

Controle biológico e molecular do câncer de mama triplo negativo: biomarcadores emergentes e implicações terapêuticas

Jacqueline da Silva Crispim; Universidade Federal do Amazonas (UFAM); jack.ufam@gmail.com;
Ádria Costa Mota; Universidade Federal do Amazonas (UFAM);
Diego Henrique de Oliveira Lima Bernardo; Universidade Federal do Amazonas (UFAM);
Emyly Victória Viana Nascimento; Universidade Federal do Amazonas (UFAM);
Jenniffer Beatriz Costa de Souza; Universidade Federal do Amazonas (UFAM).

1. Introdução

O câncer de mama triplo negativo (CMTN) corresponde a aproximadamente 15% de todos os casos de câncer de mama e é caracterizado pela ausência de expressão de receptores hormonais (ER e PR) e do receptor HER2¹. Esse subtipo apresenta comportamento clínico agressivo, maior risco de recorrência precoce e menor sobrevida global em comparação com os demais subtipos². Globalmente, estima-se que mais de 2,3 milhões de casos de câncer de mama tenham sido diagnosticados em 2020, com cerca de 685 mil mortes, sendo o CMTN responsável por uma proporção significativa dos óbitos³. No Brasil, segundo o INCA, o câncer de mama é a neoplasia mais incidente entre mulheres, e o CMTN representa um desafio crescente devido à sua associação com fatores genéticos, étnicos e socioeconômicos⁴. Embora a quimioterapia convencional ainda seja a base do tratamento, a compreensão crescente dos mecanismos moleculares do CMTN permitiu identificar biomarcadores com relevância prognóstica e preditiva. Entre eles destacam-se mutações em BRCA1/2, a deficiência de recombinação homóloga (HRD), a expressão de PD-L1 e a presença de linfócitos infiltrantes de tumor (TILs). A estratificação molecular também identificou subtipos como LAR (andrógeno-like), basal-like, imunomodulatório (IM) e mesenquimal (M), com diferentes prognósticos e respostas terapêuticas^{5,6}. Este estudo realiza uma revisão integrativa da literatura para sintetizar os principais biomarcadores do CMTN e discutir suas implicações terapêuticas no contexto da oncologia de precisão.

2. Material e Métodos

Trata-se de uma revisão integrativa, realizada entre janeiro e junho de 2025. Foram incluídas publicações de 2010 a 2025, em inglês e português, nas bases PubMed, Scopus, SciELO e LILACS. Os descritores utilizados foram: “triple negative breast cancer”, “biomarkers”, “molecular subtypes”, “immunotherapy”, “BRCA mutations”. Critérios de inclusão: (i) estudos originais ou revisões sistemáticas com foco em biomarcadores do CMTN; (ii) diretrizes internacionais da ESMO, NCCN e ASCO; (iii) artigos com implicações terapêuticas. Critérios de exclusão: artigos puramente experimentais sem aplicabilidade clínica imediata. Foram selecionados 48 artigos científicos e 5 diretrizes internacionais, categorizados em quatro eixos: (1) biomarcadores genéticos; (2) biomarcadores imunológicos; (3) subtipagem molecular; (4) implicações terapêuticas.

3. Resultados e Discussão

3.1. Biomarcadores genéticos

Mutações em BRCA1/2 estão presentes em 10–20% dos casos de CMTN e conferem suscetibilidade aumentada à doença⁷. Esses tumores apresentam deficiência de recombinação homóloga (HRD), o que os torna particularmente sensíveis a agentes indutores de dano no DNA, como platinas, e aos inibidores de PARP (olaparibe, talazoparibe)⁸. Ensaios clínicos, como o OlympiAD, demonstraram ganho de sobrevida livre de progressão em pacientes portadoras de mutações germinativas tratadas com PARP inibidores⁹.

3.2. Biomarcadores imunológicos

O microambiente tumoral do CMTN é caracterizado por infiltrado linfocitário exuberante. A presença de TILs $\geq 50\%$ está associada a melhor resposta à quimioterapia neoadjuvante e maior sobrevida global¹⁰. Outro marcador relevante é o PD-L1, cuja expressão em células imunes ou tumorais prediz benefício do uso de inibidores de checkpoint, como atezolizumabe e pembrolizumabe, aprovados em cenários metastáticos e adjuvantes em combinação com quimioterapia¹¹.

3.3. Subtipos moleculares

Lehmann et al. (2011, 2016) classificaram o CMTN em quatro subtipos principais: Basal-like (BL1/BL2): alta proliferação, melhor resposta à quimioterapia. Imunomodulatório (IM): enriquecido em TILs, com potencial de resposta à imunoterapia. Mesenquimal (M): associado a vias de EMT e angiogênese, com piores prognósticos. Receptor de andrógeno (LAR): baixa quimiossensibilidade, mas potencial alvo de terapias antiandrogênicas¹². Essa classificação abre caminho para estratégias terapêuticas personalizadas, embora ainda não aplicadas de forma rotineira na prática clínica.

3.4. Implicações terapêuticas

A incorporação de biomarcadores ao manejo do CMTN já resulta em benefícios clínicos. Pacientes com mutação BRCA1/2 têm indicação de PARP inibidores; aquelas com PD-L1 positivo podem se beneficiar de imunoterapia; a alta densidade de TILs pode orientar esquemas mais intensivos de quimioterapia. Apesar dos avanços, desafios permanecem: custo elevado das terapias-alvo, acesso desigual em países de baixa e média renda, e a necessidade de padronizar painéis moleculares acessíveis para uso clínico rotineiro¹³.

Tabela 1 – Principais biomarcadores no câncer de mama triplo negativo.

Biomarcador	Mecanismo	Implicações terapêuticas
BRCA1/2	Deficiência na reparação por recombinação homóloga	Sensibilidade a platinas e PARP inibidores

HRD	Instabilidade genômica	Critério ampliado para PARP inibidores
PD-L1	Evasão imune tumoral	Prediz resposta à imunoterapia anti-PD-1/PD-L1
TILs	Atividade imune antitumoral	Melhor resposta a quimioterapia e imunoterapia
Subtipos moleculares	Perfis transcricionais distintos	Direcionamento para terapias personalizadas

Fonte: Autoria própria, 2025.

4. Conclusões

O CMTN constitui um desafio clínico pela ausência de alvos terapêuticos clássicos e pelo prognóstico desfavorável. Entretanto, avanços recentes na identificação de biomarcadores genéticos e imunológicos têm possibilitado maior estratificação e tratamentos mais eficazes. A integração de testes moleculares na rotina oncológica é fundamental para orientar o uso de PARP inibidores, imunoterapia e estratégias experimentais. Além disso, políticas públicas devem priorizar o acesso equitativo a esses recursos, sobretudo em países em desenvolvimento, garantindo que avanços da medicina de precisão não fiquem restritos a contextos de alta renda.

Palavras-chave: câncer de mama triplo negativo; biomarcadores; PD-L1; BRCA; medicina de precisão.

Divulgação

O(s) autor(es) e revisores não relataram qualquer conflito de interesse durante a avaliação. O Congresso Pan-Amazônico de Oncologia detém os direitos autorais e tem a permissão dos autores para divulgação deste resumo.

5. Referências

1. Bianchini G, et al. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities. Nat Rev Clin Oncol. 2022;19(11):669-85.
2. Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: a review. JAMA. 2019;321(3):288-300.
3. Sung H, et al. Global cancer statistics 2020. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.
4. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2022.

5. Lehmann BD, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*. 2011;121(7):2750-67.
6. Lehmann BD, Jovanović B, et al. Refinement of triple-negative breast cancer molecular subtypes: implications for clinical trials. *Clin Cancer Res*. 2016;22(12):2832-43.
7. Tung NM, et al. Frequency of germline mutations in triple-negative breast cancer. *Cancer*. 2012;118(9):2402-9.
8. Robson M, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2017;377:523-33.
9. Litton JK, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2018;379:753-63.
10. Loi S, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes are prognostic in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(7):559-69.
11. Schmid P, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2108-21.
12. Bianchini G, Balko JM, Mayer IA, Sanders ME, Gianni L. Triple-negative breast cancer: state of the art. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(11):674-90.
13. André F, et al. Biomarkers and strategies for targeted therapies in triple-negative breast cancer. *Lancet Oncol*. 2022;23(11):e544-56.