

## TUMORES TRIPLO NEGATIVOS EM AFRODESCENDENTES NO BRASIL NEGATIVE TRIPLE TUMORS IN PEOPLE OF BRAZIL



Marcelo Antônio Domingos Martins

Unidade de Mastologia do Hospital Universitario Atenas- HUNA

E-mail: madmartins2013@gmail.com

Artigo Original

### RESUMO

O câncer de mama é o câncer mais comum em mulheres mundialmente. No Brasil apresenta alta incidência, representando uma das principais causas de morte em indivíduos do gênero feminino. O tumor triplo negativo é considerado um tipo de câncer de mama que apresenta maior agressividade, menor sobrevida, sendo caracterizado pela ausência de receptores de estrógenos, progesterona e HER-2. O subtipo triplo negativo é mais frequente em mulheres que apresentam menos de 50 anos, apresentando através de diversos estudos internacionais predileção por mulheres afrodescendentes. O objetivo deste estudo foi realizar uma pesquisa exploratória analisando a incidência e características deste subtipo em mulheres afrodescendentes brasileiras. Poucos estudos brasileiros foram encontrados realizando a associação da etnia com a incidência deste tumor, alguns estudos demonstraram pouco incidência do tumor triplo negativo na região sul. É de extrema importância a realização de mais estudos que possibilitem a análise deste tumor em mulheres negras brasileiras, respeitando as características próprias do Brasil com o intuito de promover melhores tratamentos e prognóstico.

**Palavras-chave:** Câncer de mama, tumor triplo negativo, mulheres brasileiras afrodescendentes.

### Abstract

Breast cancer is the most common cancer in women worldwide. In Brazil, it has a high incidence, representing one of the main causes of death in female individuals. The triple negative tumor is considered a type of breast cancer that presents greater aggressiveness, shorter survival, and is characterized by the absence of estrogen receptors, progesterone and HER-2. The negative triple subtype is more frequent in women aged less than 50 years, showing, through several international studies, a predilection for women of African descent. The objective of this study was to conduct an exploratory research analyzing the incidence and characteristics of this subtype in women of African descent. Few Brazilian studies have been found performing the association of ethnicity with the incidence of this tumor, some studies have shown little incidence of the triple negative tumor in the southern region. It is extremely important to carry out more studies that allow the analysis of this tumor in black Brazilian women, respecting the characteristics of Brazil in order to promote better treatments and prognosis.

**Keywords:** Breast cancer, triple negative tumor, Afro-descendant Brazilian women.

## Introdução

O câncer de mama é considerado o tipo mais comum de câncer em mulheres mundialmente. Segundo a Organização Mundial de Saúde é uma neoplasia maligna do tecido mamário com alta prevalência no mundo ocidental que a cada ano apresenta 22% de novos casos. No Brasil, as estimativas de incidência de câncer de mama para o ano de 2019 são de 59.700 casos novos, o que representa 29,5% dos cânceres em mulheres, com exceção do câncer de pele não melanoma. Em 2016, ocorreram 16.069 mortes de mulheres por câncer de mama no país

É classificado em três grupos principais: Tumores que apresentam receptores hormonais positivos; tumores com expressão aumentada de HER-2 (human epidermal growth- type 2) e os tumores que não expressam receptor de estrógeno ou de progesterona e HER-2, denominados triplo-negativos (TN)<sup>1,2</sup>.

O desenvolvimento do câncer de mama apresenta associação com fatores como: A produção de hormônios sexuais, obesidade, grupos raciais, com envolvimento principal indivíduos afrodescendentes (AD), sendo este último associado principalmente ao do tipo triplo-negativos devido ao seu fenótipo, este tipo ocorre em aproximadamente de 30 a 20% dos casos de câncer de mama<sup>3,4</sup>.

O tumor do triplo-negativo apresenta características moleculares e clínicas que se superpõem aos tumores definidos, como o tipo basal. Afetam mulheres com menos de 50 anos, apresentando comportamento mais agressivo, predisposição por mulheres negras e com menor sobrevida<sup>5,6</sup>.

Mulheres negras apresentam risco de morte de 67% maior em comparação a mulheres caucasianas<sup>7</sup> com alta incidência de marcadores imunohistoquímicos do tipo triplo negativos<sup>8,9</sup>.

O primeiro estudo realizado na Carolina do Norte que avaliou o fenótipo triplo negativo, constatou maior incidência deste tipo de câncer em mulheres negras predominantemente na pré menopausa<sup>10</sup>, sendo então sugerido que um fator genético aumente o risco de desenvolver este fenótipo.

Segundo o IBGE a população brasileira negra e parda representa 53%, comprovando a intensa miscigenação nacional, com marcante heterogeneidade da população brasileira, com presença de 16% contribuição africana no DNA

brasileiro<sup>11</sup>.

Em Goiânia foi identificado alta prevalência de carcinoma de mama com fenótipo Triplo Negativo na população, sendo uma porcentagem de 301/5 dos casos analisados, com padrão de recorrência e metástase tumoral<sup>12</sup>.

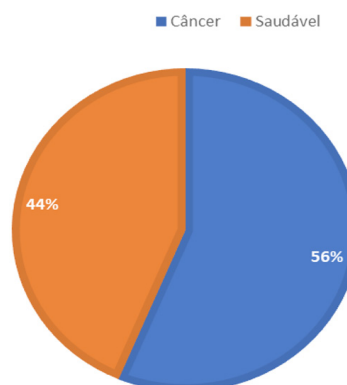
O objetivo deste estudo é através de uma pesquisa exploratória analisar a ocorrência e os dados existentes sobre tumores triplo negativos em afrodescendentes no Brasil, analisando sua associação, possíveis justificativas e prevalência.

## Metodologia

Uma busca de dados foi realizada nos bancos online PubMed e LILACS por artigos relacionados ao câncer de mama, tipo triplo negativo, sua predileção por afrodescendentes e sua incidência no Brasil. Foram selecionados artigos dos anos de 2004 a dezembro de 2019. A pesquisa identificou xx artigos, excluindo artigos que não relatavam sobre o tipo triplo negativo. Os artigos então selecionados foram lidos na íntegra, com detalhamento das informações técnicas contidas e sintetizados para obtenção do resultado e discussão.

**Resultados** O primeiro estudo realizado que associou o fenótipo triplo negativo com maior incidência em afrodescendentes foi realizado na Carolina do Norte no ano de 2006. No Brasil os valores de incidência do câncer de mama estão expressos no Gráfico 1, calculando com base em cem mil mulheres. A classificação existente na literatura para os tipos de câncer de mama são: com receptores hormonais positivos; com expressão aumentada de HER-2 e com ausências de receptores.

Gráfico 1: Incidência do câncer de mama no Brasil.



Dos resultados obtidos, todos os autores relataram a relação do desenvolvimento do tumor tipo triplo negativo com mulheres negras, de forma a apresentar predileção por elas.

Dos artigos analisados é consensual que o desenvolvimento do tumor tipo triplo negativo é diretamente relacionado com a expressão de alguns receptores que estão descritos na tabela 1.

Tabela 1: Expressão dos receptores envolvidos no tumor triplo-negativo.

RECEPTORES	EXPRESSÃO
Estrógeno	Ausente
Progesterona	Ausente
Human epidermal growth type 2 (HER-2)	Ausente

Na tabela 2 estão demonstrados os estudos brasileiros selecionados. com análise dos tumores triplo negativos

Tabela 2: Estudos brasileiros selecionados do tumor triplo-negativo

AUTORES	ANO
Marrero et al. <sup>11</sup>	2005
Martucci et al. <sup>13</sup>	2007
Felix et al. <sup>14</sup>	2010
Ossa e Torres. <sup>15</sup>	2016
Sugita et al. <sup>16</sup>	2016
Suleiman et al. <sup>17</sup>	2017

## Discussão

No Brasil o câncer de mama apresenta alta incidência, sendo considerado o segundo maior na população feminina. No ano de 2008 foram relatados quarenta nove mil casos, já no ano de 2019 apresentou cinquenta nove mil casos novos registrados, representando uma das principais causas de morte em mulheres.

Os estudos moleculares, imunohistoquímicos e de genotipagem são os mais realizados com o objetivo de analisar o comportamento biológico, prognóstico e evolução do câncer.

É uma doença heterogênea, sendo subdivida baseada nos padrões de expressão de genes ou marcadores tumorais, a principal definição é baseada nos receptores de estrógeno, de progesterona e do fator de crescimento epidermal humano (HER-2)<sup>13,14</sup>.

As moléculas funcionam como marcador tumoral, apresentando valor no prognósti-

co e nas implicações terapêuticas.

A ausência dos receptores de estrógenos, de progesterona e HER-2 caracterizam o tumor denominado de mama triplo negativo, responsável em média de 20 a 30 % dos cânceres, sendo considerado mais invasivo<sup>2-14</sup>. O HER-2 é um receptor transmembrana essencial para a proliferação e a sobrevivência das células normais.

Este subtipo afeta de maneira mais frequente mulheres com menos de 50 anos, de forma que apresenta comportamento mais agressivo, com predileção por mulheres afrodescendentes<sup>4,6,8,13,15</sup>.

Um dos primeiros estudos realizados com pacientes afrodescendentes, foi realizado na Carolina do Norte, e constatou maior incidência em mulheres negras<sup>10</sup>, outro estudo avaliou 148 mulheres nigerianas e mostrou que 59% exibiram tumores com fenótipo semelhante ao triplo-negativo<sup>16</sup>, Morris<sup>8</sup> também avaliou pacientes com câncer de mama, afrodescendentes e caucasiana entre 1990 e 2000 e constatou que, mulheres afrodescendentes apresentaram maior incidência do fenótipo triplo negativo, em estágio tardio, Bowen<sup>18</sup> sugeriu que as mulheres afrodescendentes apresentam algum fator genético que aumenta o risco do desenvolvimento do fenótipo de tumor triplo negativo.

Em Boston<sup>19</sup> um estudo concluiu que que o fenótipo de TN acometia mais mulheres AA que caucasianas, de forma que estes tumores foram igualmente comuns em mulheres jovens e acima de 50 anos, estando este fato discordante com os estudos citados acima, que relatam que a maior incidência ocorre em mulheres menores de 50 anos. Em 2009<sup>6</sup> o fenótipo TN foi associado à mulheres jovens AA, constatando que a idade reprodutiva e o excesso de peso era maior nestas pacientes.

O câncer de mama apresenta como marcador estabelecido a expressão do receptor Ki 67. O fenótipo do tumor triplo negativo tem sido associado a mutações no gene BCRA1<sup>15,19,20</sup>, ocasionando diversas discussões sobre as diferenças raciais e geográficas.

Segundo dados do IBGE<sup>20</sup>, a população brasileira, é altamente miscigenada, apresentando cerca de 53% da população sendo negra ou parda, e 16 % com contribuição de DNA africano, demonstrando a importância da análise de estudos que avaliem a incidência

do tumor triplo negativo na população brasileira<sup>19</sup>, essa diversidade foi estudada em remanescentes quilombolas em Salvador, onde constatou-se que a contribuição africana variava de 13 a 68,5%<sup>21,22</sup>.

Poucos estudos foram encontrados no Brasil que analisam a relação do tumor triplo negativo em mulheres afrodescendentes brasileiras. Um estudo realizado em Tocantins analisou setenta e dois pacientes com tumor triplo negativo, onde foi observado que os pacientes com esse fenótipo apresentaram menor sobrevida em cinco anos quando comparado aos outros tipos de tumores, sendo 1,5 vezes menor. Estando de acordo com outro estudo em mulheres não brancas, onde a maioria apresentou o fenótipo triplo negativo e com recidivas tardias.<sup>24</sup>

No Rio Grande do Sul, 110 mulheres foram analisadas, apresentando uma porcentagem de 66 % de carcinoma ductal, a ocorrência de câncer do tipo triplo negativo foi muito baixa, podendo ser justificada pela menor quantidade de mulheres afrodescendentes na região<sup>11</sup>, o estudo apresentou os mesmos resultados de outra pesquisa realizada no estado do Paraná, na cidade de Cascavel.<sup>25</sup>

No entanto ressaltamos que três estudos realizados no Brasil, através da análise de microRna e mutações no BCRA1 não apresentaram diferenças estatísticas significantes entre mulheres afrodescendentes e caucasianas, relatando que outras variáveis foram mais determinantes como idade, condições socioeconômicas.<sup>13,15,17</sup>

A agressividade do câncer de mama e a menor sobrevida em mulheres negras pode ser justificada devido as diferenças existentes de condições econômicas e acesso à saúde e tratamentos, onde na maioria das vezes, o diagnóstico é feito de maneira tardia, prejudicando o prognóstico da paciente. Dessa maneira apresentam maior propensão para o desenvolvimento de metástases precoces em comparação a mulheres caucasianas.<sup>26,27</sup>

Os estudos internacionais demonstram que a biologia do tumor é diferente entre pacientes afrodescendentes e caucasianas, de forma as primeiras apresentam proliferação celular aumentada, expressão elevada de marcadores de angiogênese e maior migração e propriedades invasivas.

Porém na literatura encontramos pou-

cos estudos que possam confirmar esses resultados em mulheres afrodescendentes brasileiras, mostrando a importância da realização destes, diante da enorme miscigenação racial encontrada e a alta malignidade do tumor triplo negativo, de forma que o conhecimento destes resultados, possa proporcionar melhores tratamentos prognósticos.

A alta malignidade do tumor triplo negativo, a menor sobrevida e sua maior agressividade nos chamam a atenção para a necessidade de mais estudos brasileiros que possam possibilitar medidas de saúde pública de forma a considerar a peculiaridade e as diferentes características da população brasileira.

### Considerações Finais

O câncer de mama apresenta alta prevalência em mulheres, de forma global, afetando grande parte da população, resultando em grandes taxas de óbito. O tumor triplo negativo é considerado um tipo de câncer com maior agressividade e menor sobrevida que internacionalmente, foi comprovado através de diversos estudos apresentar predisposição por mulheres afrodescendentes, no entanto poucos estudos brasileiros estão disponíveis de forma a confirmar este fato na população brasileira.

Concluimos este trabalho ressaltando a importância da realização de estudos brasileiros que possam analisar as características deste tumor em mulheres afrodescendentes negras brasileiras, respeitando as diferentes características do Brasil.

### Referências

- 1-American Cancer Society. Cancer Facts e Figures for African American 2007-2008. Atlanta, GA: American Cancer Society, Inc, 2007
2. Ademuyiwa FO, Olopade OI. Racial differences in genetic factors associated with breast cancer. *Cancer Metastasis Reviews*.2003; 22(3): 47–53.
- 3-Robbins SL, Cotran RS. Patologia: bases patológicas das doenças. EUA: Elsevier. 2005.
- Hanley KZ, Birdsong GG, Cohen C, Momin TS. Immunohistochemical detection of estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 expression 54 in breast carcinomas: comparison on cell block, needle-core, and tissue block preparations. *Cancer Cytopathology*.2009; 117(4): 279-88.
- 5-Reis- Filho JS, Tutt ANJ. Triple negative tumours: a critical review. *Histopathology*.2008; 52:108-118.
- 6- Trivers KF, Lund MJ, Porter OL, Liff JM, Flagg EW, Coates RJ, Eley JM. The epidemiology of triple-negative breast cancer, including race. *Cancer Causes and Control*. 2009; 20: 1071-1082.
- 7-Newman LA. Breast cancer in minority women. In: Singletary, SE,

- Robb GL, Hortobagyi GN. (ed.). Advanced therapy of breast disease. 2ed. Canada: BC Decker, Inc. 2014: 713–726. 108.
- 8-Morris GJ, Naidu S, Topham A, Guiles F, Xu Y, McCue P, et al. Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African-American and Caucasian patients: a single-institution compilation compared with the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer*. 2007; 110 (4): 84.
- 9-Lund MJ, Butler EN, Hair BY, Ward KC, Andrews J, Oprea-Ilie G, et al. Age/race differences in HER2 testing and in incidence rates for breast cancer triple subtypes: a population-based study and first report. *Cancer*. 2010; 116 (11) 2549-59.
- 10-Carey LA, Livasy CA, Perou C, Dressler L. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Journal of the American Medical Association*. 2006; 295 (4): 2492-502.
- 11-Marrero AR, Leite FPN, Carvalho BA, Peres LM, Kommers TC, Cruz IM, et al. Heterogeneity of the genome ancestry of individuals classified as White in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. *American Journal Humuman Biology*.2005; 17(4): 496-506.
- 12- Martins R, Rezende D, Cordeiro JABL, Paula HC, Bastos DN, Sam CA, et al. Metastatic pattern of triple negative breast cancer Luhan. *Rev Bras Mastologia*. 2017; 27 (1):8-14
- 13-Martucci O, Redi G, Garcia A, Filho JÁ. Breast Cancer Triple Negatives and Inflammatory. *Rev. Bras. Oncologia Clínica*. 2007; 4(12):11-15.
- 14- Felix GE, Abe-Sandes K, Bonfim TM. Ancestry informative markers and complete blood count parameters in Brazilian blood donors. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2010; 25.
- 15- Ossa CA, Torres D. Founder and Recurrent Mutations in BRCA1 and BRCA2 Genes in Latin American Countries: State of the Art and Literature Review. *The Oncologist* 2016; 21:832–839
- 16-Sugita B, Gill M, Mahajan A, Duttargi A, Kirolikar S, Almeida R, et al. Differentially expressed miRNAs in triple negative breast cancer between African-American and non-Hispanic white women. *Oncotarget*.2016; 7(4): 833.
- 17- Suleiman NN, Nascimento N, Botelho JM, Coelhos RC. Panorama do câncer de mama em mulheres no norte do Tocantins – Brasil. *Rev. Col. Bras. Cir*. 2017; 44(4): 316-322
- 18- Bowen R, Duffy S, Ryan D, Jones J. Early onset of breast in a group of British black women. *British Journal of Cancer*.2008; 98: 277-281.
- 19-Sharon EP. Screening and Clinical Implications for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *J. Mammary Gland Biol Neoplasia*.1998; 3(4):10.
- 20-Mills A. Health care systems in low- and middle-income countries. *N Engl J Med*. 2014; 370 (6):552-7.
- 21-INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA ESTATÍSTICA (IBGE). Brasil: 500 anos de povoamento. Rio de Janeiro: IBGE, 2000.
- 22-INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Estimativa do câncer no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
- 23- Machado TMB. Ancestralidade em Salvador-BA. 2008. Dissertação (Mestrado) - Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz/FIOCRUZ. Salvador.BA, 2008. 55 45.
- 24-Peruzzi C, Andrade V. Analysis of immunohistochemical markers associated with breast cancer in women in the Region of Missions, Rio Grande do Sul. *Rev Bras Mastologia*. 2016; 26 (4):181-5
- 25-Sarturi PR, Júnior AD, Morais CF. Immunohistochemical profile of breast cancer in patients attended at Cancer Hospital from Cascavel. *Revista Brasileira de Oncologia Clínica*. 2012; 8(29): 12
- 26- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87-