

Evolução e desenvolvimento do tratamento farmacológico relativo ao câncer de mama triplo negativo: revisão integrativa

Evolution and development of drug therapy for triple negative breast neoplasms: an integrative review

Evolución y desarrollo de la terapia farmacológica para las neoplasias mamarias triple negativas: una revisión integradora

Recebido: 02/02/2023 | Revisado: 16/02/2023 | Aceitado: 17/02/2023 | Publicado: 24/02/2023

Maria Clara de Holanda Vieira Vasconcelos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-8360>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: claraholandamed@gmail.com

Guilherme Couto Pimentel Lopes de Freitas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7074-5313>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: guilhermecoutomedicina@gmail.com

João Victor Araújo Diniz Loureiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7641-837X>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: joaovictoradloureiro@gmail.com

Vinicius Acioli da Cunha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0563-4008>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: vini.cunha1307@gmail.com

Resumo

Este artigo tem como objetivo analisar e criticar as experiências existentes de terapia farmacológica para tratamento do câncer de mama triplo negativo (TNBC), visando compreender a possibilidade de avanços significativos na área. O TNBC, em especial, gera intensa preocupação em profissionais de saúde, pacientes e familiares pela alta frequência do prognóstico desfavorável e sua incidência em pacientes jovens. Assim, optou-se pela realização do modelo de revisão integrativa de literatura, utilizando como arcabouço bibliográfico artigos presentes nas bases de dados eletrônicas: PUBMED (Publisher Medline) e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde). Portanto, foram escolhidas aquelas publicações que relacionassem corretamente as palavras-chave e passassem pelos filtros de seleção, isto é, as que contivessem informações pertinentes e capazes de agregar substancialmente à discussão. Então, foram colhidas referências acerca do desempenho de diversos fármacos no tratamento dos 6 diferentes tipos de TNBC, entre eles a ciclofosfamida, os taxanos, as platinas, entre outros. Ademais, também foram encontrados resultados positivos para combinação de diferentes medicamentos, e a aliança a métodos mais tradicionais como a quimioterapia, estabelecendo a quimioterapia neoadjuvante. Somando-se à melhora das taxas de sobrevivência oriundas de experimentos realizados com remédios inibidores de checkpoint e, até mesmo a aprovação de alguns desses por órgãos federativos de saúde, é possível inferir que os tratamentos farmacológicos existentes denotam um resultado adequado, mas, que representa, contudo, uma parcela minoritária do grande potencial a ser explorado por intermédio do desenvolvimento de novos trâmites terapêuticos com fármacos sabidamente já eficazes, e com novos que ainda não de ser testados.

Palavras-chave: Neoplasias de mama triplo negativas; Tratamento farmacológico; Ensaio clínico.

Abstract

This article aims to analyze and criticize the existing experiences of pharmacological therapy for the treatment of triple-negative breast cancer (TNBC), in order to understand the possibility of significant advances in the area. TNBC, in particular, generates an intense concern among health professionals, patients, and families due to the high frequency of unfavorable prognosis and its incidence in young patients. Thus, it was decided to carry out the integrative literature review model, using as a bibliographic framework the articles in the electronic databases: PUBMED (Publisher Medline) and VHL (Virtual Health Library). Therefore, those publications that correctly related the keywords and passed through the selection filters were chosen, that is, those that contained relevant information and were capable of substantially adding to the discussion. Then, data was collected about the performance of different drugs in the treatment of 6 different types of TNBC, including cyclophosphamide, taxanes, and platinum, among others. In addition, positive results were also found for the combination of different drugs, and the alliance with more traditional methods such as chemotherapy, establishing

neoadjuvant chemotherapy. In addition to the improvement in survival rates resulting from experiments carried out with checkpoint inhibitor drugs and even the approval of some of these by federal health bodies, it is possible to infer that the existing pharmacological treatments denote an adequate result, but which represents, however, a minority portion of the great potential to be explored through the development of new therapeutic procedures with drugs already known to be effective, and with new ones that have yet to be tested.

Keywords: Triple negative breast neoplasms; Drug therapy; Clinical trial.

Resumen

Este artículo tiene como objetivo analizar y criticar las experiencias existentes de terapia farmacológica para el tratamiento del cáncer de mama triple negativo (TNBC), a fin de comprender la posibilidad de avances significativos en el área. El TNBC, en particular, genera una intensa preocupación en los profesionales de la salud, pacientes y familiares debido a la alta frecuencia de pronóstico desfavorable y su incidencia en pacientes jóvenes. Así, se decidió realizar el modelo integrador de revisión de literatura, utilizando como marco bibliográfico artículos presentes en bases de datos electrónicas: PUBMED (Publisher Medline) y BVS (Biblioteca Virtual en Salud). Por lo tanto, se eligieron aquellas publicaciones que relacionan correctamente las palabras clave y pasaban por los filtros de selección, es decir, aquellas que contenían información relevante y capaz de contribuir sustancialmente a la discusión. Luego, se recogieron referencias sobre el desempeño de varios fármacos en el tratamiento de 6 tipos diferentes de TNBC, incluyendo ciclofosfamida, taxanos, platino, entre otros. Además, también se encontraron resultados positivos para la combinación de diferentes fármacos, y la alianza con métodos más tradicionales como la quimioterapia, instaurando la quimioterapia neoadyuvante. Sumado a la mejora en las tasas de supervivencia derivadas de los experimentos realizados con fármacos inhibidores de puntos de control, e incluso la aprobación de algunos de estos por parte de las agencias federales de salud, es posible inferir que los tratamientos farmacológicos existentes denotan un resultado adecuado, pero que representa, sin embargo, una porción minoritaria del gran potencial a explorar a través del desarrollo de nuevos procedimientos terapéuticos con fármacos que se sabe que son efectivos, y con otros nuevos que aún no han sido probados.

Palabras clave: Neoplasias de la mama triple negativas; Quimioterapia; Ensayo clínico.

1. Introdução

O câncer de mama é a neoplasia maligna heterogênea que mais acomete a população feminina, excluindo-se os casos de cânceres de pele não-melanoma, resultando em mais de 24% das neoplasias incidentes sobre as mulheres em âmbito global, consoante estimativas realizadas pelo INCA, 2020 (Yin, et al., 2020; Ferlay et al., 2018).

Hoje, em virtude dos avanços biotecnológicos e moleculares, os cânceres de mama já não são mais definidos somente pela histopatologia, estágio da tumefação e grau, articulando-se também com a imunohistoquímica (IHQ), a fim de analisar biomarcadores a partir do estudo da interação antígeno-anticorpo, viabilizando a classificação de novos subtipos neoplásicos de acordo com os genes receptores e a expressão proteica. Os principais biomarcadores de presença tumoral relacionam-se intimamente à expressão do receptor de progesterona (PR), receptor de estrogênio (ER) e do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), sendo estes de extrema relevância clínica para a compreensão dos critérios de classificação, que permitem o estabelecimento de caminhos alternativos no tratamento para determinados tipos particulares de câncer de mama (Won & Spruck, 2020; Hwang, et al., 2019).

Neste panorama, as neoplasias mamárias são avaliadas pela ausência ou presença dos biomarcadores, permitindo a divisão em categorias de imunofenótipo tumoral descritas pelo consenso de St. Gallen International Breast Cancer Conference, 2013, as quais se subdividem em novos subtipos conforme o receptor: luminal A (ER⁺, PR⁺, HER2⁻), luminal B (ER⁺, PR⁺, HER2⁺), superexpressão de HER2 (ER⁻, PR⁻, HER2⁺) e triplo negativo de expressão basal (ER⁻, PR⁻, HER2⁻).

No que tange ao câncer de mama triplo negativo (TNBC), tem-se que este configura-se entre 15% a 20% das neoplasias mamárias totais, possuindo um prognóstico negativo na maioria dos casos, resultando em 5% das mortes por câncer todos os anos e em uma taxa de sobrevida reduzida. Nesse contexto, em se tratando de opções de terapêutica e prognóstico, pontua-se que, por ter um caráter imunogênico mais acentuado e ausência de expressão proteica típica tripla, o TNBC não se sensibiliza em resposta à terapia hormonal ou de alvo molecular, tornando a quimioterapia o procedimento padrão, ainda que haja limitações quanto a sua atuação (Won & Spruck, 2020; Garrido-Castro et al., 2019).

Assim, diz-se que o câncer de mama triplo negativo é um subtipo excessivamente agressivo, que tem como característica uma grande heterogeneidade intratumoral, apresentando uma frequente resistência à terapias (So, et al., 2022).

Este artigo de revisão tem como objetivo discutir as terapias farmacológicas atuais utilizadas no combate do TNBC, além das novas formas de tratamento, procurando por estratégias de melhor benefício clínico.

2. Metodologia

2.1 Desenho do estudo

O presente artigo trata-se de uma revisão integrativa de literatura, formulada com o intuito de coligir informações e dados acerca do tratamento do câncer de mama triplo negativo. O estudo segue objetivando evidenciar e por sob análise os resultados encontrados por meio de levantamento bibliográfico e coleta de dados. Além disso, foi discutida e designada uma questão norteadora: “Qual é o avanço científico na busca por um tratamento eficaz das neoplasias de mama triplo negativas?”. A seleção de artigos e de revistas foi realizada entre os meses de julho de 2022 e outubro de 2022.

O método de investigação que fundamenta a revisão integrativa busca seguir princípios rígidos e obedecer padrões claros e rigorosos no desenvolvimento de pesquisas, sendo também estabelecidos critérios de inclusão e exclusão para composição do estudo, além da elaboração de uma clara questão de pesquisa. Foram extraídos os dados das literaturas, avaliados metodicamente os estudos primários aqui referenciados e sintetizados os resultados desta revisão, com a devida apresentação do critério (Mendes, et al., 2019).

2.2 Método de busca

A busca de artigos ocorreu em bases eletrônicas de alta confiabilidade, prestigiado crédito no meio acadêmico e variedade de estudos internacionais confiáveis, sendo estas as seguintes: PUBMED (Publisher Medline) e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde).

Foram corretamente utilizados os descritores padronizados pelos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), sendo combinados por meio do norteador booleano “AND” os seguintes:

Quadro 1 - Descritores e definições.

Descritor	Definição	ID
Triple Negative Breast Neoplasms	Neoplasias mamárias que não expressam RECEPTORES DE ESTRÓGENO, RECEPTORES DE PROGESTERONA e não superexpressam o RECEPTOR ERBB-2.	D064726
Drug Therapy	Uso de MEDICAMENTOS para tratar uma DOENÇA ou seus sintomas. Um exemplo é o uso de ANTINEOPLÁSICOS para tratar o CÂNCER.	D004358
Clinical Trial	Trabalho que relata os resultados de um estudo clínico em que aos participantes são atribuídas uma ou mais intervenções, de forma que os pesquisadores possam avaliar as intervenções nos desfechos biomédicos e naqueles relacionados à saúde. As atribuições são determinadas pelo protocolo de estudo. Os participantes podem receber intervenções diagnósticas, terapêuticas ou de outro tipo.	D016430

Fonte: Descritores em Ciências da Saúde, DeCS (<https://bvsalud.org>).

2.3 Critério de inclusão e exclusão

Esta revisão integrativa de literatura considerou como método de inclusão o uso dos seguintes filtros associados: 1- Artigos recentes, publicados entre 2017 e 2022; 2- Artigos disponíveis na íntegra; 3- Idioma português, inglês ou espanhol. Por outro lado,

como critérios de exclusão, esse estudo não considerou artigos duplicados, e literaturas que não citavam o câncer de mama triplo negativo. Não obstante, outro método de seleção foi utilizado, a partir da leitura de título e resumo, sendo selecionados 20 artigos, os quais foram lidos de forma integral pelos pesquisadores.

3. Resultados

Na base PubMed, utilizando os descritores “*Triple Negative Breast Neoplasms*” AND “*Drug Therapy*” foram encontradas 2346 publicações que atendiam aos critérios linguísticos, temporais e de acesso propostos. Já na busca de literatura na base da BVS utilizando os descritores “*Triple Negative Breast Neoplasms*” AND “*Clinical Trial*” foram encontrados 700 artigos respeitando os mesmos parâmetros.

Quadro 2 - totalidade de publicações por bases de dados.

Base de dados	Publicações
PubMed	2346
BVS	700
Totais	3046

Fonte: Autores (2022).

Finalmente, foi promovido um refinamento por meio da leitura e interpretação de títulos e resumos, observando se havia resposta à pergunta de pesquisa e se eram trabalhos duplicados.

Dessa forma, foram selecionados 20 artigos, todos submetidos de forma integral a leitura, e estão dispostos da forma a seguir:

Quadro 3 - publicações selecionadas por base eletrônica, após exclusão.

Base de dados	Publicações
PubMed	17
BVS	3
Totais	20

Fonte: Autores (2022).

Quadro 4 – Identificação dos artigos segundo ano, título da publicação, periódico/ fonte, tipo de publicação, autor e base eletrônica.

Ano	Título da publicação	Periódico/Fonte	Tipo de publicação	Autor	Base eletrônica
2020	Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress	BCR Vol. 22	Artigo	YIN, LI., DUAN, J., BIAN,X., & YU,S	PUBMED
2020	Triple-negative breast cancer therapy: Current and future perspectives	International journal of oncology, Vol. 57	Artigo	WON, K.; & SPRUCK, C.	PUBMED
2019	Recent therapeutic trends and promising targets in triple negative breast cancer	Pharmacology & therapeutics, vol. 199	Artigo	HWANG, S.-Y.; PARK, S.; & KWON, Y.	PUBMED
2018	Global cancer Observatory: cancer today	Lyon, France: international agency for research on cancer	Artigo	FERLAY, J.	PUBMED
2019	Triple-negative breast cancer: recent treatment advances	F1000Research, Vol. 8	Artigo	BERGIN, A. R. T.; & LOI, S.	PUBMED
2018	Metastatic and triple-negative breast cancer: challenges and treatment options	Drug Delivery and Translational Research, Vol. 8	Artigo	AL-MAHMOOD, S.; SAPIEZYNSKI, J., GARBUZENKO, O. B., & MINKO, T.	PUBMED
2019	Insights into Molecular Classifications of Triple-Negative Breast Cancer: Improving Patient Selection for Treatment	Cancer Discovery, Vol. 9	Artigo	GARRIDO-CASTRO, A. C.; LIN, N. U.; & POLYAK, K.	PUBMED
2021	Current Treatment Landscape and Emerging Therapies for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer	Am J Manag Care, Vol. 27	Artigo	ADEL, N	PUBMED
2022	Immunotherapy and breast cancer: an overview	Current Opinion in Oncology, Vol. 34	Artigo	MEZNI, E.; BEHI, K.; & GONÇALVES, A	BVS
2022	Immunotherapy for triple negative breast cancer: How can pathologic responses to experimental drugs in early-stage disease be enhanced?	Expert Opinion on Investigational Drugs, Vol. 31	Artigo	GIUGLIANO, F., VALENZA, C., TARANTINO, P., & CURIGLIANO, G	BVS
2019	Targeted Therapies for Triple-Negative Breast Cancer	Current Treatment Options in Oncology, Vol. 20	Artigo	LYONS, T. G.	PUBMED
2022	Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Breast Cancer Brain Metastases	The Oncologist, Vol. 27	Artigo	SCHLAM, I.; & GATTI-MAYS, M. E.	BVS

2022	PARP inhibitors as single agents and in combination therapy: the most promising treatment strategies in clinical trials for BRCA-mutant ovarian and triple-negative breast cancers	Expert Opinion on Investigational Drugs, Vol. 31	Artigo	LUO, L., & KEYOMARSI, K.	BVS
2021	Checkpoint inhibitor therapy for metastatic triple-negative breast cancer	Cancer and Metastasis Reviews, Vol. 40	Artigo	HEEKE, A. L., & TAN, A. R.	PUBMED
2021	Molecular analyses of triple-negative breast cancer in the young and elderly	Breast cancer research, Vol. 23	Artigo	AINE, M., BOYACY, C., H, J., HAKKINEN, J., MITRA, S., CAMPOS, A. B., NIMEUS, E., EHINGER, A., VALLON-CHRISTERSSON, J., BORG, Å., & STAAF, J.	PUBMED
2022	Triple-negative breast cancer: current treatment strategies and factors of negative prognosis.	Journal of medicine and life, Vol. 15	Artigo	BARANOVA, A., KRASNOSELSKYI, M., STARIKOV, V., KARTASHOV, S., ZHULKEVYCH, I., VLASENKO, V., OLESHKO, K., BILODID, O., SADCHIKOVA, M., & VINNYK, Y.	PUBMED
2022	Molecular Mechanisms, Biomarkers and Emerging Therapies for Chemotherapy Resistant TNBC.	International journal of molecular sciences, Vol. 23	Artigo	FERRARI, P., SCATENA, C., GHILLI, M., BARGAGNA, I., LORENZINI, G., & NICOLINI, A.	PUBMED
2022	Triple negative breast cancer (TNBC): Non-genetic tumor heterogeneity and immune microenvironment: Emerging treatment options.	Pharmacology & therapeutics, Vol. 237	Artigo	SO, J. Y., OHM, J., LIPKOWITZ, S., & YANG, L.	PUBMED
2021	Triple-negative breast cancer: promising prognostic biomarkers currently in development.	Expert Review of Anticancer Therapy, Vol. 21		SUKUMAR, J., GAST, K., QUIROGA, D., LUSTBERG, M., & WILLIAMS, N.	

Fonte: autores (2022).

4. Discussão

Desde 2011, a partir de um estudo de Lehmann et al, subdivide-se o TNBC em 6 subtipos, os quais diferem entre si na expressão de receptores, tipo celular e forma de resposta a cada tratamento, são eles: basal-like1 (BL1), basal-like2 (BL2), mesenchymal (M), mesenchymal stem-like (MSL), immunomodulatory (IM) e luminal androgen receptor (LAR). Tal classificação possibilitou a elaboração de tratamentos específicos para cada subtipo e uma maior compreensão das características moleculares e transcriptômicas podem levar a novas terapias (Sukumar, et al., 2021).

Foi encontrada no subtipo BL1 a expressão atípica de genes que regulam o ciclo celular e genes, também, relacionados ao reparo do ácido desoxirribonucleico, além da elevada deleção de outros com essa mesma função, respondendo positivamente ao tratamento com cisplatina. O subtipo BL2 tem resposta potencial a drogas que incluem inibidores de mTOR (proteína com papel fundamental no crescimento e na proliferação das células) e inibidores de fator de crescimento, apresentando defeitos e anormalidades na ativação das vias de sinalização (Yin et al., 2020).

O subtipo M, câncer de mama metaplásico, é caracterizado pela migração celular por meio de vias de sinalização sempre altas, tendo propriedades resistentes a drogas quimioterápicas e características de tecido epitelial, tornando-se passível de tratamento tanto com inibidores de mTOR quanto com drogas que focalizam a transição epitélio-mesenquimal. O subtipo MSL, diferentemente, tem uma baixa expressão de genes relativos à multiplicação celular e pode ser tratado, por exemplo, por drogas antiangiogênicas, ou seja, que dificultem e atuem inibindo a formação de novos vasos sanguíneos, importante para o crescimento da massa tumoral e metástase, sendo tratado com Dasatinib, que pode ser utilizado no cuidado de pacientes com TNBC subtipo M e MSL (Yin et al., 2020).

Por fim, o subtipo IM apresenta características similares ao carcinoma medular de mama, podendo haver intervenção por inibidores de checkpoint imunológico, e o subtipo LAR, que possui aspectos substancialmente diferentes, apresentando vias de sinalização relativas a hormônios bastante ativas, como síntese de esteróides, além de ter receptores de andrógenos largamente expressos, sendo estes alvos no tratamento desse subtipo, possuindo frequentemente indicação para terapia com anti-receptores de andrógeno (Begin & Loi, 2019; Yin et al., 2020).

A quantidade de cirurgias disponíveis para tratamento é ampla, incluindo a mastectomia radical (RM), que já foi a principal técnica cirúrgica utilizada e, casos de TNBC e outras técnicas. Entretanto, o próprio curso clínico e prognóstico da doença requer algumas táticas oncocirúrgicas mais ativas e um tratamento sistêmico (Baranova et al., 2022).

A quimioterapia neoadjuvante reflete uma alta taxa de remissão patológica no câncer de mama triplo negativo, melhorando substancialmente o prognóstico, inclusive de forma superior a resposta do câncer de mama positivo para receptores hormonais. Nesse contexto, atualmente, o tratamento mais frequente combina drogas com base principalmente em taxano, anticiclina e cisplatina, não necessariamente excluindo outras drogas, e sendo essa seleção cuidadosa, influenciada pela biologia do tumor, extremamente importante para o paciente (Hwang et al., 2019; Aine et al., 2021).

Recomendadas pela National Comprehensive Cancer Network, organização sem fins lucrativos dos EUA formada por uma aliança de centros de câncer norte-americanos, as antraciclinas são os medicamentos antibióticos antitumorais mais comuns no combate do câncer de mama, utilizados inclusive no tratamento do triplo negativo, essas substâncias possuem diversas ações que afetam a replicação do DNA, o funcionamento mitocondrial e induzem a apoptose, porém são associados a maior toxicidade, incluindo cardiotoxicidade irreversível, a depender da dose e associação, além de episódios de náuseas e vômitos (Bergin & Loi, 2019).

Por outro lado, os taxanos são amplamente utilizados em pacientes resistentes a antraciclinas, podendo ser administrados de forma isolada ou associada a antraciclinas, combinação que se mostra mais eficaz e se traduz em melhor qualidade de vida para os pacientes, em comparação àqueles tratados somente com taxanos ou antraciclinas. Estes atuam inibindo a despolarização dos microtúbulos, impossibilitando a divisão celular e forçando a parada na prometáfase, sendo também considerados inibidores da

angiogênese. Ademais, além da função antimetabólica, os taxanos possuem atividade antitumoral mediada por macrófagos ativadas e propriedades relacionadas à indução de apoptose, fortalecendo sua toxicidade antitumoral. Sabe-se, hoje, que dentro dos taxanos, o paclitaxel ligado a albumina (Nab-paclitaxel) possibilita um menor tempo de administração, tendo também uma menor probabilidade de eventos alérgicos frequentes e maior eficiência (Al-Mahmood, et al., 2018).

Em relação aos subtipos de TNBC, classificados por Lehmann et al, evidenciou-se que os subtipos basais (BL1 e BL2) tem uma expressão ativa de genes relacionados tanto com a proliferação celular quanto com os genes de reparo do DNA, indicando uma provável resposta positiva desses tipos à terapia com taxanos, fato comprovado clinicamente, quando verificou-se uma taxa de remissão quatro vezes maior nos pacientes de TNBC de subtipos basais em relação aos pacientes com subtipo LAR e MSL. Bauer et al (2010 como citado em Yin, et al., 2020).

Pacientes portadores de mutações BRCA1/2 podem receber terapias químicas à base de platina, como a cisplatina, que tem eficácia demonstrada em resultados de ensaios clínicos em fase III e mecanismo baseado na exploração de defeitos no ato de reparação do DNA em tumores com tais mutações (Adel, 2021). A carboplatina é um composto de platina geralmente utilizado em câncer de mama resistente a outros tratamentos e sua combinação com docetaxel/paclitaxel vem demonstrando resultados positivos, melhores do que os verificados a partir da administração de taxanos ou da própria carboplatina isoladamente (Al-Mahmood et al., 2018; Ferrari et al., 2022).

Além da quimioterapia, a imunoterapia tem ganhado espaço no tratamento do TNBC, tendo os inibidores do ponto de verificação (check-point inhibitors) demonstrado inúmeros benefícios em relação à sobrevivência de pacientes portadores de câncer de mama triplo negativo, em especial associado a quimioterapia, apresentando dados consistentes para sobrevivência livre de progressão (Mezni, et al., 2022). No mesmo estudo, Mezni et al apontam para um melhor desempenho do pembrolizumab, medicamento que tem como alvo a PD-1, proteína de ponto de verificação, e já mostrou eficácia no tratamento de diversos outros tipos de câncer.

No estudo KEYNOTE-522, analisou-se ação do Pembrolizumab, um ICI, associado a quimioterapia neoadjuvante, e continuado no ambiente adjuvante, sendo verificada uma melhora significativa da sobrevivência livre de eventos (84,5% contra 76,8) e também da pCR, que foi 13,6 pontos percentuais maior (64,8% contra 51,2%), comparando-se com a quimioterapia sem adição de Pembrolizumab, o que pode significar mudanças futuras no tratamento padrão do câncer de mama triplo negativo (Schlam & Gatti-Mays, 2022).

Dessa forma, houve mudança significativa no panorama de tratamento do câncer de mama triplo negativo, o qual teve suas opções de tratamento expandidas com o advento do pembrolizumab combinado com quimioterapia neoadjuvante. Essa droga foi aprovada recentemente nos Estados Unidos pela Food and Drug Administration (FDA) para combinação com quimioterapia neoadjuvante (Giugliano, et al., 2022).

Além desse, o Olaparib, um inibidor das enzimas poli (ADP-ribose) polimerase ou PARP, já mostra taxas de respostas positivas em caso de câncer de mama associado à mutação germinativa BRCA (gBRCAm-BC). O estudo OlympiAD, randomizado e de fase III, fez uma investigação comparativa do tratamento apenas com Olaparib e do tratamento convencional de quimioterapia, nesse caso com capecitabina, eribulina ou vinorelbina. Após uma média de 14 meses de acompanhamento médico, a sobrevida dos pacientes tratados com o inibidor de PARP foi consideravelmente maior que a dos pacientes que receberam quimioterapia, sendo de 7 meses, contra 4 meses. Ademais, a taxa de resposta chegou a 59,9%, notadamente maior que a relacionada ao grupo submetido ao tratamento convencional, a qual foi de 28,8% (Lyons, 2019).

Entretanto, é válido destacar também que é comum o desenvolvimento de resistência na maioria dos pacientes que recebem PARPi, sendo imprescindível a identificação de outros alvos extras para contornar esse problema (Luo & Keyomarsi, 2022).

Finalmente, outro PARPi, o Talazoparib também demonstra benefícios como tratamento alternativo a quimioterapia, tendo resultados significativos em relação ao prolongamento no tempo de deterioração clínica dos pacientes, porém nesse caso, mesmo já sendo um tratamento aprovado pelo FDA, os dados ainda não são bem consolidados e maduros (Lyons, 2019).

Já o IMpassion130 testou a eficácia do Atezolizumab, um inibidor de PD-L1 (um ponto de verificação imunológico), associado a paclitaxel ligado a albumina como terapia de primeira linha para câncer de mama triplo negativo após metástase ou inoperável, positivo para PD-L1. Os resultados mostraram uma melhora acentuada e clinicamente significativa da taxa de sobrevida global (OS) no subgrupo PD-L1 positivo, além de uma taxa de sobrevida livre de progressão (PFS) superior. Assim, os resultados desse ensaio contribuíram significativamente para a aprovação pela FDA desse tratamento, que ocorreu, de forma acelerada, em 2019 (Schlam & Gatti-Mays, 2022).

Por fim, em um cenário tão revolucionário quanto esse, as vacinas para câncer de mama, que comumente expressam antígenos relacionados com o tumor, também estão sendo desenvolvidas. Emens (2014 como citado em Heeke & Tan, 2021). A partir de ensaios iniciais, constatou-se que administração seria segura, e existe a possibilidade de respostas imunes específicas, entretanto a atividade clínica não se mostrou tão significativa ao usar como alvo antígenos tumorais compartilhados, sugerindo melhor resposta ao uso de vacinas incluindo antígenos específicos de mutação, os quais são específicos do tumor, tais vacinas já se encontram em desenvolvimento para o uso isolado ou combinado com inibidores do ponto de verificação imunológico, como o Durvalumab, que atua sobre o PD-L1 e pode potencializar a ativação das células T e reduzir as vias de imunossupressão no tratamento do TNBC (Heeke & Tan, 2021).

5. Considerações Finais

Encerrando, percebe-se assertivamente que os artigos selecionados demonstram um panorama promissor no desenvolvimento de métodos farmacológicos para tratamento do câncer de mama triplo negativo (TNBC).

A princípio pode-se analisar os tratamentos farmacológicos tradicionais, como o uso de Cisplatina para o subtipo BL1, inibidores de mTOR para subtipos BL2 e M e assim por diante, existindo ao menos um tratamento que demonstre resultados de melhora para cada subtipo de TNBC, fato que por si só dá ainda mais sustentação para a intenção de pesquisa sobre tais tratamentos como meio de dar novas possibilidades às pacientes que sofrem com tal condição.

Os artigos sobre a quimioterapia neoadjuvante para TNBC, que geralmente consiste no uso combinado de substâncias como antraciclina, cisplatina e taxanos demonstram resultados positivos em diversos aspectos, se destacando um aumento considerável da taxa de remissão nos pacientes com subtipo BL1 e BL2 comparados àqueles com subtipos MAR e MSL no tratamento com taxano, ressaltando a necessidade da compreensão e consideração dos subtipos no cuidado desses pacientes.

Outra alternativa promissora a ser considerada é a imunoterapia. A utilização de substâncias inibidoras de checkpoint imunológico como Talazoparib, Olaparib e Atezolizumab apresentam melhora em diversos aspectos do combate à neoplasia, como a taxa de sobrevida e a resposta ao tumor.

Assim, o paradigma do tratamento do câncer de mama triplo negativo vem recebendo mais respostas, sendo imprescindível aprimorar o tratamento baseado em biomarcadores, otimizar a quimioterapia e buscar adicionar tratamentos inovadores. Tais ações vêm recebendo cada vez mais importância, e o advento dos ICIs, em especial do Pembrolizumab, é promissor e chegou a ser aprovado pelo FDA para uso aliado à quimioterapia, podendo auxiliar na luta vital de inúmeros pacientes.

Com isto, é certo dizer que o uso de tratamentos farmacológicos para combate TNBC demonstra resultados sólidos de melhora nas condições de saúde e recuperação das pacientes atingidas pela neoplasia, fundamentando um potencial futuro para diversificação das alternativas e mudança significativa nos parâmetros de tratamento do câncer de mama triplo negativo, motivando profissionais da saúde a pesquisarem ainda mais sobre o tópico, tendo em vista as intrigantes possibilidades e inovações a serem descobertas ou, pelo menos, melhor entendidas.

O objetivo deste estudo é atualizar os resultados e conhecimentos sobre os tratamentos farmacológicos do câncer de mama triplo negativo. Todavia, após a análise, é possível concluir também que são necessárias novas pesquisas sobre o tópico, especialmente, dado o caráter promissor desta área de estudo, da qual os possíveis avanços influenciariam positivamente na sobrevivência e na qualidade de vida de milhares de pessoas afetadas pela doença.

Referências

- Adel, N. G. (2021). Current treatment landscape and emerging therapies for metastatic triple-negative breast cancer. *The American journal of managed care*, 27(5), 87–96.
- Aine, M., Boyaci, C., Hartman, J., Häkkinen, J., Mitra, S., Campos, A. B., & Staaf, J. (2021). Molecular analyses of triple-negative breast cancer in the young and elderly. *Breast cancer research : BCR*, 23(1), 20.
- Al-Mahmood, S., Sapiezynski, J., Garbuzenko, O. B., & Minko, T. (2018). Metastatic and triple-negative breast cancer: challenges and treatment options. *Drug Deliv Transl Res*, 8(5), 1483-1507.
- Baranova, A., Krasnoselskyi, M., Starikov, V., Kartashov, S., Zhulkevych, I., Vlasenko, V., & Vinnyk, Y. (2022). Triple-negative breast cancer: current treatment strategies and factors of negative prognosis. *Journal of medicine and life*, 15(2), 153–161.
- Bergin, A. R. T., & Loi, S. (2019). Triple-negative breast cancer: recent treatment advances. *F1000Research*, 8, 1342.
- Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Colombet, M., Mery, L., Piñeros, M., & Bray, F. (2018). Global cancer observatory: cancer today. *Lyon, France: international agency for research on cancer*. <https://gco.iarc.fr/today>.
- Ferrari, P., Scatena, C., Ghilli, M., Bargagna, I., Lorenzini, G., & Nicolini, A. (2022). Molecular Mechanisms, Biomarkers and Emerging Therapies for Chemotherapy Resistant TNBC. *International journal of molecular sciences*, 23(3), 1665.
- Garrido-Castro, A. C., Lin, N. U., & Polyak, K. (2019). Insights into Molecular Classifications of Triple-Negative Breast Cancer: Improving Patient Selection for Treatment. *Cancer Discovery*, 9(2), 176-198.
- Giugliano, F., Valenza, C., Tarantino, P., & Curigliano, G. (2022). Immunotherapy for triple negative breast cancer: How can pathologic responses to experimental drugs in early-stage disease be enhanced? *Expert Opin Investig Drugs*, 31(8), 855-874.
- Heeke, A. L., & Tan, A. R. (2021). Checkpoint inhibitor therapy for metastatic triple-negative breast cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*, 40(2), 537-547.
- Hwang, S., Park, S., & Kwon, Y. (2019). Recent therapeutic trends and promising targets in triple negative breast cancer. *Pharmacol Ther*, 199, 30-57.
- Luo, L., & Keyomarsi, K. (2022). PARP inhibitors as single agents and in combination therapy: the most promising treatment strategies in clinical trials for BRCA-mutant ovarian and triple-negative breast cancers. *Expert Opin Investig Drugs*, 31(6), 607-631.
- Lyons, T. G. (2019). Targeted Therapies for Triple-Negative Breast Cancer. *Current Treatment Options in Oncology*, 20(11), 82.
- Mendes, K. D. S., Silveira, R. C. C. P., & Galvão, C. M. (2019). Use Of The Bibliographic Reference Manager In The Selection Of Primary Studies In Integrative Reviews. *Texto & Contexto - Enfermagem*, 28, 1-13.
- Mezni, E., Behi, K., & Gonçalves, A. (2022). Immunotherapy and breast cancer: an overview. *Curr Opin Oncol*, 34(5), 587-594.
- Schlam, I., & Gatti-Mays, M. E. (2022). Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Breast Cancer Brain Metastases. *The Oncologist*, 27(7), 538-547.
- So, J. Y., Ohm, J., Lipkowitz, S., & Yang, L. (2022). Triple negative breast cancer (TNBC): Non-genetic tumor heterogeneity and immune microenvironment: Emerging treatment options. *Pharmacology & therapeutics*, 237, 108253.
- Sukumar, J., Gast, K., Quiroga, D., Lustberg, M., & Williams, N. (2021). Triple-negative breast cancer: promising prognostic biomarkers currently in development. *Expert review of anticancer therapy*, 21(2), 135-148.
- Won, K., & Spruck, C. (2020). Triple-negative breast cancer therapy: Current and future perspectives (Review). *International Journal of Oncology*, 57(6), 1245-1261.
- Yin, L., Duan, J., Bian, X., & Yu, S. (2020). Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Research*, 22(1), 61.