



ESTUDO DO PROGNÓSTICO DO CARCINOMA DE MAMA TRIPLO NEGATIVO E ASSOCIAÇÕES COM GENES BRCA1 E BRCA2 – UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Amanda Moreira de Souza Layanne Barros dos Santos Luana Paula Siqueira

Orientadora: Prof. Dra. Hellen Karine Paes Porto

Trindade-GO

2021

**ESTUDO DO PROGNÓSTICO DO CARCINOMA DE MAMA TRIPLO NEGATIVO E
ASSOCIAÇÃO COM MUTAÇÕES NOS GENES BRCA1 E BRCA2 – UMA
REVISÃO INTEGRATIVA**

Amanda Moreira de Souza

Layanne Barros dos Santos

Luana Paula Siqueira

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Faculdade União de Goyazes como
requisito parcial à obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Prof. Dra. Hellen Karine Paes Porto

Trindade - GO

2021

ESTUDO DO PROGNÓSTICO DO CARCINOMA DE MAMA TRIPLO NEGATIVO E ASSOCIAÇÃO COM MUTAÇÕES NOS GENES BRCA1 E BRCA2 – UMA REVISÃO INTEGRATIVA.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade União de Goyazes como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina, aprovada pela seguinte banca examinadora:

Profa. Dra. Hellen Karine Paes Porto
Centro Universitário UniGOYAZES

Prof. Me. Gláucio Freitas de Oliveira e Silva
Centro Universitário UniGOYAZES

Prof. Dr. Cesar Augusto Sam Tiago Vilanova Costa
Hospital do Câncer Araújo Jorge

Trindade - GO
09/12/2021.

ESTUDO DO PROGNÓSTICO DO CARCINOMA DE MAMA TRIPLO NEGATIVO E ASSOCIAÇÃO COM MUTAÇÕES NOS GENES BRCA1 E BRCA2.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O câncer de mama Triplo negativo apresenta o subtipo basal, atinge mulheres jovens com menos de 40 anos e apresenta o pior prognóstico. Possui esse nome porque apresenta negatividade para os três tipos de receptores: estrógeno, progesterona e HER2. Nesse estudo, vamos correlacionar o CMTN à mutações nos genes BRCA1e BRCA2. As mutações nesses genes supressores tumorais são herdados de maneira autossômica. A necessidade de ressaltar o estudo sobre o CMTN é de extrema importância. Visto que é um tipo de câncer que possui um pior prognóstico e não há um tratamento eficaz. **OBJETIVOS:** Realizar um levantamento das principais características do Câncer de Mama Triplo Negativo. **METADOLOGIA:** O estudo trata-se de uma revisão bibliográfica, foram consultados artigos a partir do ano 2005 – nas bases de dados SciELO (Scientific Eletronic Library Online), INCA (Instituto Nacional do Câncer), Google Acadêmico e Periódicos CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), no período de 2005 a 2020, cujo estudo é o diagnóstico e prognóstico do carcinoma Triplo Negativo. Incluiu-se nesta revisão artigos originais, conduzidos em diferentes parte do mundo, que relacionavam o Câncer de mama Triplo Negativo e seus fatores de risco, incluindo associação a mutações nos genes BRCA1 e BRCA2. **RESULTADOS:** O BRCA1 e BRCA2 são genes que produzem proteínas com esse mesmos nomes, essas proteínas são supressores de tumor responsáveis por reparação do dano no DNA, a mutação nesses genes está associada ao desenvolvimento do CMTN principalmente em mulheres com menos de 40 anos. Resultados aponta que o CMTN apresenta um perfil mais agressivo independente dos fatores clínicos que conclui a o prognóstico, o que leva à uma maior taxa de mortalidade. **CONCLUSÃO:**O estudo conclui que pacientes com câncer de mama Triplo Negativo, apresenta um perfil tumoral mais agressivo. Os estudos atuais demonstra a necessidade de criar novas técnicas para melhorar o conhecimento sobre O CMTN e o diagnóstico precoce desse tumor, facilitando assim o melhor prognóstico.

PALAVRAS-CHAVES: Câncer de mama. Triplo negativo. BRCA. Mutação

PROGNOSIS STUDY OF TRIPLE NEGATIVE BREAST CARCINOMA AND ASSOCIATION WITH MUTATIONS IN BRCA1 AND BRCA2 GENES

ABSTRACT

INTRODUCTION: triple negative breast cancer has the basal subtype, affects Young women under 40 years of age, and has the worst prognosis. It has this name because it has negativity for the three types of receptors: estrogen, progesterone and HER2. In this study, we will correlate CMTN to mutations in the BRCA 1 and BRCA 2 genes. Mutations in these tumor suppressor genes are autosomal inherited. The need to emphasize the study on the CMTN is no effective treatment. **OBJECTIVES:** to carry out a survey of the main characteristics of triple negative breast cancer. **METHODOLOGY:** the study is a literature review, articles were consulted from the year 2005 – in the databases SciELO (Scientific Electronic library online), INCA (National Cancer Institute), Academic Google and CAPS Journals (Coordination for Improvement of Higher Education Personnel), in the period from 2005 to 2020, whose study is the diagnosis and prognosis of triple negative carcinoma. This review included original articles, conducted in different parts of the world, relating triple negative breast cancer and its risk factors, including association with mutations in the BRCA 1 and BRCA 2 genes. **RESULTS:** BRCA 1 and BRCA 2 are genes that produce proteins with the same names, these proteins are tumor suppressors responsible for repairing DNA damage, mutations in these genes are associated with the development of CMTN mainly in women under 40 years. Results show that the CMTN has a more aggressive profile regardless of the clinical factors that conclude the prognosis, which leads to a higher mortality rate. **CONCLUSION:** The study concludes that patients with triple negative breast cancer have a more aggressive tumor profile. Current studies demonstrate the need to create new techniques to improve knowledge about CMTN and the early diagnosis of this tumor, thus facilitating a better prognosis.

KEYWORDS: Breast cancer. Triple negative. BRCA mutation.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaríamos de agradecer a Deus por seu infinito amor que nos guiou, deu força e sabedoria por todo esse trajeto. Gostaríamos de agradecer aos nossos pais por todo o apoio e amor durante toda às nossas vidas. E também gostaríamos de agradecer umas às outras por toda amizade, apoio e compreensão durante esses anos. Agradecemos aos nossos professores que nos ensinaram e nos apoiaram durante esse ciclo. Em especial, a nossa orientadora Hellen que foi um anjo em nossas vidas. Muito obrigada por tudo!

EPIFRASE

“Deleite-se no Senhor, e ele atenderá aos desejos do seu coração .” Salmos 37:4

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma patologia frequente, admitindo-se uma incidência de 66 mil casos a cada ano nos próximos três anos de 2020-2022 segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2020). É o segundo câncer com maior incidência, sendo apenas ultrapassado pelo câncer de pele não melanoma (CORRÊA et al., 2010).

Segundo a literatura, o câncer de mama pode ser classificado em tipos diferentes, o mais comum se chama carcinoma ductal (CD) que acomete as células dos ductos da mama. Ele pode ser in situ (que acomete as primeiras camadas de células dos ductos) ou invasor (quando invade outros tecidos em volta). O carcinoma lobular (CL) é um tipo menos comum que o CD e acomete com frequência as duas mamas, este tipo de câncer também pode ser in situ ou invasivo. O carcinoma inflamatório da mama é um tipo raro e agressivo, comprometendo toda a mama, deixando-a endemaciada, quente e vermelha. O perfil genômico do câncer de mama pode ser classificados em subtipos diferentes como: Receptor de fator de crescimento epidérmico 2 positivo, Luminal A, Luminal B, rico em basal, baixo de caludina, normal e basal (ORLANDINI et al., 2018). O câncer de mama que apresenta o subtipo basal é chamado de Triplo Negativo (CMTN), ele atinge mulheres jovens com menos de 40 anos e apresenta o pior prognóstico. É sobre (CMTN) que iremos abordar neste estudo.

Sendo negativo para os três tipos de receptores: estrógeno, progesterona e HER2, o CMTN representa cerca de 15% dos casos de câncer de mama (ESMO; NEJM 2018). Sendo essa neoplasia considerada uma das mais agressiva na maioria dos casos em relação as outras três subcategorias de câncer de mama. Costuma surgir em idade mais precoce, como em mulheres com idade menor a quarenta anos.

É comum o diagnóstico ser feito com a graduação histológica e nuclear. Aproximadamente 80% dos casos de câncer de mama é diagnosticado em mulheres com idade acima dos 50 anos, porém em casos de TN o diagnóstico é feito em mulheres mais jovens (idade inferior a 40 anos). Portanto, é comum que esses tumores apresentem lesões de alto grau, com alta fração de proliferação, maior

invasão vascular, mais linfonodos comprometidos e um maior número de ocorrências (DUTRA; REZENDE; ANDRADE et AL., 2009).

O CMTN além de apresentar as características já citadas, também pode estar associado a obesidade, exposição a radiação ionizante, alimentação hipercalórica, consumo de álcool, tabaco, sedentarismo, idade da primeira menstruação antes dos 12 anos, uso de alguns anticoncepcionais e da terapia de reposição hormonal na menopausa, nuliparidade, menopausa tardia (após 55 anos) e predisposição genética e hereditária como é o caso das mutações nos genes BRCA1 e BRCA2. (NAKAMURA, KIVVI DUARTE DE MELLO, 2019).

BRCA1 e BRCA2 são genes que codificam proteínas com esses mesmos nomes. O BRCA1 se localiza no braço do cromossomo 17, atuando como supressor tumoral, enquanto o BRCA2 encontra-se no cromossomo 13 e também apresenta papel na regularização da transcrição. As mutações nesses genes supressores tumorais são herdadas de maneira autossômica, podendo assim haver um histórico do desenvolvimento desse carcinoma na mesma família. É importante ressaltar que histórico de familiares com CMTN, não é sinônimo de herança dessa mutação, pois existem outros fatores genéticos e ambientais que leva ao desenvolvimento. Estudos atuais já conseguem apontar uma correlação entre presença de mutação nesses genes e o desenvolvimento do tumor.

A associação dos defeitos nesses genes e o CMTN, ainda não é bem explicada. Uma das hipóteses que explica essa alta associação é que cada ciclo menstrual gera um estresse oxidativo nos tecidos da mama e ovário, e a função de reparo da quebra da fita dupla por recombinação homóloga nos tecidos da mama e ovário fica prejudicada, já que o reparo do DNA está ineficiente devido a perda de função das proteínas, estando propensos a carcinogênese. (NAKAMURA, KIVVI DUARTE DE MELLO, 2019).

Estudos feitos segundo o artigo Câncer de mama triplo negativo e sua associação com ancestralidade africana e mostra que a incidência do CMTN é mais comum em mulheres negras, sendo tumores mais agressivos e com maior risco de morte nesta etnia. Essa pesquisa também aponta um aumento de crescimento de tumores TN em mulheres negras nas últimas décadas em relação às mulheres

brancas. A relação entre o CMTN e a cor da pele é um dos pontos importantes que deve ser abordado. De acordo com o estudo exposto por Paula Brito Corrêa et al., realizado na Bahia, a frequência do subtipo molecular TN foi o mais frequente em mulheres afrodescendentes. Pesquisas realizadas nos Estados Unidos pela Dra. Melissa Davis, do Weill Cornell Medicine, aponta que a biologia dos tumores pode ser diferente em mulheres negras. Portanto, sendo mais comum em afrodescendentes a incidência de tumores TN e menor tempo de sobrevida. Essa pesquisa foi realizada em mulheres negras e brancas, mostrando também que em mulheres com

ancestralidade na África

Subsaariana, a variante alélica do gene DARK (associado a diminuição da resposta imune) é mais frequente. Sendo assim, esses tumores apresentam maior agressividade em mulheres afrodescendentes (CORREA; TORALLES; et al., 2010)

Um dos exames para o diagnóstico e prognóstico do câncer de mama TN é exame imuno-histoquímica. Onde os principais marcadores que são analisados são: presença de receptores hormonais (estrógeno e progesterona, presença da oncoproteína c – erb b2 ou her2 (proteína do gene que quando é ativada a célula passa a crescer e quando detectada na superfície do tecido é considerada um mal prognóstico). Esses marcadores são comumente usados para definição do prognóstico e para encontrar a melhor forma de tratamento de acordo com o grau clínico, ou seja, tamanho do tumor, o tipo (ROCHA et al., 2012).

O câncer de mama TN é o tipo de câncer com pior prognóstico e infelizmente não há comprovação clínica e eficaz para o tratamento. Porém existem estudos para descobrir novos marcadores das células do câncer de mama para fornecer medicação para o tipo TN no qual a catepsina D (catd) ela é uma proteína mais expressa nas células com isso o estudo demonstrou que a sobrevida de paciente com alta expressão de CATD é menor quando comparada a pacientes onde as células tumorais possuem baixa expressão de proteção. Este estudo da Universidade Federal de Uberlândia concluiu que inibir a catd é uma estratégia eficaz no tratamento de células TNDC. Hoje as opções de tratamento são a retirada parcial da mama que é chamada de quadrantectomia, e a retirada total da mama

que é a mastectomia e as quimioterapias que vão destruir as células tumorais (ZOIA et al., 2019).

A necessidade de ressaltar o estudo sobre o CMTN é de extrema importância. Visto que é um tipo de câncer que possui um pior prognóstico e não há um tratamento eficaz. O CMTN tem uma taxa de mortalidade alta, devido ao fato dele não apresentar os biomarcadores (Estrogênio, Progesterona, e HER2). Por isso, existe uma carência de linha de tratamento para o TN comparado a outros tipos de cânceres de mama. Mediante a isso, o estudo dessa patologia é importante para buscar novas linhas de terapias e diagnósticos precoces para aumentar assim, as chances de cura e vida da paciente.

OBJETIVO GERAL:

1. Analisar as principais características do CMTN, associadas aos fatores de risco e a resistência dos genes BRCA1 e 2 em mulheres jovens.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

2. Realizar um levantamento das principais características do CMTN;
3. Correlacionar as principais mutações dos genes BRCA1 e 2 com a resistência aos tratamentos de CMTN hereditário. Discutir sobre o prognóstico do CMTN.

2. METODOLOGIA

2.1 Delineamento

O estudo trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo revisão integrativa, foram consultados artigos a partir do ano de 2005 – nas bases de dados (Scielo Scientific Eletronic Library Online), INCA (Instituto Nacional do Câncer), Google acadêmico e periódicos CAPES (Coordenação de aperfeiçoamento de pessoal de nível superior) e PUBMED, no período de 2005 a 2020, cujo estudo é o diagnóstico, prognóstico do carcinoma de mama triplo negativo e seus fatores de risco, incluindo associação e mutações nos genes BRCA1 e BRCA2. Foram realizados buscas utilizando as seguintes palavras-chaves: “neoplasia”, “câncer”, “mama”, “triplo negativo”.

População de estudo

População analisada compreendeu indivíduos do sexo feminino com idade inferior a 40 anos, residentes em diferentes partes do mundo.

Critérios de inclusão

Foram utilizados como critério de inclusão indivíduos do sexo feminino com idade inferior a 40 anos, diagnosticadas com CMTN com associação a mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, em diferentes partes do mundo.

Critérios de exclusão

Foram utilizados como critérios de exclusão indivíduos com idade maior a 40 anos, e indivíduos que foram diagnosticadas com o carcinoma de mama com perfil genômico que não pertence ao subtipo basal/triplo negativo.

Análise de dados

Após as coletas dos dados das fontes acima, relacionamos os fatores de risco ambientais e genéticas para o desenvolvimento do CMTN. Foram analisadas as técnicas para o diagnóstico do carcinoma, importância do prognóstico precoce e linhas de tratamento.

O CMTN foi definido como um carcinoma agressivo, comum em mulheres jovens, com pior prognóstico. Esse carcinoma é negativo para os três tipos de receptores: estrógeno, progesterona e HER2, representa cerca de 15% dos casos de câncer de mama (ESMO; NEJM 2018). Na classificação dos participantes, foram analisados se existe associação à obesidade ou sedentarismo e descendência, considerando que indivíduos afrodescendentes tem uma maior predisposição (CORREA; TORALLES; et al., 2010), estilo de vida, idade, uso de anticoncepcional ou reposição hormonal, consumo de tabaco ou álcool.

RESULTADOS

No quadro 1 são apresentados os artigos para essa revisão, com autores, data e país de publicação, os sujeitos de pesquisa e as principais conclusões do estudo.

Da análise do conteúdo das publicações emergiram duas categorias temáticas:

- 1) a correlação dos genes BRCA1 e 2 com o desenvolvimento do CMTN;
- 2) estudo do prognóstico.

Relação de artigos para o presente estudo

Número	Ano e país	Autor	Sujeito de estudo	Tipo de pesquisa	Principais conclusões
--------	------------	-------	-------------------	------------------	-----------------------

1	2012/Brasil	REYNER, et al Profissionais da saúde original	Artigo original	De acordo com o estudo sobre a classificação molecular dos carcinomas de mama, feita com base nos perfis de expressão genética, identificou-se a subclasse basal- simili que corresponde prioritariamente ao perfil triplo negativo
---	-------------	---	--------------------	---

2	2018/Brasil	ORLANDINI et al. Profissionais is médicos	Artigo original	O CMTN, tende a ter um prognóstico pior do que os tumores luminais A e B e HER2 onde não foi desenvolvida nenhuma terapia específica
3	2009/Brasil	DUTRA MC, et al. Profissionais da saúde de médicos	Artigo original	Tumores mamários em mulheres mais jovens possui características clínicas, moleculares e patológicas mais agressivas se comparado com mulheres acima dos 50 anos
4	2010/Brasil	PB CORRÊA, et al.	Dissertação	O estudo

		Profissionais da saúde e médicos		mostrou que mulheres afrodescendentes além dos fatores socioeconômicos, tem um pior prognóstico devido a aspectos moleculares associados ao fenótipo triplo negativo
5	2017/Brasil	NHILKA, et al. Médicos	Tese	O atraso no diagnóstico do CMTN, levou a um quadro maior de
6	2019/ Brasil	NAKAMURA DM .Profissionais da saúde	Tese	estadiamento clínico avançado Ao comparar com outros subtipos de câncer de mama, ele está associado a um risco de aumento em recaídas mortes e piores taxas de sobrevida
7	2013/Inglaterra	MAVADDAT Médicos e NASIM, et al. Médicos e profissionais da saúde	Artigo original	As mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 conferem um risco de desenvolvimento o maior de câncer de

				mama e ovário
8	2007/Inglaterra	TAI CHUAN YU, et al. Médicos e profissionais da saúde	Artigo original	Homens com mutações germinativas no gene BRCA2 tem um risco maior de desenvolvimento de câncer de mama. O gene BRCA1 está mais associado ao desenvolvimento do câncer de mama masculino
9	2010/EUA	PETRUCELLI NANCIE et al. Médicos e profissionais da saúde	Artigo de revisão	O câncer hereditário de mama e ovário por mutações nos genes BRCA1 e 2 é a forma mais comum de câncer hereditário

10	2017/Brasil	COELHO, et al. Profissionais da saúde is da saúde	Revisão de literatura	O CMTN hereditário pode ocorrer quando dois genes supressores de maior importância, como o BRCA1 e BRCA2 perdem suas funções causando mutações nas linhagens germinativas
11	2011/Brasil	BURITRAG et al. Profissionais da saúde	Artigo de revisão	A descoberta de biomarcadores moleculares como, receptores de estrógeno e progesterona tem contribuído para para um papel importante no prognóstico da doença.

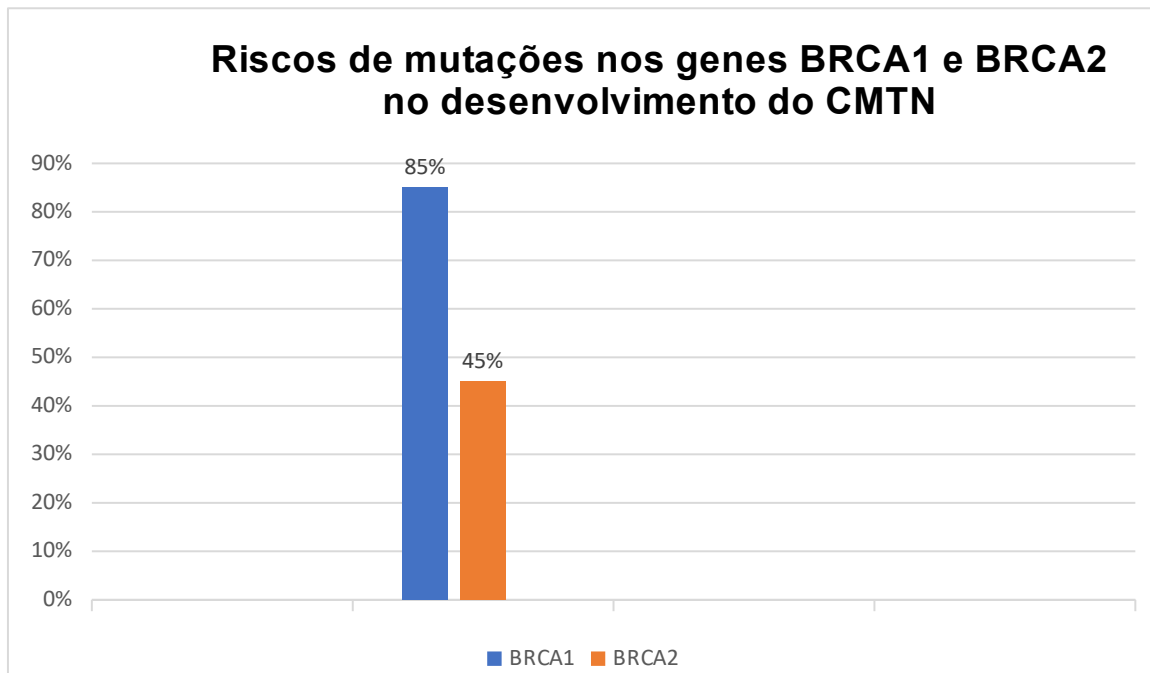
Fonte: os autores (2021)

O BRCA1 e 2 são genes que produzem proteínas com esses mesmos nomes, essas proteínas são supressoras de tumor responsáveis por reparação do dano no DNA, a mutação nesses genes está associada ao desenvolvimento do CMTN principalmente em mulheres com menos de 40 anos. Nem todas as mulheres que desenvolvem câncer de mama vão ter esses genes mutados, mas uma vez que possui, aumenta o risco de desenvolvimento.

O BRCA1 está presente no braço do cromossomo 13, e o BRCA2 está presente no braço do cromossomo 17, ambos atuam como supressores tumorais, sendo o primeiro associado a síndrome de câncer de mama e ovário hereditário

(HBOC, do inglês Hereditary Breast and Ovarian Cancer). e a presença de mutações no segundo gene estão mais associados ao câncer de mama masculino e o câncer de pâncreas.

No gráfico 1 está representado o risco de surgimento de CMTN nos genes BRCA1 e 2.



Fonte: os autores (2021)

Como já mencionado anteriormente, o CMTN é um dos tipos mais agressivos porque possui um crescimento muito rápido, maior probabilidade de recidiva após o tratamento e maior probabilidade de metástase. Alguns estudos apontaram que esse prognóstico ruim pode ser devido ao tumor apresentar negatividade para os receptores hormonais de estrogênio, progesterona e não expressarem o oncogene HER2, mas a associação dessas características com o prognóstico não é esclarecida.

DISCUSSÃO

O câncer de mama apresenta maior incidência e maior taxa de mortalidade na população feminina em países em desenvolvimento e desenvolvidos. (COELHO et al. 2018) O câncer de mama é dividido em subtipos, sendo o CMTN responsável por

15% dos casos de câncer de mama invasivo. É negativo para os três tipos de receptores: estrogênio, progesterona e HER2, sendo uma neoplasia heterogênea, é considerado um dos cânceres de mama mais agressivo e invasivo. (SPOLADOR et al. 2021) O tumor invasivo se trata de um grupo de tumores epiteliais malignos que invade o tecido adjacente que tem derivação das células do ducto. O CMTN se apresenta como um tumor de maior tamanho, de alto grau histológico e possui as piores taxas de sobrevida global comparado a outros subtipos de câncer de mama. O carcinoma TN apresenta os mesmo sinais e sintomas dos outros subtipos de cânceres de mama. (MARTINS et al. 2016) .

O presente estudo tem como objetivo avaliar o estudo do prognóstico do carcinoma de mama triplo negativo associado às mutações nos genes BRCA1 e BRCA2. O gene BRCA1 se encontra no braço longo do cromossomo 17 enquanto o gene BRCA2 se encontra no braço longo do cromossomo 13. Esses genes são responsáveis pela codificação de proteínas nucleares que tem como objetivo conservar a integridade genômica e o reparo do DNA. A função desses genes é impedir a formação de tumores através do reparo de DNA e também, a diferenciação em processos celulares. A mutação nos genes BRCA1 e BRCA2 podem ser herdadas de forma hereditária. De 5 a 10% dos casos de câncer de mama são por fatores hereditários. (COELHO et al. 2018) É importante ressaltar que a mutação no gene BRCA1, está relacionada a tumores com baixa expressão do receptor de estrogênio.

O carcinoma quando associado às mutações nos genes BRCA1 e 2 apresenta um mau prognóstico devido o CMTN, expressar altos níveis de proteína p53 mutante, que é um supressor tumoral, que codifica uma fosfoproteína nuclear que desempenha um papel importante no controle no reparo do DNA . Em comparação a população que não apresenta nenhuma alteração genética nos genes, a mutação no gene BRCA1 apresenta um risco de 85% para desenvolvimento do CMTN, apresentando uma maior predisposição enquanto a mutação no gene BRCA2 apresenta um risco de 45%. (CHEN e PARMIGIANI et al. 2007).

O câncer de mama costuma ter seu quadro agravado pelo fato do diagnóstico ser feito na maioria das vezes em fase tardia. É possível ser feito o diagnóstico do

CMTN, em qualquer centro de especialidade. Graças ao auxílio de testes por biologia molecular, é possível identificar mutações nos genes BRCA1 e BRCA2. Para o diagnóstico do câncer de mama foram desenvolvidos testes baseado nas características do tumor. Os principais testes são: O exame anatomopatológico realizado pelo patologista ao microscópio utiliza marcadores genéticos complementares para definir quais são os subtipos tumorais existentes, o ensaio Oncotype DX, que apresenta função de avaliar a expressão de 21 genes no tecido mamário, utilizando como técnica, a reação na cadeia da polimerase por transcrição reversa em tempo real. Enquanto, o MammaPrint faz análise de expressão de 70 genes, apresentando resultados de alto risco de metástase e baixo risco de metástase. A imuno-histoquímica de progesterona (RP), receptor de estrógeno (ER) e HER2, por sua vez permite a classificação do câncer de mama em subtipos Luminal A, Luminal B, Predomínio HER2 e no subtipo TN. A imunohistoquímica é usada no prognóstico e tratamento do CMTN (COELHO et al. 2018).

O estudo realizado apresenta resultados, que confirmam que o CMTN apresenta um perfil mais agressivo, o pior prognóstico, altas taxas de recorrência e uma maior taxa de mortalidade comparado aos outros subtipos de câncer de mama. (MARTINS et al. 2016) As mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 aumentam o risco do desenvolvimento do carcinoma. O CMTN, não tem uma linha de tratamento específica e efetiva. A cirurgia é uma opção de tratamento se o tumor não se disseminou para outros órgãos. Entretanto, a quimioterapia é a opção mais indicada para o tratamento desse tumor, podendo ser administrada antes ou depois em casos cirúrgicos. Estudos publicados pelo portal do Instituto Oncoguia mostraram que as taxas de PCR, depois da quimioterapia, são bem maiores em pacientes TN do que em não TN. A criação de uma linha específica de tratamento ainda é um grande desafio para a ciência atualmente.

O CMTN é responsável pelo pior prognóstico entre os subtipos de câncer de mama. Um dos fatores clássicos para a formação do prognóstico e o tamanho do tumor, a graduação histológica e o estado dos linfonodos, que é o fator prognóstico mais importante no câncer de mama. (BUITRAGO et al 2011) Os biomarcadores clássicos: Receptores de Estrogênio, Receptor de Progesterona e o receptor do fator

de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2). (TAVARES et al 2021) Os biomarcadores emergentes: Ki67 e MIB-1 (Ki-67 é uma proteína nuclear que não é expressada nas células em repouso mas pode ser detectada na fase G1 e M do ciclo celular. Sua utilização como um marcador de proliferação celular mostrou que o percentual de células positivas para Ki-67 pode ser usado para estratificar pacientes como de bom prognóstico ou grupos de mau prognóstico), Ciclina D1, Ciclina E (Ciclina E age de forma semelhante a Ciclina D1 como regulador positivo da transição do ciclo celular com níveis de pico de expressão da proteína e formação de complexo enzimático com ciclina quinase dependente, na fase G1), gene do BCL-2 (esta associado com o desenvolvimento do câncer de mama) e ER β (o Receptor de estrogênio β (ER β) é frequentemente expresso em células de diferentes órgãos), também apresenta importante papel no prognóstico do CMTN. (BUITRAGO et al 2011).

O prognóstico tem importante função na criação de linha de tratamento do carcinoma, ajudando a evitar assim efeitos colaterais e erros no tratamento. A criação da classificação dos pacientes através do perfil dos tumores com o risco que tem de desenvolver uma metástase e sua resistência terapêutica, apresenta grande chance de um melhor prognóstico. O fato do CMTN ter um crescimento rápido, ter uma maior chance de se disseminar e maior chance de recidiva após o tratamento, faz com que o prognóstico não seja tão bom. (MARTINS et al. 2016) Entretanto, os estudos realizados nos últimos anos apresentaram grande valor na criação de terapias específicas para o CMTN.

CONCLUSÃO

Apesar de todos os avanços nos estudos no desenvolvimento de terapias e de formas de tratamento para o câncer de mama triplo negativo (CMTN).O tumor ainda carece muito de novas estratégias terapêuticas que sejam realmente eficazes para a cura dessa doença.Portanto, é de extrema importância o estudo sobre o câncer de mama para que novas formas de prognóstico e tratamento sejam descobertas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com o levantamento dos estudos, observamos que a priori, para a prevenção do câncer de mama triplo negativo, mulheres devem sempre manter os exames da saúde da mulher sempre em dias, sendo eles a mamografia, ultrassom das mamas, e também os principais exames que detectam se há presença ou não de células cancerígenas que são o imunohistoquímico que verifica a presença ou não dos receptores hormonais (estrógeno, receptor de progesterona e o HER2), e o anatomopatológico onde ele irá analisar o tecido da mama, diagnosticando se a presença ou não de células cancerígenas no tecido.

Sendo assim, é necessário novos estudos, novas estratégias e novos programas de conscientização a saúde da mulher, para que elas possam ter um conhecimento ainda maior sobre a importância da prevenção e do prognóstico precoce, contribuindo assim cada vez mais para a diminuição da incidência dessa doença.

REFERÊNCIAS

1. BUITRAGO. F. et al. Fatores prognósticos em câncer de mama. **Ciências Saúde**, p 1-14 [Brasília] 2011.
2. Coelho. A. S. et al. Predisposição hereditária ao câncer de mama e sua relação com os genes BRCA1 e BRCA2: revisão da literatura. **Rev. Bras. Análises Clínicas**. p 1-8 [São Paulo] 2018.
3. CINTRA.D.R.J et al. Perfilados imunohistoquímico e variáveis clínico patologias no câncer de mama. **Revista associação medicina brasileira**. P 1- 10 Minas gerais 2011.
4. CORRÊA. P. B. et al. Câncer de mama triplo negativo e sua associação com ancestralidade africana. **Rev. Cienc. Médicas e biológicas**, p. 1-5, Bahia, 2010.
5. DUTRA. M. C.; REZENDE. M. A.; ANDRADE. V. P. Imunofenótipo e evolução de câncer de mama: comparação entre mulheres muito jovens e mulheres na pós menopausa. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet**, v 31, n. 2, Rio de Janeiro 2009.

6. DUAN, J. J; BIAN. X. W.; YU. S. C. Triple-negative breast câncer molecular subtyping and treatment progress. **Biomed central BMC**. [China], p. 1-13, 2020.
7. MERSCH. J. et al. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian. **Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com)**. p 1-7 [Texas] 2014.
8. FERNANDES. G. S. et al. Câncer de mama triplo-negativo: aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos. **Rev. Bras. Mastologia**, p 1-8 [Brasil] 2009.
9. MARTINS.C.D.L et al. Padrão de metástase no câncer de mama triplo negativo. **Revista Brasileira de Mastologia**. P.1 -7[Goiás] 2017.
10. MAVADDAT. N. Cancer Risks for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results From Prospective Analysis of EMBRAC. **Oxford University Press**, p.111 (Cambridge) 2013.
11. NAKAMURA. K. D. M. Aspectos moleculares envolvidos no surgimento do tumor triplo-negativo de mama em pacientes portadoras ou não de mutação germinativa em BRCA1. **Biblioteca virtual em saúde**. P. 7-108. São Paulo 2019.
12. ORLANDINI. F. L. et al. Identificação de um subtipo pouco diferenciado de carcinoma ductal invasivo de mama, baseado na expressão da vimentina e Ecaderina. **Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia** v. 40, p. 1-3 [São Paulo] 2018.
13. PEREIRA, et al. Aspectos clínicos e patológicos do câncer de mama em mulheres jovens atendidas na FCecon entre 2003 e 2013. **Revista brasileira de cancerologia**, p. 103-109, [Manaus], 2017.
14. PETRUCELLI. N. et al. Hereditary breast and ovarian cancer due to mutations in BRCA1 and BRCA2. **Genetics in Medicine**, p 1-15 [Detroit] 2010.
15. SARTURI.R.P et al. Perfil imunohistoquímico do câncer de mama de pacientes atendidas no hospital do câncer de Cascavel Paraná. **Revista Brasileira de oncologia clínica**. P 1 – 4 Paraná 2012.
16. SANTOS.S.T.G et Al. Fatores clínicos e anatomopatológicos que influenciam a sobrevida de pacientes com câncer de mama e derrame pleural neoplásico. **Jornal Brasileiro de pneumologia** P 1 -7 Porto Alegre 2012.
17. SPOLADOR. M. E. G. et al. Tratamento do câncer de mama triplo negativo: O que diz a literatura?. Ver. Multiprofissional em Saúde, p 1-7 [Brasil] 2021.

18. STIVAL. A. R. et al. Impacto do fenótipo triplo-negativo no prognóstico de pacientes com câncer de mama de uma unidade de referência no Brasil central. **Rev. Bras. Mastologia**. p. 1-7 [Goiás] 2012.
19. 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. **Rev. Bras. Cancerologia**, p 1-10 [Bahia] 2020.
20. TAI. Y.C. et al. Breast Cancer Risk Among Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. **Oxford University Press**, p 1-4 [California] 2007.
21. YIN. L.; MARTINS.C.D.L et al. Padrão de metástase no câncer de mama triplo negativo. **Revista Brasileira de Mastologia**. P.1 -7[Goiás] 2017.