

**HOSPITAL EVANGÉLICO DE CACHOEIRO DE
ITAPEMIRIM HECI
RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL EM ENFERMAGEM
EIXO ATENÇÃO AO CÂNCER**

LUCAS VIANA DA SILVA

**A IMUNOTERAPIA NO CÂNCER DE MAMA TRIPLO
NEGATIVO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA**

CACHOEIRO DE ITAPEMIRIM – ES
JANEIRO/2022

A IMUNOTERAPIA NO CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA.

IMMUNOTHERAPY IN TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

SILVA, Lucas Viana da¹
MAZEGA, Maria Julia Pagani²
RIBEIRO, Gustavo Zigoni de Oliveira³

RESUMO

Objetivo: o objetivo deste estudo é descrever o papel da imunoterapia no câncer de mama triplo negativo. **Método** O estudo foi realizado na base de dados da BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), trata-se de uma base de fonte terciária, contendo outras bases como MEDLINE, LILACS e etc. **Resultados:** No processo de seleção de títulos e na leitura de resumos, apenas 19 foram selecionados. **Conclusão:** A imunoterapia apresenta-se como uma alternativa para o processo de tratamento do câncer de mama triplo negativo. Apesar de configurar-se como uma nova modalidade de tratamento a literatura referente ao tema apresenta que tal forma de cuidado tem o potencial de aumentar a sobrevida desses pacientes.

Palavras-chave: Neoplasias de Mama Triplo Negativas; Imunoterapia.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to describe the role of immunotherapy in triple negative breast cancer. **Method** The study was carried out in the VHL (Virtual Health Library) database, which is a tertiary source database, containing other databases such as MEDLINE, LILACS and so on. **Results:** In the process of selecting titles and reading abstracts, only 19 were selected. **Conclusion:** Immunotherapy presents itself as an alternative for the treatment process of triple negative breast cancer. Despite being a new treatment modality, the literature on the subject points out that this form of care has the potential to increase the survival of these patients.

Keywords: Triple Negative Breast Neoplasms; Immunotherapy.

¹ Residente do Programa de Residência Multiprofissional em Atenção ao câncer do Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim-ES, lucascbviana@hotmail.com

² Co-orientador: Maria Julia Pagani Mazega, especialista em oncologia, Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim-ES, mjmazega96@hotmail.com.

³ Orientador: Msc. Gustavo Zigoni de Oliveira Ribeiro, Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim-ES, Gustavo.ribeiro@heci.com.br.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o segundo tipo mais frequente no mundo e o mais comum entre mulheres. Estatísticas indicam um aumento de sua incidência tanto em países desenvolvidos quanto naqueles em desenvolvimento, sendo que, para o Brasil, a estimativa para o triênio 2020-2022 é de 66.280 casos novos da doença. Encontra-se entre as neoplasias de maior impacto, considerando sua elevada incidência, altas taxas de mortalidade, e por causar consequências danosas à mulher constitui-se um grave problema de saúde pública a nível mundial. (FRANÇA et al., 2021).

Martins, 2017 relata, o câncer de mama é uma doença heterogênea, que pode ser dividida em subtipos distintos com base nos padrões de expressão de genes e marcadores tumorais. Com isso, realiza-se a avaliação por imuno-histoquímica, a pesquisa de receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP) e receptor de fator de crescimento epidermal humano (HER2). A ausência de RE, RP e HER2 caracteriza um subtipo de tumor de importância para a saúde pública denominada câncer de mama triplo negativo (TN), responsável por 10 a 15% dos cânceres de mama invasivos.

Câncer de mama triplo-negativo é um termo recente e refere-se a tumores que, quando analisados por imunohistoquímica, não expressam receptores de estrógeno, progesterona e HER2. Suas características moleculares e clínicas se superpõem aos tumores definidos, pela técnica de microarranjos, como do tipo basal. Além dessas características, estes tumores afetam mais frequentemente mulheres com menos de 50 anos, apresentam comportamento mais agressivo e são mais prevalentes entre as afrodescendentes. (CORREÂ et al., 2010)

No final da década de 1990, os mastologistas se conscientizaram a respeito dos carcinomas triplo-negativos, reconhecendo tais tumores como biologicamente mais agressivos e mais difíceis de serem tratados, devido à falta de expressão dos alvos terapêuticos convencionais. (STIVAL et al., 2012)

Apesar do benefício significativo do uso de quimioterapia convencional e da utilização de anticorpos monoclonais no prognóstico de pacientes com câncer de mama, o tratamento ainda é um grande desafio. Por isso, o tratamento imunológico de tumores de mama encontra-se em pleno desenvolvimento nos último dez anos, com a realização de diversas pesquisas utilizando inibidores da poli

(adenosina difosfato-ribose), polimerase (PARP) e inibidores do controle imunológico. A recente aprovação do anticorpo antiligante de morte celular programada 1 (anti-PD-L1) que recebe o nome de atezolizumab em combinação com quimioterapia foi um marco no tratamento de pacientes com câncer de mama triplo-negativo. (TAVARES, 2021)

Cabe salientar que para eficácia do tratamento em pacientes oncológicos, todos os profissionais de saúde deverão estar treinados e capacitados para desenvolverem o melhor trabalho visando qualidade de vida para o paciente.

Diante da problemática, questionou-se: o que a revisão da literatura relata sobre o tratamento com imunoterapia referente ao câncer de mama triplo negativo?

A fim de responder essa questão formulou-se a seguinte hipótese: Sabemos que a imunoterapia é um tipo de tratamento biológico que tem como objetivo de potencializar o sistema imunológico de maneira a que possa combater infecções e outras doenças como o câncer, tendo diferentes formas de agir em nosso sistema imunológico. Alguns estimulam o sistema imunológico do corpo de uma forma muito geral, enquanto outros ajudam o sistema imunológico a atacar especificamente as células cancerígenas. Nos últimos anos mostra-se a associação da imunoterapia com a quimioterapia tradicional ou outras terapias alvo associadas (exemplo radioterapia), apresentando sobrevida maior com qualidade de vida para o paciente.

Desta forma, justifica-se que esta pesquisa proporcionará uma análise fundamental para compreensão do assunto que é pouco discutido e apresenta poucos estudos publicados a respeito, e conduzirá para o desenvolvimento de diferentes estratégias e conhecimento sobre o tratamento com imunoterapia. A relevância desse estudo centra-se na exposição dessa temática frente a comunidade científica.

Assim, o objetivo deste estudo é descrever o papel da imunoterapia no câncer de mama triplo negativo.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura acerca do tratamento com imunoterapia frente ao câncer de mama triplo negativo.

O estudo foi realizado na base de dados da BVS (Biblioteca Virtual em Saúde). Compreende como base de fonte terciária, contendo outras bases como MEDLINE, LILACS e etc. Foi utilizada a seguinte estratégia de busca através de descritores

selecionados no DECS – Descritores em Ciência da Saúde: “Neoplasias de Mama Triplo Negativas” AND “Imunoterapia”.

Os critérios de inclusão foram: Texto completos, artigos no idioma português/inglês, artigos publicados no ano de 2020 a 2022. Foram excluídas teses, dissertações, cartas ao editor e trabalhos de conclusão.

RESULTADOS

Inicialmente, foram encontrados 78 estudos na BVS, tendo artigos da MEDLINE e LILACS. No processo de seleção de títulos, 45 estudos foram selecionados, onde posteriormente, na leitura de resumos, apenas 19 foram selecionados para a leitura completa.

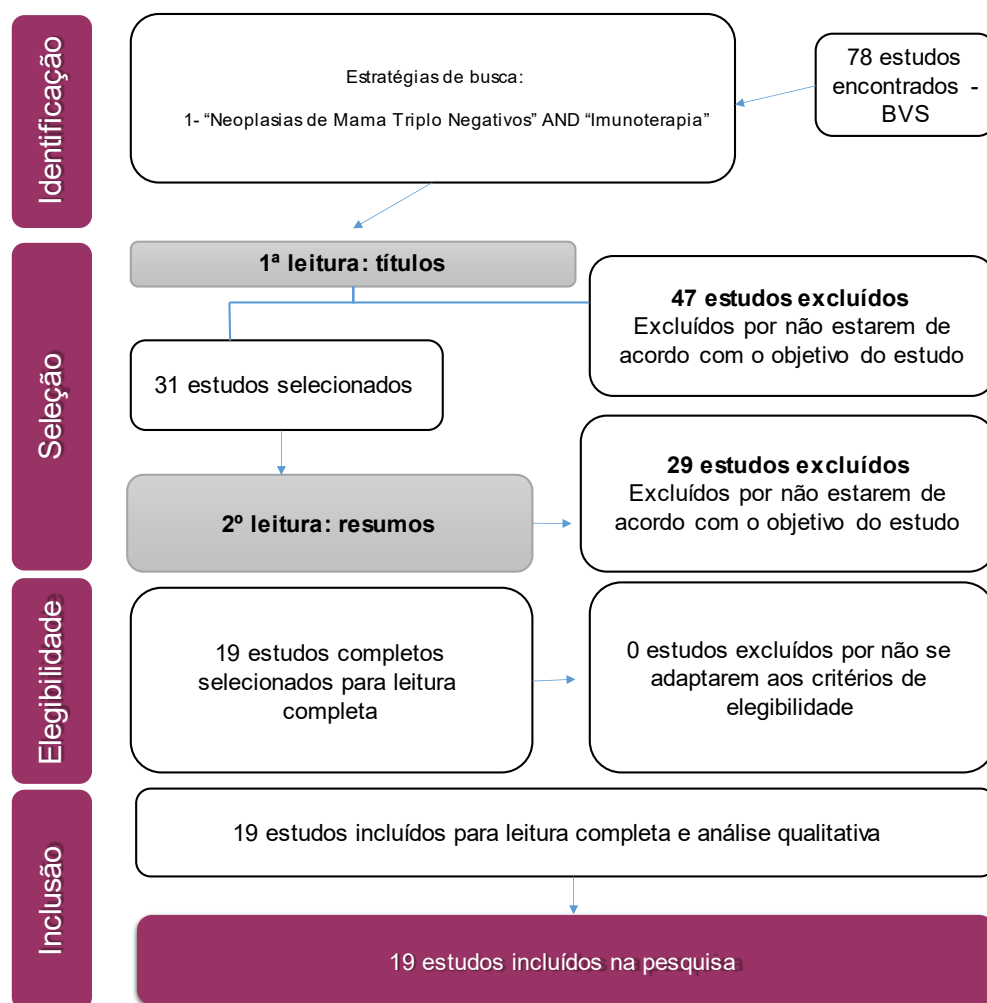


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos para análise da revisão integrativa.

A tabela a seguir apresenta os artigos selecionados e informações sobre ele:

Nº	AUTORES	ANO	REV. DE PUBLICAÇÃO	TIPO DE ESTUDO
1	Chih-Wei Lin., Tianqing Zheng, Geramie Grande, Aelx R Nanna, Cristoph Rader e Richard A. Lerner.	2021	Scientific Reports	Estudo de Análise
2	Annat Raiter, Oran Zlotnik, Julia Lipovetsky, Shany Mugami, Shira Dar, Ido Lubin, Eran Sharon, Cyrille J. Cohen e Rinat Yerushalmi.	2021	Oncoimmunology	Estudo de Análise
3	Peiqi Zhao, Yuanlin Xu, Wei Ji, Shiyong Zhou, Lanfang Li, Lihua Qiu, Zhengzi Qian, Xianhuo Wang e Huilai Zhang.	2021	Journal of Nanobiotechnology	Estudo de Análise
4	Alyssa Vito, Stephanie Rathmann, Natalie Mercanti, Nader El-Sayes, Karen Mossman e John Valliant.	2021	International Journal of Molecular Sciences	Estudo de Análise
5	Tanya E. Keenan e Sara M. Tolaney.	2020	J Natl Compr Canc Netw	Revisão de Literatura
6	Karsten A. Pilonis, Michal Hensler, Camille Daviaud, Jeffrey Kraynak, Jitka Fucikova, Lorenzo Galluzzi, Sandra Demaria e Silvia C. Formenti.	2020	Oncoimmunology	Estudo de Análise
7	Nelly G. Adel, PharmD, BCOP, BCPS.	2021	The American Journal of Managed Care Supplemente	Revisão da Literatura
8	Vignesh Sivaganesh, Nazifa Promi, Salma Maher e Bela Peethambaran	2021	International Journal of Molecular Sciences	Revisão da Literatura
9	Zhenhui Zhao, Yan Li, Wei Liu e Xun Li.	2020	BioMed Research International	Estudo de Análise
10	Dongfeng Feng, Yaping Guan, Mingguo Liu, Shuqian He, Weipeng Zhao, Beibei Yin, Jing Liang, Yan Li e Jun Wang.	2021	Frontiers in Immunology	Estudo de Caso
11	AlyssaVito, Omar Salem, Nader El-Sayes, Ian P. MacFawn, Ana L. Portillo, Katy Milene, Danielle Harrington, Ali A. Ashkar, Yonghong Wan, SamuelT. Workenhe, Brad H. Nelson, Tullia C. Bruno e Karen L. Mossman.	2021	Communications biology	Estudo de análise
12	Ying Zhang, Xuemei Xie, Pourya Naderi Yeganeh, Diang-Jang Lee, David Valle-Garcia, Karla F. Meza-Sosa, Caroline Junqueira, Jiayu Su, Hongbo R. Luo, Winston Hide e Judy Lieberman.	2021	PNAS	Estudo de Análise
13	M.A. Franzoi, E. Romano e M. Piccart.	2020	Annals of Oncology	Revisão da Literatura
14	Heng Wei, Zeng Wang, Yi Kuang, Zhiguo Wu, Shasha Zhao, Zongliang Zhang, Hexian Li, Meijun Zheng, Nan Zhang, Cheng Long, Wenhao Guo, Chunlai Nie, Hui Yang e Aiping Tong.	2020	Frontiers in Immunology	Estudo de Análise
15	Qian Li, Yifan Wang, Weijuan Jia, Hran Deng, Guangdi Li, Weiye Deng, Jiewen Chen, Betty Y.S. Kim, Wen Jiang, Qiang Liu e Jieqiong Liu.	2020	American Association For Cancer Research	Estudo de Análise
16	Joe Yeong, Tira Tan, Zi Long Chow, Qing Cheng, Bernett Lee, Amanda Seet, Johnathan Xiande Lim, Jeffrey Chun Tatti Lim, Clara Chong Hui Ong, Aye Aye Thike, Sahil Saraf, Benjamin, Yong Cheng Tan, Yong Cheng Poh, Sidney Yee, Jin Liu, Elaine Lim, Javed Iqbal, Rebecca Dent e Puay Hoon Tan.	2020	Original Research	Estudo de Análise
17	Dione Fernandes Tavares, Laércio Moreira Cardoso-Júnior, Victoria Chaves Ribeiro e Renata Lopes Britto.	2021	Revista Brasileira de Cancerologia	Revisão Integrativa da literatura
18	Shyambabu Chaurasiya, Annie Yang, Seonah Kang, Jianming Lu, Sang-In Kim, Anthony K. Park, Venkatesh Sivanandam, Zhifang Zhang, Yanghee Woo, Susanne G. Warner e Yuman Fong.	2020	Oncolmmunology	Estudo de Análise
19	Bruce Feinberg, Skyler Hime, Jeff Wojtynek, Igoni Dokubo, Ajeet Gajra, Yolaine Smith e Jonathan Kish.	2020	Future Oncology	Estudo de Análise

Quadro1: Artigos selecionados para revisão integrativa.

Ao analisar os artigos resultantes da busca, observou-se que todos tinham como objetivo demonstrar novas estratégias e eficácia com tratamento com imunoterápicos (tabela 2).

Tabela 2. Caracterização do estudo quanto aos objetivos

ARTIGO	AUTORES	OBJETIVO	PAPEL DA IMUNOTERAPIA NO CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO
1	Chih-Wei Lin,, Tianqing Zheng, Geramie Grande, Aelx R Nanna, Cristoph Rader e Richard A. Lerner.	Um dos principais objetivos deste trabalho foi abordar o primeiro desafio, lançando luz sobre um receptor do fator de crescimento, TrkB, que é expresso na superfície das células de câncer de mama, incluindo TNBCs. Ao contrário do seu contraparte mais famosa, Her2, ainda não foi usada como alvo para imunoterapias, incluindo ADC e CAR-T células.	Mostramos sua eficácia in vitro contra uma variedade de linhagens celulares de câncer de mama, incluindo três linhagens celulares triplo-negativas. Demonstramos pela primeira vez que o TrkB é um alvo candidato para ADCs, um avanço que é uma promessa significativa para o tratamento de TNBCs.
2	Annat Raiter, Oran Zlotnik, Julia Lipovetsky, Shany Mugami, Shira Dar, Ido Lubin, Eran Sharon, Cyrille J. Cohen e Rinat Yerushalmi.	Nossos objetivos eram: primeiro, determinar a eficácia de um novo peptídeo imunomodulador, C24D, em TNBC e, segundo, elucidar o mecanismo molecular pelo qual o C24D induz a morte tumoral imunomoduladora. Usando espectros de massa análise de metria, identificamos CD45 como o receptor de ligação a C24D.	Em nosso estudo, revelamos um novo papel (imunoterapia) para um alvo antigo (CD45). O mecanismo molecular implantado por este novo/antigo alvo é fundamentalmente diferente daquele de estratégias de checkpoint imunológico atualmente relatadas e pode superar muitas das dificuldades encontradas até agora na mama imunoterapia do câncer.
3	Peiqi Zhao, Yuanlin Xu, Wei Ji, Shiyong Zhou, Lanfang Li, Lihua Qiu, Zhengzi Qian, Xianhuo Wang e Huilai Zhang.	projetar uma estratégia terapêutica combinada que promove a resposta imune, supera a imunidade TME nossupressora, e induz imunidade persistente é espera-se que melhore ainda mais a eficácia do ICB contra TNBC e prevenir a recorrência do tumor e metástase.	Este estudo mostra que a combinação estratégia de imunoterapia fototérmica melhora a eficácia do TNBC, inibe efetivamente a recorrência e metástase, e tem uma ampla gama de aplicações em tratamento cer.
4	Alyssa Vito, Stephanie Rathmann, Natalie Mercanti, Nader El-Sayes, Karen Mossman e John Valliant.	Objetivo deste estudo tem interesse em combinar a terapia de CP com radioterapia, onde estudos clínicos principalmente com feixe externo sugeriram sua sinergia terapêutica, contribuindo para o desenvolvimento de imunidade tumoral.	Este estudo observou uma melhora significativa na porcentagens de sobrevida global na população de pacientes recebendo a terapia dupla. Similarmente, em um ensaio clínico de fase II, pacientes com TNBC metastático (mTNBC) foram tratados com anticorpos anti-PD-1 checkpoint e radioterapia de feixe externo fracionado.

5	Tanya E. Keenan e Sara M. Tolaney.	Estratégias para melhorar as respostas imunes anticancerígenas em TNBC são urgentemente necessários para estender a sobrevivência de pacientes com doença metastática.	Várias características-chave tornam o TNBC mais propenso a responderem à imunoterapia do que outros cânceres de mama subtipos. Primeiro, o TNBC tem mais TILs, 10 que se correlacionam com melhores respostas aos ICIs em outros tumores, e alta níveis de TILs em TNBC associados a melhor prognóstico em TNBC em estágio inicial. Em segundo lugar, o TNBC tem níveis mais altos de Expressão de PD-L1 em células tumorais e imunes, fornecendo alvos diretos para ICIs e também correlacionando com resposta a terapias anti-PD-1 em outros tumores.
6	Karsten A. Pilonis, Michal Hensler, Camille Daviaud, Jeffrey Kraynak, Jitka Fucikova, Lorenzo Galluzzi, Sandra Demaria e Silvia C. Formenti.	Usamos o modelo de câncer mamário murino 4T1 de metastático e imunorresistente TNBC para testar se a radioterapia focal (RT), um poderoso indutor de morte celular imunogênica, em combinação com várias estratégias imunoterapêuticas pode superar a resistência ao checkpoint imunológico bloqueio.	Nossos dados sugerem que respostas terapêuticas ótimas de imunoterapia contra TNBC requerem uma abordagem multifacetada abordagem que alavanca a imunestimulação direta de radioterapia focal limitando linfóides (anti-PD-1, anti-VISTA) e imunossuppressores mielóides (ciclofosfamida) sion.
7	Nelly G. Adel, PharmD, BCOP, BCPS.	<p>Analisar dados clínicos emergentes envolvendo o uso de checkpoint imunológico regimes de combinação de inibidor (ICI)/quimioterapia para o tratamento de câncer de mama metastático triplo negativo (mTNBC).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Determinar como as combinações emergentes de ICI/quimioterapia se encaixam o futuro paradigma de tratamento para mTNBC. • Examinar o impacto das combinações de tratamento ICI/quimioterapia no custo total de cuidados para mTNBC. • Identificar estratégias e intervenções que melhorem o custo dos cuidados e aumentar o valor dos tratamentos em mTNBC 	A combinação de ICIs com quimioterapia em mTNBC provou muito mais bem sucedido do que ICIs de agente único e rendeu aprovação de 2 novos regimes de tratamento pela FDA, moldando um novo padrão de cuidados especificamente em pacientes com expressão de PD-L1.
8	Vignesh Sivaganesh, Nazifa Promi,	Destacar terapia emergente in vitro e in vivo CAR-T e BsAb contra novos tumores	É evidente que o TNBC, especialmente o TNBC

	Salma Maher e Bela Peethambaran	associados ou antígenos específicos do tumor.	metastático, permanece altamente letal. Portanto, é imperativo encontrar novas terapias para tratar TNBC. Estudos recentes têm encontrados novos alvos moleculares no câncer de mama que exibem letalidade seletiva ao TNBC <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .
9	Zhenhui Zhao, Yan Li, Wei Liu e Xun Li.	Em conjunto, nossas descobertas mostraram que células CAR-T com expressão constitutiva de C7R teve atividade antitumoral significativa contra TNBC, que superou as limitações das células CAR-T tradicionais no tratamento de tumores sólidos e forneceu uma nova estratégia para o tratamento de TNBC.	A fim de aplicar células CAR-T no tratamento de TNBC, neste estudo, constitutivamente ativados O receptor de IL-7 (C7R) que foi relatado é usado para melhorar a função antitumoral de células CAR-T construídas por nós mesmos. Usando experimentos de coincubação <i>in vitro</i> com células-alvo e experimentos antitumorais <i>in vivo</i> em camundongos, descobrimos que o C7R coexpressado pode melhorar significativamente a ativação, proliferação celular e citotoxicidade de células CAR-T.
10	Dongfeng Feng, Yaping Guan, Mingguo Liu, Shuqian He, Weipeng Zhao, Beibei Yin, Jing Liang, Yan Li e Jun Wang.	Objetivo demonstrar a eficácia do inibidor de PD-L1 atezolizumab mais quimioterapia sem apresentar sintomas graves relacionado a imunoterapia citada.	O paciente posteriormente mudou para o inibidor de PD-L1 atezolizumab mais quimioterapia. O paciente apresentou parcial resposta ao atezolizumab mais quimioterapia sem experimentando efeitos adversos graves relacionados ao medicamento.
11	Alyssa Vito, Omar Salem, Nader El-Sayes, Ian P. MacFawn, Ana L. Portillo, Katy Milene, Danielle Harrington, Ali A. Ashkar, Yonghong Wan, Samuel T. Workenhe, Brad H. Nelson, Tullia C. Bruno e Karen L. Mossman.	O Objetivo e mostrar uma compreensão mais profunda do sistema imunológico paisagem em tumores TNBC é necessária para desenvolver novos, eficazes terapias e delinear biomarcadores prognósticos da doença.	Um ensaio clínico de fase III mostrou que a quimioterapia funciona para aumentar a atividade antitumoral da CP em pacientes com TNBC metastático. No entanto, esta combinação de quimioterapia e imunoterapia confere apenas um benefício de sobrevida global modesto. Esses resultados ainda destacam a necessidade de estratégias adicionais para tratar TNBC e para mediar mecanismos de resistência intrínseca. Para isso, mais análise completa do ambiente imunológico em pacientes TNBC além do CD8+ TILs é necessário.

12	Ying Zhang, Xuemei Xie, Pourya Naderi Yeganeh, Diang-Jang Lee, David Valle-Garcia, Karla F. Meza-Sosa, Caroline Junqueira, Jiayu Su, Hongbo R. Luo, Winston Hide e Judy Lieberman.	Neste estudo, projetamos o EpCAM-AsiC para derrubar um Gene de dependência de TNBC (<i>Mcl1</i>), um decaimento ediado por nonsense (NMD) enzima envolvida no controle de qualidade do RNA (<i>Upf2</i>), e Genes de reparo de danos no DNA (<i>Parp1</i> , <i>Apex1</i>) para induzir tumor neoantígenos, <i>Cd274</i> que codifica PD-L1 para inibição de checkpoint, e um sinal “não me coma” que inibe a fagocitose do tumor (<i>Cd47</i>).	Neste estudo, mostramos que o knockdown do gene direcionado a células tumorais com EpCAM-AsiC imunomodulador melhora a imunidade do tumor nogenicidade e inibe o crescimento do tumor em TNBC de camundongo agressivo e modelos de câncer de mama HER2 + . Usamos o EpCAM-AsiC para knockdown seis genes que participam de diferentes vias e estágios do ciclo de imunidade ao câncer (<i>Upf2</i> , <i>Parp1</i> , <i>Apex1</i> , <i>Mcl1</i> , <i>CD47</i> , <i>CD274</i>) com foco em tornar os cânceres de mama mais visíveis para o sistema imunológico.
13	M.A. Franzoi, E. Romano e M. Piccart.	Esta revisão oferece uma perspectiva sobre os esforços para estabelecer a eficácia e a segurança dos medicamentos imunoterápicos	O paciente posteriormente mudou para o inibidor de PD-L1 atezolizumabe mais quimioterapia. O paciente apresentou parcial resposta ao atezolizumabe mais quimioterapia sem experimentando efeitos adversos graves relacionados ao medicamento.
14	Heng Wei, Zeng Wang, Yi Kuang, Zhiguo Wu, Shasha Zhao, Zongliang Zhang, Hexian Li, Meijun Zheng, Nan Zhang, Cheng Long, Wenhao Guo, Chunlai Nie, Hui Yang e Aiping Tong.	Neste estudo, geramos células CAR-T específicas para ICAM1 e realizaram análise fenotípica dessas células T. Nossos resultados de experimentos in vitro e in vivo revelaram que ICAM1-específicos As células CAR-T exerceram alta especificidade de antígeno e forte antitumoral efeitos contra TNBC.	O tratamento do TNBC provou ser muito desafiador porque de sua alta invasividade e taxa de recorrência e a baixa prognóstico. CAR-T fornece uma nova estratégia terapêutica promissora para tumores. Devido ao grande avanço no tratamento de malignidades hematológicas por CAR-T, a aplicação de CAR-T para tumores sólidos tornou-se um hotspot de pesquisa em no campo da imunoterapia.
15	Qian Li, Yifan Wang, Weijuan Jia, Hran Deng, Guangdi Li, Weiye Deng, Jiewen Chen, Betty Y.S. Kim, Wen Jiang, Qiang Liu e Jieqiong Liu.	objetivo para o presente estudo é avaliar a melhor condições para combinar a terapia antiangiogênica com um anti-PD-1 agente em modelos de camundongos com câncer de mama singênico e analisar a eficácia desta estratégia de tratamento em pacientes com TNBC avançado	Testamos a combinação de anti-PD-1 e diferentes doses de agentes direcionados ao VEGFR2 na síntese modelos de camundongos com câncer de mama. Célula imune infiltrada por tumor subconjuntos foram perfilados por citometria de fluxo. Um arranjo de citocinas foi realizado para identificar alterações inflamatórias em diferentes condições. A eficácia da combinação de antiangiogênicos e terapia anti-PD-1 foi ainda avaliada em pacientes com

			câncer de mama avançado triplo negativo (TNBC).
16	Joe Yeong, Tira Tan, Zi Long Chow, Qing Cheng, Bernett Lee, Amanda Seet, Johnathan Xiande Lim, Jeffrey Chun Tatti Lim, Clara Chong Hui Ong, Aye Aye Thike, Sahil Saraf, Benjamin, Yong Cheng Tan, Yong Cheng Poh, Sidney Yee, Jin Liu, Elaine Lim, Javed Iqbal, Rebecca Dent e Puay Hoon Tan.	Abordar a comparabilidade de clones PD-L1 no TNBC, avaliamos a concordância entre imunohistoquímica convencional (IHC) e multiplex imunohistoquímica/imunofluorescência (mIHC/IF) que permitiu a quantificação simultânea de três diferentes anticorpos PD-L1 (22C3, SP142 e SP263)	O ensaio III IMpassion130 demonstrou progressão-sobrevida livre (PFS) em pacientes com TNBC tratados com tratamento inicial de atezolizumab-nab-paclitaxel, em comparação com placebo-nab-paclitaxel tratamento.
17	Dione Fernandes Tavares, Laércio Moreira Cardoso-Júnior, Victoria Chaves Ribeiro e Renata Lopes Britto.	Demonstrar o estado da arte da imunoterapia no tratamento do câncer de mama triplo-negativo.	No primeiro, o atezolizumab foi associado a um taxano, o nab-paclitaxel, cujos resultados demonstraram um prolongamento da sobrevida livre de progressão do câncer de mama triplo-negativo metastático na população tratada e no subgrupo no qual o PD-L1 foi positivo na avaliação imuno-histoquímica.
18	Shyambabu Chaurasiya, Annie Yang, Seonah Kang, Jianming Lu, Sang-In Kim, Anthony K. Park, Venkatesh Sivanandam, Zhifang Zhang, Yanghee Woo, Susanne G. Warner e Yuman Fong.	Testamos se o poxvírus oncolítico CF33-hNIS- Δ F14.5 poderia modular a microbiota imune tumoral vironment e tornar os tumores responsivos ao inibidor de checkpoint imunológico anti-PD-L1.	Nossos estudo mostra que CF33-hNIS- Δ F14.5 modula favoravelmente o microambiente imune tumoral em modelo de câncer de mama negativo tornando-os responsivos ao inibidor de checkpoint imunológico anti-PD-L1, e, portanto, garante mais estudos para determinar a aplicabilidade clínica desta terapia de combinação
19	Bruce Feinberg, Skyler Hime, Jeff Wojtynek, Igoni Dokubo, Ajeet Gajra, Yolaine Smith e Jonathan Kish.	Os objetivos deste estudo foram: determinar a influência do paciente, fatores clínicos e tumorais (estado da menopausa, terapia adjuvante prévia, doença carga e expressão de PD-L1) na preferência por ANP em 1L TNBC; analisar a influência do tratamento com 1L escolha no sequenciamento subsequente da terapia sistêmica; e explicar	Embora o câncer de mama triplo negativo (TNBC) seja responsável por 10 a 20% de todos os cânceres de mama, representa uma proporção maior de mBC, pois tem pior prognóstico. As diretrizes de tratamento adicionaram recentemente imunomedicamentos oncológicos (IO) e agora listam atezolizumabe com nab-paclitaxel (ANP) como

		as razões por trás dessas escolhas	tratamento de primeira linha (1L) preferido para TNBC metastático (mTNBC) com expressão de PD-L1 $\geq 1\%$
--	--	------------------------------------	---

DISCUSSÃO

Aproximadamente 20% dos cânceres de mama apresentam no imuno-histoquímico o subtipo “triplo negativo” (TNBC), o que significa que não expressam nenhum dos receptores de superfície celular (estrogênio, progesterona e Her2) comumente encontrados no câncer de mama. No entanto, eles demonstraram expressar proteína de superfície da célula B, do receptor da tropomiosina quinase (TrkB) em um nível significativamente elevado em comparação com o tecido normal. Os TNBCs estão associados aos resultados apresentados, pois são de natureza agressiva, mas também porque carecem de proteínas de superfície celular. Facilitando a para o desenvolvimento de imunoterapia direcionada. (LIN et al., 2021).

Atualmente, principalmente no Brasil, a quimioterapia caracteriza-se como única opção para o tratamento do TNBC, porém demonstra resultado insatisfatório. Portanto, métodos terapêuticos novos e eficazes para o tratamento são urgentemente necessários. (ZHAO et al. 2020)

Keenan e Tolaney, 2020 relatam que várias características-chave tornam esse tumor mais propenso a responder à imunoterapia do que outros subtipos de câncer de mama. Por apresentar mais linfócitos infiltrantes tumorais (TILs), que se correlacionam com melhores respostas a checkpoint imunológico (ICIs). Em outros tumores os altos níveis de TILs se associam com melhor prognóstico em estágios iniciais da doença. Outra característica seria os níveis mais altos de expressão de PD-L1 em células tumorais e imunes, fornecendo alvos diretos para ICIs e também correlacionando com a resposta a terapias anti-PD-1 em outros tumores. Finalmente, TNBC tem um número maior de mutações não sinônimas, que dão origem a tumores neoantígenos específicos que ativam células T neoantígeno-específicas para montar uma resposta imune antitumoral, que pode ser reforçada por ICIs.

Esta revisão apresenta uma estrutura para entender a experiência clínica atual em torno de ICIs e outros novos agentes de imunoterapia em TNBC (Figura 2).

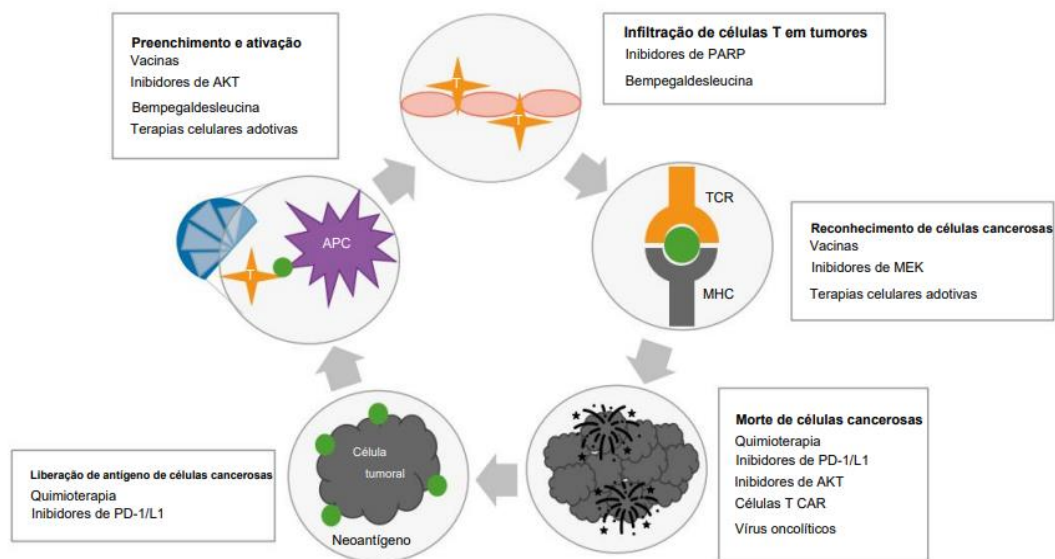


Figura 2: Imunoterapia e agentes combinados em câncer de mama triplo negativo.

A proteína programada para morte celular 1 (PD-1) é uma proteína reguladora encontrada na superfície de células efetoras do sistema imune, as células T, e possui ação inibitória. Em condições fisiológicas, a interação desta com seu ligante (PD-L1) promove a regulação da reação imunológica, diminuindo a ação efetora do sistema imune. Portanto, quando expresso na superfície de células tumorais, o ligante PD-L1 permite a evasão da resposta imune pelo tumor. Com o avançar do conhecimento científico, o papel da interação da PD-1 com seu receptor-ligante PD-L1 foi destacado como importante via inibidora, que pode ser sequestrada por tumores para suprimir o controle imunológico (TAVARES et al., 2021).

À luz do recente estudo IMpassion130 demonstrou resultados significativamente melhores em pacientes com TNBC tratados com atezolizumab, e a aprovação resultante da FDA de resultados de diagnóstico para PD-L1 em TNBC. (YEONG et al., 2020)

Segundo Feng, 2021, a reexposição com atezolizumabe foi iniciada e resultou em uma resposta parcial objetiva significativa. Essa decisão de tratamento foi baseada nos resultados do estudo IMpassion130, no qual atezolizumabe mais nab-paclitaxel prolongou a sobrevida livre de progressão entre pacientes com TNBC metastático.

O atezolizumab é um anticorpo monoclonal já utilizado no tratamento dos cânceres de pulmão e bexiga. Seu mecanismo de atuação consiste na inibição do PD-L1. Foram encontrados dois ensaios clínicos com o fármaco, quando associado a um

taxano, o nab-paclitaxel, cujos resultados demonstraram um prolongamento da sobrevida livre de progressão do câncer de mama triplo-negativo metastático na população tratada e no subgrupo no qual o PD-L1 foi positivo na avaliação imuno-histoquímica. (TAVARES et al., 2020)

Yong 2020, apresenta a imuno-histoquímica/imunofluorescência multiplex (mIHC/IF) como técnica relativamente nova que permite a detecção e quantificação simultânea baseada em anticorpos de expressão de até seis marcadores de proteína, além de uma contra coloração nuclear, em uma única seção de tecido.

O tratamento do TNBC tem se mostrado muito desafiador devido à alta taxa de invasividade e ao mau prognóstico associado. O receptor antígeno quimérico da célula T (CAR-T) fornece uma nova estratégia terapêutica promissora para tumores. Devido ao avanço significativo no tratamento de neoplasias hematológicas pelo CAR-T, a aplicação em tumores sólidos tornou-se um ponto de acesso da pesquisa no campo da imunoterapia. As células CAR-T específicas do antígeno reconhecem o antígeno associado ao tumor por meio do domínio de ligação ao antígeno. Portanto, um antígeno alvo tumoral ideal é crucial para a engenharia de células T CAR. (WEI et al., 2020).

O Autor Zhao et al., 2020, relata que, a terapia com células CAR-T induziu efeitos antitumorais significativos em pacientes com malignidades hematológicas; no entanto, esta terapia é limitada no tratamento de tumores sólidos, devido ao alvo pobre e baixa atividade antitumoral. Recentemente, foi relatado que ao lado reconhecimento de antígeno e do coestimuladora, a via de sinal (citocina) das células CAR-T apresentam-se necessárias para a atividade antitumoral dessas células. Portanto, em vários estudos, foram construídas células CAR-T que expressam C7R, para melhorar drasticamente a atividade antitumoral ativando a via de sinal IL-7 e estendendo o tempo de sobrevivência de células CAR-T. Além disso, C7R ativa células CAR-T engenheiras através da terceira via de sinal sem ativar outras células T e, assim, evita a citotoxicidade de citocinas para células não direcionadas, o uso de células CAR-T modificadas demonstra-se um método eficaz no tratamento de tumores sólidos.

Com base nos dados dos estudos atuais, é evidente que o futuro da imunoterapia pode envolver a incorporação da terapia de vacina BsAb, CAR-T ou mRNA em combinação com a inibição do checkpoint imunológico. No entanto, existem outras vias de sinalização que podem ser manipuladas para aumentar a resposta antitumoral das células T. Citocinas imunoestimulantes, como IL-7, são importantes

no recrutamento, proliferação e anti-apoptose de células T. (SIVAGANESH et al., 2021)

A possibilidade de induzir memória imunológica com ICIs é especialmente atraente no câncer de mama precoce, pois para doença com receptor hormonal positivo, as recorrências podem aparecer até 20 anos após o tratamento do tumor primário. Além disso, para tumores agressivos como o TNBC no qual há escassez de tratamentos eficazes para a doença metastática, deve-se melhorar as chances de sobrevida sem progressão de doença com a adição desses agentes parece uma abordagem lógica. Se eficácia comprovada reduziria as taxas de efeitos colaterais indesejados da quimioterapia, como náuseas e vômitos, alopecia e neutropenia, bem como toxicidades de longo prazo, como cardiotoxicidade, neuropatia e malignidades primárias secundárias.

No entanto, o risco de desenvolver endocrinopatias irreversíveis, como hipotireoidismo ou hipertireoidismo, diabetes tipo 1, insuficiência adrenal e hipofisite, precisa ser lembrado. Sobreviventes dessa tipo tumoral podem apresentar sequelas crônicas de efeitos colaterais relacionados ao tratamento de Biomarcadores agnósticos, tumor e carga mutacional tumoral (TMB) alta, assim como deficiência de reparo. (ROMANO; PICCART, 2020)

O autor Vito et al. 2021, relata que, “nossos estudos são limitados pela natureza dos hospedeiros murinos e sua incapacidade de representar com precisão a biologia humana. De fato, a metástase do câncer é uma das principais causas de falha na intervenção terapêutica e mortes relacionadas ao câncer”. No entanto, mais estudos são essenciais para o desenvolvimento de um composto imunomodulador eficaz que prolonge tempo de sobrevida com qualidade de vida para essas pacientes (RAITER et al., 2021)

CONCLUSÃO

Através do estudo realizado, notamos que a imunoterapia apresenta interesse na sociedade científica durante o decorrer dos anos. Apresenta-se como uma alternativa para o processo de tratamento do câncer de mama triplo negativo. Apesar de configurar-se como uma nova modalidade de tratamento. A literatura referente ao tema aponta que tal forma de cuidado tem o potencial de aumentar a sobrevida com qualidade de vida dessas pacientes.

Os diversos estudos em andamento sobre os biomarcadores da resposta imune ao câncer de mama triplo-negativo podem ajudar a determinar o conjunto de características tumorais e prevê-se uma eficácia melhor na utilização da imunoterapia para esses tumores, tornando relevante o processo de pesquisa e aprendizado descritos acima.

REFERÊNCIAS

Annat Raiter, Oran Zlotnik, Julia Lipovetsky, Shany Mugami, Shira Dar, Ido Lubin, Eran Sharon, Cyrille J. Cohen & Rinat Yerushalmi (2021) A novel role for an old target: CD45 for breast cancer immunotherapy, **Oncolimmunology**, 10:1, 1929725, DOI: 10.1080/2162402X.2021.1929725

Bruce Feinberg, Skyler Hime, Jeff Wojtynek, Igoni Dokubo, Ajeet Gajra, Yolaine Smith e Jonathan Kish. Physician treatment of metastatic triple-negative breast cancer in the immuno-oncology era: a discrete choice experiment. **Future Oncol.** (2020) 16(33), 2713–2722.

Feng D, Guan Y, Liu M, He S, Zhao W, Yin B, Liang J, Li Y and Wang J (2021) Excellent Response to Atezolizumab After Clinically Defined Hyperprogression Upon Previous Treatment With Pembrolizumab in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Case Report and Review of the Literature. **Front. Immunol.** 12:608292. doi: 10.3389/fimmu.2021.608292.

França AFO, Silva RMM, Monroe AP, Mairink APLR, Nunes LN, Panobianco MS. Therapeutic itinerary of breast cancer women in a border municipality. **Rev Bras Enferm.** 2021;74(6):e20200936. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2020-0936>

Karsten A. Pilonis, Michal Hensler, Camille Daviaud, Jeffrey Kraynak, Jitka Fucikova, Lorenzo Galluzzi, Sandra Demaria & Silvia C. Formenti (2020) Converging focal radiation and immunotherapy in a preclinical model of triple negative breast cancer: contribution of VISTA blockade, **Oncolimmunology**, 9:1, 1830524, DOI: 10.1080/2162402X.2020.1830524.

Lin, CW., Zheng, T., Grande, G. *et al.* Uma nova estratégia imunoquímica para terapia de câncer de mama triplo negativo. **Sci Rep** 11, 14875 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94230-4>.

Li Q, Wang Y, Jia W, Deng H, Li G, Deng W, Chen J, Kim BYS, Jiang W, Liu Q, Liu J. Low-Dose Anti-Angiogenic Therapy Sensitizes Breast Cancer to PD-1 Blockade. **Clin Cancer Res.** 2020 Apr 1;26(7):1712-1724. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2179. Epub 2019 Dec 17. PMID: 31848190.

Luhan Chaveiro Martins; Renata Martins Dayrel Rezende; Jacqueline Andréia Bernardes Leão Cordeiro; Hellen da Silva Cintra de Paula; Daniel Rodrigues de Bastos; Cesar Augusto Sam Tiago Vilanova-Costa; Vera Aparecida Saddi; Antonio

Márcio Teodoro Cordeiro Silva. Padrão de metástase no câncer de mama triplo negativo. **Rev Bras Mastologia**. 2017;27(1):8-14.

M.A. Franzoi; E. Romano; M. Piccart. Immunotherapy for early breast cancer: too soon, too superficial, or just right?. **Annals of oncology**. Volume 32, Issue 3, P323-36. December 08, 2020. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.022>
Nelly G. Adel, PharmD, BCOP, BCPS.

Sivaganesh, V.; Promi, N.; Maher, S.; Peethambaran, B. Emerging Immunotherapies against Novel Molecular Targets in Breast Cancer. **Int. J. Mol. Sci**. 2021, 22, 2433. <https://doi.org/10.3390/ijms 22052433> .

Paula Brito Corrêa; Maria Bethânia Pereira Toralles; Kiyoko Abe-Sandes; Taisa Manuela Bonfim Machado; Thaís Ferreira Bonfim; Lorena Meyer; Camila Abe-Sandes; Ivana Nascimento. Câncer de mama triplo negativo e sua associação com ancestralidade africana. **R. Ci. méd. biol**. 2010; 9(Supl.1):3-7.

Reyner Abrantes Stival; Luís Roberto de Almeida Martins; Junelle Paganini; Gustavo Nogueira Caixeta; Wilmar Jose Manoel; Elbio Cândido de Paula; Flavio Monteiro Ayres; Antonio Márcio Teodoro Cordeiro Silva; Diego Franciel Marques Mühlbeier; Vera Aparecida Saddi. Impacto do fenótipo triplo-negativo no prognóstico de pacientes com câncer de mama de uma unidade de referência no Brasil centra. **Rev Bras Mastologia**. 2012;22(1):6-12.

Shyambabu Chaurasiya, Annie Yang, Seonah Kang, Jianming Lu, Sang-In Kim, Anthony K. Park, Venkatesh Sivanandam, Zhifang Zhang, Yanghee Woo, Susanne G. Warner & Yuman Fong (2020) Oncolytic poxvirus CF33-hNIS-ΔF14.5 favorably modulates tumor immune microenvironment and works synergistically with anti-PD-L1 antibody in a triple-negative breast cancer model, **Oncolimmunology**, 9:1, 1729300, DOI: 10.1080/2162402X.2020.1729300.

TAVARES, D. F.; CARDOSO-JÚNIOR, L. M.; RIBEIRO, V. C. .; BRITTO, R. L. . O Estado da Arte da Imunoterapia no Tratamento do Câncer de Mama Triplo-Negativo: Principais Drogas, Associações, Mecanismos de Ação e Perspectivas Futuras. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [S. l.], v. 67, n. 2, p. e-061014, 2021. DOI: 10.32635/2176-9745.RBC.2021v67n2.1014. Disponível em: <<https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/1014>> Acesso em: 20 jan. 2022.

Vito, A.; Rathmann, S.; Mercanti, N.; El-Sayes, N.; Mossman, K.; Valliant, J. Combined Radionuclide Therapy and Immunotherapy for Treatment of Triple Negative Breast Cancer. **Int. J. Mol. Sci**. 2021, 22, 4843. <https://doi.org/10.3390/ijms22094843>
Journal of the National Comprehensive Cancer Network **J Natl Compr Canc Netw** 18, 4; 10.6004/jnccn.2020.7554.

Vito, A., Salem, O., El-Sayes, N. *et al*. Immune checkpoint blockade in triple negative breast cancer influenced by B cells through myeloid-derived suppressor cells. **Commun Biol** 4, 859 (2021). <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02375-9>.

Wei H, Wang Z, Kuang Y, Wu Z, Zhao S, Zhang Z, Li H, Zheng M, Zhang N, Long C, Guo W, Nie C, Yang H and Tong A (2020) Intercellular Adhesion Molecule-1 as Target for CAR-T-Cell Therapy of Triple-Negative Breast Cancer. **Front. Immunol.** 11:573823. doi: 10.3389/fimmu.2020.573823.

Yeong J, Tan T, Chow ZL, et al. J Clin Pathol. Multiplex immunohistochemistry/immunofluorescence (mIHC/IF) for PD-L1 testing in triple-negative breast cancer: a translational assay compared with conventional IHC. **the journal online.** 2020;73:557–562. <http://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2019-206252>.

Ying Zhang, Xuemei Xie, Pourya Naderi Yeganeh, Dian-Jang Lee, David Valle-Garcia, Karla F. Meza-Sosa, Caroline Junqueira, Jiayu Su, Hongbo R. Luo, Winston Hide, Judy Lieberman. Immunotherapy for breast cancer using EpCAM aptamer tumor-targeted gene knockdown. **Proceedings of the National Academy of Sciences** Mar 2021, 118 (9) e2022830118; DOI: 10.1073/pnas.2022830118.

Zhao, P., Xu, Y., Ji, W. *et al.* Biomimetic black phosphorus quantum dots-based photothermal therapy combined with anti-PD-L1 treatment inhibits recurrence and metastasis in triple-negative breast cancer. **J Nanobiotechnol** 19, 181 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12951-021-00932-2>.

Zhenhui Zhao, Yan Li, Wei Liu, Xun Li, "Engineered IL-7 Receptor Enhances the Therapeutic Effect of AXL-CAR-T Cells on Triple-Negative Breast Cancer", **BioMed Research International**, vol. 2020, Article ID 4795171, 13 pages, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/479517>.