



Revista Saúde Integrada  
ISSN 2447-7079

**ARTIGO DE REVISÃO**

**AVALIAÇÃO DOS MARCADORES MOLECULARES DE PACIENTES COM  
CARCINOMA MAMÁRIO: UMA REVISÃO**

Marilei Cardoso

Acadêmica do Curso de Biomedicina- CNEC/IESA. Email: leka\_cardoso@hotmail.com

Taciana R. de Candido Faganello

Acadêmica do Curso de Biomedicina- CNEC/IESA. Email: taciiribeiro@hotmail.com

Matias Nunes Frizzo

Professor do Curso de Biomedicina – CNEC/IESA. Email: matias.frizzo@gmail.com

**RESUMO**

O câncer de mama vem apresentando uma alta incidência, destacando-se como o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o mais comum entre as mulheres. O desenvolvimento de câncer de mama envolve uma progressão através de estágios intermediários, até o carcinoma invasivo e, finalmente, para a doença metastática, que diminuem as chances de cura da doença, nesse sentido marcadores moleculares apresentam alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico precoce. O diagnóstico molecular tem se tornado uma ferramenta útil no diagnóstico e prognóstico precoce de câncer de mama, pois pode facilitar o manejo clínico subsequente dos pacientes. Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo avaliar na literatura, os marcadores de predisposição gênica do câncer de mama. Foi realizada uma revisão descritiva da literatura científica, abordando temas referentes aos marcadores de predisposição do câncer de mama. Este avanço é essencial para informar acerca das mutações e polimorfismos gênicos associados ao desenvolvimento, diagnóstico, prognóstico e tratamento do câncer de mama, a fim de possibilitar desde um diagnóstico precoce bem como orientar em terapias mais eficazes e com menos toxicidade. Dessa forma, as abordagens moleculares integradas, que não só respondem por DNA e RNA, mas também descrevem a função bioquímica da proteína e é claramente o próximo horizonte para a biologia molecular no câncer de mama.

**Palavras-chave:** Câncer de mama, aspectos moleculares, oncogenes.

**ABSTRACT**

Breast cancer has shown a high incidence, standing out as the second most common cancer worldwide and the most common among women. The development of breast cancer involves a progression through intermediate stages to invasive cancer and finally, to metastatic disease, which reduce the chances of a cure of the disease, accordingly molecular markers have high sensitivity and specificity for early diagnosis. The molecular diagnosis has become a useful tool in early diagnosis and prognosis of breast cancer because it can facilitate the subsequent clinical management of patients. Thus, this study aims to evaluate in the literature, the genetic predisposition of breast cancer markers. A descriptive review of the scientific literature, covering topics related to the predisposition markers of breast cancer was performed. This breakthrough is essential to report on the genetic polymorphisms, and mutations associated with the development, diagnosis, prognosis and treatment of breast cancer, since in order to allow an early diagnosis and to guide therapies and more effective with less toxicity. Thus, the integrated molecular approaches, which not only account for DNA and RNA, but also describe the biochemical function of the protein and is clearly the next horizon for molecular biology in breast cancer.

**Keywords:** Breast cancer, molecular aspects, oncogenes.

**Recebido em: 15/12/2015**

**Aceito em: 23/03/2016**

## INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o segundo mais comum no mundo, e o tipo de câncer mais frequente entre as mulheres, contribuindo para uma estimativa de 25% de todos os novos cânceres ou casos diagnosticados em 2012 (BERTOLI; CAVA; CASTIGLIONI, 2015). Atualmente, tem sido caracterizado como uma doença heterogênea que consiste em diferentes subtipos. O diagnóstico precoce e prognóstico de câncer se tornou uma ferramenta muito útil, pois pode facilitar o manejo clínico subsequente dos pacientes (KOUROU et al., 2014).

Inúmeros aspectos moleculares são rotineiramente utilizados para o diagnóstico e prognóstico de pacientes com câncer de mama e para determinar a terapia mais adequada para o tratamento da doença. Em função da grande variabilidade na progressão clínica, a identificação de marcadores que podem prever o comportamento do tumor, permitindo a seleção de fármacos mais específicos e com maior probabilidade de cura da doença (BANIN et al., 2014).

O câncer de mama hereditário é causado por uma herança autossômica dominante com penetrância incompleta, que é responsável por 20-30% dos casos de câncer de mama, mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 (*Breast Cancer*) são responsáveis pela maioria das famílias de alto risco com câncer de mama precoce. Os principais genes de predisposição do câncer de mama são: BRCA1 (Breastcancer 1), BRCA2 (BreastCancer 2), TP53 (*Tumor Protein53*) e CHEK2 (*Checkpointquinase 2*) estão associadas a um risco muito aumentado para o carcinoma de mama (RICH et al., 2015). Além disso, novos métodos acessíveis são necessários para ajudar no diagnóstico e prognóstico e sugerir o tratamento mais adequado para pacientes com câncer de mama. Um novo biomarcador promissor tem sido proposto como para o câncer de mama, os miRNAs, pois podem ser facilmente detectado em biópsias de tumores e também são encontradas de forma estável nos fluidos corporais, particularmente em sangue, plasma, soro e saliva (BERTOLI; CAVA; CASTIGLIONI, 2015). Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo avaliar a predisposição gênica associados ao desenvolvimento do câncer de mama.

### Câncer de Mama

O câncer de mama (CM) é provavelmente o tipo de câncer mais temido pelas mulheres, devido à sua alta frequência e, sobretudo, pelos seus efeitos psicológicos, que afetam a percepção de sexualidade e a própria imagem pessoal. O carcinoma invasivo de mama é definido como um grupo de tumores epiteliais malignos caracterizados por invadir o tecido adjacente e ter elevada tendência à metástase à distância. Apresenta uma alta incidência, destacando-se como o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o mais comum entre as mulheres (BUIRAGO et al., 2011). Segundo Filipova et al. (2014) o câncer de mama é considerado a doença maligna mais comum em mulheres de todo o mundo, sendo que, nos países em desenvolvimento, nos últimos anos a incidência deste tipo de câncer tem aumentado progressivamente.

O Instituto Nacional Câncer (INCA) estimou cerca de 580 mil novos casos de câncer em 2014 para o Brasil, dos quais 57 mil serão novos casos de câncer de mama. Atualmente, esta neoplasia é o tipo mais frequente de câncer com cerca de 71 casos/100 mil habitantes na região sul e sudeste, 51 casos/100 mil no centroeste, 37 casos/100 mil no nordeste e 21 casos/100 mil para a região norte (BRASIL, 2014).

## **Avaliação Molecular nos carcinomas mamários**

Nas últimas décadas os avanços no desenvolvimento de biomarcadores em oncologia vêm desempenhando um papel fundamental na compreensão dos mecanismos moleculares e celulares que conduzem a compreensão sobre o crescimento e a progressão do tumor. O diagnóstico molecular e a identificação de novos marcadores estão avançando rapidamente à medida que estão sendo elucidados os mecanismos que induzem a transformação de uma célula normal em uma célula tumoral. Graças aos avanços moleculares nesta área foram desenvolvidos novos alvos terapêuticos bem como e novas estratégias de tratamento. Além disso, outro aspecto relevante são os diagnósticos preditivos, através dos quais, pode-se prever a ocorrência da patologia, antes mesmo desta se instalar nos tecidos (KALIA, 2015).

Nesse contexto, há uma grande necessidade de avaliações moleculares a serem realizadas em pacientes com câncer de mama bem como em seus familiares, pois através de técnicas como sequenciamento, citogenética, microarrays, etc. No entanto um fator limitante para a implantação destes exames na rotina laboratorial é elevado custos (NAROD; RODRIGUEZ, 2011).

Os marcadores tumorais são substâncias presentes no tumor, no sangue ou em outros líquidos biológicos, produzidos primariamente por ele ou, secundariamente pelo paciente, em resposta à presença do tumor. A utilização dos marcadores tumorais na avaliação do prognóstico do câncer de mama tem crescido muito nos últimos anos e tem sido de suma importância. Esses marcadores são utilizados para diferenciar tecidos normais de neoplásicos e que possa ser caracterizada ou quantificada por procedimentos relativamente práticos. O gene de predisposição para o cancer é uma definição que se refere ao seu risco relativo de causar um tipo particular de cancer (RICH et al., 2015).

Em função da grande variabilidade na progressão clínica, a identificação de marcadores que podem prever o comportamento do tumor é particularmente importante no cancer de mama (BANIN et al., 2014). Os marcadores oncogênicos, são em sua grande maioria genes que codificam proteínas que atuam como supressores tumorais, pois atuam na reparação do DNA, além de controlar a proliferação e morte celular programada (apoptose), ou ambos impedindo o surgimento de tumores. Mutações/polimorfismos nestes oncogenes resultam na predisposição e até mesmo no desenvolvimento dos tumores (BAGCI; KURTGOZ, 2015).

### **BRCA1 e BRCA2**

Os genes BRCA são estruturalmente complexos e encontram-se organizados ao longo de segmentos genômicos com aproximadamente 100kb. BRCA1 localiza-se no braço longo do cromossomo 17 (17q21) e é composto por 24 éxons, dos quais 22 codificam uma proteína com 1863 aminoácidos. O gene BRCA2 se localiza no braço longo do cromossomo 13q12 e sua estrutura é ainda mais complexa, sendo composto por 27 éxons, dos quais 26 são codificantes. A proteína BRCA2 apresenta 3418 aminoácidos (ECONOMOPOULOU et al., 2015).

Os BRCA são genes cuja função é impedir a formação de tumores através do reparo nas moléculas de DNA alteradas. As proteínas codificadas pelos genes BRCA interagem com inúmeras proteínas para reparar as quebras no DNA, no entanto quando não realizam o reparo induzem a apoptose celular. Dessa forma, ao atuar no reparo do DNA, desempenham um papel crítico na manutenção da estabilidade de informação genética de uma célula (LYNCH; SNYDER; CASEY, 2013). Segundo Narod e Rodriguez (2011) os genes BRCA desempenham importantes funções em diferentes processos celulares, incluindo a ativação

e a regulação transcricional, o reparo de lesões no DNA, além do controle do ciclo celular, da proliferação e diferenciação celular. Outro aspecto importante é de que a proteína BRCA1 e BRCA2 também regulam a atividade de outros genes e desempenha um papel essencial no desenvolvimento embrionário (CORNEJO; URIBE; SALAMANCA, 2014).

Ao sofrerem alguma mutação, os oncogenes podem perder sua capacidade protetora, predispondo o aparecimento de tumores malignos. As agressões ao DNA celular ocorrem a todo instante, como nos casos defeitos no processo de replicação, exposição à radiação solar, às toxinas no ar ou nos alimentos, contato com vírus, consumo de drogas (lícitas ou ilícitas), etc., as quais nosso organismo está apto para combater. Os genes BRACs quando sofrem um poliformismo, já reconhecido, perdem sua capacidade de suprimir o surgimento de tumores, deixando o indivíduo mais exposto ao desenvolvimento de cânceres, os quais atualmente destacam-se principalmente as neoplasias de mama e ovário, mas também de próstata, pâncreas, tireóide e intestino. Segundo Kourou et al. (2014) a prevalência de mutações BRCA1 e BRCA2 variam significativamente entre países e etnias, mas o mais relevante é a identificação destes polimorfismos para possibilitar um tratamento preventivo ao câncer.

Outro aspecto relevante é de os genes BRCA1 ou BRCA2 mutante pode ser transmitido de uma geração para outra, o que explica a existência de famílias com história de câncer de mama ou ovário em vários dos seus membros. As mulheres com mutações nesses genes têm riscos significativamente elevados de câncer de mama e câncer de ovário. O risco de câncer de mama é de 50 a 85% e o de câncer de ovário entre 15 a 45%. Além disso, há também o risco aumentado de um segundo diagnóstico do câncer de mama, ou seja, a mulher com mutações do BRCA1 e BRCA2 tem alto risco de ter um novo câncer de mama e também metástases, mesmo que já tenha obtido cura de um câncer prévio (ECONOMOPOULOU et al., 2015).

O diagnóstico preditivo dos BRCAs estabelece uma análise das mutações em mulheres saudáveis que consultam um mastologista e cujas famílias têm demonstrado histórico de carcinomas, mutações BRCA1 ou BRCA2 devem ser avaliadas, sendo que em mais de 50% das mulheres da mesma família que estão saudáveis tem a mutação. Quando a mutação é detectada, várias medidas preventivas podem ser oferecidas, incluindo a participação no rastreamento multimodal e cirurgia profilática (NAROD; RODRIGUEZ, 2011).

### **TP53**

O gene supressor de tumor TP53 (*tumor protein53*) é um gene localizado no cromossoma 17p13.1 que desempenha um papel importante na regulação do crescimento celular. São mutações germinativas dão origem à síndrome de Li-Fraumeni (IFT), uma síndrome de predisposição a um câncer raro relacionado com cerca de 1% dos casos de câncer de mama. Este gene predispõe para um amplo espectro de doenças malignas. Portadores da mutação no gene TP53 enfrentam um risco de predisposição que excede a 90%. A probabilidade de que um paciente com câncer de mama apresente uma mutação TP53 depende da idade de início, bem como a sua história familiar (RICH et al., 2015).

O TP53 é um gene regulador de uma extensa rede que controla a integridade do genoma frente a danos celulares, e codifica a proteína p53 (*phosphoprotein53*). A proteína p53 tem o papel de bloquear a divisão celular em células que sofreram injúrias no seu DNA, dando tempo para a sua reparação; se esta falha, a expressão mantida do p53 dispara a cascata de apoptose (VIRNING et al., 2010). A perda/alteração da função desse gene pode estar relacionada tanto à iniciação quanto à progressão tumoral. Uma variedade de fatores,

como o estresse e cofatores de transcrição podem influenciar a interação direta entre p53 e o reparo ao DNA. Tais atividades ocorrem durante o desenvolvimento do câncer que resulta em mudanças biológicas, como o equilíbrio entre a apoptose e a sobrevivência celular (MOYNAHAN, ME.,2010).

A inativação da via p53 no câncer frequentemente ocorre por meio da expressão da proteína p53 mutante. Mutações e polimorfismos do gene TP53, expressam uma proteína não funcional, denotando uma incapacidade na sua atividade funcional. As mutações e polimorfismos são herdados ou ocorrem por exposição à carcinógenos ambientais ou agentes infecciosos, conferindo uma significativa vantagem na sobrevivência das células cancerosas, exercendo efeitos anti-apoptóticos, essenciais para o desenvolvimento da neoplasia (WANG et al., 2015). A p53 mutante ocorre em 50% a 70% das neoplasias, está associada à pior sobrevida global livre de doença e tem sido implicada na resistência às terapias anticâncer (ZGHAIR et al., 2015).

## CHECK2

A *Checkpoint quinase 2* (Chek2) é uma enzima multifuncional cujas funções são centrais no bloqueio do ciclo celular e apoptose em caso de dano ao DNA, atuando como um supressor tumoral devido ao seu importante papel na sinalização ao dano do DNA e na regulação do ciclo celular, é um dos genes mais importantes envolvidos no controle do ciclo celular, ponto de verificação, e a sinalização de resposta a danos no DNA, apoptose e regulação do ponto de verificação (SIONG et al., 2014). O gene CHEK2 codifica uma cinase de serina-treonina, a qual é ativada em resposta a quebras nas moléculas de DNA, atuando de forma corretiva aos danos no DNA, pois a proteína realiza a transdução de sinal para as proteínas de reparo, uma vez que estas não realizem o reparo ao DNA, a célula inicia um processo apoptótico (APOSTOLOU; FOSTIRA, 2013).

Mutações no gene CHEK2 têm um risco aumentado no câncer de mama e tendem a ter um pior diagnóstico. Embora seja responsável por menos de 1% do cancer de mama hereditário, CHEK2 é um gene importante, uma vez que suas mutações são detectadas em cerca de 5% das pacientes com BRCA (RICH et al., 2015). Há também um risco aumentado de outras doenças malignas dentro de famílias que transportam mutações *CHEK2* incluindo cancer do cólon, da próstata, do rim, e cancer da tireóide (APOSTOLOU; FOSTIRA, 2013).

Do ponto de vista clínico, a mutação de CHEK2 de pior prognóstico é identificada como mutação CHEK2 (c.1100delC), portadores desta mutação têm um risco aumentado para câncer de mama bilateral assim como o câncer de mama masculino. Chrisanthar et al. (2010) descreveu que em famílias com mutações homozigotos *CHEK2*(c.1100delC) tem um risco seis vezes maior de câncer de mama (CHRISANTHAR et al., 2010).

## MicroRNAs

Os MicroRNAs (miRNAs) são moléculas de RNA de fita simples, constituindo uma grande família de pequenos RNAs com cerca de 20-22 nucleotídeos, participam na regulação pós-transcricional da expressão gênica e em quase todos os processos celulares, como a regulação da proliferação celular, a diferenciação, a angiogênese, a migração, e a apoptose. Os miRNAs são encontrados e especificamente expresso em tecido mamário e nos fluidos corporais quando a doença está em curso (ROBERTSON; YIGIT, 2014).

Atualmente, descreve-se na literatura científica que os miRNAs desempenham um papel considerável na manutenção da homeostase biológica, quando não conseguem desenvolver esta função regulatória corretamente estão diretamente associados ao

aparecimento de inúmeras neoplasias. Em várias neoplasias, os miRNAs desempenham papéis importantes na iniciação do tumor, resistência da droga e metástase, incluindo o câncer de mama (FLETCHER; DART; BEVAN, 2014; TAKAHASHI; MIYAZAKI; OCHIYA, 2014).

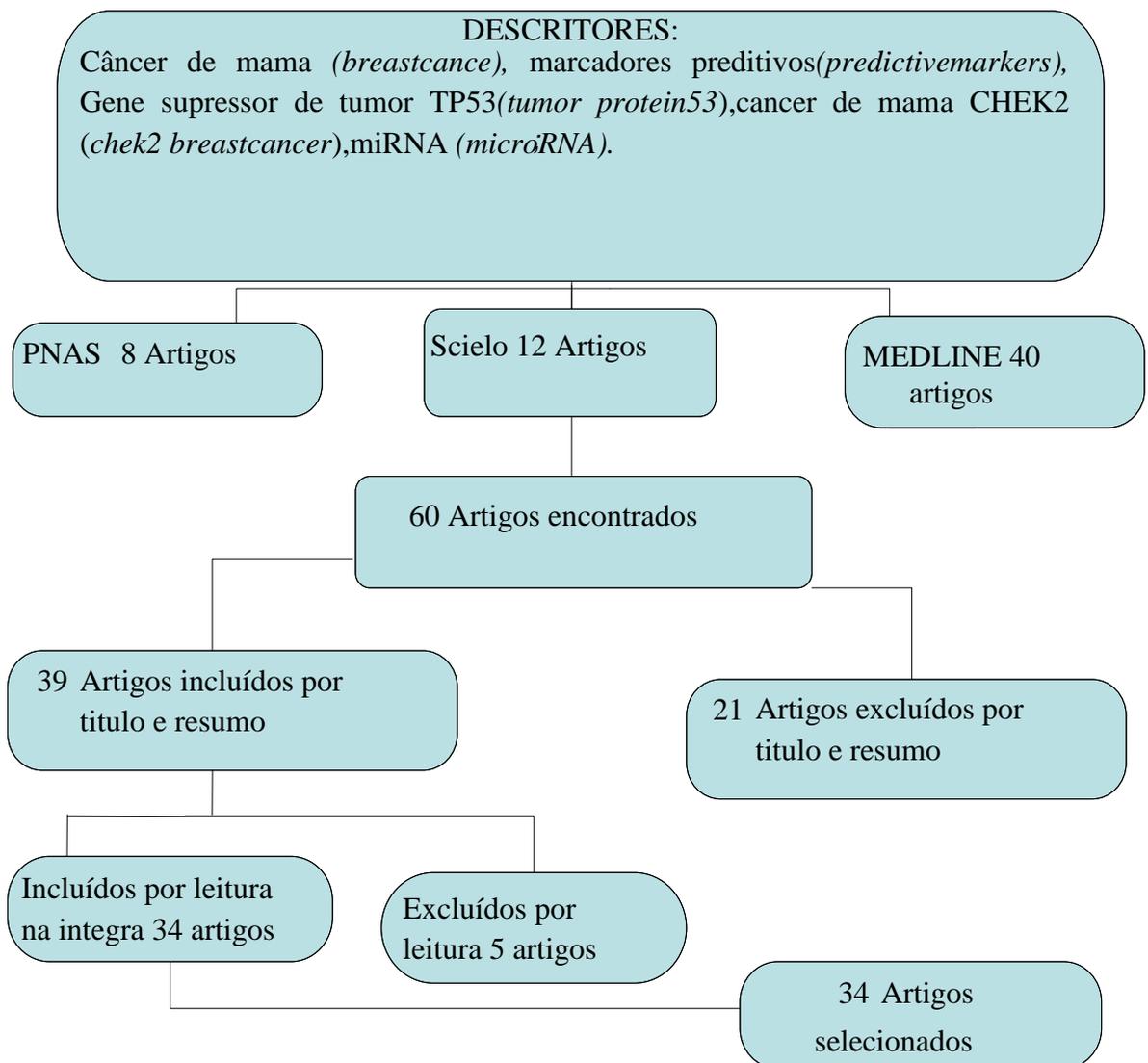
A integração de miRNAs em circuitos fisiológicos é muito significativa, pois afetam o perfil de expressão gênica nas células estimulando as proliferações celulares, promovendo ao câncer. Os miRNAs do câncer de mama, desempenham um papel importante na fisiopatologia da doença, induzindo a invasão celular, metástase tumoral, resistência a terapias ao câncer. Algumas proteínas têm sido associados com o câncer de mama pela análise dos níveis de miRNAs específicos, como na modulação na expressão, por exemplo, do antígeno carcino embrionário (CEA) e CA-125 (KABOLI et al., 2015).

A utilização de testes genéticos baseados na expressão do miRNA, provenientes de diferentes assinaturas de gene, pode ser uma estratégia bem sucedida para superar a heterogeneidade do tumor e o erro amostral. Os miRNAs vêm se destacando como uma das mais promissoras modalidades terapêuticas antineoplásicas, pois podem ser facilmente detectado em biópsias de tumorais, auxiliando no diagnóstico e prognóstico preditivo, além de contribuir no desenvolvimento de novos alvos terapêuticos em pacientes com câncer de mama através do estudo gênico dos microRNAs (ERGUN; OZTUZCU, 2015).

As técnicas como *Microarray*, *Mamma Print* e *Oncotype* têm sido utilizadas na classificação dos tumores, na avaliação prognóstica e preditiva, bem como na caracterização do potencial metastático e da influência hormonal no desenvolvimento do câncer. Os miRNAs permitem ser usados como biomarcadores moleculares de fácil manejo, econômico e clinicamente acessíveis na análise retrospectiva de coleções de tecidos para o diagnóstico, prognóstico e previsão de resultados terapêuticos no câncer de mama, respondendo às necessidades clínicas atuais (BERTOLI; CAVA; CASTIGLIONI, 2015).

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Foi realizada uma revisão descritiva da literatura científica, abordando temas referentes aos marcadores de predisposição do câncer de mama. O processo de revisão foi realizado através de uma busca na base de dados eletrônica, MEDLINE, PNAS e Scielo no ano de 2015. Para a seleção de artigos utilizou-se os seguintes descritores: Câncer de mama (*breastcancer*), marcadores preditivos (*predictivemarkers*), gene supressor de tumor TP53 (*tumor protein53*), cancer de mama CHEK2 (*chek2 breastcancer*), miRNA (*miRNA*). Foram selecionados 60 artigos através da busca de dados eletrônica, aonde 39 artigos foram incluídos por título e resumo, e 21 excluídos por título e resumo, destes incluídos 34 foram incluídos por leitura na integra e 5 excluídos pelo mesmo. Sendo então selecionados 34 artigos selecionados para a pesquisa.



**Figura 1:** Avaliação dos descritores

## DISCUSSÃO

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum entre as mulheres 5% a 10 % dos casos de câncer de mama são hereditários e são causadas por mutações patogênicas nos genes BRCA1 e BRCA2. Além destes genes já foram descobertas novas mutações que incluem mutações da linhagem germinativa em outros genes de alta penetrância que são mais raros, o mais importante dos quais incluem mutações de TP53 na síndrome de Li-Fraumeni, STK11 mutações na síndrome de Peutz-Jeghers, e PTEN mutações na síndrome de Cowden. Além disso, mais frequente, mas menos penetrante, as mutações foram identificadas em famílias com cancro da mama de agrupamento, em genes penetrantes moderadas ou baixas, tais como CHEK2 (*Checkpoint quinase2*), ATM (*Telangiectasia ataxia*), PALB2 (*Partner and localizer of BRCA2*) e BRIP1 (*interacting protein C-terminal helicase1*) (APOSTOLOU; FOSTIRA, 2013).

A predisposição hereditária ao câncer de mama influencia significativamente para um diagnóstico precoce da doença, bem como o tratamento específico, triagem e recomendações de acompanhamento para as mulheres de alto risco. Em pacientes com um histórico familiar geralmente estão presente uma mutação específica no gene identificado em 30% dos casos. Até 25% dos casos hereditários são devido a uma mutação num dos poucos genes identificados como raros, mas altamente penetrantes (BRCA1, BRCA2, PTEN, TP53, CDH1, e STK11), que conferem a um risco de 80% para desenvolver o câncer de mama, assim como 2% a 3% dos casos são devidos a uma mutação no gene com moderada penetrância (CHEK2, BRIP1, ATM, e PALB2), cada um associado com um aumento de duas vezes no risco de desenvolver a neoplasia (DELMONICO; ALVES; AMARAL, 2015).

A avaliação molecular é atualmente recomendada para pacientes que tenham histórico familiar da doença ou suspeita para um gene mutado ou síndrome específica. Os marcadores moleculares avaliam o risco de desenvolvimento de um gene de alta penetrância, além de prever o risco de vida de um indivíduo através do histórico clínico e familiar do paciente (SHIOVITZ; KORDE, 2015). O carcinoma mamário apresenta uma grande variabilidade em seu prognóstico, sendo de grande importância os estudos dos fatores que podem contribuir para a sua determinação, dessa forma marcadores moleculares com capacidade prognóstica estão associados à sobrevida global, o qual permite indicar como se desenvolverá o curso clínico da paciente (DELMONICO; ALVES; AMARAL, 2015).

**Tabela1.** Alguns estudos com a característica do comportamento frente à resposta terapêutica

Segundo:	ANO	ONCONEGE	RESULTADO	Pacientes
WONG et al.	2015	BRCA1/2	Com bases em estudos em população asiática, avaliou pacientes que apresentavam risco de histórico familiar de mutação nos BRCA, 45 apresentavam mutações nos BRCA1 e / ou BRCA2. Sendo que destas 45 pacientes com mutação foram diagnosticadas com uma idade relativamente jovem entre os 38 e 46 anos.	359

ERTURK, E <sup>2</sup> et al.	2014	BRCA1/2	Foram identificados dois polimorfismos: (BRCA1) 27% e (BRCA2) 24% dos pacientes, respectivamente. Estes 2 variantes também foram identificadas em controles sem história familiar de câncer (23,4% e 23,4%, respectivamente). Podem ter utilização potencial como um marcador genético de um risco aumentado de desenvolver cancro da mama e provavelmente representa uma variação da sequência de não codificação em BRCA1 que a função impactos BRCA1 e leva a um aumento precoce e / ou o risco de câncer de mama familiar	100
CHRISANTHAR	2010	CHECK2	Evoluíram em terapia que envolve completamente a dimerização de proteínas e atividade da quinase.	109
TORAIH et al.	2015	Mirna	Em indivíduos que apresentavam fator de risco sua expressão de miRNA foi elevada, 2,98 vezes maior quando comparado a pacientes sem fator de risco, e foi aumentada 12,72 vezes em quase todos soros de pacientes com câncer.	30 sem fatores de risco e 30 com fatores de risco
MARINO, A., L.; et al.	2015	Mirna	29 pacientes constituíram com um prognóstico pobre que apresentou recorrência do câncer de mama ou metástase durante o acompanhamento. Foram identificados miRNAs previamente associadas com a motilidade celular e metástases à distância.	64
CHRISANTHAR et al.	2010	TP53	Mutações TP53 foram associadas com a doença progressiva em terapia	109
WATANABE, G <sup>2</sup> et al.	2015	TP53	Mutações no gene TP53 foram detectadas em 19 de pacientes com câncer de mama. Ao passo que 11 casos de mutação de ponto TP53 foram fortemente positivos.	28

O desenvolvimento de técnicas genômicas tem proporcionado a elucidação de mecanismos envolvidos na carcinogênese, em destaque, para genes da regulação e diferenciação celular. Entre as principais alterações da carcinogênese podem ser citadas: a expressão aumentada de oncogenes, inibição de supressores tumorais, instabilidades cromossômicas, alterações epigenéticas, alterações nas vias de reparo, entre outras. Neste cenário, os testes moleculares para o câncer de mama foram desenvolvidos e validados baseados nestas modificações e atualmente exercem papéis funcionais na caracterização do tumor, fornecendo alternativas terapêuticas mais adequadas (ALAOUI; MORAND, 2015).

Tratando-se de qualquer tipo de câncer na atualidade, deve-se sempre ressaltar a importância dos aspectos moleculares, uma vez que as análises de genômica funcional do câncer de mama incluem o desenvolvimento de estratégias para diferenciar entre mutações de predisposição a carcinogênese e mutações de efeito protetor, assim como avaliar o papel de mutações em genes de sítios de em *splicing*, sobre a metilação de DNA, os miRNAs na patogênese, manejo clínico e tratamento dos tumores mamários (SHIOVITZ; KORDE, 2015).

A detecção precoce do câncer de mama aumenta consideravelmente as chances de cura, porém a identificação de lesões iniciais, ainda é um desafio, uma vez que os casos mais comuns de diagnóstico são lesões palpáveis e de estágio avançado. Proliferação do tumor no momento do diagnóstico é provavelmente o fator com o maior efeito sobre as taxas de sobrevivência entre os pacientes com câncer. Por conseguinte, um importante foco na pesquisa de cancro é o de melhorar a capacidade de detectar malignidade antes da fase em que o tumor tenha evoluído para uma doença clinicamente detectável. Além disso, as recentes modificações e o aprimoramento das técnicas cirúrgicas para tratamento do câncer de mama, bem como o estímulo à prevenção e ao diagnóstico precoce mediante a realização periódica do exame clínico das mamas, acompanhamento de pacientes com histórico familiar e a mamografia capaz de mostrar lesões em fase inicial, contribuem de forma eficaz na luta contra essa doença.

Dessa forma, a busca por marcadores e testes moleculares tumorais vem sendo amplamente explorada na tentativa de minimizar tratamentos agressivos e contribuir para a detecção precoce do câncer de mama. Há dificuldade na clínica, ainda na exploração de marcadores moleculares capazes de diferenciar lesões benignas das pré-malignas e malignas. Nesse sentido, os testes moleculares têm permitido responder perguntas sobre prognóstico tumoral, recidivas e outras variáveis do fenótipo tumoral (DELMONICO; ALVES; AMARAL, 2015).

Cabe ainda ressaltar, a necessidade de identificar possíveis mutações que servem como alvo terapêutico, nesse sentido acerca do conhecimento da patogênese tumoral associada à modulação genômica inúmeros exemplos de fármacos estão sendo desenvolvidos. Estudos de sequenciamento de DNA, análise dos miRNAs promete uma visão mais completa da bioquímica das células cancerosas da mama e aponta para um novo horizonte descoberta em nossa compreensão da fisiopatologia desta doença complexa (GEE et al., 2015).

Nesse contexto da relação entre marcadores moleculares e os tratamentos farmacológicos, diversas neoplasias estão associadas com a mutação ou aumento da expressão de membros da família HER incluindo pulmão, mama, estômago, colo-retal, da cabeça e pescoço, carcinomas e pancreáticas e glioblastoma (tumor cerebral). Segundo AlaouieMorand (2015) o conhecimento sobre as mutações no gene HER associados ao caráter prognóstico auxiliaram tanto no desenvolvimento quanto na escolha do tratamento. Como exemplos podem ser descritos o *Lapatinib*, um derivado de quinazolina

utilizado no tratamento de câncer de mama que sobre expressa HER2. Trastuzumab, *pertuzumab*, e *emtansine ADO-trastuzumab*, os quais são administrados por via intravenosa, são anticorpos monoclonais que também são utilizados no tratamento de tumores HER2 (GONCALVEZ et al., 2014).

Por ser uma neoplasia de alta incidência, os custos associados ao tratamento têm alto impacto em orçamentos de sistemas de saúde, tanto âmbito público como o privado. Em países em desenvolvimento, como o Brasil, os recursos financeiros ainda são muito limitados para a saúde. Apesar dessa necessidade, a análise de custo-efetividade ainda não é regra nos sistemas de saúde brasileiros (CESAR; et al., 2012). O custo dos cuidados médicos tem sido dividido entre governo, planos de saúde e pacientes individualmente. Poucos pacientes conseguem arcar com todas suas despesas médicas, e a maioria tem utilizado os sistemas públicos e privados de saúde de maneira concomitante. As inovações tecnológicas também causam impacto em todas as realidades, à medida que os custos das novas tecnologias são incorporados pelos planos de saúde, menos indivíduos têm capacidade financeira de manter o pagamento destes planos, e mais dependem do governo para fornecer o acesso à saúde.

Os custos das avaliações moleculares levam a uma maior restrição do acesso a tecnologias de alto custo, e eventualmente mesmo de programas sociais e preventivos. Este ciclo torna ainda mais necessárias avaliações formais de custo-efetividade antes da incorporação de novas tecnologias em nosso país, o que limita os métodos diagnósticos moleculares preditivos por serem de custo muito elevados para o governo. Independentemente do avanço do diagnóstico molecular. A aplicação das técnicas moleculares ainda é complementar, justamente por não haver testes disponibilizados para rastreamento inicial dentro do Sistema Único de Saúde (SUS) (NAROD; RODRIGUEZ, 2011).

A expansão do conhecimento em genômica já exerce um profundo impacto sobre a investigação do câncer de mama e cada vez mais no tratamento. É claro, porém, que os estudos de sequenciamento genômicos-tumorais, ainda não foram adequadamente projetados para tratar de questões específicas em oncologia câncer de mama. Este avanço é essencial para informar acerca das mutações e polimorfismos gênicos associados ao desenvolvimento, diagnóstico, prognóstico e tratamento do câncer de mama, a fim de possibilitar desde um diagnóstico precoce bem como orientar em terapias mais eficazes e com menos toxicidade (DELMONICO; ALVES; AMARAL, 2015).

## CONCLUSÃO

A utilização dos marcadores tumorais na avaliação do prognóstico do câncer de mama tem se consolidado muito nos últimos anos, pois auxilia tanto na prevenção da neoplasia quanto no prognóstico, na avaliação da agressividade tumoral (marcadores prognósticos), bem como no direcionamento para o tratamento. Muitos desses marcadores, os quais foram inicialmente identificados através de estudos moleculares ou bioquímicos, podem agora ser localizada em cortes de tecido pelo uso da imuno-histoquímica ou da hibridização *in situ*, microarrays, SNPs e podem servir tanto na prevenção, como diagnóstico e tratamento do câncer, consolidando cada vez mais a importância dos marcadores moleculares na oncologia.

A partir do sequenciamento do DNA tumoral podem-se identificar as vias e alvos celulares para o desenvolvimento de drogas e, a partir destas informações buscarem o desenvolvimento de hipóteses terapêuticas inovadoras e com melhor resposta clínica. Dessa

forma, as abordagens moleculares integradas, que não só respondem por DNA e RNA, mas também descrevem a função bioquímica da proteína e são claramente o próximo horizonte para a biologia molecular no câncer de mama.

## REFERÊNCIAS

ALAOUI-JAMALI, M.A., MORAND, G.B., DA SILVA S.D. ErbB polymorphisms: insights and implications for response to targeted cancer therapeutics. **Front Genet**, v.4, n.1, p.2 – 17, 2015.

APOSTOLOU, P., FOSTIRA, F. Hereditary Breast Cancer: The Era of New Susceptibility Genes. **BioMed Research Inter**, v.2013, n.1, p.11–22, 2013.

BAGCI, O., KURTOGOZ, S. Amplification of Cellular Oncogenes in Solid Tumors. **North Am**, v.7, n.8, p.341-346, 2015.

BANIN et al. Molecular markers for breast cancer: prediction on tumor behavior. **DisMarkres**, v.2014, n.5, p.131-158, 2014.

BERTOLI, G., CAVA, C., CASTIGLIONI, I. MicroRNAs: New Biomarkers for Diagnosis, Prognosis, Therapy Prediction and Therapeutic Tools for Breast Cancer. **Theranostics**, v.5, n.10, p. 1122-1143, 2015.

BRASIL, **Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer**, 2014.

BUITRAGO, F.; UEMURA, G.; SENA, M. C. F. Prognostic factors in breast cancer. **CiênciasSaúde**, v.22, n.1, p.69-82, 2011.

CESAR, P., G., C.; et al. Utilização de plataforma gênica no prognóstico do câncer de mama. **Ciências da Saúde**, São Paulo, v. 37, n. 3, set./dez. 2012.

CHRISANTHAR et al. *CHEK2* Mutations Affecting Kinase Activity Together With Mutations in *TP53* Indicate a Functional Pathway Associated with Resistance to Epirubicin in Primary Breast Cancer. **PLoS ONE**, v.3, n.8, p.30-62, 2010.

CORNEJO, M.B.A., URIBE, E. D., SALAMANCA, G. F. Breast cancer genes: looking for BRACA' slost brother. **IsrMedAssoc J**, v.16, n.12, p.787-792, 2014.

DEMONICO, Lucas; ALVES, Gilda; AMARAL, Luiz. A biologia do câncer de mama e testes moleculares de prognóstico. **Hupe**, v.14, n.1 p.59-65, 2015.

ECONOMOPOULOU et al. Beyond BRCA: new hereditary breast cancer susceptibility genes. **Cancer Treat**, v.41, n.1, p.1-8, 2015.

ERTURK, E. et al. Evaluation of genetic variations in miRNA-binding sites of BRCA1 and BRCA2 genes as risk factors for the development of early-onset and/or familial breast cancer. **Asian Pac J Cancer Prev.**, v. 15, n. 19, p. 8319-24, 2014.

ERGUN, S., OZTUZCU, S. Oncocers: cRNA-mediated cross-talk by sponging miRNAs in oncogenic pathways. **Tumour Biol**, v.16, n.5, p.3129-36, 2015.

FILIPOVA, A. et al. Breast cancer and cancer stem cells: a mini-review. **Tumori**, v.100, n.4, p.363-369, 2014.

FLETCHER, C.E., DART, D.A., BEVAN, C.L. Interplay between steroid signalling and microRNAs: implications for hormone-dependent cancer. **EndocrRelatCancer**, v.21, n.5, p.409-29, 2014.

GEE, H., E.; et al. MicroRNA-Related DNA Repair/Cell-Cycle Genes Independently Associated With Relapse After Radiation Therapy for Early Breast Cancer. **Int J RadiatOncolBiolPhys**, v. 1, n 5, p. 1104-14, 2015.

GONCALVEZ, R., WARNER, W.A., LUO, J., ELLIS, M.J. New concepts in breast cancer genomic and genetics. **BreastCancer**, v.16, n.5, p.460, 2014.

KABOLI et al. MicroRNA-based therapy and breast cancer: A comprehensive review of novel therapeutic strategies from diagnosis to treatment. **Pharmacol Res**, v.97, n.4, p.104-21, 2015.

KALIA, M. Biomarkers for personalized oncology: recent advances and future challenges. **Metabolism**, v.64, n.3, p.16-21, 2015.

KOUROU et al. Machine learning applications in cancer prognosis and prediction. **ComputStruct Biotechnology J**, v.15, n.13, p.8-17, 2015.

LYNCH, H.T., SNYDER, C., CASEY, M.J. Hereditary ovarian and breast cancer: what have we learned. **Annals of Oncology**, v.24, n.8, p.83-95, 2013.

MARINO et al. MicroRNA expression as risk biomarker of breast cancer metastasis: a pilot retrospective case-cohort study. **BMC Cancer**, v. 2, n. 14, p. 739-43, 2014.

MOYNAHAN, ME. The cancer connection: BRCA1 and BRCA2 tumor suppression in mice and humans. **Oncogene**, v.16, n.21, p.8994-9007, 2010.

NAROD, S.A., RODRIGUEZ, A.A. Genetic predisposition for breast cancer: BRCA1 and BRCA2 genes. **SaludPublicaMex**, v. 53, n.5, p. 420-419, 2011.

RICH et al. Hereditary Breast Cancer Syndromes and Genetic Testing. **Journal of Surgical Oncology**, v.111, n.5, p.66–80, 2015.

ROBERTSON, N.M., YIGIT, M.V. The role of microRNA in resistance to breast cancer therapy. **WileyInterdiscip Rev. RNA**, v.5, n.6, p.823-33, 2014.

SHIOVITZ, S., KORDE, L.A. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. **Ann Oncol**, v.26, n. 7, p.1291-1299, 2015.

SIONG et al. Identification of two poorly prognosed ovarian carcinoma subtypes associated with *CHEK2* germ-line mutation and non-*CHEK2* somatic mutation gene signatures. **CellCycle**, v. 15, n.14, p.2262–2280, 2014.

TAKAHASHI, R., MIYAZAKU, H., OCHIYA, T. The Roles of MicroRNAs in Breast Cancer. **Cancers (Basel)**, v.9, n.7, p.598-616, 2014.

VIRNIG et al. Diagnosis and management of ductal carcinoma in situ (DCIS). **Evid Rep Technol Assess (Full Rep)**, v.185, n. 1, p. 54-59, 2010.

WANG et al. TP53 mutations are associated with higher rates of pathologic complete response to anthracycline/cyclophosphamide-based neoadjuvant chemotherapy in operable primary breast cancer. **Int J Cancer**, v.3, n.10, p.102 á 140, 2015.

ZGHAIR et al. Differential Gene Expression of BRCA1, ERBB2 and TP53 biomarkers between Human Breast Tissue and Peripheral Blood Samples of Breast Cancer. **Anticancer Agents Med Chem**, v.24, n.5, p. 36-39, 2015.

WATANABE, G. et al. Combined Immunohistochemistry of PLK1, p21, and p53 for Predicting TP53 Status: An Independent Prognostic Factor of Breast Cancer. **Am J Surg Pathol**, v.39, n. 8, p. 1026-34, 2015.