



**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS**  
**ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA**  
**COORDENAÇÃO DE BIOMEDICINA**

**GABRYELLA DA SILVA FREITAS GUIMARÃES**  
**JÚLIA RORIZ FESTA**

**ENTENDA SOBRE O TRIPLO-NEGATIVO:**  
**UM RARO TUMOR DE MAMA**

**GOIÂNIA**  
**2025**

**GABRYELLA DA SILVA FREITAS GUIMARÃES**  
**JÚLIA RORIZ FESTA**

**ENTENDA SOBRE O TRIPLO-NEGATIVO:  
UM RARO TUMOR DE MAMA**

Trabalho de Conclusão de Curso da Pontifícia  
Universidade Católica de Goiás - Escola de  
Ciências Médicas e da Vida, para composição da  
nota final de N2 e obtenção do Título de  
Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Ivanise Correia da Silva  
Mota

**GOIÂNIA**  
**2025**

## RESUMO

O câncer de mama é uma das neoplasias malignas mais prevalentes entre as mulheres no Brasil e no mundo, representando um sério problema de saúde pública. Dentre os subtipos moleculares existentes, o Câncer de Mama Triplo-Negativo (CMTN), que representa aproximadamente 15% dos casos, é caracterizado pela ausência de expressão dos receptores de estrogênio (RE), progesterona (RP) e fator de crescimento epidérmico humano (HER2). Essa característica o torna um tumor agressivo, com baixa sobrevida, maior taxa de recorrência e poucas opções terapêuticas. Diante desse fato, o presente trabalho tem como objetivo abordar os principais aspectos do CMTN, incluindo seus fatores de risco, métodos diagnósticos, estratégias terapêuticas e medidas de prevenção, utilizando como metodologia revisão narrativa de abordagem quantitativa por meio de fontes de informações bibliográficas e eletrônicas. Os principais fatores de risco identificados foram a idade inferior a 50 anos, menarca precoce, menopausa tardia, fatores genéticos e hereditários, fatores endócrinos, comportamentais e mutações nos genes BRCA, especialmente no BRCA1. O diagnóstico é realizado por meio de exames clínicos e de imagem, como a mamografia, ultrassonografia e ressonância magnética, seguido por biópsia com análise histopatológica e imunohistoquímica, o qual é fundamental para a confirmação do subtipo triplo-negativo. A ausência dos três marcadores hormonais confirmando o diagnóstico do CMTN exige um direcionamento terapêutico específico, baseando-se principalmente em terapias combinadas concomitantes ou não, sendo, a cirurgia, quimioterapia, imunoterapia (aliado promissor no tratamento do CMTN), com a associação de compostos naturais; salientando que a radioterapia e a terapia hormonal não são eficazes para esse subtipo de câncer. A prevenção é baseada no diagnóstico precoce, rastreamento adequado e controle dos fatores de risco. Diante do contexto, este estudo mostrou a importância do conhecimento sobre o CMTN, diante da sua agressividade e limitações terapêuticas, desafiando a prática clínica e oncológica, exigindo investimentos em pesquisas e desenvolvimento de terapias mais eficazes, visando um melhor prognóstico e qualidade de vida para os pacientes.

**PALAVRAS-CHAVE** - Câncer de mama. Diagnóstico de mama. Neoplasia da mama triplo-negativa. Prevenção do câncer de mama. Tratamento do câncer de mama.

## ABSTRACT

Breast cancer is one of the most prevalent malignant neoplasms among women in Brazil and worldwide, representing a serious public health concern. Among the existing molecular subtypes, Triple-Negative Breast Cancer (TNBC), which accounts for approximately 15% of cases, is characterized by the absence of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) expression. This biological feature makes TNBC an aggressive tumor with low survival rates, a higher recurrence rate, and limited therapeutic options. This study aims to address the main aspects of TNBC, including its risk factors, diagnostic methods, therapeutic strategies, and preventive measures. The methodology adopted was a qualitative narrative review through bibliographic and electronic information sources. The main risk factors identified were age under 50 years, early menarche, late menopause, genetic and hereditary factors, endocrine and behavioral influences, and mutations in BRCA genes, especially BRCA1. Diagnosis is performed through clinical and imaging exams, such as mammography, ultrasound, and magnetic resonance imaging, followed by biopsy with histopathological and immunohistochemical analysis, which is essential for confirming the triple-negative subtype. The absence of all three hormonal markers confirms the TNBC diagnosis and requires a specific therapeutic approach. Treatment is mainly based on combined therapies, whether concomitant or not, such as surgery, chemotherapy, and immunotherapy (a promising approach for TNBC), as well as the use of natural compounds. Radiotherapy and hormone therapy are not considered effective for this cancer subtype. Prevention is based on early diagnosis, proper screening, and control of risk factors. In this context, this study demonstrates the importance of awareness and understanding of TNBC, given its aggressiveness and therapeutic limitations. It challenges clinical and oncological practice and highlights the need for further investment in research and the development of more effective therapies aimed at improving prognosis and quality of life for patients.

**KEYWORDS:** Breast cancer. Breast diagnosis. Triple-negative breast neoplasia. Breast cancer prevention. Breast cancer treatment.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>5</b>
<b>2 METODOLOGIA</b>	<b>5</b>
<b>3 DESENVOLVIMENTO</b>	<b>6</b>
3.1 FATORES DE RISCO	6
3.2 DIAGNÓSTICO	7
<b>3.2.1 Imuno-Histoquímica</b>	<b>9</b>
3.3 TRATAMENTO	10
<b>3.3.1 Cirurgias</b>	<b>10</b>
<b>3.3.2 Quimioterapia</b>	<b>10</b>
<b>3.3.3 Imunoterapia</b>	<b>11</b>
<b>3.3.4 Compostos Naturais</b>	<b>12</b>
<b>3.3.5 Radioterapia</b>	<b>13</b>
3.4 PREVENÇÃO	14
<b>4 CONCLUSÃO</b>	<b>15</b>
<b>5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>15</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Dentre as neoplasias viscerais, o câncer de mama é a principal causa de morte feminina no Brasil<sup>1</sup>, sendo o mais incidente em todas as regiões, com taxas mais altas nas regiões Sul e Sudeste, estando em segundo lugar somente na Região Norte, onde o câncer do colo do útero ocupa a 1ª posição<sup>2, 3</sup>. Segundo o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) durante o ano de 2025 estão estimados 73.610 casos novos, apresentando uma taxa de 41,89 casos por 100.000 mulheres<sup>3</sup>. No mundo, o câncer de mama é o segundo tipo mais frequente e o mais comum entre as mulheres, correspondendo a 25% dos casos novos a cada ano<sup>2</sup>.

A classificação dos tumores de mama foi atualizada em 2012 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) com ênfase nas implicações diagnósticas e terapêuticas. Os tipos de câncer de mama foram divididos em: tumores epiteliais e mioepiteliais, carcinomas metaplásicos, carcinomas com características medulares, lesões proliferativas intraductais, lesões de células colunares, atipia epitelial plana, neoplasia lobular, lesões e neoplasias papilares, proliferações epiteliais benignas e tumores mesenquimais<sup>4</sup>.

A partir da identificação de biomarcadores imunohistoquímicos de referência, estes cânceres de mama passaram a ser classificados em: Ca com receptor de progesterona (RP), Ca com receptor de estrogênio (RE) e Ca com receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER-2)<sup>5</sup>. Àquele, fruto da ausência de todos os biomarcadores citados, recebeu o nome de Câncer de Mama Triplo-Negativo (CMTN), uma neoplasia rara e agressiva, com dificuldade terapêutica que leva a uma menor sobrevida, se comparado a outros subtipos de câncer de mama<sup>5, 6</sup>.

Dessa forma, o presente estudo vem esclarecer sobre o CMTN e seus possíveis fatores de risco, diagnóstico, tratamento e formas de prevenção, propiciando com isto a possibilidade de um prognóstico melhor e uma vida de maior longevidade para os afetados.

## 2 METODOLOGIA

Procedimento revisional narrativo envolvendo pesquisa exploratória de abordagem qualitativa através de fontes de informações bibliográficas e eletrônicas das bases Scielo, PubMed, Google Acadêmico, Portal CAPES, Lilacs e MEDLINE. As palavras-chave em português foram: Câncer de mama, diagnóstico de mama, neoplasia da mama triplo-negativa, prevenção do câncer e tratamento do câncer; e no inglês: Breast cancer, diagnosis, triple-negative breast neoplasm, cancer prevention e cancer treatment.

Para a inclusão de artigos científicos foram utilizados aqueles que em seu contexto apresentem os dados necessários para a explicação detalhada, rigorosa, minuciosa e exata ao assunto proposto nesta pesquisa científica, tendo como critérios, os estudos publicados entre o período de janeiro de 2014 até abril de 2025, configurando o assunto de CMTN.

Os critérios de exclusão dos artigos corresponderão aos que não apresentem conteúdo relevante para a presente revisão e estudos de delineamento metodológico que não permitirem identificar o objetivo proposto.

### 3 DESENVOLVIMENTO

O Câncer de mama é uma doença crônica heterogênea clínica e morfológicamente, resultante da multiplicação de células mamárias anormais originadas por alterações no código genético, transmitidas por herança gênica ativada ou por fatores ambientais/epigenéticos, que formam um tumor com potencial de invadir outros órgãos<sup>7,8</sup>.

Os principais sinais e sintomas, independente do tipo de câncer de mama são: presença de nódulos na estrutura mamária e/ou axila, dores focais e alterações epiteliais que recobrem a mama; o que dificulta a identificação precisa e imediata da sua classificação. Em casos do CMTN, este fato é crucial, visto ser um dos tipos mais agressivo no tecido mamário<sup>7</sup>.

#### 3.1 FATORES DE RISCO

Por ser o Câncer de Mama de origem multifatorial, os órgãos World Cancer Research Fund (WCFR) e American Institute for Cancer Research (AICR) se apresentam como os responsáveis pela investigação oficial dos fatores de risco associados ao câncer de mama<sup>8</sup>, tendo como registros principais<sup>9</sup>:

- Idade - alterações biológicas do envelhecimento aumentam os riscos<sup>9</sup>;
- história reprodutiva - menarca precoce, menopausa tardia e primeira gestação após os 30 anos<sup>9</sup>;
- fatores comportamentais - maus hábitos de vida, obesidade, ingestão de bebida alcoólica, sedentarismo, exposição à radiação ionizante e gênero<sup>9</sup>;
- fatores endócrinos - variáveis ginecológicas que estão diretamente relacionadas com o estímulo estrogênico, histórico de amamentação e mamas densas, devido a existência de muitas células e pela dificuldade da descoberta de caroços, uso de contraceptivos orais, terapia de reposição hormonal pós-menopausa<sup>9</sup>;

- fatores ambientais - exposição a agrotóxicos dentre outros<sup>9</sup>;
- fatores genéticos/hereditários - 5% e 10% dos casos por mutações em genes supressores de tumor, como BRCA1, BRCA2, p53<sup>9</sup>.

Diante destes registros, o CMTN se distingue com algumas características particulares, tais como: ser mais comum em pacientes com menos de 50 anos, ter prevalência maior entre mulheres negras (com incidência duas vezes superior) e hispânicas. Na sua maioria, está associado a mutações germinativas nos genes BRCA, especialmente no BRCA1, embora também ocorra, em menor proporção, no BRCA2. Essas mutações conferem à doença um comportamento clínico mais agressivo, maior risco de recidiva e menores taxas de sobrevida<sup>5</sup>.

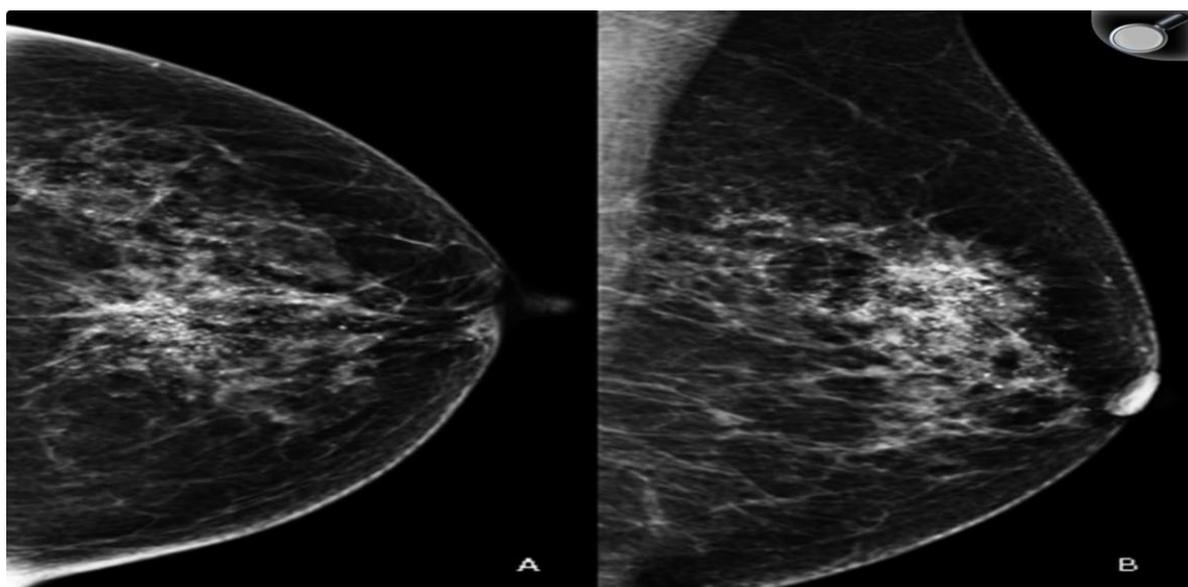
Nos tumores esporádicos, as mutações no BRCA1 são raras (<5%), porém deve-se salientar que, cânceres de mama de alto grau, frequentemente apresentam perda de heterozigose e/ou expressão anormal de genes como ATM, BRCA1 e TP53. Mulheres com mutações germinativas em BRCA1 ou BRCA2 têm risco cumulativo de 60% a 70% de desenvolver câncer de mama ao longo da vida, sendo que aproximadamente 10% das pacientes com CMTN apresentam essas mutações<sup>5</sup>. Além disso, mecanismos como metilação do promotor, mutações somáticas em BRCA1/2 e deleção gênica, podem comprometer a função desses genes. Esses processos contribuem para um perfil genético denominado “BRCAness”, caracterizado por um fenótipo clínico e biológico semelhante ao dos tumores com mutações em BRCA1/2, mesmo na ausência dessas alterações genéticas específicas<sup>5</sup>.

10.

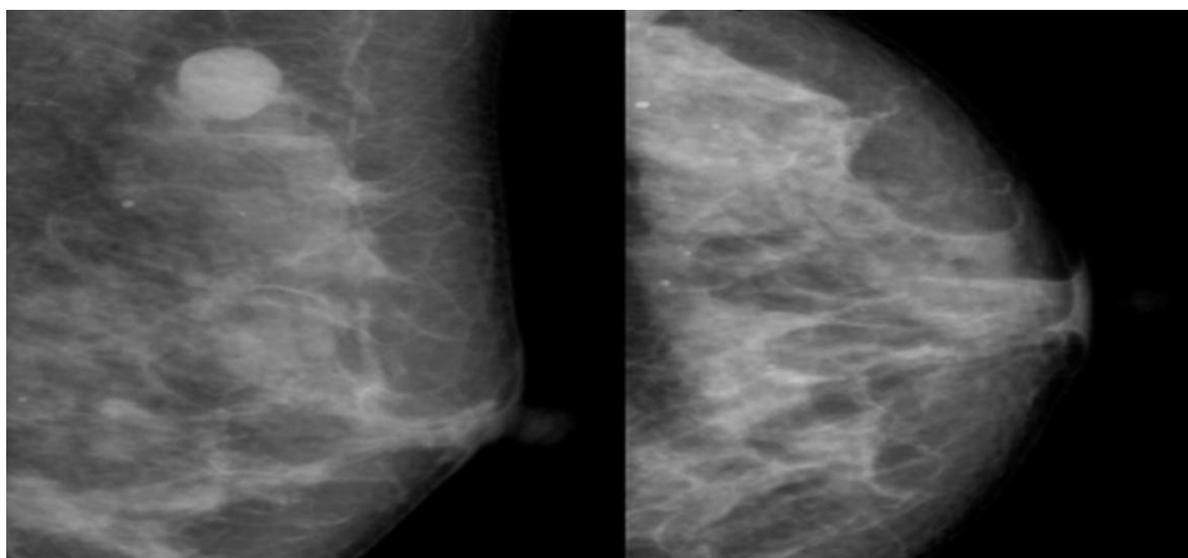
### 3.2 DIAGNÓSTICO

Compreender os principais sintomas e sinais relacionados ao câncer de mama é fundamental para a detecção precoce da doença<sup>9</sup>. Os principais métodos de diagnóstico da doença são a mamografia e o exame clínico, além de outros como ultrassonografia, ressonância, exames de sangue, raio-X, cintilografia, biópsias, exame citopatológico, histopatológico e imunohistoquímico<sup>1</sup>.

Tratando-se do diagnóstico do CMTN, inicialmente se recorre a exames de imagem como a mamografia, onde apresentam características radiológicas e morfofisiológicas que os distinguem dos outros cânceres de mama. É caracterizado como uma massa hiperdensa (89,3% dos casos), com margens circunscritas (32,1%), ausência de calcificações (49-100%), formato oval (68,9%) ou lobular (28,6%) e é escassa de particularidades mamográficas, conforme comparações **Figuras 1 e 2**<sup>11,12</sup>.



**Figura 1** – A e B – Mamografia. Câncer de mama não triplo-negativo - Margens espiculadas e microcalcificações pleomórficas. **Fonte:** O'Connor *et al* (2014)<sup>12</sup>



**Figura 2** – A e B – Mamografia. Câncer de mama triplo-negativo. Massas de alta densidade com margens circunscritas. **Fonte:** O'Connot *et al* (2014)<sup>12</sup>

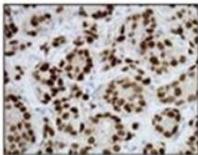
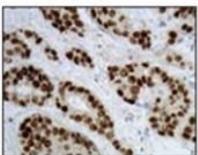
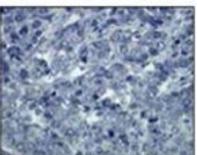
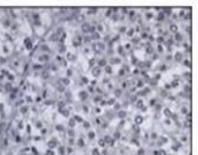
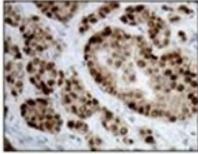
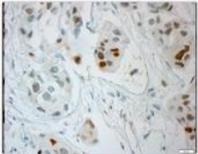
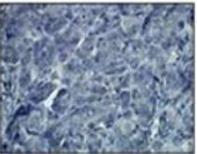
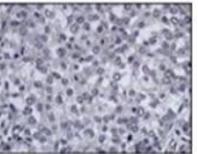
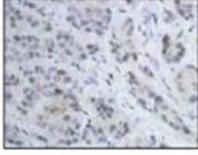
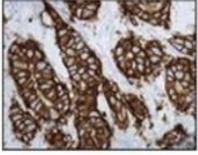
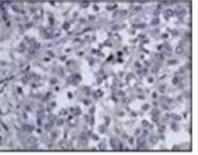
É possível recorrer a exames complementares, como a ultrassonografia que demonstrou sensibilidade de 92 a 100% para a detecção do CMTN e também a ressonância magnética com elevada intensidade de sinal tumoral que produz a mais alta sensibilidade para o CMTN<sup>12</sup>. Após a constatação do nódulo nos exames de imagem, é feita a biópsia, onde se retira pequena parte do nódulo mamário para uma investigação cautelosa. Desse modo, há a análise de marcadores dos receptores de estrogênio, progesterona e da expressão da proteína HER2 buscando definir efetivamente o subtipo do tumor, uma vez que para qualificar um CMTN, é necessário que os três biomarcadores sejam negativos<sup>6</sup>.

### 3.2.1 Imuno-Histoquímica (IHQ)

É uma técnica laboratorial amplamente utilizada na detecção de antígenos. A OMS afirma que os biomarcadores refletem a interação do sistema biológico com alterações no corpo, e no caso do câncer, as células tumorais produzem biomoléculas em resposta ao tumor<sup>3</sup>. Desse modo, a imuno-histoquímica é capaz de identificar biomarcadores preditivos de resposta ou prognóstico, desempenhando um papel essencial na classificação e no direcionamento do tratamento sistêmico do câncer de mama<sup>13, 14</sup>.

Importante reforçar que as neoplasias mamárias englobam diversos perfis imuno-histoquímicos amplamente reconhecidos, incluindo os receptores RE, RP e HER-2, tendo como classificação os tipos: Luminal A, caracterizado por positividade para RE e RP, ausência de amplificação de HER-2 e baixo índice de proliferação celular; Luminal B, que apresenta RE positivo, HER-2 positivo ou negativo, alto índice de proliferação e RP ausente ou com baixa expressão; a superexpressão de HER-2, definida pela amplificação ou superexpressão de HER-2 com RE e RP negativos; e, entre esses subtipos, o CMTN, que é caracterizado pela ausência de amplificação dos receptores RE, RP e HER-2<sup>5</sup>.

As características histológicas associadas ao CMTN, incluem infiltrado inflamatório linfocítico, invasão das bordas tumorais, elevada taxa mitótica, necrose central, características medulares e presença de elementos metaplásicos, como células escamosas ou fusiformes (Figura 3)<sup>15</sup>.

	Luminal A	Luminal B	HER2	Triplo-negativo
	RE+ RP+ HER2-	RE+ RP+/- HER2+/-	RE- RP- HER2+	RE- RP- HER2-
RE				
RP				
HER2				
	Ki67 <14%	Ki67 ≥ 14%		

**Figura 3:** Representação esquemática da classificação Imuno-histoquímica dos subtipos de câncer de mama, incluindo luminal A, luminal B, HER2-enriquecido e Triplo-negativo, conforme a expressão de receptores Hormonais, HER2 e índice de proliferação ki-67. **Fonte:** De Nardi RP1- Adaptado (2024)<sup>15</sup>.

### 3.3 TRATAMENTO

O CMTN corresponde 15 a 20% das neoplasias mamárias totais e apresenta uma taxa de sobrevida reduzida, tornando desafiador o desenvolvimento de estratégias terapêuticas, pois requer a determinação do perfil molecular dos tumores para a busca por terapias eficientes, acarretando em um melhor prognóstico<sup>6,16</sup>.

Os métodos convencionais para tratamento de câncer de mama incluem cirurgia, radiação, terapia hormonal, imunoterapia e quimioterapia<sup>17</sup>. O CMTN não se sensibiliza com a terapia hormonal, desse modo, o tratamento padrão tem sido predominantemente baseado na quimioterapia, que mesmo assim possui sucesso limitado<sup>16,18</sup>.

Os tratamentos imunoterapêuticos são recomendados, porém, devido à malignidade do tumor, a terapia combinada passou a ser considerada a melhor opção se comparada a terapias isoladas. Entre as terapias combinadas, constata-se as cirurgias de mastectomia ou a cirurgia conservadora da mama (BCS), associada a radioterapia e quimioterapia<sup>6</sup>.

A sequência e o momento da combinação de medicamentos ainda requer estudos mais aprofundados e, na maioria das vezes, são utilizados dois ou três medicamentos<sup>6,13</sup>.

#### 3.3.1 Cirurgias

O uso de cirurgias para o tratamento varia de acordo com a situação clínica do paciente. A cirurgia pode ser utilizada de maneira isolada ou em um trabalho sistêmico, associada com medicamentos. A cirurgia pode melhorar a sobrevida, diminuir a mortalidade e prevenir recidivas, contudo é um método invasivo, com riscos altos e muitos danos<sup>17</sup>. Das cirurgias disponíveis para o tratamento, a mastectomia radical é uma delas<sup>19</sup>.

#### 3.3.2 Quimioterapia

A quimioterapia neoadjuvante e adjuvante (tratamento após a cirurgia) costuma associar drogas com base em taxanos, anticiclina e cisplatina<sup>6,19</sup>. As antraciclina (doxorubicina, doxorubicina lipossômica peguilada e epirrubicina) são os antibióticos antitumorais mais usados no tratamento de câncer. Os taxanos são indicados em casos de resistência à antraciclina, gerando a inibição do crescimento celular, a diferenciação e proliferação em várias linhas celulares de câncer, desse modo, é possível matar as células, diminuindo o crescimento do tumor<sup>6,13,17</sup>.

A ausência de expressão do fator RE no CMTN promove maior resposta a quimioterapia. O tratamento neoadjuvante, que consiste na terapêutica prévia, permite a diminuição do tumor, possibilitando a realização do tratamento cirúrgico<sup>6</sup>; porém, mesmo

com a definição da quimioterapia como o padrão para o tratamento do CMTN, a resistência e a alta toxicidade a longo prazo são desafios que surgem ao longo do tempo, retratando a necessidade urgente de novas estratégias terapêuticas<sup>16</sup>.

### 3.3.3 Imunoterapia

A imunoterapia consiste na utilização de fármacos capazes de ativar o sistema imunológico do próprio paciente para combater as células cancerígenas. Essa abordagem representa uma mudança significativa no tratamento do câncer, pois, em vez de agir diretamente sobre o tumor, busca potencializar as defesas naturais do organismo contra a doença<sup>16</sup>.

Apesar dos avanços e dos benefícios evidentes da imunoterapia, sua aplicação no CMTN ainda enfrenta desafios importantes. Entre eles, se destacam os efeitos colaterais relacionados à toxicidade, o desenvolvimento de resistência ao tratamento e os elevados custos, que dificultam o acesso a essa terapia, especialmente em regiões com infraestrutura médica limitada<sup>16</sup>.

Os inibidores de ponto de verificação imunológico têm demonstrado benefícios significativos na sobrevida dos pacientes, especialmente quando combinados à quimioterapia, apresentando dados consistentes para o aumento da sobrevida livre de progressão<sup>16</sup>.

Silva & Cols. (2022) destacam a eficácia do pembrolizumabe, um medicamento que tem como alvo a proteína PD-1, já reconhecido por sua atuação no tratamento de diversos tipos de câncer<sup>20</sup>. Tal medicamento é um inibidor de checkpoint imunológico (ICI), associado à quimioterapia neoadjuvante e mantido na fase adjuvante do tratamento. Os resultados indicaram uma melhora expressiva na sobrevida livre de eventos (84,5% versus 76,8%) e um aumento de 13,6 pontos percentuais na taxa de resposta patológica completa (pCR), que atingiu 64,8% nos pacientes que receberam pembrolizumabe, em comparação com 51,2% no grupo tratado apenas com quimioterapia. Esses achados sugerem uma possível mudança no tratamento padrão do TNBC. Como resultado, o panorama terapêutico dessa doença se expandiu significativamente, com a aprovação do uso combinado de pembrolizumabe e quimioterapia neoadjuvante pela Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos<sup>20</sup>.

Outra abordagem terapêutica promissora envolve os inibidores da poli (ADP-ribose) polimerase (PARP), como o olaparibe. Esse medicamento tem apresentado respostas positivas em casos de CMTN associado à mutação germinativa BRCA (gBRCAm-BC).

Conforme Silva & Cols. (2022), foi realizada uma comparação entre o tratamento com olaparibe e a quimioterapia convencional, que incluía capecitabina, eribulina ou vinorelbina. Após um acompanhamento médio de 14 meses, os pacientes tratados com o inibidor de PARP apresentaram uma sobrevida maior (7 meses contra 4 meses no grupo que recebeu quimioterapia), tendo uma taxa de resposta significativamente superior, atingindo 59,9%, em contraste com 28,8% observados no grupo submetido à quimioterapia convencional<sup>15</sup>. Neste mesmo estudo, outro inibidor de PARP - o talazoparibe, também demonstrou potencial como alternativa à quimioterapia, proporcionando um tempo prolongado até a deterioração clínica dos pacientes. Apesar de já ter sido aprovado pelo FDA, dados sobre sua eficácia ainda precisam ser mais consolidados<sup>20</sup>.

O estudo de Garcia Neves e Cols. (2024), avaliou a eficácia do atezolizumabe, um inibidor de PD-L1, combinado ao paclitaxel ligado à albumina como primeira linha de tratamento para CMTN metastático ou inoperável com expressão de PD-L1. Os resultados indicaram uma melhora significativa na sobrevida global (OS) do subgrupo PD-L1 positivo, além de uma maior sobrevida livre de progressão (PFS). Esses achados foram fundamentais para a aprovação acelerada desse tratamento pelo FDA, em 2019<sup>16</sup>.

Diante desse cenário, a imunoterapia surge como uma alternativa terapêutica cada vez mais relevante. O uso de inibidores de checkpoint imunológico, como talazoparibe, olaparibe e atezolizumabe, tem contribuído para avanços no combate ao CMTN, melhorando tanto a taxa de sobrevida, quanto a resposta tumoral. Assim, a abordagem terapêutica para essa neoplasia vem evoluindo constantemente, tornando-se essencial o aprimoramento do tratamento baseado em biomarcadores, a otimização da quimioterapia e a incorporação de novas estratégias terapêuticas. Nesse contexto, a introdução dos ICIs, especialmente do pembrolizumabe, representa um avanço promissor e já conquistou a aprovação do FDA para uso combinado com quimioterapia, oferecendo novas perspectivas para os pacientes que enfrentam essa doença<sup>19</sup>.

Torna-se fundamental compreender a atual abordagem da imunoterapia no CMTN e investigar estratégias inovadoras para superar essas barreiras. O aprimoramento contínuo dessa modalidade terapêutica é essencial para otimizar os resultados clínicos e ampliar as opções de tratamento para os pacientes<sup>16</sup>.

### **3.3.4 Compostos Naturais**

Os compostos naturais têm se destacado em relação a resistência aos medicamentos, baixa toxicidade e, por serem conhecidos, como anticâncer e anti-metástase. Os materiais

naturais são mais acessíveis à população e têm menos efeitos colaterais, portanto quando aliados sinergicamente às terapias convencionais, proporcionam bons resultados<sup>2,21</sup>. Diante da busca por novas formas terapêuticas e da obtenção de fitofármacos, tratando-se do Brasil, há um enorme potencial de desenvolvimento, devido a sua abundante diversidade<sup>22</sup>.

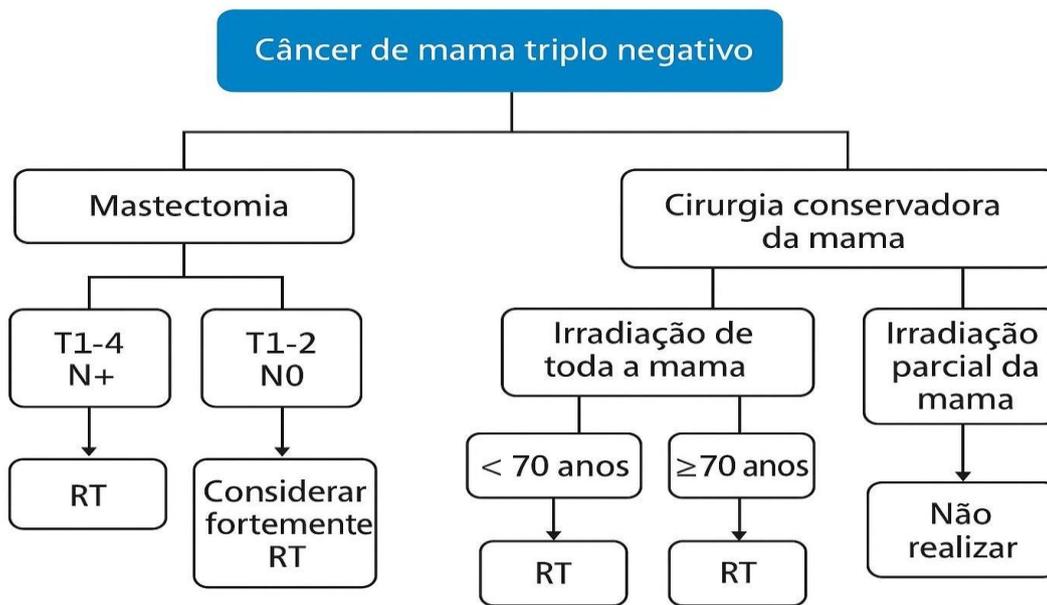
Muitos fitoterápicos estão presentes no cotidiano e na dieta das pessoas, dentre estes:

- Os flavonoides são ótimos aliados para o tratamento de câncer. São encontrados no vinho tinto, chá preto, maçã, uva, morango, cebola, couve, vagem e especiarias. Dentre os flavonoides mais conhecidos estão o resveratrol - capaz de promover a apoptose das células do CMTN, encontrado no suco de vinho e uva; a genisteína, encontrada na soja, sendo capaz de afetar a progressão do câncer por atuar na apoptose, e a luteolina encontrada na cenoura, aipo, brócolis e sementes, que apresenta potente efeito na supressão de metástases no CMTN<sup>21</sup>.
- A curcumina é o principal composto ativo da cúrcuma longa, sendo mais conhecido como açafrão, que é muito utilizado na culinária. A mesma é capaz de promover a apoptose e bloquear o ciclo celular das células cancerígenas<sup>20</sup>.
- O galato de epigallocatequina é um componente natural encontrado no chá verde, muito conhecido por seu caráter antioxidante. O mesmo é capaz de suprimir o crescimento, migração e invasão das células do CMTN<sup>21</sup>.

Referindo-se a componentes não muito utilizados no cotidiano, mas com alto poder anti-câncer, destaca-se a *Uncaria tomentosa* conhecida como unha de gato, com ações pro-apoptóticas e de inibição da proliferação de células tumorais mamárias, principalmente do cmtn e a espécie *Tabebuia avellandae* que em sua casca interna apresenta compostos antineoplásicos, conhecidos como a naftoquinona e quinona<sup>22</sup>.

### 3.3.5 Radioterapia

Embora o CMTN prenuncia, em um número substancial de mulheres, um prognóstico pior do que o observado para outros subtipos de câncer de mama, o status atual dos dados prospectivos e retrospectivos disponíveis sugere que a radioterapia pós-operatória tem um papel importante e deve ser realizada na maioria dos pacientes. A **Figura 4** representa uma recomendação clínica sugerida para radioterapia pós-operatória com base na revisão da literatura. Estudos futuros, de preferência ensaios clínicos prospectivos randomizados, devem ser conduzidos para avaliar as indicações de radioterapia, especialmente no contexto de novos tratamentos sistêmicos para pacientes com CMTN<sup>23</sup>.



**Figura 4:** Representação esquemática da resposta do câncer de mama triplo-negativo à radioterapia

**Fonte:** Bessa e Marta (2022)<sup>23</sup>.

### 3.4 PREVENÇÃO

Os meios mais eficazes para a detecção precoce de câncer de mama são o exame clínico de mamas, o autoexame e a mamografia<sup>6,9</sup>. O rastreamento deve se iniciar aos 40 anos e, em mulheres pertencentes a grupos de risco, aos 35 anos<sup>6</sup>. As formas de prevenção evitam o aparecimento de doenças, diminuição da incidência, redução de riscos de novos casos e o diagnóstico precoce. O controle do câncer de mama pode ser realizado restringindo a lesão ao parênquima mamário, aumentando assim a possibilidade de cura<sup>6,9</sup>.

O processo preventivo também está diretamente ligado ao controle dos fatores de riscos, como evitar exposição à radiação ionizante e a terapia de reposição hormonal, obesidade após menopausa, exposição a pesticidas e tabagismo<sup>6</sup>. Com uma alimentação saudável, atividade física e o controle de peso corporal, é possível evitar 28% dos casos de câncer de mama; salientando que, a amamentação exclusiva até os seis meses, é um fator protetor para o câncer de mama<sup>3,24</sup>.

Com o propósito de clarear a importância e diferenciação do CMTN em relação aos demais subtipos de neoplasias mamárias, e com o propósito de promover conhecimento e distinção para uma prevenção mais aprimorada, no **Quadro 1**, foi exposto, de forma resumida, comparações dos principais tópicos abordados neste estudo:

**QUADRO 1 – COMPARAÇÃO CMTN E CÂNCER DE MAMA EM GERAL**

<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>CMTN</b>	<b>CÂNCER DE MAMA EM GERAL</b>
<b>RECEPTORES HORMONAIS</b>	Ausência de expressão dos receptores hormonais <sup>5,6</sup>	Maioria dos casos apresenta receptores de estrogênio, progesterona e HER2 positivos <sup>5,6</sup>
<b>PROGNÓSTICO</b>	Mais reservado, maior agressividade e menos opções terapêuticas <sup>5-7</sup>	Geralmente melhor, com mais opções terapêuticas e resposta a tratamentos hormonais e alvo <sup>5-7</sup>
<b>INCIDÊNCIA</b>	Representa cerca de 10% a 20% dos casos de câncer de mama <sup>5, 6</sup>	Representa a maioria dos casos de câncer de mama <sup>5, 6</sup>
<b>GRUPO ETÁRIO MAIS AFETADO</b>	Mulheres mais jovens, frequentemente abaixo de 40 anos <sup>5-7</sup>	Mulheres acima de 50 anos <sup>5-7</sup>
<b>RESPOSTA AO TRATAMENTO</b>	Resposta limitada a quimioterapia convencional; resistência maior a terapias tradicionais <sup>5,6,16</sup>	Boa resposta à hormonoterapia e terapia alvo (anti-HER2) <sup>5,6,16</sup>
<b>RISCO DE METÁSTASE</b>	Maior risco de metástase precoce, especialmente em pulmões e sistema nervoso central <sup>6,7,17</sup>	Menor em comparação com os subtipos mais agressivos <sup>6,7,17</sup>
<b>SOBREVIDA</b>	Menor sobrevida global, mesmo em estágios iniciais <sup>6,7,17</sup>	Maior sobrevida global, especialmente com diagnóstico precoce <sup>6,7,17</sup>

**Fonte:** Autoral

#### 4 CONCLUSÃO

O CMTN representa um dos subtipos mais agressivos e desafiadores da oncologia mamária, devido à ausência dos principais biomarcadores hormonais e à limitação de terapias direcionadas. Por meio desta revisão, foi possível evidenciar a importância da identificação precoce, da caracterização molecular precisa e do avanço em estratégias terapêuticas, como imunoterapias e compostos naturais, que podem contribuir para o aumento da sobrevida e da qualidade de vida das pacientes acometidas.

Ainda que o CMTN represente uma parcela menor dos cânceres de mama, seu impacto clínico e social exige atenção contínua da comunidade científica e médica,

reforçando a necessidade de políticas públicas voltadas à prevenção, ao rastreamento e ao acesso equitativo a tratamentos inovadores.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bernardes NB, Sá AC, Facioli LD, Ferreira ML, Sá OR, Costa RD. Câncer de Mama X Diagnóstico / Breast Cancer X Diagnosis. ID Line Ver psicol 27 fev 2019;13(44):877-85.
2. Arruda RL, Teles ED, Machado NS, Oliveira FJ, Fontoura IG, Ferreira AG. Prevenção do câncer de mama em mulheres atendidas em Unidade Básica de Saúde. Revista Rene. 2015 mar-abr; 16 (2):143-149.
3. INCA – Instituto Nacional de Câncer. Dados de Mama – Relatório anual 2023; set 2023.
4. Gobbi H. Classificação dos tumores da mama: atualização baseada na nova classificação da Organização Mundial da Saúde de 2012. J Bras Patol Medicina Lab. Dez 2012;48 (6):463-74.
5. Rossoni ES, Hércules MB, Oliveira JC, Souza AA, Rossoni HD. Perfil molecular do câncer de mama triplo negativo: uma revisão sistemática / molecular profile of negative triple breast cancer: a systematic review. Braz J Dev 27 out 2020;6(10):82283-303.
6. Soares TN, Dias LS, Fontes CO, Almeida AF, Campagnaro RM, Pereira TN, Lopes VD, Fonseca MM. Desvendando a neoplasia mamária triplo-negativa: características, tratamento e prevenção. Revisão literária. 2º congresso tudo é ciência: (ser) humano na sociedade 5.0. 26-28 outubro 2023; UNIFOA, Volta Redonda (RJ); Brasil; 2023
7. Gusmão LC, Rocha TS, Luz NB, Freitas AR, Oliveira GL. Câncer de mama triplo negativo: avanços e perspectivas nos aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos. Rev Eletrônica Acervo Saúde.19 nov 2022;15(11):e11213.
8. Emi Inumaru L, Aparecida da Silveira É, Veloso Naves MM. Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: uma revisão sistemática. Cad Saude Publica. 2011;27(7):1259-70.
9. Araújo da Silva P, da Silva Riul S. Câncer de mama: fatores de risco e detecção precoce. Rev Bras Enferm REBEN. 2012;64(6):24-6.
10. Ramos Oliveira AL, Simão Michelini F, Cândido Spada F, Garcia Pires K, de Oliveira Costa L, Bastos Corrêa de Figueiredo S, Lemos A. Fatores de risco e prevenção do câncer de mama. Cad Medicina. 2019;2(3):14-5.

11. Rossoni ES, Hércules MB, Oliveira JC, Souza AA, Rossoni HD. Perfil molecular do câncer de mama triplo negativo: uma revisão sistemática / molecular profile of negative triple breast cancer: a systematic review. *Braz J Dev* 2020;6(10):82283-303.
12. O'Connor M, Gallagher WM, Byrne AM, Jordan P, McDermott EW, Evoy D, et al. Imaging of triple-negative breast cancer: a Pictorial review. *BrJ Radiol*. 2014;87(1036):20130496.
13. Schmadeka R, Harmon BE, Singh M. Triple-Negative Breast Carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1 abr 2014;141(4):462-77.
14. Tavares DF, Cardoso-Júnior LM, Ribeiro VC, Britto RL. 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 Cancerol* 8 mar 2021;67(2):11-6.
15. De Nardì RP. Classificação imuno-histoquímica [Internet]. Passo Fundo: Dra. Rosana de Nardi, *Braz J Implantol Health Sci*2019;8(5):1527-28.
16. Garcia Neves GJ, Quevedo AL, Lupi Júnior LA. Avanços na imunoterapia para câncer de mama triplo-negativo: eficácia, segurança e biomarcadores preditivos de resposta com anti-pd1 e anti-pd11. *Braz J Implantol Health Sci* 2024;6(9):2321-33.
17. Al-Mahmood S; Sapiezynski J; Garbuzenko OB; Minko T. Metastatic and triple-negative breast cancer: challenges and treatment options. *Drug Delivery and Translational Research*, 2018;8(1):1483–1507.
18. Dewi C *et al.* Signaling pathways and natural compounds in triple-negative breast cancer cell line. *Molecules*, 2022;27(12):3661.
19. Müller RH, Keck CM. Twenty years of lipid nanoparticles (SLN & NLC): present state of development & industrial applications. *Drug Deliv Transl Res*. 2018;8(6):1506-24.
20. Silva MM, Costa LCM, Almeida FJC, Nascimento TG. Aplicações farmacológicas e biotecnológicas dos flavonoides: uma revisão. *Rev Biofar [Internet]*. 2022 mar 14;18(1):1-15
21. Behling EB, Sendão MC, Francescato HDC, Antunes LMG, Bianchi MLP. Flavonoide quercetina: aspectos gerais e ações biológicas. *Alim Nutr*. 2004;15(3):285-292.
22. Soares JP. Citotoxicidade dos extratos de *Kalanchoe brasiliensis* e *Achyrocline satureoides* a linhagens celulares de câncer de mama [Monografia]. Patos de Minas (MG): Universidade Federal de Uberlândia, Instituto de Biotecnologia; 2022.
23. Bessa JF, Marta GN. Triple-negative breast cancer and radiation therapy. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2022;27(3):545–551. doi:10.5603/RPOR.a2022.0025.

24. Stevens KN, Vachon CM, Couch FJ. Genetic susceptibility to triple-negative breast cancer. *Cancer Res.* 2013 Apr 1;73(7):2025–30. doi:10.1158/0008-5472.CAN-12-1699.