Ginecologia e Obstetrícia
Edição XXIV



Capítulo 15

MICROBIOMA MAMÁRIO E SUA INFLUÊNCIA NA CARCINOGÊNESE, PROGRESSÃO E RESPOSTA TERAPÊUTICA DO CÂNCER DE MAMA

MYLENA GABRIELLE GADELHA COSTA[1]
AMANDA RODRIGUES DE AMORIM[1]
ISADORA CAMPELO BERNARDINO[1]
ALLAN CÍCERO DOS SANTOS[1]
SARAH PINHEIRO PEREIRA DA SILVA[1]
JULIA CORREIA WINTER[1]
MAYARA LEVIN CEDRONI[1]
SOFIA COSTA SANTOS[1]
ANNA LÍZYA LOIOLA RICARDO DA COSTA[1]
GABRIELA BALAZAIMA MULISANI[1]
BIANCA CAROLINE SANTIAGO[1]
SOPHIA SILVA LARA[1]
GABRIELA FALCÃO NEUMANN[1]
JÚLIA MANFRÉ MORAES DUTRA[1]
GIOVANNA GAMBA CERQUEIRA[1]

[1]Discentes – Universidade Nove de Julho.

Palavras-chave: *Microbioma; Neoplasias da Mama; Carcinogênese.*

EDITORA PASTEUR

http://doi.org/10.59290/6002022024

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é um importante problema de saúde pública: o GLOBOCAN 2022 estimou cerca de 2,3 milhões de novos casos. Sua etiologia multifatorial envolve fatores genéticos, epigenéticos, hormonais, ambientais e comportamentais, incluindo alterações em BRCA1/BRCA2, idade, obesidade, álcool, radiação e fatores reprodutivos.

Nesse contexto, microbiota designa os microrganismos de um ambiente, enquanto microbioma inclui também seus genes e funções. O desequilíbrio dessa comunidade, denominado disbiose, pode modificar processos inflamatórios, imunológicos e metabólicos relacionados à carcinogênese (CHEN *et al*., 2019).

Embora antes considerado estéril, o tecido mamário abriga microbiota própria. Estudos identificaram diferenças entre tecidos saudáveis, benignos e malignos, e microrganismos tumorais capazes de causar dano ao DNA em modelos experimentais, sugerindo participação na carcinogênese (HIEKEN *et al*., 2016; URBANIAK *et al*., 2016).

Os efeitos também podem ser sistêmicos. O estroboloma intestinal regula o metabolismo dos estrogênios; microbiotas intestinais e tumoral podem modular inflamação, imunidade, progressão e resposta terapêutica. Microrganismos intratumorais também foram associados à colonização metastática (PARIDA; SHARMA, 2019; HOSKINSON; JIANG *et al*., 2023; FU *et al*., 2022).

Apesar do potencial como biomarcador prognóstico e terapêutico, limitações metodológicas ainda impedem relações causais e padrões reprodutíveis (CHEN *et al*., 2019; NEAGOE *et al*., 2024). Este capítulo discute o papel dos microbiomas mamário e intestinal na carcinogênese, progressão e resposta terapêutica, seus mecanismos, evidências e perspectivas clínicas.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura dedicada a sintetizar e discutir as evidências científicas sobre a influência da microbiota mamária, intratumoral e intestinal na carcinogênese, na progressão tumoral, no prognóstico e na resposta às terapias antineoplásicas no câncer de mama.

A busca e seleção dos estudos foram conduzidas na base de dados *National Library of Medicine* (PubMed/MEDLINE). A estratégia de busca utilizou combinações de descritores controlados e termos livres indexados no *Medical Subject Headings* (MeSH), combinados por meio dos operadores booleanos *AND* e *OR*: "*breast cancer", "breast neoplasms", "microbiota", "microbiome", "breast microbiome", "intratumoral microbiota*" e *"gut microbiota*".

Para a seleção bibliográfica, estabeleceu-se como critério temporal o período de publicação entre 2015 e 2026, com o objetivo de capturar os avanços mais recentes impulsionados pelas tecnologias de sequenciamento de nova geração (NGS). Foram incluídos artigos de pesquisa original (estudos clínicos, observacionais e experimentais *in vitro* e *in vivo*) e revisões sistemáticas publicados nos idiomas inglês, português ou espanhol que investigassem diretamente a caracterização e diversidade das comunidades microbianas no tecido mamário e tumoral, os mecanismos moleculares e imunológicos de carcinogênese e progressão, a modulação do microambiente tumoral e do eixo intestino-mama (incluindo a regulação estrobolômica), bem como a relação entre a microbiota e a eficácia ou toxicidade de tratamentos como quimioterapia neoadjuvante, adjuvante e imunoterapia.

Foram excluídos estudos com escopo não pertinente ao objetivo proposto, artigos duplicados, editoriais, cartas ao editor, resumos de

congressos e trabalhos com dados incompletos ou inacessíveis na íntegra.

A extração de dados e a análise crítica foram realizadas por meio de leitura reflexiva e categorização temática dos artigos selecionados, organizando as evidências segundo o perfil do microbioma, os mecanismos oncogênicos e inflamatórios, as interações imunológicas, o impacto na resposta terapêutica e as limitações metodológicas dos estudos primários.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Microbioma da mama saudável

Durante muito tempo, o tecido mamário foi considerado um ambiente estéril. Entretanto, o avanço das técnicas de sequenciamento molecular permitiu identificar comunidades microbianas residentes nesse tecido, demonstrando que a mama apresenta um microbioma próprio, inclusive na ausência de doença. Estudos baseados principalmente no sequenciamento do gene 16S rRNA identificaram DNA bacteriano em amostras de tecido mamário, modificando a compreensão tradicional acerca da esterilidade desse órgão (URBANIAK *et al*., 2016; GERMAN *et al*., 2023).

O tecido mamário saudável apresenta baixa biomassa microbiana, mas abriga uma comunidade bacteriana diversificada. Em uma das maiores análises realizadas especificamente em tecido mamário normal, pesquisadores avaliaram amostras de 403 mulheres sem câncer e identificaram *Lactobacillaceae*, pertencente ao filo *Firmicutes*, e *Acetobacteraceae* e *Xanthomonadaceae*, pertencentes ao filo Proteobacteria, entre as famílias bacterianas mais abundantes. Em nível de espécie, foram identificados microrganismos como *Acetobacter aceti*, *Lactobacillus vini* e *Lactobacillus paracasei*, além de representantes do gênero *Xanthomonas*. Esses achados reforçam a existência de uma microbiota característica do tecido mamário normal, embora sua composição não seja uniforme entre diferentes indivíduos (GERMAN *et al*., 2023).

A origem desses microrganismos ainda não está completamente esclarecida. Uma das possibilidades é a entrada de bactérias a partir da pele e do ambiente externo através do complexo mamilo-ductal. Entretanto, a composição microbiana identificada no interior do tecido mamário não parece corresponder simplesmente à microbiota presente na superfície cutânea, sugerindo a existência de um nicho microbiano local. Além dessa possível via, tem sido discutida a participação de fontes endógenas, incluindo a possível translocação de microrganismos ou de seus componentes a partir de outros sítios do organismo. Nesse contexto, a relação entre os microbiomas intestinal e mamário vem sendo investigada, embora os mecanismos responsáveis pelo estabelecimento da microbiota no tecido mamário ainda permaneçam pouco definidos (HOSKINSON *et al*., 2023).

Além de sua presença no tecido, existem evidências de que a microbiota mamária possa apresentar interação funcional com o hospedeiro. Microrganismos comensais podem participar da manutenção da homeostase tecidual, por meio da interação com mecanismos imunológicos locais, da modulação de processos metabólicos e da competição com microrganismos potencialmente prejudiciais. Pesquisadores observaram que tecidos mamários normais com maior abundância de *Acetobacter aceti, Lactobacillus vini, Lactobacillus paracasei* e *Xanthomonas spp.* apresentavam enriquecimento na expressão de genes relacionados ao metabolismo e à resposta imunológica, sugerindo uma possível interação entre a microbiota residente e as funções biológicas do tecido mamário (GERMAN *et al*., 2023).

Apesar dos avanços recentes, o estudo do microbioma mamário apresenta limitações importantes. Uma delas decorre da baixa biomassa microbiana do tecido, que aumenta a influência potencial de contaminações provenientes da coleta, dos reagentes laboratoriais e do processamento das amostras. Além disso, diferenças nas técnicas de extração, nas regiões do gene 16S rRNA analisadas e nos métodos de sequenciamento podem contribuir para resultados distintos entre os estudos. A heterogeneidade das populações avaliadas e o número relativamente reduzido de participantes em parte das pesquisas também dificultam a definição de um padrão universal de microbiota saudável (GERMAN *et al*., 2023; RAD *et al*., 2025).

Portanto, as evidências disponíveis demonstram que a mama saudável abriga uma comunidade microbiana própria e variável entre os indivíduos, composta por diferentes grupos bacterianos e potencialmente relacionada à regulação imunológica e metabólica do tecido. Entretanto, ainda são necessários estudos com populações maiores, métodos de coleta e análise padronizados e abordagens funcionais que permitam estabelecer com maior precisão a composição do microbioma mamário saudável, suas origens e sua participação na manutenção da homeostase local (GERMAN *et al*., 2023; HOSKINSON *et al*., 2023).

Alterações do microbioma no câncer de mama

Os estudos analisados encontraram diferenças na composição microbiana do tecido mamário em condições saudáveis, benignas, adjacentes e tumorais. Essas alterações envolvem mudanças na abundância relativa de determinados microrganismos, bem como diferenças na diversidade e na distribuição dos táxons identificados. Em conjunto, esses estudos sugerem que alterações disbióticas estão associadas ao câncer de mama; entretanto, um fenótipo microbiano único e universal para a doença ainda não foi estabelecido. (URBANIAK *et al*., 2016; HIEKEN *et al*., 2016; BANERJEE *et al*., 2018; RAD *et al*., 2025)

Pesquisadores compararam a microbiota do tecido mamário de mulheres com câncer de mama e de mulheres sem câncer. As amostras associadas ao câncer eram mais propensas a ter Bacillus, membros da família *Enterobacteriaceae e Staphylococcus*. Por outro lado, *Prevotella, Lactococcus, Streptococcus*, *Corynebacterium* e *Micrococcus* eram mais abundantes em mulheres sem câncer de mama (URBANIAK *et al*., 2016).

Pesquisadores avaliaram tecido mamário obtido por meio de coleta asséptica e encontraram diferenças entre tecido mamário benigno e maligno. Os autores observaram que o tecido maligno continha táxons menos abundantes como *Fusobacterium, Atopobium, Gluconacetobacter, Hydrogenophaga* e *Lactobacillus*. Eles também descobriram que a composição microbiana do tecido mamário era diferente de amostras de pele e cavidade oral e que os microrganismos encontrados não significavam necessariamente contaminação de locais próximos (HIEKEN *et al*., 2016).

A comparação entre tecido tumoral e tecido adjacente também mostrou diferenças importantes. Pesquisadores notaram diferenças na composição microbiana entre as duas regiões e conexões entre alguns táxons e a expressão gênica do hospedeiro. Esses achados sugerem que o perfil microbiano pode não ser o mesmo no tumor, mas sim no tecido próximo à lesão. No entanto, o tecido adjacente não é equivalente ao tecido mamário saudável, pois pode mudar com a presença do tumor (THOMPSON *et al*., 2017).

Em um estudo recente, pesquisadores compararam amostras de tecido mamário normal,

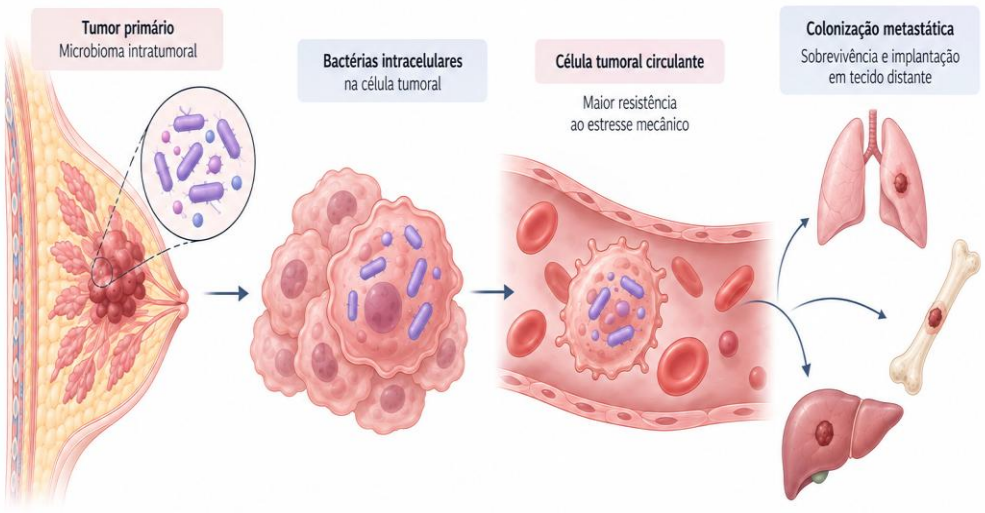
tumoral e adjacente de 403 mulheres sem câncer e 76 pacientes com câncer de mama. O tecido mamário normal tinha maiores abundâncias relativas das famílias *Lactobacillaceae, Acetobacteraceae* e *Xanthomonadaceae*, enquanto o tecido tumoral e o tecido adjacente histologicamente normal eram mais abundantes no gênero *Ralstonia*. Este resultado sugere que as alterações microbianas podem não estar restritas ao interior do tumor, mas podem ser encontradas em áreas próximas à lesão (GERMAN *et al*., 2023).

Pesquisadores conduziram uma revisão sistemática e meta-análise de 11 estudos e 1.260 amostras, que mostraram diferenças na abundância e diversidade microbiana em tecido mamário normal, tecidos de mastite e tumores. Os filos *Proteobacteria, Firmicutes, Actinobacteriota* e *Bacteroidota* estavam entre os mais prevalentes. No entanto, o estudo aponta para a heterogeneidade entre os estudos na metodologia, com base nas populações estudadas, amostras, métodos de coleta, análise do gene 16S rRNA e análise de dados. Esses fatores dificultam a comparação e exigem uma metodologia mais padronizada na área (RAD *et al*., 2025).

Microbioma e mecanismos de carcinogênese

Os estudos analisados identificaram associações entre alterações na composição e na atividade do microbioma e diferentes processos celulares potencialmente envolvidos na carcinogênese mamária. Entre os mecanismos descritos estão a modulação da resposta inflamatória e imune, alterações metabólicas, estresse oxidativo, dano ao DNA e modificações em vias relacionadas à proliferação e à sobrevivência celular. Entretanto, grande parte das evidências disponíveis é proveniente de estudos observacionais ou experimentais *in vitro*, o que limita a determinação de uma relação causal entre as alterações do microbioma e o desenvolvimento do câncer de mama. Os mecanismos propostos são sintetizados abaixo **(Figura 15.1)** (CHEN *et al*., 2019; NEAGOE *et al*., 2024).

Figura 15.1 Mecanismos propostos de interação entre o microbioma e a carcinogênese no câncer de mama



Legenda: A disbiose dos microbiomas mamário, intratumoral e intestinal pode estar associada a diferentes mecanismos envolvidos na carcinogênese, incluindo inflamação crônica, estresse oxidativo e dano ao DNA, modulação da resposta imunológica, alterações metabólicas e modificações no metabolismo dos estrogênios. Esses processos podem contribuir para condições favoráveis à iniciação e à progressão tumoral. **Fonte:** Elaboração dos autores com auxílio de ferramenta de inteligência artificial generativa. (URBANIAK *et al.*, 2016; THOMPSON *et al.*, 2017; PARIDA; SHARMA, 2019; TZENG *et al.*, 2021).

A inflamação foi identificada entre os processos associados às alterações do microbioma mamário. Estudos demonstraram diferenças na composição microbiana entre tecidos mamários e observaram associações entre determinadas comunidades bacterianas e características relacionadas à resposta imune. Também foram identificadas correlações entre a composição do microbioma tumoral e assinaturas de expressão gênica relacionadas à atividade imunológica, incluindo vias associadas à ativação de células T. Esses achados indicam uma associação entre a composição do microbioma mamário e componentes do microambiente imune do tumor (HIEKEN *et al*., 2016; TZENG *et al*., 2021).

O estresse oxidativo também é descrito entre os mecanismos potencialmente relacionados à disbiose. A interação entre alterações microbianas, resposta inflamatória e metabolismo celular pode estar associada à produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio. Essas alterações são discutidas em relação à ocorrência de lesões celulares e instabilidade genética, embora os estudos disponíveis não permitam determinar se o aumento do estresse oxidativo precede o desenvolvimento tumoral ou ocorre como consequência das alterações associadas ao processo neoplásico (PARIDA; SHARMA, 2019).

Outro mecanismo descrito envolve a produção e modificação de metabólitos bacterianos. Os microrganismos presentes no organismo podem produzir ou modificar moléculas capazes de interferir em vias metabólicas, imunológicas e de sinalização celular. Além disso, a microbiota intestinal participa do metabolismo dos estrogênios por meio do chamado estroboloma, podendo influenciar a circulação entero-hepática e a disponibilidade desses hormônios. Considerando a participação da sinalização estrogênica em diferentes processos relacionados ao tecido mamário, essa interação entre microbiota, metabolismo hormonal e tecido mamário constitui um dos mecanismos discutidos na literatura sobre a relação entre microbioma e câncer de mama (PARIDA; SHARMA, 2019).

Entre os achados experimentais mais diretamente relacionados aos mecanismos de carcinogênese está o dano ao DNA. Em estudo com microrganismos isolados de tecido mamário, *Escherichia coli* e *Staphylococcus epidermidis* provenientes de pacientes com câncer de mama foram capazes de induzir quebras de dupla fita do DNA em células humanas cultivadas *in vitro*, identificadas por meio do marcador γ-H2AX. O achado demonstra potencial genotóxico de determinadas bactérias associadas ao tecido mamário; entretanto, por se tratar de um modelo experimental *in vitro*, não permite estabelecer que esses microrganismos sejam responsáveis pelo desenvolvimento do câncer em humanos (URBANIAK *et al*., 2016).

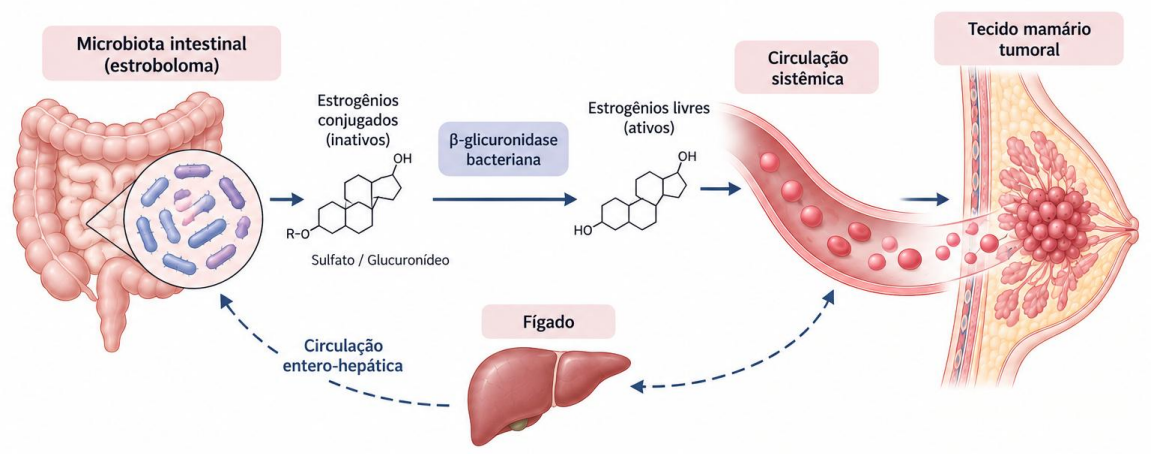
Também foram identificadas associações entre componentes do microbioma mamário e vias relacionadas à proliferação e sobrevivência celular. A presença de determinados microrganismos esteve associada a alterações na expressão de genes e vias envolvidas no ciclo celular, incluindo checkpoint G2/M, fatores da família E2F e componentes relacionados ao fuso mitótico. Esses achados indicam uma possível relação entre a composição microbiana e vias celulares envolvidas na regulação da proliferação. Alguns microrganismos também apresentaram associação com vias relacionadas à transição epitélio-mesenquimal, aspecto que será aprofundado na discussão sobre progressão tumoral (THOMPSON *et al*., 2017).

Eixo intestino–mama e estroboloma

Entre os mecanismos propostos para a interação entre microbiota intestinal e tecido mamário destaca-se o estroboloma, definido como o conjunto de genes bacterianos envolvidos no

metabolismo dos estrogênios. A microbiota intestinal participa da circulação entero-hepática dos hormônios esteroides por meio da atividade de enzimas bacterianas, particularmente β-glicuronidases, capazes de desconjugar metabólitos de estrogênio previamente conjugados no fígado. Esse processo pode favorecer a reabsorção intestinal e o retorno desses metabólitos à circulação sistêmica, modificando potencialmente a disponibilidade de estrogênios biologicamente ativos. Dessa forma, alterações na composição ou na atividade funcional da microbiota podem interferir na homeostase estrogênica e, consequentemente, em tecidos hormônio-dependentes, como a mama. O eixo intestino–mama é sintetizado a seguir **(Figura 15.2)** (HOSKINSON *et al*., 2023; NEAGOE *et al*., 2024).

Figura 15.2 Eixo intestino–mama e participação do estroboloma no metabolismo dos estrogênios



Legenda: A microbiota intestinal, por meio da atividade da β-glicuronidase, pode promover a desconjugação de metabólitos estrogênicos e favorecer sua reabsorção e retorno à circulação sistêmica, modificando potencialmente a disponibilidade de estrogênios biologicamente ativos e sua atuação no tecido mamário. **Fonte:** Elaboração dos autores com auxílio de ferramenta de inteligência artificial generativa. (PARIDA; SHARMA, 2019; HOSKINSON *et al*., 2023; NEAGOE *et al*., 2024).

A relevância desse mecanismo decorre da participação dos estrogênios na fisiologia mamária e na patogênese de tumores hormônio-dependentes. Entretanto, a possível influência da microbiota sobre a carcinogênese mamária não se restringe ao metabolismo estrogênico. A disbiose pode estar associada a alterações na produção de metabólitos microbianos, na integridade da barreira intestinal, na resposta inflamatória e na modulação do sistema imunológico. Essas alterações podem repercutir sobre processos relacionados à proliferação celular, à vigilância imunológica e à organização do microambiente tumoral (PARIDA; SHARMA, 2019; CHEN *et al*., 2019; NEAGOE *et al*., 2024).

A interação entre microbioma e microambiente mamário também envolve componentes estromais e imunológicos. Em estudo realizado com tecido mamário obtido sob condições estéreis, pesquisadores observaram associação entre a diversidade microbiana e características do estroma, incluindo proporções de tecido adiposo e fibrose. Os autores também identificaram maior frequência de lobulite moderada ou intensa em tecidos associados ao câncer. Esses resultados sugerem uma relação entre o microbioma mamário, a composição estromal e o microambiente imunológico, reforçando a possibilidade de que a ecologia microbiana local esteja integrada às alterações teciduais observadas no câncer de mama (HIEKEN *et al*., 2022).

Fatores ambientais e comportamentais também podem atuar como moduladores desse eixo. Dieta, composição corporal, uso de medicamentos, exposição a antibióticos e contaminantes ambientais são capazes de modificar a composição e a atividade metabólica da microbiota. Nesse contexto, pesquisadores propuseram a investigação integrada das microbiotas intestinal e mamária, de metabólitos, estrogênios e seus derivados e de potenciais desreguladores endócrinos, considerando a possibilidade de que essas interações estejam relacionadas ao risco de câncer de mama (PLAZA-DÍAZ *et al*., 2019).

Apesar da crescente evidência sobre a associação entre microbioma e câncer de mama, a literatura permanece heterogênea. Diferenças entre as populações estudadas, métodos de coleta e processamento das amostras, plataformas de sequenciamento, estratégias de análise e fatores clínicos e ambientais podem contribuir para a variabilidade dos resultados. Além disso, grande parte das evidências disponíveis é proveniente de estudos observacionais e análises com amostras relativamente pequenas, o que limita a inferência causal e dificulta a definição de uma assinatura microbiana universal associada ao câncer de mama (CHEN *et al*., 2019; HOSKINSON *et al*., 2023; NEAGOE *et al*., 2024).

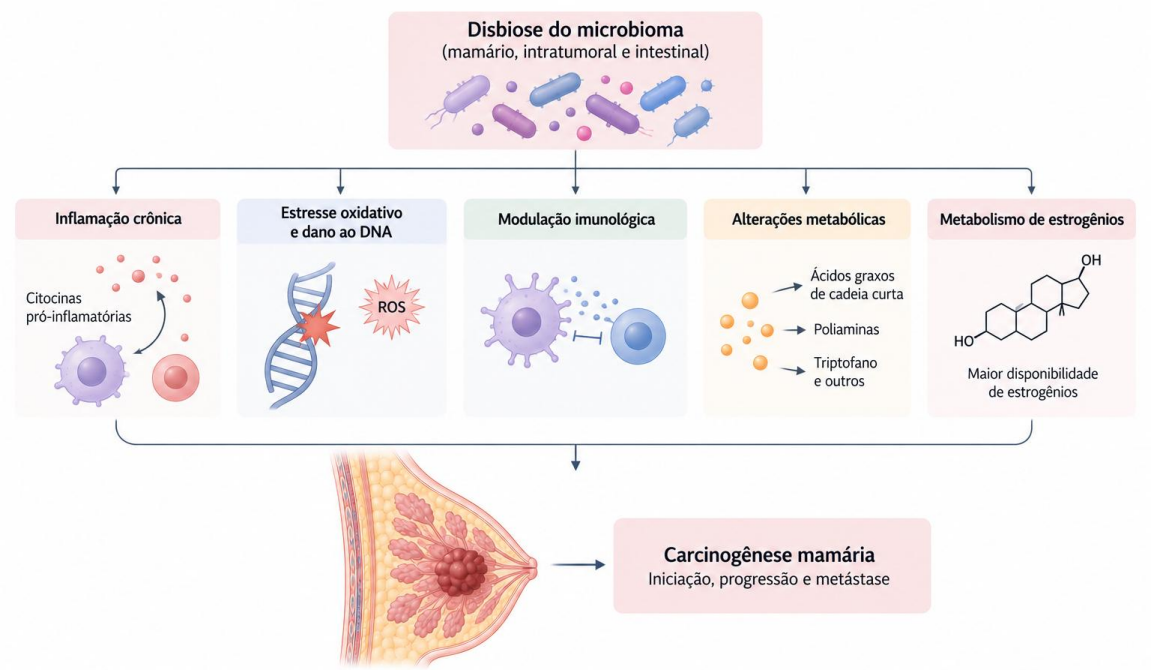
Progressão, metástase e prognóstico

Além de possíveis associações com o desenvolvimento inicial do câncer de mama, evidências recentes sugerem que o microbioma tumoral pode participar de etapas posteriores da evolução da doença, incluindo invasão, disseminação de células neoplásicas e estabelecimento de metástases. Embora grande parte das evidências mecanísticas ainda provenha de modelos experimentais, estudos em tecido mamário humano também demonstram associações entre determinados perfis microbianos e características clinicopatológicas relacionadas à agressividade e ao prognóstico do câncer de mama (TZENG *et al*., 2021; PETERS *et al*., 2024).

Um dos microrganismos mais estudados nesse contexto é *Fusobacterium nucleatum*. Pesquisadores demonstraram a presença de DNA dessa bactéria em amostras humanas de câncer de mama e observaram associação com níveis elevados de Gal-GalNAc, carboidrato expresso na superfície das células tumorais cuja presença aumenta com a progressão da doença. Experimentalmente, a lectina bacteriana Fap2 permitiu a ligação de F. nucleatum ao Gal-GalNAc e favoreceu a colonização seletiva de tumores mamários. Em modelos murinos, a presença da bactéria esteve associada ao aumento do crescimento tumoral e da progressão metastática, enquanto sua redução por antibioticoterapia diminuiu esses fenômenos. Esses resultados fornecem evidência de que determinados microrganismos podem não apenas estar presentes no tumor, mas participar funcionalmente de sua progressão (PARHI *et al*., 2020).

Outro mecanismo relevante foi demonstrado por pesquisadores, que identificaram bactérias intracelulares residentes em tumores mamários humanos e murinos. Em modelo experimental de câncer de mama, a redução dessa microbiota diminuiu significativamente a formação de metástases pulmonares sem alterar de maneira relevante o crescimento do tumor primário, sugerindo um papel particularmente relacionado à disseminação metastática. Os autores observaram ainda que algumas bactérias permaneciam no interior das células tumorais durante sua passagem pela circulação e podiam acompanhá-las até os focos metastáticos. O processo de progressão metastática é sintetizado abaixo **(Figura 15.3)** (FU *et al*., 2022).

Figura 15.3 Papel do microbioma na progressão e metástase do câncer de mama



Legenda: Microrganismos presentes no microambiente tumoral podem permanecer no interior de células tumorais durante a disseminação pela circulação. A presença de bactérias intracelulares pode promover alterações no citoesqueleto, aumentando a resistência das células tumorais ao estresse mecânico e favorecendo sua sobrevivência na circulação e posterior colonização de tecidos distantes. **Fonte:** Elaboração dos autores com auxílio de ferramenta de inteligência artificial generativa. (PARHI *et al*., 2020; FU *et al*., 2022).

Em seres humanos, embora a demonstração de causalidade seja mais limitada, diferenças na composição do microbioma mamário têm sido relacionadas a características tradicionalmente associadas ao prognóstico. Pesquisadores, analisando tecido mamário de 221 pacientes com câncer de mama, identificaram variações na abundância de diferentes gêneros bacterianos de acordo com estágio tumoral, grau histológico, subtipo, expressão de receptores, invasão linfovascular e comprometimento linfonodal. Particularmente, *Porphyromonas, Lacibacter, Ezakiella* e *Fusobacterium* apresentaram maior abundância em tumores de estágios mais avançados. Esses resultados sugerem que alterações microbianas podem acompanhar fenótipos biologicamente mais agressivos da doença, embora não permitam determinar se essas alterações são causa da progressão ou consequência das modificações produzidas pelo próprio tumor (TZENG *et al*., 2021).

A possibilidade de associação entre microbioma e recorrência também vem sendo investigada. Em uma análise de amostras de tumor, tecido mamário adjacente e linfonodos de pacientes com câncer de mama, diferentes padrões de agrupamento da microbiota apresentaram associação significativa com o risco de recorrência regional. O gênero *Enterococcus* contribuiu para diferenças funcionais observadas entre esses agrupamentos. Apesar de esses resultados sugerirem que assinaturas microbianas possam acrescentar informação prognóstica, os próprios autores ressaltam a necessidade de validação em outras populações antes de qualquer aplicação clínica (KIM *et al*., 2021).

Resposta ao tratamento e perspectivas terapêuticas

Além de sua participação na carcinogênese e na progressão tumoral, o microbioma — tanto o ecossistema intramamário/intratumoral quanto o microbioma intestinal (no contexto do eixo

intestino-mama) — tem se mostrado um fator relevante na modulação da resposta aos tratamentos antineoplásicos no câncer de mama. Evidências crescentes indicam que a composição microbiana pode metabolizar princípios ativos, alterar o perfil estrogênico circulante do hospedeiro e modular o microambiente imune do tumor, interferindo na eficácia, no desenvolvimento de resistência e nos perfis de toxicidade da quimioterapia, hormonioterapia e imunoterapia (PARIDA; SHARMA, 2019; LIU *et al*., 2021).

A influência do microbioma sobre a quimioterapia envolve mecanismos de metabolização direta de fármacos e regulação da resposta inflamatória tecidual. Bactérias residentes no microambiente tumoral possuem capacidade de expressar enzimas metabólicas, como a citidina deaminase, capazes de inativar quimioterápicos e antimetabólitos, reduzindo sua atividade citotóxica local. Por outro lado, a microbiota intestinal, por meio da produção de metabólitos como os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), atua na manutenção da integridade da barreira epitelial e na modulação do estresse oxidativo, influenciando a tolerabilidade e a resposta sistêmica a regimes baseados em antraciclinas e taxanos. A presença de disbiose local ou sistêmica pode, portanto, comprometer a biodisponibilidade e a eficácia terapêutica desses agentes (PARIDA; SHARMA, 2019; NEAGOE *et al*., 2024).

Em relação à hormonioterapia, modalidade central no tratamento dos tumores de mama com receptores hormonais positivos, a resposta clínica está intimamente relacionada ao estroboloma, o conjunto de genes e enzimas do microbioma intestinal capazes de metabolizar estrogênios. A expressão de enzimas como a -glucuronidase por bactérias entéricas promove a conjugação do estrogênio no trato gastrointestinal, permitindo sua reabsorção para a circulação sistêmica. O aumento da taxa de reabsorção do estrogênio livre eleva os níveis hormonais circulantes, podendo competir com moduladores seletivos do receptor de estrogênio (como o tamoxifeno) ou atenuar a supressão hormonal promovida pelos inibidores da aromatase. Essa alteração na disponibilidade estrogênica constitui um dos caminhos investigados para explicar variações na resposta e o surgimento de resistência endócrina (PARIDA; SHARMA, 2019; HOSKINSON *et al*., 2023).

A eficácia da imunoterapia, particularmente com inibidores de checkpoints imunológicos (como os anticorpos anti-PD-1 e anti-PD-L1) indicados no câncer de mama triplo-negativo, também apresenta forte dependência do estado microbiológico do hospedeiro. A presença de determinados táxons bacterianos comensais no intestino (como *Akkermansia muciniphila, Bifidobacterium spp*. e *Faecalibacterium prausnitzii*) favorece a maturação de células apresentadoras de antígenos e o recrutamento de linfócitos T citotóxicos para o microambiente tumoral. Uma microbiota diversificada estimula uma resposta imune antitumoral mais robusta, enquanto estados de disbiose acentuada têm sido associados a respostas subótimas e à resistência primária à imunoterapia (TZENG *et al*., 2021; NEAGOE *et al*., 2024).

Estratégias nutricionais focadas em uma alimentação rica em fibras e alimentos integrais são recomendadas na prática clínica integrativa como medida de suporte para preservar a barreira intestinal e reduzir os efeitos adversos gastrointestinais durante o tratamento sistêmico. Do mesmo modo, a prescrição racional e criteriosa de antibióticos durante o tratamento com imunoterápicos já é recomendada, visto que a depleção da microbiota por antimicrobianos de largo espectro pode comprometer a resposta aos inibidores de checkpoint. Por outro lado, o uso

empírico de probióticos convencionais exige cautela, especialmente em pacientes neutropênicos ou imunossuprimidos, pelo risco de bacteremia e translocação (HOSKINSON *et al*., 2023; NEAGOE *et al*., 2024).

No âmbito experimental, investiga-se o uso de probióticos de próxima geração (*Next-Generation Probiotics* — NGPs), que incluem bactérias vivas ou inativadas especificamente selecionadas (como *Akkermansia* e *Faecalibacterium*), e o desenvolvimento de prebióticos sintéticos capazes de modular seletivamente a produção de metabólitos imunomoduladores. Outra estratégia em fase de investigação é o Transplante de Microbiota Fecal (TMF), avaliado em ensaios clínicos iniciais para a reversão de refratariedade à imunoterapia e o tratamento de complicações graves, como colites imuno-mediadas. Contudo, a padronização dessas intervenções, a definição de doses e o perfil de segurança a longo prazo ainda necessitam de validação em estudos clínicos controlados (PARIDA; SHARMA, 2019; RAD *et al*., 2025).

CONCLUSÃO

A literatura indica que o microbioma acrescenta uma dimensão à biologia do câncer de mama. Mais que microrganismos isolados, alterações funcionais dessas comunidades podem integrar redes metabólicas, imunológicas e moleculares do hospedeiro (CHEN *et al*., 2019; NEAGOE *et al*., 2024).

As evidências ainda transitam entre associação e causalidade. A heterogeneidade dos estudos e a baixa biomassa do tecido impedem padrões reprodutíveis para diagnóstico, prognóstico ou predição terapêutica. Estudos prospectivos, multicêntricos, padronizados e integrados a análises multiômicas devem esclarecer mecanismos, temporalidade e efeitos da modulação microbiana (PETERS *et al*., 2024; RAD *et al*., 2025). Se clinicamente validado, o microbioma poderá complementar dados tumorais, clínicos, imunológicos e metabólicos na oncologia de precisão; até lá, deve ser considerado componente potencial da complexidade tumoral, não causa definida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BANERJEE, S.; TIAN, T.; WEI, Z. *et al*. Distinct Microbial Signatures Associated With Different Breast Cancer Types. Frontiers in Microbiology, v. 9, art. 951, 2018. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00951.

CHEN, J. *et al*. The Microbiome and Breast Cancer: A Review. Breast Cancer Research and Treatment, v. 178, n. 3, p. 493–496, 2019. DOI: 10.1007/s10549-019-05407-5.

FU, A. *et al*. Tumor-Resident Intracellular Microbiota Promotes Metastatic Colonization in Breast Cancer. Cell, v. 185, n. 8, p. 1356–1372.e26, 2022. DOI: 10.1016/j.cell.2022.02.027.

GERMAN, R. *et al*. Exploring Breast Tissue Microbial Composition and the Association With Breast Cancer Risk Factors. Breast Cancer Research, v. 25, n. 1, art. 82, 2023. DOI: 10.1186/s13058-023-01677-6.

HIEKEN, T. J. *et al*. The Breast Tissue Microbiome, Stroma, Immune Cells and Breast Cancer. Neoplasia, v. 27, art. 100786, 2022. DOI: 10.1016/j.neo.2022.100786.

HIEKEN, T. J. *et al*. The Microbiome of Aseptically Collected Human Breast Tissue in Benign and Malignant Disease. Scientific Reports, v. 6, art. 30751, 2016. DOI: 10.1038/srep30751.

HOSKINSON, C. *et al*. The Breast and Gut Microbiomes in Breast Cancer: Progress, Challenges, and Future Directions. Microbiome, v. 11, n. 1, art. 214, 2023. DOI: 10.1186/s40168-023-01658-0.

HOSKINSON, C.; JIANG, H. & STIEMSMA, L. T. Elucidating the Roles of the Mammary and Gut Microbiomes in Breast Cancer Development. Frontiers in Oncology, v. 13, art. 1198259, 2023. DOI: 10.3389/fonc.2023.1198259.

KIM, H. E.; KIM, J.; MAENG, S. *et al*. Microbiota of Breast Tissue and Its Potential Association With Regional Recurrence of Breast Cancer in Korean Women. Journal of Microbiology and Biotechnology, v. 31, n. 12, p. 1643–1655, 2021. DOI: 10.4014/jmb.2106.06039.

LIU, Y. *et al*. The Role of Gut Microbiota in Breast Cancer Development and Therapy Response. Frontiers in Cell and Developmental Biology, v. 9, art. 720525, 2021. DOI: 10.3389/fcell.2021.720525.

NEAGOE, C. X. R. *et al*. The Influence of Microbiota on Breast Cancer: A Review. Cancers, v. 16, n. 20, art. 3468, 2024. DOI: 10.3390/cancers16203468.

NEAGOE, I. B. *et al*. The Role of the Microbiome in Breast Cancer Progression and Therapy Resistance. Biomedicine & Pharmacotherapy, v. 170, art. 115982, 2024. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115982.

PARHI, L. *et al*. Breast Cancer Colonization by Fusobacterium nucleatum Accelerates Tumor Growth and Metastatic Progression. Nature Communications, v. 11, art. 3259, 2020. DOI: 10.1038/s41467-020-16967-2.

PARIDA, S.; SHARMA, D. The Microbiome-Estrobolome Axis in Breast Cancer: Mechanisms and Clinical Implications. Seminars in Cancer Biology, v. 60, p. 130–141, 2019. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.08.026.

PARIDA, S.; SHARMA, D. The Power of Small Changes: Comprehensive Analyses of Microbial Dysbiosis in Breast Cancer. Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer, v. 1871, n. 2, p. 392–405, 2019. DOI: 10.1016/j.bbcan.2019.04.001.

PETERS, B. A. *et al*. The Breast Microbiome in Breast Cancer Risk and Progression: A Narrative Review. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, v. 33, n. 1, p. 9–19, 2024. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-23-0965.

PLAZA-DÍAZ, J. *et al*. Association of Breast and Gut Microbiota Dysbiosis and the Risk of Breast Cancer: A Case-Control Clinical Study. BMC Cancer, v. 19, n. 1, art. 495, 2019. DOI: 10.1186/s12885-019-5660-y.

RAD, M. M. *et al*. Diversity and Composition of Tissue Microbiome in Breast Cancer and Normal Controls: A Systematic Review and Meta-Analysis. Breast Cancer Research and Treatment, v. 209, n. 2, p. 215–228, 2025. DOI: 10.1007/s10549-024-07450-x.

RAD, S. K. *et al*. A Systematic Review and Meta-Analysis of 16S rRNA and Cancer Microbiome Atlas Datasets to Characterize Microbiota Signatures in Normal Breast, Mastitis, and Breast Cancer. Microorganisms, v. 13, n. 2, art. 467, 2025. DOI: 10.3390/microorganisms13020467.

THOMPSON, K. J. *et al*. A Comprehensive Analysis of Breast Cancer Microbiota and Host Gene Expression. PLOS ONE, v. 12, n. 11, e0188873, 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0188873.

TZENG, A. *et al*. Human Breast Microbiome Correlates With Prognostic Features and Immunological Signatures in Breast Cancer. Genome Medicine, v. 13, n. 1, art. 60, 2021. DOI: 10.1186/s13073-021-00874-2.

URBANIAK, C. *et al*. The Microbiota of Breast Tissue and Its Association With Breast Cancer. Applied and Environmental Microbiology, v. 82, n. 16, p. 5039–5048, 2016. DOI: 10.1128/AEM.01235-16.