



UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA

ETIOLOGIA, ALTERAÇÕES METABÓLICAS E TRATAMENTO DO CANCRO DA MAMA

[Etiology, metabolic changes, and treatment of breast cancer]

Dissertação de Mestrado

[Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas]

Maria Inês Castro Martins e Oliveira

Orientador:

Professora Doutora Fernanda Leal

Coorientador:

Professora Doutora Inês Lopes Cardoso

Março 2026

ETIOLOGIA, ALTERAÇÕES METABÓLICAS E TRATAMENTO DO CANCRO DA MAMA

[Etiology, metabolic changes, and treatment of breast cancer]

Dissertação de Mestrado

[Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas]

Maria Inês Castro Martins e Oliveira

Orientador:

Professora Doutora Fernanda Leal

Coorientador:

Professora Doutora Inês Lopes Cardoso

Março 2026

Dedico esta tese de mestrado aos meu pais, que ao longo deste percurso me apoiaram em tempo integral a chegar até aqui, mesmo perante às dificuldades e obstáculos pelo caminho.

AGRADECIMENTOS

A realização desta dissertação só foi possível graças ao apoio, orientação e incentivo de várias pessoas e instituições, às quais expresso o meu profundo agradecimento. À Professora Doutora Fernanda Leal, minha orientadora, agradeço pela disponibilidade constante, pela orientação rigorosa e pela confiança depositada ao longo de todo este trabalho. A sua exigência científica e o seu acompanhamento atento foram fundamentais para o desenvolvimento desta dissertação. À Professora Doutora Inês Lopes Cardoso, minha coorientadora, agradeço pelas sugestões valiosas, pela clareza nas explicações e pelo apoio contínuo durante este percurso académico. A todos os docentes do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, agradeço pelos conhecimentos transmitidos e pela dedicação demonstrada ao longo destes anos de formação. Aos meus colegas e amigos, agradeço pela partilha de ideias, pelo companheirismo e pelo apoio nos momentos mais desafiantes. Por fim, um agradecimento especial aos meus pais, pelo amor incondicional, pela força, pela paciência e por nunca deixarem que eu desistisse. Este trabalho é também vosso.

RESUMO

O cancro da mama representa um dos maiores desafios da oncologia moderna, sendo a principal causa de mortalidade por cancro em mulheres a nível mundial. A sua elevada heterogeneidade biológica e molecular exige uma compreensão aprofundada dos mecanismos que impulsionam a progressão tumoral. Este trabalho tem como objetivo analisar os fatores etiológicos, as principais reprogramações metabólicas e as abordagens terapêuticas atuais e emergentes para esta patologia. A metodologia baseou-se numa revisão bibliográfica seletiva, recorrendo a bases de dados científicas como *PubMed*, *ScienceDirect* e *Google Scholar*. Os resultados destacam que o metabolismo das células tumorais sofre alterações drásticas, nomeadamente através do efeito Warburg, do aumento da síntese lipídica e da dependência de aminoácidos como a glutamina, com o intuito de sustentar a rápida proliferação celular. Conclui-se que o sucesso do tratamento depende da caracterização molecular precisa do tumor, permitindo a aplicação de estratégias terapêuticas personalizadas para os diferentes subtipos moleculares, incluindo os tumores luminiais, HER2+ e o triplo negativo(TNBC).

Palavras-chave:

Cancro da mama; Cancro da mama triplo-negativo; Reprogramação metabólica tumoral; Metabolismo energético; Biomarcadores metabólicos; Terapias direcionadas.

ABSTRACT

Breast cancer represents one of the greatest challenges in modern oncology, being the leading cause of cancer mortality among women worldwide. Its high biological and molecular heterogeneity requires a profound understanding of the mechanisms that drive tumor progression. This work aims to analyze the etiological factors, the main metabolic reprogrammings, and the current and emerging therapeutic approaches for this pathology. The methodology was based on a selective bibliographic review, using scientific databases such as PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar. The results highlight that the metabolism of tumor cells undergoes drastic changes, namely through the Warburg effect, increased lipid synthesis, and dependency on amino acids such as glutamine, in order to sustain rapid cellular proliferation. It is concluded that treatment success depends on precise molecular characterization of the tumor, allowing for the application of personalized therapeutic strategies for the different molecular subtypes, including luminal, HER2+, and triple-negative tumors(TNBC).

Keywords: Breast cancer; Triple negative breast cancer; Tumour metabolic reprogramming; Energy metabolism; Metabolic biomarkers.

ÍNDICE

RESUMO	xi
ABSTRACT	xiii
ÍNDICE DE FIGURAS	xvii
ÍNDICE DE TABELAS	xix
LISTA DE ABREVIATURAS	xxi
I. INTRODUÇÃO	1
1.1. Motivação	3
1.2. Objetivos	3
1.3. Metodologia	3
II. DESENVOLVIMENTO	5
2.1. Caracterização do cancro da mama	5
2.2. Alterações metabólicas no cancro da mama	8
2.2.1. Alterações no metabolismo dos hidratos de carbono	8
2.2.2. Alterações no metabolismo dos aminoácidos	13
2.2.3. Alterações no metabolismo dos lípidos	16
2.3. Biomarcadores do cancro da mama	18
2.3.1. Metabolitos	19
2.4. Tratamento do cancro da mama	22
2.4.1. Terapêuticas emergentes no HR+	22
2.4.2. Terapêuticas emergentes no HER2+	25
2.4.3. Terapêuticas emergentes no TNBC	27
III. CONCLUSÃO	29
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Categorização do cancro da mama com base em perfis moleculares	6
Figura 2	Efeito Warburg	11

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 Efeito Warburg	10
Tabela 2 Estado da glicólise e da OXPHOS em diferentes tipos de cancro da mama e sua invasividade	13
Tabela 3 Terapias direcionadas e endócrinas no cancro da mama HR+	24
Tabela 4 Inibidores da tirosina quinase (TKIs) direcionados a HER2 e EGFR mutantes e respectivas estratégias terapêuticas	26

LISTA DE ABREVIATURAS

ACC	Acetil-CoA carboxilase
ACL	ATP citrato liase
ACOX	Acil-CoA oxidase
ACTs	Terapias celulares adotivas (do inglês, <i>adoptive cell therapies</i>)
ADCs	Conjugados anticorpo-fármaco (do inglês, <i>antibody-drug conjugates</i>)
AhR	Recetor de hidrocarbonetos aromáticos (do inglês, <i>aryl hydrocarbon receptor</i>)
Akt	Proteína quinase B (PKB) (do inglês, <i>protein kinase B (PKB)</i>)
AMP	Adenosina monofosfato (do inglês, <i>adenosine monophosphate</i>)
AMPK	Proteína quinase ativada por AMP (do inglês, <i>AMP-activated protein kinase</i>)
ARX788	Conjugado anticorpo-fármaco (ADC) anti-HER2 de nova geração (ADC, do inglês <i>antibody-drug conjugate</i>) anti-HER2 de nova geração
ASCT2	Transportador de aminoácidos neutros dependente de sódio 2 (do inglês, <i>alanine, serine, cysteine-preferring transporter 2</i>)
ATP	Adenosina trifosfato (do inglês, <i>adenosine triphosphate</i>)
BCSCS	Células estaminais do cancro da mama (do inglês, <i>breast cancer stem cells</i>)
BLIA	<i>Basal-like</i> imunoativado
BLIS	<i>Basal-like</i> imunossuprimido
BRCA2	Gene 2 do cancro da mama (do inglês, <i>breast cancer gene 2</i>)
CA15-3	Antigénio cancerígeno 15-3 (do inglês, <i>cancer antigen 15-3</i>)
CA27-29	Antigénio cancerígeno 27-29 (do inglês, <i>cancer antigen 27-29</i>)

CAR-T	Células T com recetores de antigénio quimérico (do inglês, <i>chimeric antigen receptor T-cells</i>)
CB-839	(Telaglenastat) – Inibidor seletivo da glutaminase (GLS, do inglês <i>glutaminase</i>)
ccfDNA	DNA circulante livre de células (do inglês, <i>circulating cell-free DNA</i>)
CCNE1	Gene da ciclina E1 (do inglês, <i>cyclin E1</i>)
CD36	Cluster de diferenciação 36
CDK4/6	Quinases dependentes de ciclina 4 e 6 (do inglês, <i>cyclin-dependent kinases 4 and 6</i>)
CEA	Antigénio carcinoembrionário (do inglês, <i>carcinoembryonic antigen</i>)
c-Myc	Fator de transcrição Myc (do inglês, <i>cellular Myc</i>)
CPT1/2	Carnitina palmitoiltransferase 1/2
CTCs	Células tumorais circulantes
ctDNA	DNA tumoral circulante (do inglês, <i>circulating tumor DNA</i>)
DGAT	Diacilglicerol O-aciltransferase (do inglês, <i>Diacylglycerol O-acyltransferase</i>)
DNA	Ácido Desoxirribonucleico (do inglês, <i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
E2F-3	Fator de Transcrição E2F3 (do inglês, <i>E2F transcription factor 3</i>)
EGFR	Recetor do fator de crescimento epidérmico (do inglês, <i>epidermal growth factor receptor</i>)
EMERALD	Ensaio clínico de fase III que avaliou o elacestrant em doentes com cancro da mama ER+/HER2- avançado ou metastático
EMT	Transição epitélio-mesenquimal do inglês, <i>epithelial-mesenchymal transition</i>)
ER	Recetor de estrogénio (do inglês, <i>estrogen receptor</i>)

ERBB2	Recetor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (do inglês, <i>human epidermal growth factor receptor type 2</i>)
Era	Recetor de estrogénio alfa (do inglês, <i>estrogen receptor alpha</i>)
ESMO	Sociedade Europeia de Oncologia Médica (do inglês, <i>European Society for Medical Oncology</i>)
ESR1	Gene do recetor de estrogénio 1 (do inglês, <i>estrogen receptor 1</i>)
FABP4	Proteína de ligação a ácidos gordos 4 (do inglês, <i>fatty acid binding protein 4</i>)
FAO	Oxidação de ácidos gordos (do inglês, <i>fatty acid oxidation</i>)
FASN	Ácidos gordos sintase (do inglês, <i>fatty acid synthase</i>)
FDA	Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA (do inglês, <i>USA Food and Drug Administration</i>)
FOSL1	Proteína 1 do tipo FOS (do inglês, <i>FOS-like 1</i>); também conhecida como Fra-1
FOXA1	Proteína <i>forkhead</i> box A1 (do inglês, <i>forkhead box A1</i>)
GLS1	Glutaminase 1 (do inglês, <i>glutaminase 1</i>)
GM-CSF	Fator de crescimento de colónias de granulócitos-macrófagos (do inglês, <i>granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>)
GP88	Glicoproteína de 88 kDa (do inglês, <i>glycoprotein 88</i>); também conhecida como progranulina
GPAT2	Glicerol-3-fosfato aciltransferase 2 (do inglês, <i>glycerol-3-phosphate acyltransferase 2</i>)
GPLs	Glicerofosfolípidos (do inglês, <i>glycerophospholipids</i>)
HAPs	Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (do inglês, <i>polycyclic aromatic hydrocarbons</i>)
HER2	Recetor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (do inglês, <i>human epidermal growth factor receptor type 2</i>)
HIF-1α	Fator induzível por hipóxia 1-alfa (do inglês, <i>hypoxia-inducible factor 1-alpha</i>)

HMGCS1	3-Hidroxi-3-metilglutaril-CoA sintase 1
Hs578T	Linha celular de cancro da mama humano triplo-negativo
IA	Inibidores da aromatase
IDO1	Indoleamina 2,3-dioxigenase 1
JAK/STAT	Janus quinase/transdutor de sinal e ativador da transcrição (do inglês, <i>Janus kinase/signal transducer and activator of transcription</i>)
K17	Queratina 17
K5	Queratina 5
KN026	Anticorpo biespecífico direcionado aos domínios II e IV do HER2
LAR	Recetor de andrógeno luminal (do inglês, <i>luminal androgen receptor</i>)
LDLR	Recetor de lipoproteína de baixa densidade (do inglês, <i>low-density lipoprotein receptor</i>)
LPIN1	Lipina 1
LXR	Recetor hepático X (do inglês, <i>liver X receptor</i>)
MAPK	Proteína quinase ativada por mitógeno (do inglês, <i>mitogen-activated protein kinase</i>)
MCF7	Linha celular de adenocarcinoma mamário humano (ER-positiva, Luminal A)
MCLA-128	Zenocutuzumab; anticorpo biespecífico direcionado aos recetores HER2 e HER3
MDSCs	Células supressoras de origem mieloide (do inglês, <i>myeloid-derived suppressor cells</i>)
MEM-288	adenovírus oncolítico quimérico (Ad5/3)
MES	Mesenquimal
miR-3163	MicroRNA-3163
miRNA	Micro RNA

MMAE	Monometil auristatina E
m-TOR	Alvo da rapamicina em mamíferos (do inglês, mammalian target of rapamycin)
MUC-1	Mucina 1
MYC	Proteína do oncogene de mielocitomatose celular (do inglês, <i>cellular myelocytomatosis oncogene</i>); frequentemente referido como c-Myc
NAAG	N-acetilaspargilglutamato (do inglês, <i>N-acetylasparylglutamate</i>) NAD ⁺ - Dinucleótido de nicotinamida e adenina na forma oxidada (do inglês, <i>nicotinamide adenine dinucleotide in oxidized form</i>)
NADH	Dinucleótido de nicotinamida e adenina na forma reduzida (do inglês, <i>nicotinamide adenine dinucleotide in reduced form</i>)
NAT	N-acetil-D-triptofano
NK	Células exterminadoras naturais (do inglês, <i>natural killer cells</i>)
NMDARs	Recetores de N-metil-D-aspartato (do inglês, <i>N-methyl-D-aspartate receptors</i>)
NR2B-NMDAR	Subunidade 2B do recetor de N-metil-D-aspartato (do inglês, <i>N-methyl-D-aspartate receptor subunit 2B</i>)
NSDHL	3-Beta-hidroxiesteróide desidrogenase dependente de NAD(P) (do inglês, <i>NAD(P) dependent 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase</i>)
OP-1250	Palazestrant; antagonista completo e degradador do recetor de estrogénio (do inglês, <i>complete estrogen receptor antagonist</i>)
Ovs	Vírus oncolíticos (do inglês, <i>oncolytic viruses</i>)
OXPHOS	Fosforilação oxidativa (do inglês, <i>oxidative phosphorylation</i>)
p53	Proteína tumoral 53 (do inglês, <i>tumor protein 53</i>)
p53/TP53	Gene que codifica a proteína tumoral 53
PARP	Poli (ADP-ribose) polimerase
PD-1	Proteína de morte celular programada 1 (do inglês, <i>programmed cell death protein 1</i>)

PD-L1	Ligante de morte programada 1 (do inglês, <i>programmed death-ligand 1</i>)
PI3K	Fosfatidilinositol 3-quinase (do inglês, <i>phosphoinositide 3-kinase</i>)
PIK3CA	Subunidade catalítica alfa da fosfatidilinositol 3-quinase (do inglês, <i>phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha</i>).
PPP	Via das pentoses-fosfato (do inglês, <i>pentose-phosphate pathway</i>)
PR	Recetor de progesterona (do inglês, <i>progesterone receptor</i>)
PTEN	Fosfatase homóloga à tensina (do inglês, <i>phosphatase and tensin homolog</i>)
PUFAs	Ácidos gordos polinsaturados (do inglês, <i>polyunsaturated fatty acids</i>)
Ras	Oncogene do vírus do sarcoma de rato (do inglês, <i>rat sarcoma virus oncogene</i>)
RC48-ADC	Disitamab vedotina; conjugado anticorpo-fármaco direcionado ao HER2
RE	Recetor de estrogénio (do inglês, <i>estrogen receptor – ER</i>)
ROS	Espécies reativas de oxigénio (do inglês, <i>reactive oxygen species</i>)
RP	Recetor de progesterona (do inglês, <i>progesterone receptor – PR</i>)
S1P	Esfingosina-1-fosfato (do inglês, <i>sphingosine-1-phosphate</i>)
SCD1	Estearoil-CoA desaturase 1 (do inglês, <i>Stearoyl-CoA desaturase 1</i>)
SERDs	Degradadores seletivos do recetor de estrogénio (do inglês, <i>selective estrogen receptor degraders</i>)
SERM	Modulador seletivo dos recetores de estrogénio (do inglês, <i>selective estrogen receptor modulator</i>)
SKBR3	Linha celular de adenocarcinoma mamário humano (HER2-positiva, ER-negativa)
SLC	Família de transportadores de solutos (do inglês, <i>solute carrier family</i>)

SLC1A5	Membro 5 da família 1 de transportadores de solutos (do inglês, <i>solute carrier family 1 member 5</i>); também conhecido como ASCT2
SLC39	Família 39 de transportadores de solutos (do inglês, <i>solute carrier family 39</i>); transportadores de zinco do tipo ZIP
SLC6A14	Membro 14 da família 6 de transportadores de solutos (do inglês, <i>solute carrier family 6 member 14</i>)
SPHK1	Esfingosina quinase 1 (do inglês, <i>sphingosine kinase 1</i>)
SPLS	Esfingolípidos (do inglês, <i>sphingolipids</i>)
SQLE	Esqualeno epoxidase (do inglês, <i>squalene epoxidase</i>)
SREBP2	Proteína de ligação ao elemento regulador de esterol 2 (do inglês, <i>sterol regulatory element binding protein 2</i>)
SUM-149	Linha celular de cancro da mama inflamatório humano (triplo-negativa, mutação BRCA1)
SYD985	rastuzumab duocarmazina; conjugado anticorpo-fármaco (ADC) direcionado ao HER2 com carga citotóxica de duocarmazina
T-DM1	Trastuzumab emtansina
T-DXd	Trastuzumab deruxtecana
TKIs	Inibidores da tirosina quinase (do inglês, <i>tyrosine kinase inhibitors</i>)
TME	Microambiente tumoral (do inglês, <i>tumor microenvironment</i>)
TNBC	Cancro da mama triplo-negativo (do inglês <i>triple-negative breast cancer</i>)
TN-IBC	Cancro da mama inflamatório triplo-negativo (do inglês, <i>triple-negative inflammatory breast cancer</i>)
TNM	Sistema de classificação de tumores malignos: T (tumor primário), N (gânglios linfáticos regionais) e M (metástases à distância)
TP53	Gene supressor tumoral que codifica a proteína p53 (do inglês, <i>tumor protein p53 gene</i>)
Tregs	Células T reguladoras (do inglês, <i>regulatory T cells</i>)

VEGF

Fator de crescimento do endotélio vascular (do inglês, *vascular endothelial growth factor*)

I. INTRODUÇÃO

O cancro da mama representa um dos problemas de saúde mais significativos no mundo, sendo o segundo tipo de cancro mais diagnosticado entre mulheres e responsável por uma elevada mortalidade (Puris et al., 2023; Sha et al., 2024). Nos Estados Unidos, a *American Cancer Society* projeta mais de 316.000 novos casos de cancro da mama invasivo para 2025, com cerca de 42.000 mortes estimadas (American Cancer Society, 2024). Apesar dos avanços no diagnóstico precoce e no desenvolvimento de novas terapias, o número de óbitos continua relevante, evidenciando a complexidade da doença.

A incidência do cancro da mama apresenta variações significativas entre diferentes regiões do mundo, refletindo a influência de fatores socioeconómicos, culturais e relacionados com o estilo de vida (Cohen et al., 2023; Sha et al., 2024). Entre os principais determinantes associados ao aumento da incidência destacam-se o envelhecimento da população, a melhoria dos programas de rastreio, o aumento da prevalência da obesidade e o adiamento da maternidade (Cohen et al., 2023). Apesar da tendência global de redução da mortalidade, a maioria dos óbitos continua a estar associada ao desenvolvimento de doença metastática. Quando ocorre disseminação para órgãos distantes, a taxa de sobrevida a cinco anos diminui substancialmente, passando de cerca de 99% nos estádios localizados para aproximadamente 27% nos casos metastáticos (American Cancer Society, 2024).

O desenvolvimento do cancro da mama resulta de um processo multifatorial que envolve a acumulação de alterações genéticas e epigenéticas, juntamente com a exposição hormonal e fatores reprodutivos que influenciam o crescimento celular mamário (John et al., 2024; Prabhu et al., 2024). Estudos recentes indicam que certas características reprodutivas, como a idade precoce da menarca, idade mais tardia no primeiro parto e padrões de paridade, estão associadas ao risco de cancro da mama, possivelmente mediado por alterações na densidade mamária e exposição hormonal cumulativa (Cohen et al., 2023; John et al., 2024).

O cancro da mama triplo-negativo (TNBC) constitui um subtipo clinicamente agressivo, representando aproximadamente 10-15% dos casos de cancro da mama. Caracteriza-se pela ausência de expressão dos recetores de estrogénio (ER), progesterona (PR) e do

recetor 2 do factor de crescimento epidérmico humano (HER2), o que restringe significativamente as opções terapêuticas disponíveis e está associado a um maior risco de metastização e mortalidade elevada. A reprogramação metabólica desempenha um papel central na proliferação e sobrevivência das células de TNBC, envolvendo alterações em vias de glicólise aeróbica e no metabolismo lipídico que suportam as necessidades bioenergéticas e biossintéticas destas células tumorais agressivas (Cai et al., 2025a; Ren et al., 2025).

A reprogramação metabólica é uma característica central do cancro, exemplificada pelo efeito Warburg, pelo qual as células tumorais convertem glucose em lactato mesmo na presença de oxigénio, apoiando a geração de ATP e intermediários necessários ao crescimento celular e à biossíntese. Esta alteração metabólica está associada ao desenvolvimento tumoral e à resistência terapêutica em múltiplos tipos de tumores, incluindo o cancro da mama (Qu et al., 2024; Cai et al., 2025a; Ren et al., 2025). No TNBC, esta adaptação envolve múltiplos mecanismos moleculares, como a regulação por microRNAs (miRNAs) e vias de sinalização — incluindo alterações mitocondriais e vias como JAK/STAT - que modulam o metabolismo celular e promovem a sobrevivência em ambientes adversos. Fatores de transcrição como FOSL1 desempenham um papel essencial na promoção da glicólise aeróbica e na resistência à quimioterapia, demonstrando que a inibição de FOSL1 pode reverter parcialmente a resistência à doxorrubicina ao interferir na reprogramação metabólica destas células tumorais agressivas (Corchado-Cobos et al., 2022).

Além dos fatores intrínsecos ao tumor, exposições ambientais também influenciam o risco de cancro da mama. Os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAPs) são poluentes ambientais formados durante a combustão incompleta de matéria orgânica e combustíveis fósseis, com ampla presença em ambientes urbanos e em alimentos contaminados. Estas substâncias exibem propriedades carcinogénicas e potencial de disrupção endócrina, influenciando processos hormonais e genéticos associados ao desenvolvimento tumoral. Estudos prospetivos recentes demonstraram que a ingestão dietética de HAPs está positivamente associada ao risco de cancro da mama, incluindo subtipos negativos para recetores hormonais (Amadou et al., 2025). A integração do conhecimento sobre subtipos moleculares, fatores de risco genéticos e ambientais, bem como alterações metabólicas e epigenéticas, fornece uma base robusta para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas. Esta abordagem é

particularmente importante no cancro da mama triplo-negativo (TNBC), um subtipo associado a um prognóstico desfavorável e opções terapêuticas limitadas, no qual a caracterização detalhada de assinaturas moleculares específicas, vias metabólicas e biomarcadores pode apoiar abordagens clínicas personalizadas e orientar a seleção de tratamentos eficazes (Cai et al., 2025b; Ren et al., 2025).

1.1. Motivação

Atualmente, é raro não conhecermos alguém, seja um amigo, familiar ou conhecido, que tenha enfrentado algum tipo de cancro. Dada a crescente ocorrência desta doença na população, não surpreende que ela seja uma das mais investigadas no mundo, com uma quantidade significativa de artigos científicos, teses e estudos voltados tanto à prevenção quanto ao tratamento.

O interesse crescente em estudar o cancro da mama justifica-se não apenas pela sua frequência, mas também pelos desafios científicos que a doença apresenta. Por isso, esta dissertação busca contribuir para o entendimento do tema, com foco nas alterações metabólicas que ocorrem durante o desenvolvimento oncológico e no seu tratamento.

1.2. Objetivos

O objetivo central deste trabalho é realizar uma revisão bibliográfica sobre os tipos de cancro da mama mais prevalentes, analisando suas características principais e identificando os biomarcadores mais relevantes para cada tipo. Além disso, pretende-se abordar os subtipos de cancro da mama mais agressivos e compreender de que forma as alterações no metabolismo celular influenciam a progressão e tratamento da doença.

1.3. Metodologia

Para a condução deste estudo, foi adotada uma abordagem de revisão narrativa. A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed e ScienceDirect, utilizando os termos: “biomarcadores”, “metabolismo”, “cancro da mama” e “tratamento”. Foram incluídos apenas artigos disponíveis na íntegra, redigidos em inglês ou português, garantindo assim o acesso completo às informações consideradas relevantes.

Do conjunto inicial de aproximadamente 200 artigos identificados, foram selecionados 42 artigos científicos com base na sua pertinência direta para os objetivos desta dissertação, privilegiando estudos realizados em populações adultas e com impacto relevante na área do cancro da mama. Adicionalmente, foram consultados livros científicos e documentos institucionais de entidades reconhecidas.

O motor de busca Google foi utilizado exclusivamente como ferramenta complementar para a localização desses recursos e acesso a fontes oficiais, não constituindo, por si só, uma metodologia de pesquisa científica.

O desenvolvimento deste trabalho decorreu entre setembro e dezembro de 2025, permitindo a organização, análise crítica e sistematização da informação de forma estruturada e coerente.

II. DESENVOLVIMENTO

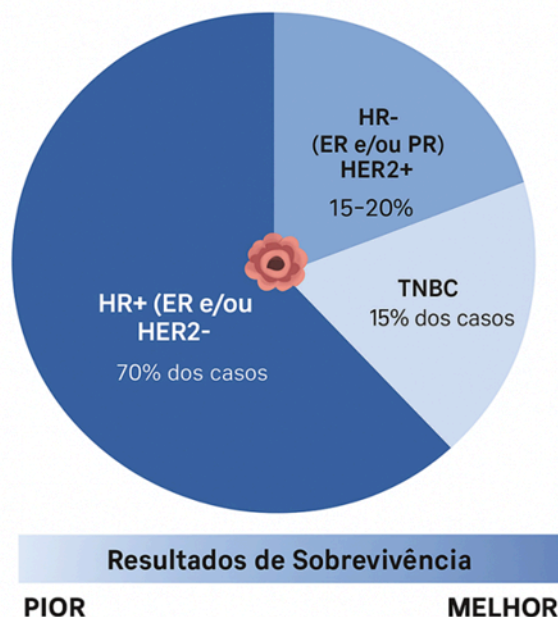
2.1. Caracterização do cancro da mama

A classificação do cancro da mama segue diretrizes internacionais que têm evoluído com os avanços em histopatologia e biologia molecular, incluindo atualizações periódicas da Organização Mundial da Saúde (OMS) e de conselhos clínicos internacionais para otimizar a abordagem diagnóstica e terapêutica dos doentes. Esta classificação incorpora não apenas características anatómicas como o estadiamento TNM, mas também perfis biomoleculares dos tumores, com ênfase no estado dos recetores hormonais (estrogénio e progesterona) e do recetor HER2, essenciais para a estratificação prognóstica e para a seleção de terapias dirigidas. A expressão ou ausência desses biomarcadores influencia diretamente as indicações de terapias hormonais, anti-HER2 e outras intervenções terapêuticas específicas, uma vez que diferentes subtipos moleculares estão associados a respostas terapêuticas e desfechos clínicos distintos (Hung et al., 2023; Waks & Winer, 2023).

O cancro da mama é tipicamente classificado em subtipos moleculares com base na expressão de recetores hormonais (estrogénio e progesterona) e do recetor HER2, o que possui relevância prognóstica e terapêutica (cf. Figura 1). O subtipo HR+/HER2- é o mais frequente na população geral, representando a maioria dos casos diagnosticados. Outras categorias incluem tumores HER2-positivos, independentemente do estado hormonal, e tumores triplo-negativos (HR-/HER2-), definidos pela ausência simultânea de ER, PR e HER2, os quais estão associados a uma biologia mais agressiva e opções terapêuticas limitadas. Estudos epidemiológicos baseados em grandes coortes demonstram a predominância do fenótipo HR+/HER2-, enquanto os subtipos triplo-negativos e HER2-positivos constituem frações menores dos casos, refletindo a heterogeneidade molecular do cancro da mama (Hung et al., 2023; Waks & Winer, 2023; American Cancer Society, 2024; Cobec et al., 2025).

Figura 1

Categorização do cancro da mama com base em perfis moleculares.



Adaptado de “Adjuvant and neoadjuvant therapy.” de T. Shien, & H. Iwata, 2020, Japanese Journal of Clinical Oncology, 50(3), 225–229. (<https://doi.org/10.1093/jjco/hyz213>). Copyright 2020 dos autores.

Os tipos HR+HER2- são ainda divididos em subtipos luminal A e luminal B, podendo o último, por vezes, exibir expressão de HER2. Os perfis de expressão permitem a categorização em quatro grupos principais - luminal A, luminal B, HER2+/HER2- e TNBC - com diferentes implicações clínicas. A literatura descreve também um subgrupo adicional, denominado “normal-like”, com características semelhantes aos luminais A, porém com prognóstico menos favorável. Estas categorias refletem a heterogeneidade molecular do cancro da mama e têm impacto direto na escolha terapêutica e no prognóstico (Orrantia-Borunda et al., 2022).

Os tumores luminais, caracterizados pela expressão de ER α , são geralmente considerados os menos agressivos, especialmente os do subtipo luminal A. Estes tumores podem expressar PR, enquanto o subtipo luminal B apresenta maior heterogeneidade, podendo, em alguns casos, exibir expressão de HER2. Comparado ao luminal A, o luminal B é mais agressivo, facto associado à ativação de genes relacionados com a proliferação celular e com o ciclo celular, como Ki-67 e Aurora quinase A. Além disso, os luminais B frequentemente apresentam menor expressão de genes associados ao fenótipo luminal, como PR e FOXA1, bem como uma maior

incidência de mutações no gene codificante da proteína p53, refletindo o seu perfil mais agressivo e heterogéneo (Dang et al., 2024).

Os cancros HER2+, frequentemente negativos para ER α e PR, caracterizam-se pela sobre-expressão do recetor HER2 (ERBB2), que leva à ativação de vias de sinalização intracelular como a quinase ativada por mitogénios (Ras/MAPK) e fosfatidilinositol 3-quinase/proteína quinase B (PI3K/Akt), promovendo a proliferação celular, sobrevivência e resistência à apoptose (Dejure et al., 2020; Li et al., 2025). Esta ativação molecular está associada a um fenótipo tumoral mais agressivo e a uma maior propensão ao desenvolvimento de metástases, tornando este subtipo clinicamente mais complexo do que os tumores luminais (Hung et al., 2023; Waks & Winer, 2023).

Os tumores basais, também conhecidos como triplo-negativos, caracterizam-se pela ausência de expressão dos recetores hormonais estrogénio (ER α), progesterona (PR) e do recetor do factor de crescimento epidérmico humano 2 (HER2), o que os torna refratários às terapias hormonais e anti-HER2. Estes tumores frequentemente expressam queratinas basais, como K5 e K17, além de marcadores associados à adesão e invasividade, como a integrina β 4 e a laminina. Do ponto de vista molecular, apresentam ativação de genes relacionados com a proliferação celular, como MYC, CDK6 e CCNE1, bem como alterações em vias de reparação do DNA, incluindo mutações em TP53 e, em alguns casos, alterações em BRCA2, PTEN e MDM2. Clinicamente, os tumores triplo-negativos são mais agressivos, com um alto índice proliferativo, maior grau histológico e elevada taxa de recorrência local e metastática, refletindo um prognóstico desfavorável (Li et al., 2023; Liu et al., 2024; Sha et al., 2024; Niu et al., 2025).

O TNBC constitui uma subcategoria de tumores mamários caracterizada pela ausência de expressão de ER e PR, assim como pela ausência de amplificação do gene HER2 (Hung et al., 2023; Waks & Winer, 2023). Esta característica confere resistência às terapias endócrinas e anti-HER2, tornando a abordagem terapêutica particularmente desafiadora (Dejure et al., 2020; Ren et al., 2025). Estudos recentes evidenciam que o TNBC é uma doença heterogénea, composta por subtipos moleculares distintos, definidos a partir de perfis de expressão génica, mutações específicas e características do microambiente tumoral (TME) (Carvalho et al., 2025; Ren et al., 2025). O reconhecimento desta heterogeneidade é fundamental para orientar estratégias terapêuticas mais precisas e individualizadas (Dejure et al., 2020; Carvalho et al., 2025).

Diversas classificações moleculares têm sido propostas nos últimos anos, permitindo a identificação de subtipos com características biológicas e fenotípicas específicas (Hung et al., 2023; Carvalho et al., 2025). Entre os subtipos mais reconhecidos no cancro de mama triplo-negativo destaca-se o subtipo luminal associado ao recetor de androgénio (LAR), que apresenta particularidades moleculares relevantes para a estratificação terapêutica (Mir et al., 2025). A categorização precisa do TNBC é essencial para a seleção de terapias direcionadas e para a melhoria dos desfechos clínicos (Dejure et al., 2020; Li et al., 2023). Além disso, abordagens multiómicas, incluindo análises transcriptómicas e proteómicas, têm evidenciado a elevada complexidade molecular do TNBC, permitindo a identificação de subtipos adicionais, como os fenótipos “basal-like” imunossuprimido (BLIS), “basal-like” imunoativado (BLIA) e mesenquimal (MES), reforçando a necessidade de estratégias terapêuticas personalizadas (Carvalho et al., 2025; Mir et al., 2025).

A identificação destes subtipos apresenta implicações diretas na prática clínica. Por exemplo, o subtipo luminal associado ao recetor de androgénio (LAR), caracterizado pela elevada expressão de recetores de androgénio, pode demonstrar sensibilidade a terapias antiandrogénicas, enquanto subtipos associados a um TME imunossupressor, como o fenótipo “basal-like” imunossuprimido (BLIS), tendem a beneficiar de estratégias baseadas em imunoterapia (Dejure et al., 2020; Mir et al., 2025). Desta forma, a subtipagem molecular do cancro de mama triplo-negativo não apenas orienta a escolha terapêutica, como também contribui de maneira significativa para a estratificação prognóstica e para a melhoria dos desfechos clínicos dos doentes (Li et al., 2023; Carvalho et al., 2025).

2.2. Alterações metabólicas no cancro da mama

2.2.1. Alterações no metabolismo dos hidratos de carbono

O metabolismo dos hidratos de carbono nas células cancerígenas apresenta alterações profundas em comparação com as células normais. No cancro da mama, observa-se um aumento da glicólise anaeróbica, mesmo em condições de oxigénio suficiente, fenómeno conhecido como efeito Warburg (cf. Tabela 1 e Figura 2). Esta reprogramação metabólica favorece a conversão do piruvato em lactato, permitindo a rápida produção de energia e o fornecimento de intermediários metabólicos essenciais para a biossíntese

de ácidos nucleicos, proteínas e lípidos, necessários para o crescimento e a proliferação celular (Qu et al., 2024; Mitaishvili et al., 2024; Niu et al., 2025).

Além da glicólise, o metabolismo da glucose influencia vias metabólicas alternativas, como a via das pentoses-fosfato e a síntese de glicogénio, contribuindo para a produção de NADPH e ribose, fundamentais para processos biossintéticos e para a manutenção do equilíbrio redox das células tumorais. Estas alterações metabólicas conferem uma vantagem proliferativa às células cancerígenas e estão associadas ao desenvolvimento de resistência a tratamentos convencionais, incluindo quimioterapia e terapias direcionadas (Qu et al., 2024; Mitaishvili et al., 2024; Niu et al., 2025).

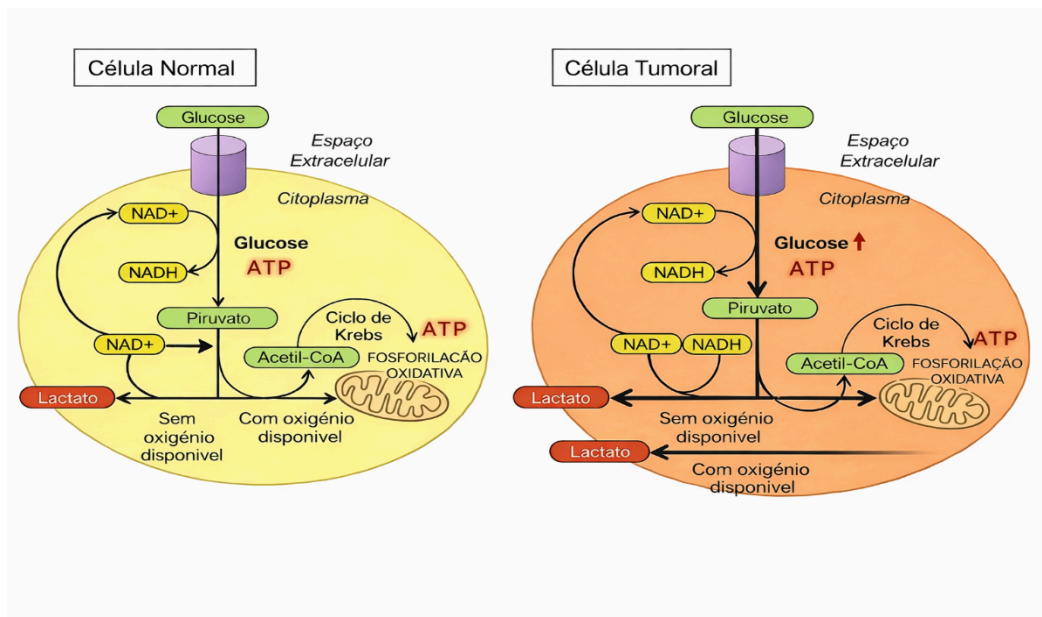
A compreensão destes mecanismos metabólicos tem impulsionado o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que visam especificamente enzimas-chave da glicólise e de vias dependentes da glucose, oferecendo potencial para reduzir a sobrevivência, a progressão e a agressividade tumoral, particularmente no TNBC (Qu et al., 2024; Mitaishvili et al., 2024; Niu et al., 2025).

Tabela 1

Efeito Warburg.

Característica	Célula Normal	Célula Tumoral
Captação de Glucose	Moderada	Elevada
Espaço Extracelular	Entrada controlada de glucose	Entrada aumentada de glucose
Fluxo de Glicólise	↓ (regulada)	↑↑ (intensificada)
Citoplasma	Glicólise regulada; conversão limitada de piruvato em lactato	Glicólise intensificada; conversão preferencial de piruvato em lactato
Destino do Piruvato	Conversão em Acetil-CoA (via mitocôndria)	Conversão preferencial em lactato mesmo com O ₂ (Efeito Warburg)
Fluxo para Lactato	↓ (apenas em anaerobiose)	↑↑ mesmo com O ₂ (Efeito Warburg)
Mitocôndria	Ciclo de Krebs ativo; OXPHOS eficiente	Ciclo de Krebs parcialmente ativo; OXPHOS reduzida
Fluxo para Mitocôndria	↑ entrada de piruvato	↓ entrada de piruvato
Ciclo de Krebs	↑ (ativo)	↓ (parcialmente ativo)
OXPHOS	Ativa em presença de O ₂	Reduzida mesmo com O ₂ disponível
Libertação de CO₂	↑ (Ciclo de Krebs ativo)	↓ (atividade reduzida)
Produção de ATP	Principalmente por OXPHOS	Reduzida OXPHOS; compensada por glicólise elevada
Estado Redox (NAD⁺/NADH)	Equilibrado	Alterado para sustentar glicólise elevada
Fluxo Metabólico	↑ vias oxidativas / ↓ glicólise	↑↑ glicólise / ↓↓ vias mitocondriais
Fenótipo Metabólico	Oxidativo eficiente; alta eficiência energética	Efeito Warburg; menor eficiência, favorecendo proliferação

Adaptado de “The Molecular Mechanisms behind Advanced Breast Cancer Metabolism: Warburg Effect, OXPHOS, and Calcium.” de E. Mitaishvili, et al., 2024, *Frontiers in Bioscience* (Landmark edition), 29(3), 99. (<https://doi.org/10.31083/j.fbl2903099>). Copyright 2024 dos autores.

Figura 2*Efeito Warburg.*

Adaptado de “The Molecular Mechanisms behind Advanced Breast Cancer Metabolism: Warburg Effect, OXPHOS, and Calcium.” de E. Mitaishvili, et al., 2024, *Frontiers in Bioscience (Landmark edition)*, 29(3), 99. (<https://doi.org/10.31083/j.fbl2903099>). Copyright 2024 dos autores.

Esta adaptação, conhecida como reprogramação metabólica, constitui uma característica central das células cancerígenas, diferenciando-as das células normais e promovendo a progressão tumoral. No cancro de mama, o efeito Warburg traduz-se na conversão preferencial de glicose em lactato mesmo na presença de oxigênio, garantindo a regeneração de NAD^+ e sustentando a elevada taxa de glicólise característica destes tumores. Este fenómeno metabólico permite às células cancerígenas manter uma rápida proliferação, sobrevivência e adaptação a ambientes tumorais desfavoráveis (Liu et al., 2024; Mitaishvili et al., 2024).

Inicialmente, o efeito Warburg foi interpretado como um mecanismo pelo qual as células cancerígenas compensariam a produção de energia devido a mitocôndrias danificadas ou disfuncionais. No entanto, estudos mais recentes indicam que a realidade é mais complexa, e que defeitos mitocondriais nem sempre são a causa principal deste fenótipo metabólico (Liu et al., 2024; Mitaishvili et al., 2024).

Algumas pesquisas identificaram mutações em genes codificantes de enzimas mitocondriais ou no DNA mitocondrial como possíveis contribuintes para o efeito Warburg. Entretanto, a desregulação de vias de sinalização, a ativação de oncogenes

específicos, mutações em genes supressores de tumor e fatores do TME parecem desempenhar um papel mais central na reprogramação metabólica do cancro (Liu et al., 2024; Mitaishvili et al., 2024; Qiu et al., 2025).

As diferenças no fenótipo metabólico não são uniformes entre os tipos de cancro, variando também de acordo com o grau de malignidade. Tumores mais agressivos e invasivos frequentemente apresentam níveis elevados de glicólise, refletindo adaptações metabólicas que favorecem a produção de intermediários da glucose para vias como a via das pentoses-fosfato (PPP) e para a síntese de nucleótidos, aminoácidos e lípidos. Processos semelhantes podem ser observados em células estaminais e células em desenvolvimento, nas quais a eficiência na aquisição de nutrientes sustenta a formação de novas células (Liu et al., 2024; Mitaishvili et al., 2024; Qiu et al., 2025).

O TME, composto por células tumorais, células do sistema imunitário, vasos sanguíneos, matriz extracelular e outras células não tumorais, contribui para a seleção e manutenção do metabolismo alterado. O lactato produzido pela glicólise anaeróbica acumula-se no TME, acidificando o ambiente e promovendo adaptações metabólicas e imunossupressivas que favorecem a progressão tumoral. Além disso, o “efeito Warburg reverso” - um intercâmbio de lactato entre células tumorais e estromais, incluindo fibroblastos associados ao cancro - facilita esta flexibilidade metabólica e a comunicação metabólica no microambiente, ampliando a capacidade adaptativa das células cancerígenas (Liu et al., 2024; Mitaishvili et al., 2024).

À medida que o tumor cresce e ultrapassa a capacidade de fornecimento sanguíneo, a produção de energia independente de oxigénio é favorecida, com a estabilização do factor induzido por hipóxia 1-alfa (HIF-1 α), que aumenta a expressão de enzimas glicolíticas e transportadores de glucose. Esta adaptação é frequentemente acompanhada pela indução do factor de crescimento do endotélio vascular (VEGF), promovendo a angiogénese e garantindo o fornecimento de oxigénio e nutrientes a células tumorais em rápida proliferação (Liu et al., 2024; Mitaishvili et al., 2024).

Especificamente no cancro da mama, a extensão do efeito Warburg e a utilização de fosforilação oxidativa (OXPHOS) podem variar entre subtipos. Tumores mais invasivos tendem a depender predominantemente da glicólise, enquanto outros subtipos podem manter níveis mais significativos de OXPHOS. Esta heterogeneidade é detalhada na Tabela 2, que resume o perfil metabólico dos diferentes estados do cancro da mama (Liu et al., 2024; Mitaishvili et al., 2024).

Tabela 2

Estado da glicólise e da OXPHOS em diferentes tipos de cancro da mama e sua invasividade.

Tipo de cancro da mama	Invasividade	Glicólise*	OXPHOS*
HER2+ (SKBR3, MDA-MB-453)	Moderadamente invasivo	Médio	Médio
TNBC (MDA-MB-231, Hs578T)	Muito invasivo	Acima	Baixo/Médio
Células estaminais do cancro da mama (BCSCs)	Muito invasivo	Acima	Acima
Cancro da mama inflamatório IBC TN-IBC (SUM-149)	Extremamente invasivo	Acima	Acima
Resistente endócrino (MCF7 resistente ao tamoxifeno)	Invasivo	Acima	Abaixo

*“Acima”, “Abaixo” e “Médio” representam o estado das vias metabólicas em comparação com células de cancro da mama não invasivas, ER+, como luminal A.

Adaptado de “The Molecular Mechanisms behind Advanced Breast Cancer Metabolism: Warburg Effect, OXPHOS, and Calcium.” de E. Mitaishvili, et al., *Frontiers in Bioscience (Landmark edition)*, 29(3), 99. (<https://doi.org/10.31083/j.fbl2903099>). Copyright 2024 dos autores.

2.2.2. Alterações no metabolismo dos aminoácidos

Os aminoácidos são componentes fundamentais para a síntese proteica e desempenham papéis críticos em múltiplas funções celulares, incluindo a produção de energia, síntese de nucleótidos e manutenção do equilíbrio redox. Estes podem ser classificados como essenciais, obtidos a partir da dieta, ou não essenciais, sintetizados pelas próprias células. No contexto do cancro da mama, as células tumorais em rápida proliferação apresentam uma necessidade aumentada de aminoácidos, requerendo adaptações metabólicas que garantam um fornecimento adequado para sustentar o crescimento acelerado (Bel’skaya et al., 2023; Li et al., 2025).

Estudos recentes mostram que as vias metabólicas de aminoácidos específicos, como a glutamina, serina e glicina, estão fortemente associadas à proliferação e progressão tumoral. A glutamina, em particular, tem recebido atenção especial devido à sua abundância no plasma humano e à sua função como substrato central no metabolismo do carbono. Além disso, atua como fonte de azoto, sendo essencial para a síntese de nucleótidos e aminoácidos não essenciais, e participa ativamente na produção de glutatona, contribuindo para a estabilidade celular frente a espécies reativas de oxigénio

(ROS) (Bel'skaya et al., 2023; Yang et al., 2023).

Embora a glutamina possa ser obtida da dieta e sintetizada em tecidos como pulmões, músculos esqueléticos e tecido adiposo, as células tumorais de cancro da mama não conseguem suprir as suas necessidades proliferativas apenas com a síntese endógena. Para compensar, estas células aumentam a captação de glutamina extracelular por transportadores de membrana e regulam positivamente a expressão e a atividade de enzimas-chave na via metabólica da glutamina (Bel'skaya et al., 2023; Yang et al., 2023).

Dentro da célula, a glutamina é convertida em glutamato pela glutaminase mitocondrial. Posteriormente, a glutamato desidrogenase e as transaminases geram α -cetoglutarato, juntamente com NADH/NADPH, que alimenta o ciclo de Krebs e mantém a homeostasia redox intracelular. A ativação destas enzimas está associada ao aumento da capacidade proliferativa, enquanto a sua inibição reduz de forma significativa a proliferação das células tumorais (Bel'skaya et al., 2023; Yang et al., 2023).

O transporte de aminoácidos, incluindo a glutamina, depende de transportadores específicos que permitem a sua passagem através da membrana plasmática. Entre eles, o transportador SLC1A5 tem recebido atenção particular no contexto do cancro da mama, apresentando uma expressão variável de acordo com o subtipo molecular e exercendo um papel prognóstico relevante em tumores HER2+ e no cancro de mama triplo-negativo (TNBC) (Fu et al., 2025; Niu et al., 2025). Outros transportadores da família SLC, como SLC6A14, SLC7A5, SLC7A11 e membros da família SLC39, também desempenham papéis importantes na biologia tumoral e têm sido associados a prognósticos desfavoráveis, reforçando a sua relevância como potenciais alvos terapêuticos (Wang et al., 2020; Fu et al., 2025).

Diferenças no metabolismo de aminoácidos são observáveis entre subtipos moleculares de cancro da mama. Tumores ER- e basal/tipo TNBC apresentam uma expressão significativamente elevada de glutaminase (GLS1), refletindo um maior catabolismo de glutamina comparado a tumores HR+/HER2- e HER2+, o que sugere uma dependência aumentada de glutamina nestes subtipos mais agressivos. Por outro lado, a expressão do transportador de glutamina SLC1A5 está associada a características clínicas agressivas nos subtipos luminal B, HER2+ e TNBC, correlacionando-se com uma maior captação de glutamina e pior prognóstico. Estas diferenças metabólicas entre subtipos moleculares refletem a heterogeneidade na utilização da via da glutamina para sustentar

a proliferação tumoral e a sobrevivência celular (Alfarsi et al., 2025).

A regulação do metabolismo da glutamina no cancro da mama é determinada por múltiplos fatores interconectados, incluindo oncogenes, genes supressores tumorais e a atividade de transportadores de aminoácidos e enzimas específicas. Um regulador central neste contexto é o c-Myc, um factor de transcrição frequentemente sobre-expresso em diversos tipos de cancro, incluindo o cancro da mama, promovendo a expressão do transportador de glutamina SLC1A5 e aumentando a captação e utilização deste aminoácido (Alfarsi et al., 2025). Além disso, estudos clínicos e análises de conjuntos de dados de *microarray* demonstraram que microRNAs como miR-513c e miR-3163 estão significativamente reduzidos em tecidos de cancro da mama em comparação com tecidos normais adjacentes, sugerindo um papel regulador no metabolismo da glutamina via controlo da glutaminase e de outros genes relacionados com o catabolismo da glutamina, e um possível efeito supressor sobre a progressão das células tumorais (Delgir et al., 2021).

O glutamato também desempenha um papel importante nas vias de sinalização associadas à glutamina. Em células de cancro da mama, especialmente em subtipos agressivos como o cancro da mama inflamatório e o TNBC, componentes da sinalização glutamatérgica - incluindo os recetores N-metil-D-aspartato (NMDARs) - estão sobre-expressos e funcionalmente ativos. A ativação destes recetores por glutamato ou derivados como o N-acetilaspargilglutamato (NAAG) desencadeia cascatas de sinalização a jusante que favorecem a migração tumoral, invasão e progressão. Estudos demonstram que a inibição farmacológica dos NMDARs reduz a viabilidade celular, migração e formação de colónias tumorais em linhas celulares de cancro de mama agressivo e que a sinalização via NR2B-NMDAR no TME promove a invasão e imunossupressão (Li et al., 2025).

O supressor tumoral p53/TP53 está implicado na regulação de programas metabólicos nucleados, inclusive de aminoácidos, em células de cancro da mama, e alterações dessa regulação podem favorecer características agressivas do tumor (Tombari et al., 2023). O gene supressor Rb também influencia o metabolismo da glutamina, regulando a sua captação. Estudos demonstraram que o factor de transcrição E2F-3, controlado por Rb, regula diretamente a expressão de ASCT2, um transportador de glutamina, integrando sinais energéticos e anabólicos essenciais para o crescimento neoplásico (Wang et al., 2020; Fu et al., 2025; Niu et al., 2025).

2.2.3. Alterações no metabolismo dos lípidos

No cancro da mama, a reprogramação do metabolismo lipídico constitui um dos principais mecanismos adaptativos das células tumorais, contribuindo para a sua sobrevivência, proliferação e capacidade metastática. Lípidos como os ácidos gordos e o colesterol desempenham ainda um papel central na modulação do TME, influenciando a atividade de células imunitárias e promovendo respostas inflamatórias pró-tumorais, com impacto direto na progressão da doença e na resposta terapêutica (Mitaishvili et al., 2024; Qu et al., 2024; Cai et al., 2025b).

Nos tumores, a desregulação do metabolismo lipídico conduz à acumulação de ácidos gordos e outros lípidos, estando associada a alterações do equilíbrio redox celular e ao aumento do *stress* oxidativo. Adicionalmente, condições de hipoxia tumoral podem exacerbar esta reprogramação metabólica em células cancerígenas, promovendo a acumulação de lípidos, incluindo o colesterol. Estas alterações influenciam múltiplas vias de sinalização celular que favorecem o crescimento tumoral e a capacidade metastática, além de modularem a secreção de citocinas no TME (Mitaishvili et al., 2024; Qu et al., 2024; Cai et al., 2025b).

Uma via crucial ativada durante a escassez de nutrientes envolve o aumento da razão AMP/ATP, conduzindo à ativação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), que atua como um sensor energético central da homeostasia celular. A ativação da AMPK exerce um efeito inibitório sobre a via alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), a qual está intimamente associada à proliferação celular e à sobrevivência tumoral. Além disso, a AMPK regula negativamente a síntese de lípidos por meio da fosforilação e inibição da Acetil-CoA carboxilase (ACC), limitando a produção de ácidos gordos. No cancro da mama, estes mecanismos desempenham um papel fundamental na adaptação metabólica das células tumorais em condições de *stress* energético e limitação nutricional (Mitaishvili et al., 2024; Qu et al., 2024).

A via mTOR é também modulada pela sinalização PI3K/Akt, cuja atividade é regulada pela fosfatase homóloga à tensina (PTEN). A PTEN atua como um regulador negativo da sinalização da PI3K/Akt, modulando a ativação do mTOR e influenciando processos metabólicos fundamentais. A ativação desta via está associada à reprogramação do metabolismo lipídico tumoral, nomeadamente através da indução de fatores de

transcrição lipogénicos envolvidos na biossíntese de ácidos gordos e colesterol, contribuindo para a progressão e adaptação metabólica das células tumorais (Wang et al., 2020; Liu et al., 2024).

Alterações na resposta imune do hospedeiro têm sido associadas à desregulação da via PI3K/PTEN/Akt/mTOR no TME. A ativação da PI3K/Akt pode promover a expressão de moléculas de *checkpoint* imunológico, como o PD-L1, contribuindo para a supressão da resposta imune antitumoral e favorecendo mecanismos de imunorresistência das células tumorais (Dejure et al., 2020).

Em células saudáveis, os ácidos gordos são predominantemente obtidos a partir da dieta. Em contraste, nas células do cancro da mama observa-se uma ativação acentuada da lipogénese *de novo*, conduzindo à produção de ácidos gordos saturados e monoinsaturados, os quais contribuem para a proteção contra o *stress* oxidativo e a ferroptose. Enzimas-chave deste processo, incluindo a ATP-citrato liase (ACL), a Acetil-CoA carboxilase (ACC), a ácido gordo sintase (FASN) e a Esteroil-CoA desaturase-1 (SCD1), encontram-se frequentemente sobre-expressas, estando associadas a uma maior agressividade tumoral e a um pior prognóstico clínico (Wang et al., 2020).

A captação de ácidos gordos exógenos pelas células tumorais é mediada por recetores como o *cluster* de diferenciação 36 (CD36), proteínas de ligação a ácidos gordos (FABP4) e o recetor de lipoproteína de baixa densidade (LDLR), mecanismos que têm sido associados à progressão metastática e à resistência a terapias antitumorais. A β -oxidação de ácidos gordos (FAO), uma via essencial para a produção de energia em células cancerígenas, é regulada por enzimas-chave como a carnitina-palmitoil-transferase 1 e 2 (CPT1/2) e a oxidase de Acil-CoA (ACOX). Esta reprogramação metabólica lipídica está intimamente ligada à transição epitelial-mesenquimal (EMT) e à manutenção do fenótipo de células estaminais tumorais, contribuindo para a agressividade e plasticidade do cancro da mama (Wang et al., 2020; Bel'skaya et al., 2023; Liu et al., 2024).

Os triglicéridos atuam como importantes reservas energéticas nas células tumorais, sendo a sua síntese regulada por enzimas como a glicerol-3-fosfato aciltransferase 2 (GPAT2), lipina 1 (LPIN1) e a diacilglicerol aciltransferase (DGAT). Estas enzimas encontram-se frequentemente sobre-expressas em diversos subtipos de cancro da mama, contribuindo para o crescimento celular, a transição epitélio-mesenquimal (EMT) e a resistência à ferroptose - um tipo de morte celular regulada dependente de ferro. A

ativação desta via lipogénica está associada à adaptação metabólica das células tumorais ao microambiente hostil, promovendo a sua sobrevivência e agressividade (Wang et al., 2020; Bel'skaya et al., 2023; Liu et al., 2024).

Os fosfolípidos desempenham um papel essencial na arquitetura das membranas celulares e na regulação da sinalização intracelular. Entre eles, os glicerofosfolípidos (GPLs) contribuem para a integridade estrutural da membrana e, devido ao seu elevado teor de ácidos gordos polinsaturados (PUFAs), podem favorecer a ferroptose - uma forma de morte celular regulada por ferro e peroxidação lipídica. Em contraste, os esfingolípidos (SPLs), como a ceramida e a esfingosina-1-fosfato (S1P), estão envolvidos na modulação de processos celulares críticos, como a migração, proliferação e sobrevivência. A enzima esfingosina quinase 1 (SPHK1), responsável pela fosforilação da esfingosina em S1P, encontra-se frequentemente sobre-expressa em tumores mamários agressivos, estando associada a uma maior capacidade metastática e a um pior prognóstico clínico (Wang et al., 2020; Bel'skaya et al., 2023; Liu et al., 2024).

Nas células tumorais, observa-se um aumento significativo na síntese e captação de colesterol, impulsionado pela sobre-expressão de enzimas-chave como a 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA sintase (HMGCS1), a esqualeno epoxidase (SQLE) e a 3-beta-hidroxiesteróide desidrogenase dependente de NAD(P) (NSDHL). A regulação deste eixo metabólico é mediada por fatores de transcrição, como a proteína de ligação ao elemento regulador de esterol 2 (SREBP2), e por recetores nucleares como o recetor hepático X (LXR), compondo uma rede regulatória intrincada que sustenta a homeostasia lipídica tumoral. No contexto do cancro da mama, a reprogramação do metabolismo lipídico não só fornece energia e blocos estruturais para a biossíntese de membranas, como também contribui para a proteção contra o *stress* oxidativo. Este reordenamento metabólico favorece o crescimento tumoral, a plasticidade celular e a metastização. A caracterização das enzimas envolvidas e dos mecanismos regulatórios associados revela-se como um alvo estratégico para o desenvolvimento de novas abordagens no tratamento do cancro da mama (Wang et al., 2020; Bel'skaya et al., 2023; Liu et al., 2024).

2.3. Biomarcadores do cancro da mama

A mamografia permanece como o principal método utilizado nos programas de rastreio do cancro da mama. No entanto, a sua sensibilidade limitada, especialmente em mulheres com mamas densas, reforça a necessidade de desenvolver métodos diagnósticos complementares que permitam uma deteção mais precoce e precisa da doença (Lee & Lam, 2025). Entre estas abordagens, os biomarcadores séricos têm despertado um interesse crescente devido à sua capacidade de refletir alterações tumorais antes que estas se tornem visíveis por imagem. Apesar do seu potencial, a aplicação clínica de biomarcadores ainda enfrenta desafios relacionados com a sensibilidade, especificidade e validação em ensaios clínicos de larga escala.

Atualmente, os principais biomarcadores utilizados na prática clínica incluem os recetores hormonais (ER e PR) e o HER2, fundamentais para a classificação molecular e definição terapêutica. Além destes, diversos marcadores circulantes têm sido investigados, como o antigénio carcinoembrionário (CEA), os antigénios CA15-3 e CA27-29 - derivados da mucina-1 (MUC-1) - e o marcador emergente GP88. A biópsia líquida, por sua vez, oferece uma abordagem não invasiva para a monitorização da doença, permitindo a deteção de células tumorais circulantes (CTCs), DNA tumoral circulante (ctDNA), DNA livre de células (ccfDNA) e miRNAs circulantes (Seale & Tkaczuk, 2022).

O CEA, uma glicoproteína envolvida na adesão celular, encontra-se frequentemente elevada em vários tipos de cancro e está associada a um pior prognóstico quando detetada em níveis elevados no diagnóstico do cancro da mama. De forma semelhante, concentrações aumentadas de CA15-3 correlacionam-se com estádios mais avançados da doença, maior volume tumoral, envolvimento linfático e menor sobrevida global. Embora o CA15-3 seja mais estudado do que o CA27-29, ambos apresentam padrões clínicos semelhantes. No entanto, apesar do seu valor prognóstico, estes biomarcadores apresentam baixa sensibilidade para rastreio e carecem de validação em ensaios clínicos randomizados para uso na deteção precoce da doença (Seale & Tkaczuk, 2022; Lee & Lam, 2025).

2.3.1. Metabolitos

As alterações metabólicas observadas em doentes com cancro da mama afetam

significativamente os perfis de metabolitos detetáveis nos tecidos, no sangue e noutros fluidos corporais. O sangue humano, enquanto matriz biológica complexa, contém cerca de 1.200 proteínas, 600 classes de lípidos e aproximadamente 300 metabolitos, os quais têm sido amplamente estudados como potenciais biomarcadores metabólicos com valor diagnóstico e prognóstico. Variações nos níveis séricos e plasmáticos de determinados metabolitos em doentes oncológicos sugerem a sua utilidade como indicadores precoces da doença (Lee & Lam, 2025).

Entre os metabolitos mais promissores destacam-se os aminoácidos e os seus derivados, como o triptofano, arginina, prolina, histidina, 5-oxoprolina, quinurenina, nicotinato e nicotinamida. O metabolismo do triptofano, em particular, tem sido alvo de intensa investigação devido à sua ligação direta à regulação imunitária. As enzimas indolamina 2,3-dioxigenase (IDO1), IDO2 e triptofano 2,3-dioxigenase (TDO) catalisam a degradação do triptofano em quinurenina, modulando a resposta imune tumoral. A sobre-expressão de IDO1 em tecidos tumorais está associada à depleção de triptofano, levando à inativação de células T citotóxicas e à indução de apoptose, ao mesmo tempo que promove a diferenciação de células T reguladoras (Tregs), favorecendo um microambiente imunossupressor (Platten et al., 2019; Lee & Lam, 2025).

Além disso, a quinurenina atua como agonista do recetor de hidrocarbonetos arilo (AhR), suprimindo a atividade de células T e *natural killer* (NK), e intensificando a diferenciação de Tregs. Este eixo metabólico-imunológico representa um mecanismo de evasão tumoral e constitui um alvo terapêutico emergente no contexto do cancro da mama (Platten et al., 2019; Lee & Lam, 2025).

Assim, o triptofano e os seus derivados metabólicos surgem como promissores biomarcadores de diagnóstico do cancro da mama. De facto, em doentes com cancro da mama, os níveis plasmáticos de triptofano encontram-se frequentemente diminuídos, enquanto a razão quinurenina:triptofano está aumentada, comparativamente a indivíduos saudáveis. A concentração de N-acetil-D-triptofano (NAT) encontra-se diminuída em doentes com cancro da mama, sugerindo o seu potencial como biomarcador diagnóstico. Estudos recentes demonstram alterações consistentes no metabolismo do triptofano, incluindo a redução de metabolitos como indol e indol-3-acetato, reforçando a relevância deste eixo metabólico na deteção precoce da doença (Lee & Lam, 2025).

A L-arginina, precursora dos aminoácidos prolina e glutamato, desempenha um papel

central na progressão tumoral e na regulação da resposta imunitária do hospedeiro. Este aminoácido é essencial para a ativação e função das células T. Em contexto oncológico, as células supressoras derivadas de mieloides (MDSCs) podem consumir L-arginina de forma exacerbada, levando à inibição da atividade das células T e à supressão da resposta imune antitumoral (Wang et al., 2020). Por esta razão, a L-arginina tem sido proposta como um biomarcador metabólico relevante, com alterações nos seus níveis séricos observadas em diferentes subtipos de cancro da mama. Estudos revelam que, em doentes com cancro da mama, as vias metabólicas da arginina e da prolina se encontram alteradas. Os níveis de arginina podem apresentar-se diminuídos, enquanto doentes com cancro HER2+ podem apresentar níveis elevados, sugerindo que o subtipo tumoral influencia o perfil metabólico (Shi et al., 2025).

O glutamato, produzido a partir da glutamina pela ação da glutaminase, apresenta uma atividade elevada no cancro da mama, acelerando a conversão de glutamina em glutamato e fornecendo a energia necessária à sobrevivência e crescimento celular. Níveis aumentados de glutamato e de 5-oxoprolina (ácido piroglutâmico) têm sido observados no soro, plasma e tecidos tumorais, enquanto a glutamina sérica tende a apresentar-se diminuída. Em alguns estudos, observou-se a diminuição do glutamato plasmático, possivelmente devido à absorção aumentada pelas células tumorais para suportar a tumorigénese. Estes achados indicam que o glutamato pode ser um potencial biomarcador diagnóstico, embora estudos adicionais sejam necessários para validação (Bel'skaya et al., 2023; Liu et al., 2024).

O metabolismo do ácido nicotínico e da nicotinamida está intimamente ligado à regeneração do NAD^+ nas células tumorais. Estas recorrem predominantemente à via de recuperação da nicotinamida para manter níveis elevados de NAD^+ , essencial para a síntese de biomoléculas, reparação do DNA e proliferação celular. Em células tumorais com uma elevada taxa de divisão e exigência metabólica, esta via torna-se particularmente relevante, sustentando o crescimento contínuo. Assim, a manutenção de níveis elevados de NAD^+ constitui um componente central da adaptação metabólica tumoral (Zhu et al., 2025).

Diversos estudos sugerem que o ácido nicotínico e a nicotinamida apresentam potencial como biomarcadores para o diagnóstico do cancro da mama, embora os resultados sejam por vezes contraditórios. Por exemplo, Liu et al. (2024) observaram níveis séricos significativamente mais elevados de nicotinamida em doentes com cancro da mama em

comparação com indivíduos saudáveis ou com lesões benignas. Em contraste, Dang et al. (2024) relataram uma redução significativa dos níveis séricos de nicotinamida em doentes oncológicos. Estas discrepâncias sugerem que tanto o aumento quanto a diminuição da nicotinamida podem refletir diferentes adaptações metabólicas tumorais. A elevada exigência de NAD⁺ pelas células cancerígenas pode esgotar a nicotinamida disponível, enquanto estados inflamatórios ou respostas ao *stress* oxidativo podem induzir a sua acumulação. Tais variações podem ainda estar associadas a diferenças entre subtipos tumorais, perfis metabólicos ou estados inflamatórios específicos (Dang et al., 2024; Liu et al., 2024).

2.4. Tratamento do cancro da mama

2.4.1. Terapêuticas emergentes no HR+

Atualmente, as terapias clínicas para o cancro da mama HR+ incluem terapias dirigidas, terapias endócrinas e quimioterapia, especialmente em estágios iniciais da doença. No contexto sistémico do cancro de mama HR+/HER2- não metastático, o tamoxifeno, um modulador seletivo do recetor de estrogénio (SERM), é frequentemente utilizado como tratamento adjuvante após cirurgia. Este agente bloqueia a ligação do estrogénio às células tumorais, inibindo sinais de proliferação e controlando o crescimento tumoral. Tanto os SERMs quanto os degradadores seletivos do recetor de estrogénio (SERDs) impedem a ação do estrogénio, oferecendo um mecanismo terapêutico eficaz. Alguns SERMs apresentam também efeito preventivo em pacientes de alto risco, além de contribuir para a manutenção da densidade óssea, prevenindo osteoporose. Por sua vez, os inibidores da aromatase (IAs) bloqueiam a conversão de androgénios em estrogénio, representando uma opção valiosa para tumores dependentes de estrogénio. No cenário de doença metastática ou localmente avançada HR+/HER2-, a combinação de terapias endócrinas com inibidores de CDK4/6 – como palbociclib, abemaciclib ou ribociclib – tem demonstrado prolongar a eficácia clínica. Além disso, novas terapias alvo incluem agentes como compostos platinados, inibidores de PARP, inibidores de PIK3CA e mTOR, os quais apresentam atividade significativa neste subgrupo de pacientes, conforme sistematizado na Tabela 3 (André et al., 2021; Bardia et al., 2021; John et al., 2024).

Para contornar a resistência aos tratamentos endócrinos, estratégias terapêuticas

combinadas têm sido desenvolvidas, visando tanto a sinalização mediada pelo recetor de estrogénio quanto vias alternativas de crescimento tumoral. Os inibidores de CDK4/6 tornaram-se padrão no tratamento do cancro da mama metastático HR+, ao impedir a progressão do ciclo celular e limitar a proliferação das células tumorais. Paralelamente, agentes que bloqueiam mTOR (por exemplo, everolimus) ou PI3K demonstraram resultados promissores quando combinados com terapia endócrina, prolongando a sobrevida livre de progressão em pacientes com doença resistente. Apesar desses avanços, a resistência endócrina permanece um desafio, especialmente em tumores com mutações no gene ESR1. Neste contexto, o Elacestrant, aprovado recentemente pela FDA como o primeiro SERD oral, demonstrou superioridade em relação à terapia endócrina convencional, aumentando significativamente a sobrevida livre de progressão no ensaio clínico EMERALD. Além disso, novos SERDs de próxima geração, bem como combinações terapêuticas inovadoras, continuam a ser avaliados com o objetivo de superar a resistência adquirida e prolongar a eficácia do tratamento (Bardia et al., 2021; Bidard et al., 2022). As diretrizes atualizadas da ESMO (2024) recomendam a inclusão de terapias direcionadas, como o inavolisib, em associação com palbociclib e fulvestrant para pacientes com mutações PIK3CA. Complementarmente, novas classes como os PROTACs (Vepdegestrant) e os CERANs (OP-1250) surgem como estratégias cruciais para degradar o recetor de estrogénio e superar a resistência adquirida, conforme sistematizado na Tabela 3.

A imunoterapia ainda é considerada experimental, sendo possível sua utilização como abordagem de segunda linha em pacientes que desenvolvem resistência (André et al., 2024; Juric et al., 2024).

Tabela 3*Terapias direcionadas e endócrinas no cancro da mama HR+.*

Categoria	Fármaco / Classe	Mecanismo	Indicação Principal	Ensaio Clínicos Principais
Terapia direcionada	CDK4/6: Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib	Inibem CDK4/6 → bloqueio da transição G1→S do ciclo celular	HR+/HER2– avançado/metastá- tico	PALOMA-2, MONALEESA-2, monarchE
	PI3K/AKT/ mTOR: Alpelisib, Everolimus, Capiivasertib	Inibem via PI3K/Akt/mTOR → redução do crescimento celular	HR+/HER2– avançado/metastá- tico com resistência endócrina	SOLAR-1, BOLERO-2, VIKTORIA-1
	PARP: Olaparib, Talazoparib	Inibem PARP → induzem morte celular em células BRCA mutadas	BRCA1/2 mutado, metastático	OlympiAD, EMBRACA
	ADCs: Sacituzumabe govitecan, Datopotamab deruxtecan	Conjugado anticorpo-citotóxico → entrega dirigida	TNBC ou HR+/HER2– metastático	TROPiCS-02, TROPION-Breast 01
	PROTACs: Vepdegestrant (ARV-471)	Degradação de recetor de estrogénio via ubiquitina	HR+/HER2– avançado/ metastático	VERITAC-2
Terapia hormonal	IA: Anastrozol, Letrozol, Exemestano	Inibem aromatase → reduzem produção de estrogénio	HR+ pós-menopausa ou supressão ovariana	ATAC, BIG 1-98, MA.17R
	SERMs: Tamoxifeno, Raloxifeno	Bloqueio do recetor de estrogénio	Prevenção e tratamento HR+	STAR, NSABP BCPT
	SERDs: Fulvestrant, Elacestrant	Degradação do recetor de estrogénio	HR+/HER2– avançado/metastá- tico, ESR1 mutado	EMERALD, SERNA-1
	CERANs: OP-1250 (Palazestrant)	Bloqueio completo + degradação do recetor de estrogénio	HR+/HER2– avançado/ metastático	NCT04505826, NCT05508906

Adaptado de “Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer.” de A. Bardia, et al., 2021, The New England Journal of Medicine, 384(16), 1529–1541. (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028485>). Copyright 2021 dos autores.

2.4.2. Terapêuticas emergentes no HER2+

O tratamento do cancro da mama HER2+ baseia-se no bloqueio do recetor HER2, que é sobre-expresso neste subtipo e está associado a um comportamento biológico agressivo. Na prática clínica atual, a utilização de anticorpos monoclonais como o trastuzumabe e o pertuzumabe, frequentemente combinados com quimioterapia, constitui o pilar do tratamento. Recentemente, o desenvolvimento de conjugados anticorpo-fármaco (ADCs) trouxe avanços significativos, destacando-se o trastuzumabe emtansina (T-DM1) e, mais recentemente, o trastuzumabe deruxtecano (T-DXd), que demonstraram resultados superiores em doentes com doença avançada ou metastática.

Neste âmbito, destacam-se novos agentes em investigação como o SYD985 (trastuzumabe-duocarmicina), que utiliza a duocarmicina para promover danos no DNA e apresenta efeito espectador em células *HER2-low*, e o ARX788, que demonstra atividade em modelos resistentes ao T-DM1. Refira-se ainda o RC48-ADC (disitamabe vedotina), o ZW49 (zanidatamabe zovodotina) e os conjugados de tório-227, que utilizam partículas alfa para induzir morte celular imunogénica (Banerji et al., 2019; Xu et al., 2020; Harbeck et al., 2024; Li et al., 2025).

No âmbito da investigação e fase pré-clínica, o foco tem incidido no desenvolvimento de ADCs de nova geração e de anticorpos biespecíficos, como o zanidatamabe, que visam superar mecanismos de resistência adquirida aos tratamentos convencionais.

No âmbito da investigação e fase pré-clínica, o foco tem incidido no desenvolvimento de ADCs de nova geração e de anticorpos biespecíficos, como o zanidatamabe, que visam superar mecanismos de resistência adquirida aos tratamentos convencionais. Além do zanidatamabe, outros anticorpos biespecíficos como o MCLA-128 (zenocutuzumabe), direcionado a HER2 e HER3, e o KN026, que promove o bloqueio duplo do recetor e induz a sua agregação e endocitose, têm demonstrado potencial para intensificar a citotoxicidade e superar as limitações das terapias anti-HER2 convencionais (Xu et al., 2020; Modi, 2021).

Adicionalmente, os inibidores da tirosina quinase (TKIs) de pequena molécula, como o tucatinibe e o neratinibe, desempenham um papel crucial, especialmente no tratamento de metástases cerebrais, devido à sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, conforme se encontra sistematizado na Tabela 4.

Tabela 4

Inibidores da tirosina quinase (TKIs) direcionados a HER2 e EGFR mutantes e respetivas estratégias terapêuticas.

Características moleculares dos recetores-alvo

Recetor alvo	Tipo de mutação	Função
HER2	Exão 20 ou outras mutações ativadoras	Recetor de crescimento hiperativo, responsável pela ativação contínua de vias proliferativas
EGFR	Mutações ativadoras	Recetor de crescimento hiperativo que estimula a divisão celular

TKIs direcionados a HER2 e EGFR mutantes

Fármaco	Alvo	Irreversível	Estratégia terapêutica
BDTX-189	HER2 mutante, EGFR mutante	Sim	Bloqueia recetores mutantes hiperativos poupando EGFR normal; potencial utilidade em tumores resistentes e com metástases cerebrais; abordagem personalizada baseada em mutações
Poziotinibe	HER2 mutante (exão 20)	Sim	Inibição seletiva de HER2 mutante, particularmente em tumores resistentes a terapias padrão
Neratinibe	HER2 mutante, EGFR mutante	Sim	Bloqueia a sinalização de crescimento mediada por HER2/EGFR; aplicável em tumores sólidos com mutações HER2
DZD1516	HER2 mutante	Não (reversível)	Inibição seletiva de HER2 mutante com capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica; relevante em metástases cerebrais

Adaptado de “Recent Research Advances in HER2-Positive Breast Cancer Concerning Targeted Therapy Drugs” de J. Li, et al., 2025, *Molecules*, 30(14), 3026. <https://doi.org/10.3390/molecules30143026>. Adaptado de “Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: safety and patient-reported outcomes from the monarchE study” de H. S., Rugo, et al., 2022, *Annals of Oncology*, 33(6), 616–627. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.03.006>. Adaptado de “Disitamab vedotin, a HER2-directed antibody-drug conjugate, in patients with HER2-overexpression and HER2-low advanced breast cancer: a phase I/Ib study.” J. Wang, et al., 2024, *Cancer Communications (London, England)*, 44(7), 833–851. <https://doi.org/10.1002/cac2.12577>. Copyright 2022, 2024 e 2025 dos autores.

Após a análise dos dados sistematizados, é importante reforçar que os inibidores da tirosina quinase (TKIs) representam uma estratégia terapêutica vital, pois, ao contrário dos anticorpos monoclonais, conseguem penetrar eficazmente no sistema nervoso central, oferecendo uma linha de defesa contra a progressão da doença a esse nível.

Complementarmente, outras estratégias emergentes na investigação atual incluem o

desenvolvimento de vacinas terapêuticas baseadas em péptidos ou ácidos nucleicos, que visam treinar o sistema imunitário para reconhecer e eliminar células que sobre-expressam HER2.

As principais plataformas investigadas incluem as vacinas peptídicas, como a E75/nelipepimut-S, que induzem respostas de células T, e as vacinas à base de proteínas, como a dHER2, que ativam simultaneamente células T CD4⁺ e CD8⁺. Além destas, exploram-se abordagens baseadas em células dendríticas, que modulam a memória imunológica, e vacinas recombinantes (DNA ou vetores virais), que têm demonstrado maior eficácia quando combinadas com inibidores de *checkpoints* (Dang et al., 2024)."

A modulação da resposta imunitária e a combinação da imunoterapia com o bloqueio de HER2 continuam a ser áreas de estudo intensivo para potenciar a eficácia e prevenir a recorrência da doença (Xu et al., 2020; Rugo et al., 2022; Modi et al., 2022).

2.4.3. Terapêuticas emergentes no TNBC

O TNBC caracteriza-se pela ausência de expressão dos recetores de estrogénio (RE) e progesterona (RP), assim como pela inexistência de sobre-expressão do recetor HER2. Esta configuração molecular limita a aplicação de terapêuticas direcionadas utilizadas noutros subtipos, contribuindo para um fenótipo clinicamente mais agressivo e uma evolução frequentemente desfavorável. Consequentemente, a quimioterapia citotóxica continua a constituir a base do tratamento, tanto em contextos neoadjuvante quanto adjuvante, utilizando habitualmente esquemas de antraciclinas e taxanos (Waks & Winer, 2023).

Nos últimos anos, o desenvolvimento de abordagens mais específicas permitiu integrar novas opções na prática clínica. A imunoterapia baseada em inibidores de *checkpoints* imunes, particularmente dirigida ao eixo PD-1/PD-L1, destacou-se por demonstrar benefício clínico em doentes com expressão positiva de PD-L1, especialmente quando combinada com quimioterapia (Schmid et al., 2018). Paralelamente, os inibidores da PARP (olaparibe e talazoparibe) emergiram como uma alternativa relevante para doentes portadoras de mutações germinais em BRCA1/2, explorando vulnerabilidades na reparação do DNA por letalidade sintética (Schmid et al., 2018). Outro avanço marcante foi a introdução de ADCs, como o sacituzumabe govitecan, que permite uma

entrega seletiva do fármaco, reduzindo os efeitos adversos sistêmicos e melhorando o prognóstico na doença metastática (Schmid et al., 2018; Bardia et al., 2021).

Atualmente, diversas estratégias inovadoras encontram-se em investigação clínica e pré-clínica para potenciar a resposta imune. Estas abordagens incluem o desenvolvimento de terapias com citocinas para modulação do microambiente tumoral, anticorpos monoclonais dirigidos a novos antígenos e vacinas antitumorais destinadas a treinar o sistema imunitário para reconhecer neoantígenos específicos. Destacam-se ainda as terapias celulares adotivas (ACTs), como as células CAR-T, e o uso de vírus oncolíticos (OVs). Estes últimos, como os adenovírus Ad5/3-D24-GM-CSF ou o MEM-288, replicam-se seletivamente nas células malignas, promovendo a lise tumoral e desencadeando uma resposta imune adaptativa através da libertação de sinais de perigo e neoantígenos. No âmbito da reprogramação metabólica, uma área central desta dissertação, destaca-se o desenvolvimento do Telaglenastat (CB-839), um inibidor da glutaminase que visa interromper o suporte biossintético do tumor, explorando a dependência das células TNBC em relação à glutamina (Cortés et al., 2022; Schmid et al., 2018). Esta abordagem integrada, que combina a quimioterapia convencional com a imunomodulação, as terapias génicas e a modulação metabólica, constitui a estratégia atual para enfrentar a heterogeneidade e os mecanismos de resistência do TNBC (Cardoso et al., 2020; Cortés et al., 2022).

III. CONCLUSÃO

O presente trabalho permitiu aprofundar a compreensão da etiologia, heterogeneidade e evolução do cancro da mama, evidenciando a influência combinada de fatores genéticos, hormonais, ambientais e metabólicos na sua iniciação e progressão. A análise dos principais subtipos moleculares demonstrou que a expressão dos recetores hormonais e do recetor HER2 continua a ser determinante para a estratificação prognóstica e para a definição das abordagens terapêuticas, destacando-se o TNBC como um subtipo particularmente agressivo, marcado por uma elevada heterogeneidade e pela ausência de alvos terapêuticos específicos.

A revisão das alterações metabólicas associadas ao desenvolvimento tumoral evidenciou que a reprogramação do metabolismo celular constitui um dos pilares da tumorigénese, contribuindo para a proliferação, sobrevivência e adaptação das células malignas ao TME. Alterações na glicólise aeróbia, no metabolismo dos aminoácidos e na biossíntese e oxidação de lípidos revelaram-se determinantes para a agressividade tumoral, para a modulação da resposta imunitária e para a resistência aos tratamentos, especialmente em subtipos como o TNBC.

A identificação de metabolitos e outras moléculas como potenciais biomarcadores diagnósticos, prognósticos e preditivos reforça o interesse crescente da metabolómica na prática clínica, embora muitos destes marcadores careçam ainda de uma validação robusta e de integração sistemática em protocolos clínicos.

No domínio terapêutico, observou-se um avanço significativo com o desenvolvimento de terapias direcionadas, imunoterapias, inibidores de PARP e ADCs, que ampliaram as opções de tratamento e contribuíram para melhorar os desfechos em subtipos específicos como HER2+ e HR+. Contudo, persistem desafios relevantes, nomeadamente a heterogeneidade intratumoral, a resistência adquirida e a necessidade de biomarcadores preditivos fiáveis que permitam orientar as decisões terapêuticas de forma mais precisa.

Assim, conclui-se que a integração entre a biologia molecular, o metabolismo tumoral e os fatores ambientais são essenciais para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e personalizadas, contribuindo para a melhoria dos resultados clínicos no cancro da mama. O contínuo avanço da investigação em metabolómica, genómica e

imunoterapia representa uma oportunidade promissora para a criação de abordagens inovadoras, particularmente relevantes nos subtipos mais agressivos e de difícil tratamento, reforçando a importância de uma abordagem multidimensional e integrada no estudo e combate ao cancro da mama.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alfarsi, L. H., El Ansari, R., Erkan, B., Fakroun, A., Craze, M. L., Aleskandarany, M. A., Cheng, K. W., Ellis, I. O., Rakha, E. A., & Green, A. R. (2025). SLC1A5 is a key regulator of glutamine metabolism and a prognostic marker for aggressive luminal breast cancer. *Scientific Reports*, *15*(1), 2805. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-02805-x>
- Amadou, A., Praud, D., Marques, C., Noh, H., Frenoy, P., Vigneron, A., Coudon, T., Deygas, F., Severi, G., Fervers, B., & Mancini, F. R. (2025). Dietary intake of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and breast cancer risk: Evidence from the French E3N-Generations prospective cohort. *Environment International*, *200*, 109505. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2025.109505>
- American Cancer Society. (2024). *Breast cancer facts & figures 2024–2025*. American Cancer Society. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/2024/breast-cancer-facts-and-figures-2024.pdf>
- André, F., Ciruelos, E. M., Juric, D., Loibl, S., Campone, M., Mayer, I. A., Rubovszky, G., Yamashita, T., Kaufman, B., Lu, Y. S., Inoue, K., Pápai, Z., Takahashi, M., Ghaznawi, F., Mills, D., Kaper, M., Miller, M., Conte, P. F., Iwata, H., & Rugo, H. S. (2021). Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Annals of Oncology*, *32*(2), 208–217. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.011>
- André, F., Cortés, J., Curigliano, G., Modi, S., Li, W., Park, Y. H., Chung, W. P., Kim, S. B., Yamashita, T., Pedrini, J. L., Im, S. A., Tseng, L. M., Harbeck, N., Krop, I., Nakatani, S., Tecson, K., Ashfaq, S., Egorov, A., & Hurvitz, S. A. (2024). A pooled analysis of trastuzumab deruxtecan in patients with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive metastatic breast cancer with brain metastases. *Annals of Oncology*, *35*(12), 1169–1180. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.2347>
- Banerji, U., van Herpen, C. M. L., Saura, C., Thistlethwaite, F., Lord, S., Moreno, V., Macpherson, I. R., Boni, V., Rolfo, C., de Vries, E. G. E., Rottey, S., Geenen, J., Eskens, F., Gil-Martin, M., Mommers, E. C., Koper, N. P., & Aftimos, P. (2019). Trastuzumab duocarmazine in locally advanced and metastatic solid tumours and HER2-expressing breast cancer: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion study. *The Lancet. Oncology*, *20*(8), 1124–1135. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30328-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30328-6)
- Bardia, A., Hurvitz, S. A., Tolaney, S. M., Loirat, D., Punie, K., Oliveira, M., Brufsky, A., Sardesai, S. D., Kalinsky, K., Zelnak, A. B., Weaver, R., Traina, T., Dalenc, F., Aftimos, P., Lynce, F., Diab, S., Cortés, J., O'Shaughnessy, J., Diéras, V., & Ferrario, C. (2021). Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, *384*(16), 1529–1541. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028485>

- Bel'skaya, L. V., Gundyrev, I. A., & Solomatin, D. V. (2023). The role of amino acids in the diagnosis, risk assessment, and treatment of breast cancer: A review. *Current Issues in Molecular Biology*, 45(9), 7513–7537. <https://doi.org/10.3390/cimb45090472>
- Bidard, F. C., Kaklamani, V. G., Neven, P., Streich, G., Montero, A. J., Forget, F., Mouret-Reynier, M. A., Sohn, J. H., Taylor, D., Harnden, K. K., Khong, H., Kocsis, J., Dalenc, F., Dillon, P. M., Babu, S., Waters, S., Deleu, I., García Sáenz, J. A., Bria, E., Cazzaniga, M., Bardia, A. (2022). Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 40(28), 3246–3256. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00338>
- Cai, Z., Wang, J., Li, Y., & Zhang, H. (2025a). Metabolic plasticity in triple-negative breast cancer: Implications for therapy. *Cancer Metabolism*, 13(1), 6. <https://doi.org/10.1186/s40170-025-00331-7>
- Cai, X. X., Zhang, Z. Z., Yang, X. X., Shen, W. R., Yuan, L. W., Ding, X., Yu, Y., & Cai, W. Y. (2025b). Unveiling the impact of lipid metabolism on triple-negative breast cancer growth and treatment options. *Frontiers in Oncology*, 15, 1579423. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1579423>
- Cardoso, F., Paluch-Shimon, S., Senkus, E., Curigliano, G., Aapro, M. S., André, F., Barrios, C. H., Bergh, J., Bhattacharyya, G. S., Biganzoli, L., Boyle, F., Cardoso, M. J., Carey, L. A., Cortés, J., El Saghir, N. S., Elzayat, M., Eniu, A., Fallowfield, L., Francis, P. A., Gelmon, K., & Winer, E. P. (2020). 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Annals of Oncology*, 31(12), 1623–1649. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010>
- Carvalho, E., Canberk, S., Schmitt, F., & Vale, N. (2025). Molecular subtypes and mechanisms of breast cancer. *Cancers*, 17(7), 1102. <https://doi.org/10.3390/cancers17071102>
- Cobec, M., Pop, L. A., & Berindan-Neagoe, I. (2025). Molecular heterogeneity of luminal breast cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(4), 1845. <https://doi.org/10.3390/ijms26041845>
- Cohen, S. Y., Stoll, C. R., Anandarajah, A., Doering, M., & Colditz, G. A. (2023). Modifiable risk factors in women at high risk of breast cancer. *Breast Cancer Research*, 25, 45. <https://doi.org/10.1186/s13058-023-01636-1>
- Corchado-Cobos, R., García-Sancha, N., Mendiburu-Eliçabe, M., Gómez-Vecino, A., Jiménez-Navas, A., Pérez-Baena, M. J., Holgado-Madruga, M., Mao, J. H., Cañueto, J., Castillo-Lluva, S., & Pérez-Losada, J. (2022). Pathophysiological Integration of Metabolic Reprogramming in Breast Cancer. *Cancers*, 14(2), 322. <https://doi.org/10.3390/cancers14020322>
- Cortés, J., Kim, S. B., Chung, W. P., Im, S. A., Park, Y. H., Hegg, R., Kim, M. H., Tseng, L. M., Petry, V., Chung, C. F., Iwata, H., Hamilton, E., Curigliano, G., Xu, B., Huang, C. S., Kim, J. H., Chiu, J. W. Y., Pedrini, J. L., Lee, C., Liu, Y., & DESTINY-Breast03 Trial Investigators (2022). Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 386(12), 1143–1154. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115022>

- Dang, C., Bian, Q., Wang, F., Wang, H., & Liang, Z. (2024). Machine learning identifies SLC6A14 as a novel biomarker promoting the proliferation and metastasis of pancreatic cancer via Wnt/ β -catenin signaling. *Scientific Reports*, *14*(1), 2116. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-52646-8>
- Dejure, F. R., Butzer, J., Lindemann, R. K., & Mardin, B. R. (2020). Exploiting the metabolic dependencies of the broad amino acid transporter SLC6A14. *Oncotarget*, *11*(48), 4490–4503. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27758>
- Delgir, S., Ilkhani, K., Safi, A., Rahmati, Y., Montazari, V., Zaynali-Khasraghi, Z., Seif, F., Bastami, M., & Alivand, M. R. (2021). Downregulation of miR-513c and miR-3163 in breast cancer tissues. *BMC Medical Genomics*, *14*, 180. <https://doi.org/10.1186/s12920-021-01029-3>
- Fu, Y., Zhang, L., & Li, X. (2025). Amino acid metabolism reprogramming in breast cancer. *Cancer Letters*, *571*, 216–227. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2024.216227>
- Harbeck, N., Ciruelos, E., Jerusalem, G., Müller, V., Niikura, N., Viale, G., Bartsch, R., Kurzeder, C., Higgins, M. J., Connolly, R. M., Baron-Hay, S., Gión, M., Guarneri, V., Bianchini, G., Wildiers, H., Escrivá-de-Romaní, S., Prahlanan, M., Bridge, H., Kuptsova-Clarkson, N., Scotto, N., & DESTINY-Breast12 study group (2024). Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced breast cancer with or without brain metastases: a phase 3b/4 trial. *Nature Medicine*, *30*(12), 3717–3727. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03261-7>
- Hung, M. C., Gonzalez-Angulo, A. M., & Hortobagyi, G. N. (2023). Molecular classification of breast cancer. *The Oncologist*, *28*(3), 201–212. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad001>
- John, E. M., Koo, J., Phipps, A. I., Longacre, T. A., Kurian, A. W., Ingles, S. A., Wu, A. H., & Hines, L. M. (2024). Reproductive characteristics, menopausal status, race and ethnicity, and risk of breast cancer subtypes defined by ER, PR and HER2 status: the Breast Cancer Etiology in Minorities study. *Breast Cancer Research*, *26*(1), 88. <https://doi.org/10.1186/s13058-024-01834-5>
- Juric, D., Barve, M., Vaishampayan, U., Roda, D., Calvo, A., Jañez, N. M., Trigo, J., Greystoke, A., Harvey, R. D., Olszanski, A. J., Opyrchal, M., Spira, A., Thistlethwaite, F., Jiménez, B., Sappal, J. H., Kannan, K., Riley, J., Li, C., Li, C., Gregory, R. C., ... Wang, S. (2024). A phase Ib study evaluating the recommended phase II dose, safety, tolerability, and efficacy of mivavotinin in combination with nivolumab in advanced solid tumors. *Cancer Medicine*, *13*(5), 10.1002/cam4.6776. <https://doi.org/10.1002/cam4.6776>
- Lee, J., & Lam, H. M. (2025). Metabolomic biomarkers for breast cancer. *Cancers*, *17*(1), 112. <https://doi.org/10.3390/cancers17010112>
- Li, Y., Zhang, J., Cai, Z., Gao, X., Zhang, L., Lu, Z., Wang, X., Yu, P., Li, J., & Fang, F. (2023). Disitamab Vedotin (RC48) for HER2-positive advanced breast cancer: a case report and literature review. *Frontiers in Oncology*, *13*, 1286392. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1286392>
- Li, J., Li, X., Fu, R., Fang, Y., Zhang, C., Ma, B., Ding, Y., Shi, C., & Zhou, Q. (2025). Recent Research Advances in HER2-Positive Breast Cancer Concerning Targeted Therapy Drugs. *Molecules*, *30*(14), 3026. <https://doi.org/10.3390/molecules30143026>

- Liu, X., Zhang, Y., & Zhao, H. (2024). Metabolic reprogramming and therapeutic resistance. *Molecular Cancer*, 23, 261. <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02165-x>
- Mir, P. A., Kumar, N., Gupta, S. K., Kaur, A., Farooq, S., Sandhu, G. S., & Kumar, A. (2025). Therapeutic innovations in TNBC. *Frontiers in Oncology*, 15, 1645438. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1645438>
- Mitaishvili, E., Feinsod, H., David, Z., Shpigel, J., Fernandez, C., Sauane, M., & de la Parra, C. (2024). The Molecular Mechanisms behind Advanced Breast Cancer Metabolism: Warburg Effect, OXPHOS, and Calcium. *Frontiers in Bioscience (Landmark edition)*, 29(3), 99. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2903099>
- Modi, S. (2021). Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive metastatic breast cancer: Plain language summary of the DESTINY-Breast01 study. *Future Oncology (London, England)*, 17(26), 3415–3423. <https://doi.org/10.2217/fon-2021-0427>
- Modi, S., Gambhire, D., & Cameron, D. (2022). Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Low Breast Cancer. Reply. *The New England Journal of Medicine*, 387(12), 1145–1146. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2210368>
- Niu, Z., He, J., Wang, S., Xue, B., Zhang, H., Hou, R., Xu, Z., Sun, J., He, F., Pei, X. (2025). Targeting Glycolysis for Treatment of Breast Cancer Resistance: Current Progress and Future Prospects. *International Journal of Biological Sciences*, 21(6), 2589-2605. <https://doi.org/10.7150/ijbs.109803>
- Orrantia-Borunda, E., Anchondo-Núñez, P., Acuña-Aguilar, L. E., Gómez-Valles, F. O., & Ramírez-Valdespino, C. A. (2022). *Subtypes of breast cancer*. In: H. N., Mayrovitz (Eds). Breast Cancer [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications, 3. <https://doi.org/10.36255/exon-publications-breast-cancer-subtypes>
- Platten, M., Nollen, E. A. A., Röhrig, U. F., Fallarino, F., & Opitz, C. A. (2019). Tryptophan metabolism as a common therapeutic target in cancer, neurodegeneration and beyond. Nature reviews. *Drug Discovery*, 18(5), 379–401. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0016-5>
- Prabhu, K. S., Sadida, H. Q., Kuttikrishnan, S., Junejo, K., Bhat, A. A., & Uddin, S. (2024). Beyond genetics: Exploring the role of epigenetic alterations in breast cancer. *Pathology, Research and Practice*, 254, 155174. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2024.155174>
- Puris, E., Fricker, G., & Gynther, M. (2023). The Role of Solute Carrier Transporters in Efficient Anticancer Drug Delivery and Therapy. *Pharmaceutics*, 15(2), 364. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020364>
- Qiu, Y., Shi, Y., Chao, Z., Zhu, X., Chen, Y., & Lu, L. (2025). Recent advances of antibody-drug conjugates in treating breast cancer with different HER2 status. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 17, 17588359241311379. <https://doi.org/10.1177/17588359241311379>
- Qu, F., Lu, R., Wu, X., Liu, Q., Zha, M., Li, H., Yuan, Y., Han, Z., Cai, D., Huang, X., Yin, Y., & Li, W. (2024). Efficacy and safety of RC48-ADC in HER2-positive and HER2-low metastatic breast cancer: a multicenter, real-world study. *Frontiers in Oncology*, 14, 1435485. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1435485>

- Ren, W., Yu, Y., Wang, T., Wang, X., Su, K., Wang, Y., Tang, W., Liu, M., Zhang, Y., Yang, L., & Diao, H. (2025). Comprehensive analysis of metabolism-related gene biomarkers reveals their impact on the diagnosis and prognosis of triple-negative breast cancer. *BMC Cancer*, 25(1), 668. <https://doi.org/10.1186/s12885-025-14053-8>
- Rugo, H. S., O'Shaughnessy, J., Boyle, F., Toi, M., Broom, R., Blancas, I., Gumus, M., Yamashita, T., Im, Y. H., Rastogi, P., Zagouri, F., Song, C., Campone, M., San Antonio, B., Shahir, A., Hulstijn, M., Brown, J., Zimmermann, A., Wei, R., Johnston, S. R. D., ... monarchE Committee Members (2022). Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: safety and patient-reported outcomes from the monarchE study. *Annals of Oncology*, 33(6), 616–627. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.03.006>
- Schmid, P., Adams, S., Rugo, H. S., Schneeweiss, A., Barrios, C. H., Iwata, H., Diéras, V., Hegg, R., Im, S. A., Shaw Wright, G., Henschel, V., Molinero, L., Chui, S. Y., Funke, R., Husain, A., Winer, E. P., Loi, S., Emens, L. A., & IMpassion130 Trial Investigators (2018). Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 379(22), 2108–2121. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809615>
- Seale, K. N., & Tkaczuk, K. H. R. (2022). Circulating biomarkers in breast cancer. *Clinical Breast Cancer*, 22(3), e319–e331. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2021.09.006>
- Sha, R., Kong, X. M., Li, X. Y., & Wang, Y. B. (2024). Global burden of breast cancer and attributable risk factors in 204 countries and territories, from 1990 to 2021: results from the Global Burden of Disease Study 2021. *Biomarker Research*, 12(1), 87. <https://doi.org/10.1186/s40364-024-00631-8>
- Shi, Z., Wang, Y., Wang, Y., Liu, S., Zhang, L., Xin, K., Liu, B., & Liu, Q. (2025). Real-World Efficacy and Safety of Disitamab Vedotin (RC48-ADC) in the Treatment of HER2-Overexpressing Advanced Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer. *Current Oncology (Toronto, Ont.)*, 33(1), 2. <https://doi.org/10.3390/curronc33010002>
- Shien, T., & Iwata, H. (2020). Adjuvant and neoadjuvant therapy. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 50(3), 225–229. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyz213>
- Tombari, C., Zannini, A., Bertolio, R., Pedretti, S., Audano, M., Triboli, L., Cancila, V., Vacca, D., Caputo, M., Donzelli, S., Segatto, I., Vodret, S., Piazza, S., Rustighi, A., Mantovani, F., Belletti, B., Baldassarre, G., Blandino, G., Tripodo, C., Biciato, S., & Del Sal, G. (2023). Mutant p53 sustains serine-glycine synthesis and essential amino acids intake promoting breast cancer growth. *Nature Communications*, 14(1), 6777. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-42458-1>
- Waks, A. G., & Winer, E. P. (2023). Breast cancer treatment. *JAMA*, 329(13), 1168–1187. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.1459>
- Wang, J., Liu, Y., Zhang, Q., Li, W., Feng, J., Wang, X., Fang, J., Han, Y., & Xu, B. (2024). Disitamab vedotin, a HER2-directed antibody-drug conjugate, in patients with HER2-overexpression and HER2-low advanced breast cancer: a phase I/II study. *Cancer Communications (London, England)*, 44(7), 833–851. <https://doi.org/10.1002/cac2.12577>

- Wang, Z., Jiang, Q., & Dong, C. (2020). Metabolic reprogramming in triple-negative breast cancer. *Cancer Biology & Medicine*, 17(1), 44–59. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2019.0210>
- Xu, B., Wang, J., Fang, J., Chen, X., Han, Y., Li, Q., & Li, Q. (2020). Abstract PD4-06: Early clinical development of RC48-ADC in patients with HER2 positive metastatic breast cancer. *Cancer Research*, 80(4_Supplement), PD4-06. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS19-PD4-06>
- Yang, T., Yu, R., Cheng, C., Huo, J., Gong, Z., Cao, H., Hu, Y., Dai, B., & Zhang, Y. (2023). Cantharidin induces apoptosis of human triple negative breast cancer cells through mir-607-mediated downregulation of EGFR. *Journal of Translational Medicine*, 21(1), 597. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04483-y>
- Zhu, Y., Yan, W., Tong, L., Yang, J., Ge, S., Fan, J., Jia, R., & Wen, X. (2025). Metabolic Reprogramming: A Crucial Contributor to Anticancer Drug Resistance. *MedComm*, 6(9), e70358. <https://doi.org/10.1002/mco2.70358>