

# A importância dos marcadores biológicos para o diagnóstico precoce e tratamento do câncer de mama

<sup>1</sup>Cláudia M. S. Bittencourt 

<sup>1</sup>Felícia Bruno da Costa  

<sup>1</sup>Federico Frascino Nesi 

<sup>2</sup>Mariana E. S. Bittencourt 

<sup>1</sup> Discente do curso de Medicina. Centro Universitário de Volta Redonda - UniFOA, Volta Redonda, RJ.

<sup>2</sup> Discente do curso de Pós-graduação. Centro Universitário de Volta Redonda - UniFOA, Volta Redonda, RJ.

## RESUMO

Os marcadores tumorais são macromoléculas presentes em tumores, no sangue ou em outros fluidos biológicos, nos quais o aparecimento e/ou alterações em suas concentrações se relacionam com o crescimento de células neoplásicas. Identificar os marcadores que possam retratar o comportamento dos tumores considerados como prognóstico é de extrema relevância no câncer de mama devido a variabilidade que a progressão clínica da doença pode apresentar. A partir de uma revisão de estudos originais, contemplando os mais importantes fatores genéticos e hormonais em prognóstico, tratamento e prevenção do câncer de mama, como história familiar, nível socioeconômico e marcadores biológicos de tumor, buscamos o objetivo de apresentar uma revisão da literatura nacional e internacional sobre o papel dos marcadores tumorais no manejo clínico de pacientes com câncer de mama, do auxílio no diagnóstico e estadiamento até a avaliação da resposta terapêutica e prognóstica. Evidenciamos a importância dos programas de acompanhamento e rastreamento genético para a população feminina, em especial aqueles direcionados a mulheres portadoras das mutações nos genes *BRCA1*, *BRCA2* e triplo-negativo, como o pleno funcionamento da Política Nacional de Humanização que aproxima o profissional da saúde ao paciente. Por fim, como utilizar os exames preventivos disponíveis visando a detecção precoce dessa doença, tornando o tratamento mais eficaz.

**Palavras-chave:** Neoplasia de mama triplo-negativo. Ética médica. Oncologia clínica. Marcadores biológicos de tumor.

## 1 INTRODUÇÃO

Entre os cânceres mais comuns e mortais, o câncer de mama é o segundo câncer mais comum em todo o mundo e a causa mais comum de morte por câncer em mulheres<sup>1</sup>. A doença é multifatorial e acredita-se que resulte de interações entre uma série de diferentes fatores ambientais, hormonais e genéticos.

Devido a possibilidade de retorno da doença após um controle prévio, algumas neoplasias são mais graves e agressivas, o que pode levar ao implante secundário além de menor sobrevida em relação a outros tipos de câncer. Há o subgrupo denominado “triplo-negativo” (TNBC), na neoplasia mamária, especificamente, o qual é diverso molecularmente e definido pela ausência do receptor do hormônio de progesterona e estrogênio e a superexpressão da proteína receptor de fator de crescimento epidérmico humano 2 negativo (HER2-). Além desse subgrupo, as mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* representam a causa da maioria dos cânceres de mama hereditários<sup>2</sup>.

Por isso, é necessário compreender a importância do diagnóstico precoce do câncer de mama, que consiste em prevenir o avanço da neoplasia, além do processo metastático e, conseqüentemente, contribuir para um melhor prognóstico. Os testes genéticos também são imprescindíveis na avaliação desta neoplasia de caráter hereditário, considerando como fatores de risco familiar parentes de primeiro grau afetados, sendo esses mãe, irmã ou filha, pois a doença está associada diretamente ao tipo da mutação genética que a originou.

## 2 METODOLOGIA

Esta pesquisa é uma revisão integrativa de abordagem qualitativa baseada na análise de artigos científicos. Através desta, buscamos a melhor compreensão sobre a importância dos marcadores biológicos para diagnóstico precoce e tratamento do câncer de mama. Para tal, foram utilizados os bancos de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico. Foram revisados artigos nos idiomas inglês e português com os seguintes descritores: “Neoplasia de mama triplo negativo”, “*Breast cancer*”, “Ética médica”, “*Tumor markers*”, “Oncologia clínica” e “Marcadores biológicos de tumor”. Dentre os estudos selecionados, foram incluídos artigos originais, artigos de revisão, metanálises, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais. Os artigos selecionados foram escolhidos a partir dos seguintes critérios de inclusão: artigos publicados em português ou inglês; artigos completos disponíveis online; artigos publicados no período de 2017 a 2022. Foram excluídos os artigos duplicados

## 3 DISCUSSÃO

Para que seja possível encontrar o diagnóstico definitivo de neoplasia de mama maligna é necessário que seja realizada o exame físico, além dos exames de imagem, como mamografia, ultrassonografia e ressonância magnética, sendo isso definido como estadiamento clínico<sup>3</sup>. Na presença de achados duvidosos ou suspeitos ou lesões pré-cancerosas na palpação, é realizada a mamografia diagnóstica, ultrassonografia mamária usando transdutores de alta frequência, métodos intervencionais, como biópsia com agulha grossa e biópsia assistida a vácuo, imagem por ressonância magnética (MRI) com contraste e galactografia<sup>4</sup>.

Posteriormente a isso, deve-se realizar o estadiamento patológico que aponta o laudo anatomo-patológico e imuno-histoquímico e é estabelecido após tratamento cirúrgico que determina a extensão da doença com maior precisão. Nele, faz-se a pesquisa das características moleculares da peça retirada

para biópsia, determinado pela microscopia e considera somente o componente invasivo. O estadiamento patológico pode ou não coincidir com o estadiamento clínico e não se aplica a todos os tumores<sup>3</sup>.

Inúmeros genes conferem uma predisposição aumentada para o câncer de mama, mas apenas dois deles são candidatos para o teste genético clínico: *BRCA1* e *BRCA2*. São genes supressores de tumor e são utilizados no rastreamento clínico devido a seu impacto na prática clínica focada na prevenção, detecção precoce, tratamento personalizado e diagnóstico de mulheres com câncer de mama<sup>5</sup>. Os genes de supressores de tumor autossômicos dominantes, *BRCA1* e *BRCA2*, têm um papel importante na prevenção do câncer, pois eles codificam as proteínas que inibem o crescimento do tumor através de mecanismos diferentes. O *BRCA1* apresenta como sua principal função a reparação do DNA na recombinação dos genes homólogos. O *BRCA2* tem como função, através da interação com a RAD 51, o reparo das quebras na dupla fita de DNA. O gene *BRCA 1* quando se encontra alterado, aumenta o risco de ocorrência em se desenvolver o câncer de mama em 72% e o *BRCA 2* em 69%<sup>6</sup>.

Aproximadamente 10-20% dos cânceres de mama são TNBC e estão entre os subtipos mais agressivos e mortais de câncer de mama. São neoplasias malignas clinicamente heterogêneas que não apresentam receptores para estrógeno, progesterona e não produzem a proteína HER 2-, que fazem com que as células cancerígenas cresçam e se multipliquem rapidamente, com maior chance de reaparecerem em outras partes do corpo, ocasionando a metástase<sup>7</sup>. O tratamento é realizado através de quimioterapia neoadjuvante, embora seja eficaz em alguns pacientes com TNBC, cerca de 50% desenvolvem resistência, levando a uma sobrevida global pobre. No entanto, a base genômica e molecular da quimiorresistência em pacientes com TNBC permanece mal compreendida, em parte devido à falta de métodos que podem resolver a heterogeneidade intratumoral (ITH) e detectar informações genômicas em subpopulações raras<sup>8</sup>.

O câncer luminal representa mais de 70% dos tumores de mama. Embora o prognóstico deste tipo de carcinoma (CA) seja bom, uma fração das pacientes com CA de mama luminal evoluem para doença avançada ou metastática. Para câncer de mama luminal existem dois fenótipos distintos, o subtipo A e o subtipo B<sup>9</sup>. O CA de mama luminal subtipo A representa 54,2%, é caracterizado como um tumor de baixo índice proliferativo, indolor e com forte expressão positiva de receptor de estrogênio (ER+), de receptor de progesterona (PgR+) e HER2-. Em contrapartida, o CA de mama luminal subtipo B representa de 10 à 20% dos casos, sendo tipicamente mais agressivo, com alta taxa proliferativa, sendo capaz de expressar ER+, com uma menor expressão de ER/PgR, além de apresentar HER2-. Tal subtipo está relacionado com uma sobrevida reduzida<sup>10</sup>.

## 4 CONCLUSÃO

Tendo em mente os fatos previamente apresentados, conclui-se que o rastreamento do câncer de mama é composto por variáveis de igual relevância. O rastreio da mutação dos genes *BRCA1* e *BRCA2*, assim como diferentes marcadores tumorais, é capaz de garantir o diagnóstico precoce, assegurando um tratamento específico para cada caso, com maiores chances de eficácia e menores chances de recidiva.

Além disso, é evidenciada a importância da diferenciação dos tipos de carcinoma mamários, levando em consideração os diferentes prognósticos e condutas nos casos de carcinoma triplo-negativo e carcinoma luminal, assim como o estadiamento por meio do sistema TNM, já que diferentes estadiamentos demandam diferentes atitudes.

Adicionalmente, é importante a disseminação do conhecimento, pelos meios de comunicação, em relação aos fatores de risco e os fatores de prevenção dos tumores mamários, o qual orienta mudanças de estilo de vida (evitando maus hábitos alimentares e adotando a prática de exercícios físico diário), amamentação, uso de contraceptivos a base de progestagênio, medroxiprogesterona, noretisterona e levonorgestrel. Assim, por meio de campanhas, como a mundialmente conhecida “Outubro Rosa”, é possível notar que a comunicação em saúde, voltada à grandes massas populacionais, ajuda no rastreamento mamográfico e é importante na detecção precoce do câncer de mama, o que possibilita um bom prognóstico da paciente.

## REFERÊNCIAS

- 2- Armstrong N, Ryder S, Forbes C, Ross J, Quek R. Uma revisão sistemática da prevalência internacional da mutação *BRCA* no câncer de mama. **Dove Med Pres Epid**. 2019. [Acesso 18 set 2020]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6628947/>
- 7- Campelo M, Santos L, Campelo C. Diagnóstico de câncer de mama por exames genéticos: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of health**. Curitiba, 2020. [Acesso 22 out 2021] Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/7637/6630>
- 6- Coelho A, Setal. Predisposição hereditária ao câncer de mama e sua relação com os genes *BRCA1* e *BRCA2*: revisão da literatura. **Rev Bras Anal Clin**. 2018. [Acesso 18 out 2021]. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/artigos/predisposicao-hereditaria-ao-cancer-de-mama-e-sua-relacao-com-os-genes-brca1-e-brca2-revisao-da-literatura/>
- 10- De Santo I. The Emerging Role of *ESR1* Mutations in Luminal Breast Cancer as a Prognostic and Predictive Biomarker of Response to Endocrine Therapy. *Cancers* (Basel). [Acesso 28 abr 2022]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6966519/>
- 8- Kim C, Gao R, Sei E, Brandt R. Evolução de quimiorresistência em câncer de mama triplo-negativo delineado por sequenciamento de células únicas. Elsevier Science. 2018. [Acesso 31 out 2021]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6132060/>
- 5- Litton J, Burstein H. Teste molecular em câncer de mama. **ASCO Educ Book**. 2019 [Acesso 31 out 2021]. Disponível em: [https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/EDBK\\_237715](https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/EDBK_237715)
- 3- Ministério da Saúde, INCA. Estadiamento. 2021. [Acesso em 20 out 2021]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estadiamento>
- 9- Orea-Soufi A, Castillo-Lluva S. A Pseudoquinase *TRIB3* Regula negativamente a Via do Receptor *HER2* e é um Biomarcador de Bom Prognóstico no Câncer de Mama Luminal. *Câncer* (Basileia). [Acesso 22 mar 2022]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8582533/>
- 1-OPAS, Brasil. Folha informativa–Câncer.2020 [Acesso 16 out 2020]. Disponível em: [https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=1094](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=1094)
- 4- Paiva A, Barbosa C, Oliveria R, Júnior W. Câncer de mama em pessoas transgênero. **e-Scientia**, 2019 [Acesso 7 out 2021]. Disponível em: <https://revistas.unibh.br/dcbas/article/download/2972/pdf>