Global (SG), com pequenas diferenças entre marcadores usados ou definição de região de medição. |
| Bardia A, et al. (2021) | 10 mg/kg, intravenoso, nos D1 e D8, a cada 21 anos ou TPC até progressão da doença. | Não se aplica. | SG beneficia pacientes com CMTN Metastático (mCMTN) previamente tratados expressando o antígeno 2 da superfície celular do trofoblasto (Trop-2) alto/médio em comparação com quimioterapia padrão de tratamento e independentemente do status de BRCA1/2 da linha germinativa. Sobrevida global mediana (14,2, 14,9 e 9,3 meses versus 6,9, 6,9 e 7,6 meses). |
| Brufsky A, et al. (2021) | Avaliar a eficácia/segurança de cobimetinibe mais quimioterapia, com ou sem atezolizumabe, CMTN ou mCMTN localmente avançados. | Diarreia (76,6%); Náuseas (37,2) e Erupção cutânea (42,6%). | A adição de cobimetinib ao paclitaxel não levou a um aumento estatisticamente significativo em Sobrevida Livre de Progressão (SLP) ou Taxa de Resposta Objetiva (TRO). Cobimetinibe, atezolizumabe e um taxano levaram a uma resposta clínica modesta. |
| Cazzamiga M, et al. (2021) | Fornecer informações sobre a Quimioterapia Metronômica (mCMT) em um cenário da vida real. | Hematológica (18,6%); Náuseas e vômitos (11,3%); Diarreia (11,3%); Fadiga (10,3%); Neutropenia (8,2%) e Toxicidade hepática (3,1%). | Esta análise representa a maior série de pacientes CMTN tratados com mCMT em um cenário da vida real e fornece informações sobre vantagens de usar essa estratégia mesmo com prognóstico ruim. Tem se tornado cada vez mais difícil realizar estudos neste cenário de pacientes e isso deve ser de grande importância, especialmente para pacientes CMTN em partes desfavorecidas do mundo, onde novos medicamentos não está disponível. |
| Chen Y, et al. (2020) | Comparar a eficácia do Paclitaxel/docetaxel + platina (PBC) e não-PBC em pacientes CMTN avançados em ambientes multicêntricos. | Neutropenia (38,6%). | O PBC foi superior ao não-PBC na TRO (53,0% versus 32,1%) e SLP 8,4 vs 6,0 meses, SG foi semelhante (19,2 versus 16,8 meses). |
| Costa REAR, et al. (2021) | Analisar os fatores prognósticos relacionados à redução da SG, DFS e risco de mortalidade e recorrência em CMTN. | Neutropenia (8%); Neuropatia periférica (6% em Atezolizumabe (A) e 3% no placebo); Diminuição da contagem de neutrófilos (5% A e 45% placebo); Fadiga (4% A e 3% placebo). | Estágio clínico avançado, linfonodo sentinela positivo, envolvimento de linfonodo axilar, tratamento cirúrgico com mastectomia e maior carga residual de câncer foram relacionados a uma redução significativa na SG e DFS e aumento do risco de mortalidade e recorrência em CMTN. A Sobrevida Global de 10 anos foi de cerca de 61%. |
| Emens L, A. et al. (2021) | Analisar final de SG do Impassion130. | Não se aplica. | O benefício de SG com A + Nab-paclitaxel (nP) versus Paclitaxel (P) + nP na população com intenção de tratar (ITT) não foi estatisticamente significativo, não realizando mais testes. O benefício de SG clinicamente significativo foi observado com A + nP em pacientes com ligante 1 do receptor de morte programada (PD-L1) positivos em células imunes. |

| Autores | Objetivo/Tratamento proposto | Efeito Adverso | Desfecho |
|----------------------------|---|--|---|
| Fenn K, et al. (2020) | Avaliar a combinação de Erlotinib e metformina em um estudo de fase 1 de pacientes com mCMTN. | Reações locais (64,3%); Linfocitopenia (28,6%). | O erlotinib e a metformina foram bem tolerados com mCMTN pré-tratados, mas não demonstraram eficácia. A sobrevida livre de progressão mediana foi de 60 dias (intervalo, 36-61 dias). |
| Ferreira E, et al. (2019) | Realizar um sequenciamento do exoma inteiro de amostras de trigêmeos para 10 casos de CMTN de início precoce para avaliação do repertório de mutações somáticas. | Não se aplica. | O menor número de mutações driver detectadas no CMTN hereditário relacionado ao BRCA1 pode refletir um processo de várias etapas mais curto para tumorigênese do que o que ocorre no CMTN esporádico. |
| Ghebeh H, et al. (2021) | Testar a segurança da combinação Durvalumab e Paclitaxel, enquanto os objetivos secundários foram avaliar a TRO e avaliar SLP e a SG. Além disso, correlacionamos a expressão de PD-L1 de linha de base, bem como a infiltração de TILs com a resposta. | Cefaleia e neuropatia periférica (29%); Fadiga e erupção cutânea (21%) e Cefaleia e anemia (14%). | Este é o primeiro estudo a relatar a combinação Durvalumab e Paclitaxel em CMTN metastático. SG foi de 20,7 meses. |
| Haiderali A, et al. (2021) | Examinar os padrões de tratamento do mundo real e os resultados de eficácia em mulheres diagnosticadas com CMTN em estágio inicial II, IIIA ou IIIB. | Não se aplica. | A radioterapia mostrou-se utilizada no cenário adjuvante. Essa avaliação dos padrões confirmou que a Antraciclina com Taxanos foi o tratamento mais utilizado, de acordo com <i>National Comprehensive Cancer Network®</i> (NCCN). A sobrevida livre pareceu ser mais curto no grupo neoadjuvante e adjuvante (mediana 46,2 meses). |
| Huang C, et al. (2020) | Analisar o Dagloxade Simolenina (AS/OBI-821) e seu impacto na SLP. | Neutropenia (39%); Leucopenia (15%); Trombocitopenia (12%); Linfopenia (7%) e Fadiga (7%). | AS/OBI-821 não melhorou SLP em pacientes com câncer de mama metastático previamente tratados. No entanto, a resposta imune humoral ao Globo H se correlacionou com a melhora da SLP em receptores de AS/OBI-821. |
| Inoue K, et al. (2019) | Examina a viabilidade, eficácia e segurança da Terapia Complementar com Anticancerígeno oral de Fluoropirimidina (TAT) em pacientes japonesas com CMTN. | Diminuição de leucócitos (50,8%); Diminuição da bilirrubina total (44,4%); Pigmentação (42,9%); Diminuição de neutrófilos (38,1%); Aumento da Aspartato Aminotransferase (AST) (36,5%); Aumento da Fosfatase Alcalina (FA) (36,5%); Constipação (30,2%). | O desfecho primário foi a viabilidade da TAT. Os secundários incluíram sobrevida livre de recaída SG e segurança. A taxa cumulativa de 365 dias de administração de Anticancerígeno oral de Fluoropirimidina (TS-1) em pacientes com CMTN foi comparável à de pacientes com câncer gástrico, apesar da quimioterapia anterior com antraciclina e/ou taxanos. Sobrevida Global: 5 anos nos grupos de quimioterapia neoadjuvante e adjuvante. |
| Kim K, et al. (2018) | Comparar os resultados do tratamento da cirurgia conservadora da mama mais radioterapia versus mastectomia para pacientes com CMTN. | Não se aplica. | A terapia de conservação da mama alcançou taxas de sobrevida livre de recorrência locorregional DFS e SG em comparação com a mastectomia isolada em pacientes com um subtipo de CMTN (pT1-2N1). O papel da Radioterapia (RT) pós-mastectomia deve ser avaliado para essas pacientes. |
| Krasniqi E, et al. (2021) | Avaliar a eficácia do uso do mesilato de eribulina no tratamento de CMTN. | Fadiga (77,3%); Neuropatia periférica (50%); Neutropenia (4,5%). | Evidências amplas e consistentes suportam o uso do mesilato de eribulina na prática clínica no tratamento de terceira linha ou posterior de CMTN. A sobrevida global mediana do início da eribulina foi de 11,9 meses. |

| Autores | Objetivo/Tratamento proposto | Efeito Adverso | Desfecho |
|--------------------------------------|---|--|---|
| Li J, et al. (2020) | Investigar a eficácia e segurança da adição de capecitabina no regime de tratamento adjuvante CMTN foi avaliada. | Neutropenia (45,8% grupo capectabina e 41% grupo controle); Neutropenia febril (16,8% grupo capectabina e 16% grupo controle). | A capecitabina usada concomitantemente com docetaxel e epirrubicina é um regime adjuvante alternativo para CMTN, com melhora clinicamente significativa na DFS e toxicidade modesta. A sobrevida global em cinco anos do grupo que recebeu capecitabina foi 93,3%, enquanto o controle foi de 90,7%. |
| Li Q, et al. (2020) | Avaliar a eficácia da terapia combinada antiangiogênica e anti-ligante 1 da proteína de morte programada (anti-PD-1) em pacientes com CMTN. | Elevação de Alanina Aminotransferase (ALT) (58,3%); Elevação de AST (66,7%); Leucopenia (33,3%); Rash cutâneo (8,3%). | Estudo demonstrou a sinergia dose-dependente da terapia antiangiogênica e um anticorpo anti-PD-1 em modelos pré-clínicos de câncer de mama e em pacientes com CMTN avançado. Esses resultados traz a importância das considerações de dose para a terapia antiangiogênica. |
| Loibl S, et al. (2019) | Investigar se a adição de durvalumab aumenta a taxa de Resposta Patológica Completa (RPC) e se a expressão de TILs ou receptor de morte programada 1 (PD-L1) prediz a resposta ao durvalumab. | Fadiga (20,6%); Náuseas (11,2%); Diarreia (1,8%) e Aumento da ALT (1,2%). | O uso do durvalumabe com quimioterapia (QT) no início do CMTN aumentou significativa. O efeito durvalumab foi observado apenas em uma coorte de janela tratada apenas com durvalumab antes de iniciar a QT em comparação com placebo. A terapia de indução com durvalumabe parece benéfica e deve ser mais investigada no CMTN primário. |
| Loibl S, et al. (2018) | Avaliar a adição do inibidor de PARP veliparib mais carboplatina ou carboplatina isolada à quimioterapia neoadjuvante padrão em câncer de mama triplo negativo. | Fadiga (2%). | As taxas de DFS foram melhoradas com a adição de carboplatina, tanto em receptor hormonal (HR) não deficiente, quanto em tumores HR deficientes. Análises de sobrevivência a longo prazo suportam o uso neoadjuvante de carboplatina em CMTN. |
| Mandujano - Guizado G, et al. (2019) | Determinar as características clínicas e histopatológicas associadas com CMTN. | Não se aplica. | As características mais consistentemente associadas ao CMTN foram alto grau histológico e maior. |
| Martínez BEH e Fernández HG (2020) | Caracterizar as pacientes diagnosticadas com CMTN atendidas no Serviço de Oncologia no período 2015-2016. | Não se aplica. | A idade de 60 anos ou mais prevaleceu e o carcinoma ductal infiltrante, tamanho, grau histológico e nuclear são fatores prognósticos para o diagnóstico e tratamento do CMTN. |
| Omilian A, et al. (2020) | Compreender a contribuição da biologia do genoma do tumor para as disparidades raciais CMTN. | Não se aplica. | Das mutações genéticas e genes e variações do número de cópias (CNVs) em tumores CMTN de mulheres negras e brancas, apenas as mutações em um gene de mutação genética do câncer de mama (PIK3CA) e em co-repressor nuclear do receptor 1 (NCOR1) apresentaram frequências por raça. Esses resultados indicam que as diferenças gerais entre mulheres negras e brancas com câncer de mama são provavelmente devido às distribuições diferenciais de subtipos de câncer de mama por raça. |
| Pellegrino B, et al. (2021) | Avaliar a eficácia do inibidor de gene quinase nuclear (WEE1) adavosertib com cisplatina no mCMTN. | Neutropenia (45,8% grupo capecitabina e 41% grupo controle); Neutropenia febril (16,8% grupo capecitabina e 16% grupo controle). | Um total de 34 pacientes iniciou o protocolo de terapia; 2 pacientes (6%) tiveram mutações BRCA2 e 14 (41%) tiveram uma quimioterapia prévia. Tumores de pacientes com benefício clínico demonstraram expressão gênica imunológica enriquecida e infiltração de células T. Sobrevida Global: A sobrevida livre de progressão mediana foi de 4,9 meses. |

| Autores | Objetivo/Tratamento proposto | Efeito Adverso | Desfecho |
|--------------------------------|--|--|---|
| Sanges F, et al. (2020) | Avaliar a heterogeneidade clínico-patológica e a significância prognóstica das variantes histológicas de CMTN, comparando "tipos especiais" com carcinomas de mama invasivos de alto grau sem tipo não especial (IBC-NST). | Não se aplica. | As características clínico-patológicas e o prognóstico do CMTN diferem de acordo com os tipos histológicos. O carcinoma adenoide cístico, o carcinoma apócrino e o IBC-NST com padrão medular têm em comum um prognóstico favorável, enquanto o carcinoma lobular invasivo e o carcinoma metaplásico são os subtipos mais agressivos. Sobrevida Global: 92,1; 100,0 e 94,5% para pacientes com carcinoma apócrino, adenoide cístico e medular, respectivamente. Pacientes com carcinoma lobular e metaplásico apresentaram a pior SG, com 79,7 e 84,3%. |
| Schmid P, et al. (2018) | Avaliar a eficácia, segurança do atezolizumabe + nab-paclitaxel vs placebo em combinação com nab-paclitaxel em participantes com CMTN que não receberam terapia (Impassion130). | Alopecia (56,4%); Fadiga (46,7%); Náuseas (46%); Diarreia (32,5%); Neutropenia (20,8%); Hipotireoidismo (17,3%); Hipertireoidismo (4,4%). | Atezolizumabe mais nab-paclitaxel prolongou a sobrevida livre de progressão entre pacientes CMTN na população com ITT no subgrupo positivo para PD-L1. Este medicamento foi aprovado pela Anvisa, sendo incluído na terapia padrão para CMTN metastático positivo para PD-L1. Sobrevida Global: Grupo intenção de tratar: 25,0 meses e 15,5 meses com placebo. |
| Sharma, P, et al. (2021) | Avaliar a eficácia da carboplatina neoadjuvante contendo antraciclina e sem antraciclina. | Neutropenia; Anemia grau 3 e Trombocitopenia. | A densidade mediana de TILs foi numericamente maior naqueles com RPC em comparação com aqueles com doença residual. Para pacientes com CMTN em estágio inicial, o regime de carboplatina mais docetaxel alcança RPC encorajador e taxas de sobrevivência que parecem semelhantes às de taxano-carboplatina mais Adriamicina e Ciclofosfamida (AC), mas com menor toxicidade para o paciente e financeira. |
| Srimuninnimit V, et al. (2018) | Caracterizar o padrão clínico e avaliar as práticas da vida real no manejo de pacientes com CMTN na Tailândia. | Não se aplica. | O manejo clínico do CMTN segue as diretrizes gerais para o tratamento da patologia. No entanto, os resultados são subótimos, especialmente na doença progressiva. Sobrevida Global: Não foram alcançadas em estágio I e II, em estágio III 40,0 meses. |
| Symonds L, et al. (2019) | Analisar a combinação de Nab-paclitaxel e bevacizumab, seguidos de terapia direcionada de manutenção com bevacizumab e erlotinib, analisando a sobrevida do grupo. | As toxicidades mais comuns foram neutropenia (15), fadiga (11), neuropatia (7) e leucopenia (5). A toxicidade mais comum durante a fase de manutenção foi erupção cutânea (3). | Nab-paclitaxel e bevacizumab, seguidos de terapia direcionada de manutenção com bevacizumab e erlotinib, resultaram em SLP semelhante à de outros estudos. A maioria dos pacientes apresentou uma resposta parcial (74%). Sobrevida Global: 18,1 meses estável. |
| Tan A, et al. (2021) | Avaliar a eficácia da Rh-endostatina associada a quimioterapia em pacientes com CMTN avançados. | Neutropenia (14,3%); anemia (14,3%); Neutropenia febril (4,8%); Hipertensão (14,3%); Proteinúria (19%). | A Rh-endostatina pode aumentar os efeitos antitumorais da quimioterapia à base de platina para pacientes CMTN avançados com toxicidades bem toleradas, oferecendo uma nova base e uma nova ideia para o tratamento do CMTN. Sobrevida Global: mediana foi de 13,3 meses. |

| Autores | Objetivo/Tratamento proposto | Efeito Adverso | Desfecho |
|--------------------------|--|--|---|
| Toh U, et al. (2020) | Desenvolver um novo tipo de vacina contra o câncer. | Reações locais (64,3%) e Linfocitopenia (28,6%). | O protocolo de tratamento consistiu em uma vacinação semanal por seis semanas e não houve eventos adversos graves relacionados à vacinação durante todo o estudo. O aumento de IgG específica de peptídeo contra os peptídeos pareados com antígeno leucocitário humano vacinado, mas não contra os peptídeos não pareados, foi positivamente correlacionado com a sobrevida global mediana, foi de 11,5 ou 24,4 meses. |
| Traina TA, et al. (2018) | Avaliar a eficácia e segurança da enzalutamida em pacientes com CMTN avançado ou metastático. | Fadiga (3,4%). | A enzalutamida foi bem tolerada com CMTN positivo para receptor de andrógeno (RA) avançado. Este estudo apoia o desenvolvimento adicional de enzalutamida em CMTN avançado. Sobrevida Global: Grupo intenção de tratar: 12,7 e 17,6 meses. |
| Wang X, et al. (2021) | Avaliar a associação entre a expressão tumoral de Trop-2 e o status da mutação BRCA1/2 da linhagem germinativa com resultados clínicos. | Desconforto estomacal (2,7%); Diarreia (1,3%); Danos aos hepatócitos (4,1%) e Síndrome mão-pé (45,2%). | Em estágio inicial do CMTN, a terapia de manutenção com doses baixas de capecitabina melhorou significativamente a sobrevida livre de doença em cinco anos. A terapia de manutenção com doses baixas de capecitabina por um ano, em comparação com a observação, resultou em uma sobrevida livre de doença significativamente melhor em cinco anos (foi de 85,5% versus 81,3%). |
| Yu K, et al. (2020) | Comparar seis ciclos de paclitaxel mais carboplatina com um regime de dose padrão de três ciclos de ciclofosfamida, epirrubicina e fluorouracil seguido de três ciclos de docetaxel. | Não se aplica. | A taxa de sobrevida livre em cinco anos foi estatisticamente significativamente maior no grupo Paclitaxel e Carboplatina (PCb) em comparação com o grupo Ciclofosfamida, Epirrubicina, Fluoracila e Docetaxel (CEF-T). A sobrevida global mediana (14,2, 14,9 e 9,3 versus 6,9, 6,9 e 7,6 meses). |
| Yuan Y, et al. (2020) | Avaliar a eficácia da combinação não antraciclina de carboplatina e nab-paclitaxel no CMTN em estágio inicial. | Neutropenia (39%); Leucopenia (15%); Trombocitopenia (12%); Linfopenia (7%) e Fadiga (7%). | As respostas foram as seguintes: 48% dos pacientes tinham taxa de carga residual de câncer (RCB), 15% tinham RCB I, 28% tinham RCB II, 7% tinha RCB III, e 2% progrediu e não teve cirurgia. |

Legenda: CMTN: Câncer de Mama Triplo Negativo; EAs: Efeitos Adversos; TILs: Linfócitos Infiltrantes Tumorais; RFS: Sobrevida Livre de Recidiva; SG: Sobrevida Global; IV: Intravenoso; mCMTN: Câncer de Mama Triplo Negativo Metastático; Trop-2: Antígeno 2 da Superfície Celular do Trofoblasto; BRCA1/2: Breast Cancer Gene 1/2; SLP: Sobrevida Livre de Progressão; TRO: Taxa de Resposta Objetiva; mCHT: Quimioterapia Metronômica; PBC: Paclitaxel/Docetaxel + Platina; Não-PBC: Não Paclitaxel/Docetaxel + Platina; DFS: Sobrevida Livre da Doença; A: Atezolizumabe; nP: Nab-Paclitaxel; P: Paclitaxel; ITT: Intenção de Tratar; PD-L1: Ligante 1 do Receptor de Morte Programada; NCCN: National Comprehensive Cancer Network®; AS/OBI-821: Dagloxade Simolenina; TAT: Terapia Complementar com Anticancerígeno Oral de Fluoropirimidina; TS-1: Anticancerígeno Oral de Fluoropirimidina; AST: Aspartato Aminotransferase; FA: Fosfatase Alcalina; pT1-2N1: Subtipo de CMTN; RT: Radioterapia; PD-1: Receptor de Morte Programada 1; Anti-PD-1: Anti-Ligante 1 da Proteína de Morte Programada; ALT: Alanina Aminotransferase; RPC: Resposta Patológica Completa; QT: Quimioterapia.; HR: Receptor Hormonal; CNVs: Variações do Número de Cópias; PIK3CA: Gene de Mutação Genética do Câncer de Mama; NCOR1: Co-repressor Nuclear do Receptor 1; WEE1: Gene Quinase Nuclear; IBC-NST: Carcinomas de Mama Invasivos de Alto Grau sem Tipo não Especial; AC: Adriamicina e Ciclofosfamida; RA: Receptor de Andrógeno; PCb: Paclitaxel e Carboplatina; CEF-T: Ciclofosfamida, Epirrubicina, Fluoracila e Docetaxel; RCB: Carga Residual de Câncer.

Fonte: Gusmão LC, et al., 2022.

DISCUSSÃO

Após análise dos artigos e diante das características peculiares do CMTN em ser altamente agressivo, ter rápida progressão e terem maior prevalência em mulheres mais jovens. Existe a grande necessidade de novas opções terapêuticas, visto a urgência em melhorar a SG, RPC e recidiva (MARTINS LC, et al., 2017).

De modo geral, os tratamentos utilizados para CMTN inicial são a base de antraciclinas (doxorubicina, doxorubicina lipossômica peguilada e epirrubicina), taxanos (paclitaxel, nab-paclitaxel, docetaxel), oxazafosforinas (ciclofosfamida) e agentes da platina (cisplatina, carboplatina), os quais são os principais quimioterápicos utilizados nas abordagens neoadjuvante e adjuvante. Na maioria das vezes, são usadas combinações de dois ou três desses medicamentos. No que se refere ao CMTN irrissecável, localmente avançado ou metastático tem-se o tratamento sistêmico baseado em inibidores da PARP direcionados aos pacientes com CMTN com mutação BRCA. Já os tumores que expressam PD-L1, com base nos resultados primários do IMpassion130, o anticorpo monoclonal atezolizumabe + nab-paclitaxel foi aprovado pelas autoridades de saúde globais para uso nestes pacientes de forma neoadjuvante (LI J, et al., 2020; SCHMID P, et al., 2018).

Com relação ao tratamento do CMTN inicial, Haiderali A, et al., (2021), mostrou que a ciclofosfamida combinada com doxorubicina e paclitaxel consistiu em tratamento neoadjuvante mais comum utilizado indo de encontro com as diretrizes da NCCN. Além disso, a pesquisa de Chen Y, et al. (2020) e Loiblet S, al. (2018) verificaram melhora na RPC em pacientes com CMTN em uso de platina e as suas combinações, mas ainda não há evidências conclusivas ligando essas terapias com aumento da SG, na TRO e SLP.

Em seguimento, o estudo de Yu K, et al. (2020), sugeriu que um regime de paclitaxel mais carboplatina pode ser uma opção de quimioterapia adjuvante alternativa para pacientes com CMTN operável. Esse fato corrobora, com Sharma P, et al. (2021) que forneceu evidências sobre o regime de carboplatina mais docetaxel alcança uma RPC encorajador e menos efeitos adversos em relação taxano-carboplatina. Além disso, Yuan Y, et al. (2020) demonstrou que o conjunto carboplatina e o nab-paclitaxel apresentaram toxicidade gerenciável e tiveram atividade antitumoral benéfica em pacientes com CMTN em estágio inicial, com uma alta taxa de RPC.

Neste mesmo cenário, o estudo de Wang X, et al. (2021), verificou que o uso da capecitabina após quimioterapia adjuvante por pacientes CMTN no estágio inicial, obteve um avanço significativo na SLD em cinco anos. Outra terapêutica em pauta é o uso dos anticorpos monoclonais, constatado por Loibl S, et al. (2019) na qual, o durvalumabe somado à quimioterapia, elevou minimamente a taxa de RPC. Os resultados desse estudo sugerem o durvalumabe associado a antraciclina/taxano aumenta a taxa de RPC.

Li J, et al. (2020) percebeu que o uso da capecitabina isolada e em conjunto com docetaxel e epirrubicina para TNBC inicial, foi bem tolerada com melhora clínica significativa na DFS e toxicidade modesta. Além disso, a mastectomia é ainda realizada em um número significativo de pacientes. Sendo assim, Kim K, et al. (2018), atestou que a terapia de conservação da mama alcançou taxas mais altas de SLP, DFS e SG quando em comparação com a mastectomia isolada em pacientes CMTN subtipo pT1-2N1.

Atualmente, a Medicina Tradicional Chinesa (MTC) está inclusa nas discussões sobre a terapêutica do CMTN. Em concordância com isto, o estudo de Wang Y, et al. (2020), observou que a fórmula de MTC para tratar CMTN é composta primordialmente por agentes fitoterápicos, capazes de reduzir a recorrência e metástase, os efeitos da radio e quimioterápicos e melhora o prognóstico dos pacientes, especialmente aqueles com fatores de riscos relevantes (idade menor ou igual à 40 anos e estadiamento de linfonodo regional N1).

Quanto aos pacientes com a doença em estágio metastático, até recentemente, o tratamento sistêmico consistia em quimioterapia ou, em alguns países, combinado com bevacizumabe e inibidores da PARP. Porém estudos referem que apenas pacientes com CMTN com mutação em BRCA se beneficia dos inibidores da PARP. O tratamento do mCMTN é desafiador e a sobrevida é baixa, apesar do tratamento quimioterápico, tendo uma SG mediana de 9-17 meses (LI J, et al., 2020; HAIDERALI A, et al., 2021).

Schmid P, et al. (2018), através do estudo Impassion130, evidenciou um importante benefício clínico com atezolizumabe adicionado a nab-paclitaxel no subgrupo PD-L1-positivo, mostrando SLP mediana significativamente maior que 2,5 meses (7,5 meses com A + nP versus cinco meses com P + nPI) e uma SG mediana de aproximadamente 10 meses, onde passou de 25 meses com atezolizumabe e 15,5 meses com placebo. Os resultados de Roche (2019) fizeram de 2019 o ano marco no Brasil, pois incorporou o Atezolizumabe no rol de tratamentos de primeira linha do CMTN irrecorrível, localmente avançado ou metastático. Emens LA, et al. (2021), deu seguimento ao Impassion130, trazendo a análise final da SG deste estudo. Os dados encontrados por Schmid P, et al. (2018) concordaram com as análises provisórias anteriores e não foram observados novos sinais de segurança com acompanhamento mais longo; eventos adversos foram consistentes com aqueles conhecidos para cada droga.

Outro anticorpo monoclonal que vem sendo bastante estudado é o Pembrolizumabe, seletivo contra PD-L1 e é expresso em CMTN. Assim, o estudo de Adams S, et al. (2019), examinou a eficácia e segurança da monoterapia com pembrolizumab em pacientes com mCMTN previamente tratados, independentemente da expressão de PD-L1. No entanto, esse tratamento foi descontinuado após progressão da doença, toxicidade intolerável, decisão do médico ou retirada do consentimento do paciente, mas a atividade antitumoral do medicamento foi durável.

Já o estudo de Pellegrino B, et al. (2020) percebeu que a combinação de eribulina e gencitabina para CMTN avançado foi eficaz, especialmente em pacientes com BRCA positivo. Outra estratégia para esse estágio tumoral é a quimioterapia metronômica que, essencialmente em baixas doses, exerce efeito antitumoral direto e inibe a angiogênese promovendo uma resposta imune hábil a destruir o tumor. Com isso, o Cazzaniga ME, et al. (2021) relatou em seu estudo pré clínicos/clínico, que a combinação metronômica de vinorelbina e 5-Fluorouracil possui a capacidade de induzir a morte programada da célula tumoral. No mais, a avaliação com método *in vitro* e *in vivo* sugeriram que o mCMTN pode atuar no controle de células CMTN e em modelos de camundongos.

Estudos como o Brufsky A, et al. (2021) mostram que os inibidores de Metil-Etil-Cetona (MEK) podem aumentar a expressão do (PD-L1) e o acúmulo de células T positivas para o agrupamento de diferenciação, sensibilizando os tumores aos inibidores de PD-L1. Dessa forma, o Cobimetinibe age como um inibidor potente e seletivo de MEK1/2, sendo capaz de modular a resistência ao taxano. Com isso, esse foi o primeiro estudo que analisou a combinação de inibidor de PD-L1 de primeira linha, inibidor de MEK e um taxano (cobimetinibe mais atezolizumabe e paclitaxel/nab-paclitaxel) para CMTN localmente avançado ou metastático. Este estudo observou que o cobimetinib mais paclitaxel teve uma tendência ao aumento numérico na SLP e TRO e a combinação tripla mostrou melhora na TRO mulheres positivas para (PD-L1). Podemos afirmar que a junção de inibidores de MEK, quimioterapia e imunoterapia tem uma atividade potencial neste grupo de mulheres com CMTN ou mCMTN localmente avançados. Estudos futuros são necessários para melhorar a compreensão do valor terapêutico deste e de outros inibidores de MEK em CMTN.

Traina TA, et al. (2018) ciente de que uma linhagem de células de CMTN que expressam RA em modelos *in vivo*, demonstrou em suas pesquisas que a enzalutamida, medicamento anti androgênico, possui atividade clínica e foi bem tolerada em pacientes com CMTN avançado, positivo para RA. Dessa forma, esse estudo apoia o desenvolvimento adicional de enzalutamida para tratar esse tipo de tumor em estágio avançado.

Inoue K, et al. (2019) mostrou que os pacientes CMTN apresentavam risco elevado de apresentar recidiva ou metástases mesmo após serem submetidos à quimioterapia neo ou adjuvante seja com antraciclina e/ou taxanos. Ademais, o TAT mostrou bons resultados, mas semelhantes ao anticancerígeno oral de fluoropirimidina (TS-1) em pacientes com CM com RE, RP e HER2-positivo ou negativo. Contudo, o TAT apresentou eficácia e segurança comparando o TS-1 isolado ou em combinação. Por isso, concluiu-se que o TAT é uma opção pós terapêutica altamente viável para pacientes com CMTN submetidos à terapia primária padrão.

O estudo de Symonds L, et al. (2019) revelou que a terapia com Nab-Paclitaxel e bevacizumabe, seguido do tratamento de manutenção com bevacizumabe e erlotinibe foi segura, no entanto, a eficácia foi limitada.

Foi constatado que não existe marcador confiável para avaliar o prognóstico das pacientes que usam o bevacizumab, porém as células tumorais circulantes e células endoteliais circulantes são alternativas temporárias para essa avaliação.

A análise de Fenn K, et al. (2020), verificou que o erlotinib e a metformina foram bem tolerados em uma população de pacientes com mCMTN pré-tratados, mas mostrou resultados pouco propícios de uso para esse tipo de câncer. Por fim, Srimuninnimit V, et al. (2018) ao avaliar o padrão clínico e as práticas de manejo do CMTN em estágio inicial e metastático percebeu-se que a taxa de sobrevivência dependem de muitas variáveis como o tipo de tratamento a ser empregado. Dessa forma, através dos dados analisados percebeu que não há diferença significativa de sobrevida entre agentes quimioterápicos.

No que tange as inovações terapêuticas para CMTN avançado, Toh U, et al. (2020), verificou que a vacina mista de 19 peptídeos é segura e capaz de gerar um potente reforço imunológico para a maioria dos pacientes testados que completaram o esquema de seis doses. O avanço para a próxima fase foi interrompido devido ao pequeno número de pacientes a baixa amostragem é um obstáculo para avaliar as repercussões da vacina de forma mais fidedigna. Ademais, Huang C, et al. 2020, verificou a ação da vacina Globo HKL-H em pacientes com CM pré-tratados e em estágio inicial tem uma propensão maior em gerar uma resposta imune humoral ao uso da adagoxade simolenina em comparação com o subtipo metastático.

Estudos como o de Krasniqi E, et al. (2021) verificou que a quimioterapia para mCMTN pode ser aplicada de forma isolada, sendo a preferível pelas diretrizes atuais ou combinada indicada para casos de evolução muito rápida, sendo exemplos: antraciclinas; taxanos; antimetabólitos (capecitabina, gencitabina) e inibidores de microtúbulos (vinorelbina); Ciclofosfamida e nab-paclitaxel. Ainda na mesma linha de intervenção emergente, esse estudo analisou a eficácia da eribulina (análogo sintético da halicondrina B que inibe a fase de crescimento dos microtúbulos) percebeu-se seu impacto positivo sendo aprovada para o mCMTN refratários a outros tratamentos, é também preferência de escolha para uso de segunda linha, com EAs releváveis. Sendo assim, justifica a inclusão precoce da eribulina em 2018 pela Agência Nacional De Vigilância Sanitária (ANVISA), no arsenal de estratégias de tratamento visto sua capacidade em elevar os benefícios clínicos inerentes.

Ghebeh H, et al. (2021) percebeu em seu estudo que o paclitaxel é escolhido como um dos melhores agentes para o mCMTN; mas, a sobrevida ainda é pequena. Sendo assim, a combinação de Paclitaxel e Durvalumab é segura com toxicidade gerenciável à dose administrada, mas sem nenhuma mortalidade relacionada à terapia. Contudo, sugere novas pesquisas para avaliar com mais precisão a eficácia dessa combinação.

Tan A, et al. (2021) sabe que o CMTN é caracterizado por vascularização intensa referindo que a terapia antiangiogênica é emergente para o estágio avançado. Assim, em seu estudo revelou que a Rh-endostatina pode aumentar os efeitos antitumorais da quimioterapia à base de platina para pacientes mCMTN com toxicidades controláveis, consistindo em base para um novo o tratamento após mais investigações a serem realizadas no futuro.

Em relação à genética, Ferreira EN, et al. (2019) verificou que aproximadamente 15% dos pacientes com CMTN têm mutações germinativas BRCA1/2, uma prevalência maior em comparação com outros subtipos de câncer de mama. Desse modo, as mutações germinativas/hereditárias nos genes BRCA1 proporcionam risco de 85% de desenvolver câncer de mama e ovários em comparação a quem não tem alterações nesse locus. Os estudos Li J, et al. (2020), demonstrou que 17% da população do estudo carregava uma mutação deletéria BRCA1/2. Já Yuan Y. et al. (2020) e Loibl S, et al. (2018) demonstraram respectivamente que 97% da amostra apresentaram mutação, sendo 14% dos BRCA1 e 5% BRCA2, assim, esses achados reforçam a ideia da relação direta entre BRCA e CMTN.

No que se refere à epidemiologia, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) mostra que em 2020 o CM contempla 29,5% da incidência no país entre as mulheres com quase 60 mil novos casos ao ano. O CMTN representa em torno de 15% deste total, com uma maior prevalência em mulheres de idade inferior a 40 anos, e taxa de morte variando entre 30% e 40% em cinco anos. No entanto, os estudos deste artigo obtiveram

uma média de idade de 55 anos, cabendo enfatizar que este dado está associado a idade em que as mulheres iniciaram o tratamento no estudo e não o momento em que foram diagnosticadas. Em relação aos fatores de risco para o CMTN, consiste em mulheres de raça negra cuja proporção é duas vezes maior e presença das mutações BRCA1/2. Vale ressaltar também que o alcoolismo é um fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento do CM, no entanto, a literatura não refere relação entre dependência de álcool e aumento do risco de CMTN ou alguma associação com doenças crônicas não transmissíveis. Os riscos significativos de mortalidade verificados foram: tabagismo, estágio clínico avançado, tumor de tamanho maior, invasão angiolinfática, linfonodo sentinela positivo, envolvimento de linfonodo axilar, maior carga residual de câncer, tratamento cirúrgico com mastectomia e recorrência (BRASIL, 2020; OMILIAN AR, et al., 2020; COSTA REAR, et al., 2021).

Sanges F, et al. (2020), relatou que o carcinoma adenóide cístico, o carcinoma apócrino e o IBC-NST com padrão medular têm em comum um prognóstico favorável, enquanto o carcinoma lobular invasivo e o carcinoma metaplásico são mais agressivos. Nessa perspectiva Mandujano-Guizado G, et al. (2019), avaliou os possíveis fatores associados ao CMTN sendo as variáveis preditivas mais significativas encontradas: o IMC maior que 25 e tumores maiores que 5 cm, o grau histológico III e maior tamanho do tumor atrelado ao CMTN. O valor de Ki67 (proteína que funciona como medidor de proliferação celular) é considerado marcador prognóstico (níveis elevados do Ki67 em CMTN remete a uma boa resposta à QTNEO). O estudo de Martínez BEH e Fernández HG (2020) notou predominância do carcinoma ductal infiltrante em pacientes com faixa etária maior que 60 anos; pode-se perceber também que o tamanho do tumor, o grau histológico e o grau nuclear são premissas essenciais para direcionar o diagnóstico e tratamento do CMTN com auxílio de uma equipe multidisciplinar composta por clínicos, patologistas, oncologistas, cirurgiões e radiologistas.

Os TILs têm ganhado atenção especial e são reconhecidos como um biomarcador prognóstico nos pacientes com CM. A abundância de TILs foi correlacionada negativamente com RFS e SG variando de acordo com região do tumor, periferia ou centro. Assim, o valor prognóstico sugerido de TILs para CMTN é baixo e concerne com as pesquisas anteriores (BALKENHOL MCA, et al., 2021).

A resposta dos tumores aos biomarcadores depende de variáveis intrínsecas e extrínsecas, como alta vascularização tumoral e baixa resposta imunológica. Por conseguinte, a combinação de anti-PD-1 e terapia anti-VEGFR2 em baixa dose melhorou significativamente as respostas antitumorais em modelos pré-clínicos de carcinoma de mama e exibiu eficácia terapêutica encorajadora em pacientes com CMTN avançado. Essa premissa é de destaque, visto que a dose adequada da terapia antiangiogênica ao combinar com o bloqueio do checkpoint imunológico fornece uma nova justificativa para o avanço dessa estratégia terapêutica combinada na prática (LI Q, et al., 2020).

Além disso, o Trop-2 consiste em um biomarcador potencial para a resposta no CMTN. A expressão aumentada de Trop-2 está associada a mau prognóstico, diminuição da sobrevida, e aumento do crescimento tumoral do CMTN. Com isso, foi demonstrado que o Sacutuzumab govitecan teve eficácia mais alta em subgrupos com expressão de Trop-2 elevada. O benefício desse medicamento foi semelhante em pacientes BRCA1/2 positivos e negativos tornando o primeiro conjugado anticorpo-droga dirigido por Trop-2 a mostrar um benefício significativo de SLP e SG em comparação com a quimioterapia. Porém o pequeno número de pacientes com baixa expressão de Trop-2 impede conclusões definitivas sobre desse conjugado (CARDILLO TM, et al., 2015; BARDIA A, et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi constatado que mulheres da raça negra e mulheres que apresentam a mutação BRCA1/2 estão altamente associadas ao CMTN, dados estes que estão em consonância com a literatura. Além disso, as terapêuticas atuais para o CMTN inicial consistem principalmente em quimioterapias e imunoterapias e inibidores de PARP para o mCMTN. Ademais, estudos com propostas inovadoras englobam vacinas, biomarcadores e terapias antiangiogênicas que estão em desenvolvimento. Este trabalho é de grande relevância, pois visa direcionar novos investimentos e pesquisas que contribuam para alterar a história natural desta doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com CMTN.

REFERÊNCIAS

1. ADAMS S, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: cohort A of the phase II KEYNOTE-086 study. *Annals of Oncology*, 2019; 30: 397-404.
2. BALKENHOL MCA, et al. Optimized tumour infiltrating lymphocyte assessment for triple negative breast cancer prognostics. *The Breast*, 2021;56: 78–87.
3. BARDIA A, et al. Biomarker analyses in the phase III ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Annals of Oncology*, 2021;32: 1148-1156.
4. BRASIL. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. 2022. 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: 19 ago. 2022.
5. BRUFISKY A, et al. A phase II randomized trial of cobimetinib plus chemotherapy, with or without atezolizumab, as first-line treatment for patients with locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (COLET): primary analysis. *Annals of Oncology*, 2021;32: 652-660.
6. CARDILLO TM, et al. Sacituzumab govitecan (IMMU-132), an anti-Trop-2/SN-38 antibody–drug conjugate: characterization and efficacy in pancreatic, gastric, and other cancers. *Bioconjugate chemistry*, 2015;26(5): 919-931.
7. CAZZANIGA ME, et al. Metronomic chemotherapy (mCHT) in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) patients: results of the VICTOR-6 study. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2021;90: 415–424.
8. CHEN Y, et al. Platinum-based chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer: A multicenter real-world study in China. *International Journal of Cancer*, 2020;147: 3490–3499.
9. COSTA REAR, et al. Prognostic factors in triple-negative breast cancer: a retrospective cohort. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2021;67: 950-957.
10. EMENS LA, et al. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: Impassion130 final overall survival analysis. *Annals of Oncology*, 2021;32: 983-993.
11. FENN K, et al. Phase 1 Study of Erlotinib and Metformin in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*, 2020;20: 80–86.
12. FERREIRA EN, et al. Influence of BRCA1 germline mutations in the somatic mutational burden of triple-negative breast cancer. *Translational oncology*, 2019;12: 1453-1460.
13. GHEBEH H, et al. Weekly Paclitaxel given concurrently with Durvalumab has a favorable safety profile in triple-negative metastatic breast cancer. *Scientific Reports*, 2021; 11.
14. HAIDERALI A, et al. Real-world treatment patterns and effectiveness outcomes in patients with early-stage triple-negative breast cancer. *Future Oncology*, 2021;17: 3819-3831.
15. HUANG C, et al. Globo H-KLH vaccine adagloxad simolenin (OBI-822)/OBI-821 in patients with metastatic breast cancer: phase II randomized, placebo-controlled study. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 2020; 8: e000342.
16. INOUE K, et al. TS-1 add-on therapy in Japanese patients with triple-negative breast cancer after neoadjuvant or adjuvant chemotherapy: a feasibility study. *Investigational New Drugs*, 2019; 38: 140–147.
17. KIM K, et al. Breast Conservation Therapy Versus Mastectomy in Patients with T1-2N1 Triple-Negative Breast Cancer: Pooled Analysis of KROG 14-18 and 14-23. *Cancer Research and Treatment*, 2018;50: 1316–1323.
18. KRASNIQI E, et al. Second-line Eribulin in Triple Negative Metastatic Breast Cancer patients. Multicentre Retrospective Study: The TETRIS Trial. *International Journal of Medical Sciences*, 2021;18: 2245–2250.
19. LI J, et al. Adjuvant Capecitabine With Docetaxel and Cyclophosphamide Plus Epirubicin for Triple-Negative Breast Cancer (CBCSG010): An Open-Label, Randomized, Multicenter, Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2020;38: 1774–1784.
20. LI Q, et al. Low-Dose Anti-Angiogenic Therapy Sensitizes Breast Cancer to PD-1 Blockade. *Clinical Cancer Research*, 2020;26: 1712–1724.
21. LOIBL S, et al. A randomised phase II study investigating durvalumab in addition cancer anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study. *Annals of Oncology*, 2019;30: 1279-1288.
22. LOIBL S, et al. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response—final results from GeparSixto. *Annals of Oncology*, 2018;29: 2341–2347.
23. MANDUJANO-GUIZADO G, et al. Características clínicas e histopatológicas associadas a pacientes com câncer de mama triplo negativo em um hospital de referência peruano, 2012-2018. *Revista da Faculdade de Medicina Humana*, 2019; 19: 53-59.
24. MARTÍNEZ BEH, FERNÁNDEZ HG. Caracterización del cáncer de mama triple negativo. *Revista de Enfermedades no Transmisibles Finlay*, 2020;10: 259-268.
25. MARTINS LC, et al. Padrão de metástase no câncer de mama triplo negativo. *Ver Bras Mastologia*, 2017;27: 8-14.
26. OMILIAN AR, et al. Somatic mutations of triple-negative breast cancer: a comparison between Black and White women. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2020; 82: 503–509.

27. PELLEGRINO B, et al. Phase II study of eribulin in combination with gemcitabine for the treatment of patients with locally advanced or metastatic triple negative breast cancer (ERIGE trial). *Clinical and pharmacogenetic results on behalf of the Gruppo Oncologico Italiano di Ricerca Clinica (GOIRC)*. *ESMO Open*, 2021;6: 100019.
28. ROCHE. Câncer de mama tem primeira imunoterapia aprovada no Brasil. 2019. Disponível em <https://www.roche.com.br/pt/imprensa/anvisa-aprova-primeiro-teste-para-identificar-pacientes-com-cancer-de-mama-triplo-negativo-metastatico-elegiveis-a-imunoterapia.html>. Acessado em: 20 jul. 2022.
29. SANGES F, et al. Histologic subtyping affecting outcome of triple negative breast cancer: a large Sardinian population-based analysis. *BMC Cancer*, 2020;20.
30. SCHMID P, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 2018;379: 2108-2121.
31. SHARMA P, et al. Randomized Phase II Trial of Anthracycline-free and Anthracycline-containing Neoadjuvant Carboplatin Chemotherapy Regimens in Stage I–III Triple-negative Breast Cancer (NeoSTOP). *Clinical Cancer Research*, 2021;27: 975–982.
32. SRIMUNINIMIT V, et al. Real-life clinical pattern, management, and survival in Thai patients with early-stage or metastatic triple-negative breast cancer. *PLOS ONE*, 2020;13: e0209040.
33. SYMONDS L, et al. Combined Targeted Therapies for First-line Treatment of Metastatic Triple Negative Breast Cancer—A Phase II Trial of Weekly Nab-Paclitaxel and Bevacizumab Followed by Maintenance Targeted Therapy With Bevacizumab and Erlotinib. *Clinical breast cancer*, 2019; 19: e283-e296.
34. TAN A, et al. Efficacy and safety of continuous infusion of Rh-endostatin combined with platinum-based chemotherapy for advanced triple-negative breast cancer. *Annals of Palliative Medicine*, 2021;10: 12101–12112.
35. TOH U, et al. Early phase II study of mixed 19-peptide vaccine monotherapy for refractory triple-negative breast cancer. *Cancer Science*, 2020;111: 2760–2769.
36. TRAINA TA, et al. Enzalutamide for the treatment of androgen receptor–expressing triple-negative breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 2018;36: 884.
37. WANG X, et al. Effect of Capecitabine Maintenance Therapy Using Lower Dosage and Higher Frequency vs Observation on Disease-Free Survival Among Patients With Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer Who Had Received Standard Treatment The SYSUCC-001 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2021;325(1): 50-58.
38. WANG Y, et al. Clinical observation on the effect of Chinese medicine-“TCM formula” intervention on recurrence and metastasis of triple negative breast cancer. *Complementary therapies in medicine*. 2020;52: 102456.
39. YU K, et al. Effect of adjuvant paclitaxel and carboplatin on survival in women with triple-negative breast cancer: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncology*, 2020;6: 1390-1396.
40. YUAN Y, et al. Phase II Trial of Neoadjuvant Carboplatin and Nab-Paclitaxel in Patients with Triple-Negative Breast Cancer. *The Oncologist*, 2020;26: e382–e393.