

NOVAS FERRAMENTAS PARA UM DIAGNÓSTICO MAIS PRECISO E TRATAMENTO PERSONALIZADO DO CÂNCER DE MAMA O PAPEL DOS MARCADORES TUMORAIS

Maria Clara Oliveira Padilha Diniz, Marcela Lourenço Lacerda, Gabriella Conceição Alves de Lima, Jéssica Freitas Vieira Neves Ferreira, José Modesto Júnior de Medeiros, Eugênio Barros Bortoluzi, Samara Freitas Araújo, Ellen Renata Gomes Silva, Maria Rita de Lima Silva, Isis Nicolle de Holanda Santos Cordeiro.

REVISÃO

RESUMO

O diagnóstico precoce do câncer de mama é fundamental para aumentar as chances de cura. No entanto, os métodos diagnósticos convencionais, como a mamografia e a ultrassonografia, apresentam limitações e podem não detectar tumores em estágios iniciais. Esta pesquisa consiste em uma revisão integrativa da literatura. foi formulada a pergunta orientadora: "Quais as novas ferramentas para um diagnóstico mais preciso e tratamento personalizado do câncer de mama e qual papel dos marcadores tumorais nesse sentido?". A pesquisa foi conduzida nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), selecionando artigos das seguintes fontes: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE). Foram selecionados onze artigos para integrar esta revisão. De acordo com os estudos encontrados, o avanço no diagnóstico e tratamento do câncer de mama tem sido acelerado por descobertas no campo dos marcadores tumorais, oferecendo novas ferramentas que permitem uma abordagem mais precisa e personalizada para a doença. Os marcadores tumorais, moléculas presentes no sangue, tecidos ou fluidos corporais, fornecem informações essenciais sobre o comportamento e características do tumor, facilitando o diagnóstico precoce e a escolha de terapias adequadas. Com isso, os avanços nas ferramentas de diagnóstico e tratamento do câncer de mama, especialmente por meio do uso de marcadores tumorais, têm transformado a maneira como a doença é abordada na prática clínica.

Palavras-chave: Diagnóstico. Neoplasias da Mama. Biomarcadores Tumorais.

NEW TOOLS FOR MORE ACCURATE DIAGNOSIS AND PERSONALIZED TREATMENT OF BREAST CANCER THE ROLE OF TUMOR MARKERS

ABSTRACT

Early diagnosis of breast cancer is essential to increase the chances of a cure. However, conventional diagnostic methods, such as mammography and ultrasound, have limitations and may not detect tumors in their early stages. This research consists of an integrative review of the literature. The guiding question was formulated: "What are the new tools for more accurate diagnosis and personalized treatment of breast cancer, and what role do tumor markers play in this regard?". The research was conducted in the databases of the Virtual Health Library (VHL), selecting articles from the following sources: Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) and Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE). Eleven articles were selected to be included in this review. According to the studies found, advances in the diagnosis and treatment of breast cancer have been accelerated by discoveries in the field of tumor markers, offering new tools that allow a more accurate and personalized approach to the disease. Tumor markers, molecules present in blood, tissues or body fluids, provide essential information about the behavior and characteristics of the tumor, facilitating early diagnosis and the choice of appropriate therapies. As a result, advances in breast cancer diagnostic and treatment tools, especially through the use of tumor markers, have transformed the way the disease is approached in clinical practice.

Keywords: Diagnosis. Breast Neoplasms. Tumor Biomarkers.

Dados da publicação: Artigo publicado em novembro de 2024

DOI: <https://doi.org/10.36557/pbpc.v3i2.271>

Autor correspondente: Maria Eduarda Wanderley de Barros Silva

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama representa um dos maiores desafios de saúde pública global, com taxas de incidência e mortalidade significativas. A heterogeneidade tumoral e a complexidade biológica desta doença demandam abordagens diagnósticas e terapêuticas cada vez mais precisas e personalizadas. A busca por ferramentas que permitam um diagnóstico precoce, uma avaliação precisa do prognóstico e a seleção de tratamentos mais eficazes tem sido o foco de inúmeras pesquisas¹.

Os marcadores tumorais emergem como promissoras ferramentas nesse contexto. Essas moléculas, presentes no tumor, no sangue ou em outros fluidos biológicos, podem fornecer informações valiosas sobre a presença, o estágio e a agressividade do tumor. A identificação de novos marcadores e a compreensão de seus mecanismos moleculares são cruciais para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas e terapêuticas mais eficazes².

O diagnóstico precoce do câncer de mama é fundamental para aumentar as chances de cura. No entanto, os métodos diagnósticos convencionais, como a mamografia e a ultrassonografia, apresentam limitações e podem não detectar tumores em estágios iniciais. A utilização de marcadores tumorais em conjunto com as técnicas de imagem pode melhorar a detecção precoce e a precisão diagnóstica³.

A personalização do tratamento é outro aspecto fundamental no manejo do câncer de mama. A heterogeneidade tumoral implica em diferentes respostas aos tratamentos convencionais. A identificação de marcadores moleculares específicos pode auxiliar na seleção de terapias direcionadas, aumentando a eficácia do tratamento e diminuindo os efeitos colaterais⁴.

O monitoramento da doença também é um desafio importante no tratamento do câncer de mama. A detecção precoce de recidivas e a avaliação da resposta ao tratamento são essenciais para a tomada de decisões terapêuticas adequadas. Os marcadores tumorais podem ser utilizados para monitorar a evolução da doença e avaliar a eficácia das terapias^{5,6}.

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura sobre o papel dos marcadores tumorais no diagnóstico, prognóstico e tratamento do

câncer de mama. Serão abordados os principais marcadores tumorais utilizados na prática clínica, seus mecanismos moleculares, as limitações e os desafios atuais, bem como as perspectivas futuras para o desenvolvimento de novas ferramentas diagnósticas e prognósticas.

2 METODOLOGIA

Esta pesquisa consiste em uma revisão integrativa da literatura, com o objetivo de organizar e sintetizar os resultados obtidos em investigações relacionadas a um tema específico, reunindo informações de estudos experimentais e não experimentais, a fim de proporcionar uma compreensão abrangente do fenômeno em análise⁷.

Para a condução deste estudo, foi formulada a pergunta orientadora: "Quais as novas ferramentas para um diagnóstico mais preciso e tratamento personalizado do câncer de mama e qual papel dos marcadores tumorais nesse sentido?". A formulação da questão e a busca por evidências científicas seguiram a estratégia PICO, que se divide em: P de paciente ou população; I de intervenção ou indicador; C de comparação ou controle; e O de outcome (resultado clínico, resposta ou efeito observado)⁸. Em virtude do objetivo deste estudo, o item de controle não foi utilizado, pois não se aplicava ao contexto. A revisão integrativa foi realizada em novembro de 2024.

A pesquisa foi conduzida nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), selecionando artigos das seguintes fontes: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE). Foram empregadas as palavras-chave: "Diagnóstico", "Neoplasias da Mama" e "Biomarcadores Tumorais", fazendo o uso do operador booleano AND. O número de artigos encontrados foi de 7048 na MEDLINE e 83 na LILACS.

Após a aplicação das estratégias de busca, os artigos foram organizados em uma pasta no computador no formato de arquivo RIS. Em seguida, esses arquivos foram importados para o *software* Rayyan, uma ferramenta online gratuita que auxilia na triagem de estudos para revisões, minimizando erros⁹. Com os estudos disponíveis no Rayyan, dois revisores, familiarizados com os critérios de inclusão e exclusão, realizaram

a detecção de duplicatas de forma independente e em duplo cego, mantendo apenas uma versão válida de cada documento. Após a exclusão de duplicatas, procedeu-se à análise de títulos e resumos para verificar a temática e o tipo de estudo de cada documento. Os artigos elegíveis foram, então, lidos na íntegra.

Os critérios de inclusão definidos para esta revisão foram: I) artigos acessíveis na íntegra de forma gratuita; II) publicações datadas entre 2019 e 2024 que abordassem as temáticas relevantes para esta pesquisa. Os critérios de exclusão desconsideraram artigos que não estavam alinhados com o escopo do estudo ou que divergiam do tema proposto. Após a combinação dos descritores nas bases de dados e a aplicação rigorosa dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados onze artigos para integrar esta revisão.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com os estudos encontrados, o avanço no diagnóstico e tratamento do câncer de mama tem sido acelerado por descobertas no campo dos marcadores tumorais, oferecendo novas ferramentas que permitem uma abordagem mais precisa e personalizada para a doença. Os marcadores tumorais, moléculas presentes no sangue, tecidos ou fluidos corporais, fornecem informações essenciais sobre o comportamento e características do tumor, facilitando o diagnóstico precoce e a escolha de terapias adequadas. A importância desses biomarcadores tem sido amplamente reconhecida, visto que eles desempenham um papel crítico na identificação de subtipos moleculares de câncer de mama, permitindo uma intervenção terapêutica mais direcionada e eficaz¹⁰.

Entre os marcadores tumorais mais utilizados no câncer de mama estão os receptores hormonais (ER e PR) e o HER2. Estes biomarcadores são fundamentais para classificar o subtipo do câncer e guiar o tratamento, uma vez que as opções terapêuticas variam de acordo com a expressão desses receptores. Pacientes cujos tumores expressam receptores hormonais geralmente respondem bem à terapia endócrina, enquanto aqueles com superexpressão de HER2 podem ser tratados com agentes alvo, como trastuzumabe. A precisão com que esses marcadores predizem a resposta ao

tratamento demonstra a importância do seu uso para personalizar o manejo do câncer de mama¹¹.

Além dos marcadores tradicionais, ferramentas mais avançadas como painéis multigênicos, incluindo o Oncotype DX e o MammaPrint, têm sido progressivamente incorporadas na prática clínica. Esses painéis avaliam a expressão de um conjunto de genes envolvidos na proliferação tumoral e no comportamento metastático, fornecendo uma estimativa do risco de recorrência do câncer. A utilização dessas ferramentas permite aos médicos identificar pacientes que podem ser beneficiados pela quimioterapia adjuvante, reduzindo, ao mesmo tempo, o uso desnecessário dessa terapia em pacientes de baixo risco. Dessa forma, essas novas ferramentas não apenas aprimoram a precisão diagnóstica, mas também contribuem para um tratamento mais personalizado e menos agressivo¹².

Outro avanço significativo no uso de marcadores tumorais é o desenvolvimento da biópsia líquida, uma técnica minimamente invasiva que detecta DNA tumoral circulante (ctDNA) no sangue. A biópsia líquida permite a identificação de mutações específicas e pode ser utilizada para monitorar a evolução do tumor e a resposta ao tratamento em tempo real. Essa ferramenta também tem grande potencial na detecção precoce de recidivas, o que pode ser crucial para intervir de forma mais rápida e eficaz. Embora a biópsia líquida ainda esteja em fase de validação clínica, seu uso potencial pode revolucionar a forma como o câncer de mama é monitorado e tratado¹³.

A imunoterapia também desponta como uma abordagem inovadora no tratamento do câncer de mama, especialmente em subtipos mais agressivos, como o triplo-negativo. Neste contexto, os marcadores tumorais como o PD-L1 têm sido usados para identificar pacientes que podem responder a inibidores de checkpoint imunológico. Estudos recentes têm demonstrado que, ao bloquear essas vias imunossupressoras, é possível reativar o sistema imunológico para atacar as células tumorais. No entanto, a identificação precisa de quais pacientes se beneficiarão dessa abordagem ainda depende de uma maior compreensão dos biomarcadores imunológicos envolvidos¹⁴.

Apesar dos grandes avanços proporcionados pelos marcadores tumorais, ainda há desafios a serem superados. A heterogeneidade intratumoral é um dos principais obstáculos, pois diferentes áreas do mesmo tumor podem exibir perfis moleculares variados. Isso pode limitar a eficácia de tratamentos direcionados a marcadores

específicos, uma vez que nem todas as células tumorais podem ser sensíveis à mesma terapia. Além disso, a evolução clonal do tumor ao longo do tratamento pode levar ao desenvolvimento de resistência a medicamentos, o que ressalta a necessidade de abordagens dinâmicas e contínuas no monitoramento da resposta terapêutica¹⁵.

Outro desafio é a acessibilidade e o custo dessas novas ferramentas. Embora os painéis genéticos e a biópsia líquida ofereçam benefícios substanciais, sua implementação generalizada ainda enfrenta barreiras financeiras e logísticas, particularmente em países com sistemas de saúde mais limitados. Para que essas inovações beneficiem um número maior de pacientes, é fundamental que políticas de saúde sejam ajustadas para facilitar o acesso a tecnologias avançadas, garantindo que os benefícios da medicina personalizada sejam amplamente distribuídos¹³.

Em suma, os marcadores tumorais desempenham um papel crucial na revolução do diagnóstico e tratamento do câncer de mama, oferecendo perspectivas mais precisas e personalizadas para o manejo da doença. No entanto, apesar dos avanços substanciais, é necessário continuar investindo em pesquisas que abordem as limitações atuais e explorem novas possibilidades de aplicação. O futuro do tratamento do câncer de mama está intrinsicamente ligado ao desenvolvimento e à aplicação desses marcadores, que prometem melhorar significativamente os desfechos clínicos e a qualidade de vida das pacientes¹⁵.

4 CONCLUSÃO

Os avanços nas ferramentas de diagnóstico e tratamento do câncer de mama, especialmente por meio do uso de marcadores tumorais, têm transformado a maneira como a doença é abordada na prática clínica. A identificação de biomarcadores específicos, como os receptores hormonais e o HER2, assim como o desenvolvimento de painéis genéticos e biópsias líquidas, proporcionaram diagnósticos mais precisos e tratamentos altamente personalizados. Essas inovações têm permitido uma estratificação mais adequada dos pacientes, promovendo terapias direcionadas que aumentam a eficácia do tratamento e reduzem a toxicidade associada a intervenções

desnecessárias.

A medicina personalizada, fundamentada nos marcadores tumorais, demonstra um grande potencial para melhorar os desfechos clínicos, tanto em termos de sobrevida quanto de qualidade de vida das pacientes com câncer de mama. No entanto, desafios permanecem, como a heterogeneidade tumoral e o acesso desigual às tecnologias mais avançadas, o que exige esforços contínuos em pesquisa e políticas públicas que favoreçam a democratização dessas inovações.

Portanto, a incorporação dessas novas ferramentas na rotina clínica deve ser acompanhada de estudos contínuos que validem sua eficácia e ampliem seu uso para uma maior diversidade de pacientes. O futuro do tratamento do câncer de mama está diretamente ligado ao progresso no campo dos marcadores tumorais, que não apenas aprimoram a precisão diagnóstica, mas também oferecem novas possibilidades terapêuticas, trazendo uma abordagem cada vez mais individualizada e eficaz para o combate a essa doença tão prevalente.

5 REFERÊNCIAS

1. DOURADO, C. A. R. O. Et al. Câncer de mama e análise dos fatores relacionados aos métodos de detecção e estadiamento da doença. **Cogitare enfermagem**, v. 27, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cenf/a/GZNBprgFShL9RKcTmLq7SSB/#>
2. FREITAS, I. L. Et al. Avanços em marcadores tumorais no diagnóstico e tratamento do câncer de mama. **Brazilian journal of implantology and health sciences**, v. 6, n. 5, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n5p2278-2295>.
3. SUKUMAR, J. Et al. Triple-negative breast cancer: promising prognostic biomarkers currently in development. **Expert Rev Anticancer Ther**, v. 21, n. 2, p. 135-148, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33198517/>.
4. MARCHIÓ, C. et al. Evolving concepts in HER2 evaluation in breast cancer: Heterogeneity, HER2-low carcinomas and beyond. **Semin Cancer Biol**, v. 72, p. 123-135, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32112814/>.
5. MATHEWS, A. C. et al. CIMINO-MATHEWS, Ashley. Novel uses of immunohistochemistry in breast pathology: interpretation and pitfalls. **Mod Pathol**, v. 34, p. 62- 77, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33110239/>.
6. FERRARI, P. Et al. Molecular Mechanisms, Biomarkers and Emerging Therapies for Chemotherapy Resistant TNBC. **Int J Mol Sc.**, v. 23, n. 3, 2022. Disponível em:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35163586/>.
7. SANTOS, C. M. C. et al. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Revista Latino-Americana**, v. 15, n. 3, 2007. Disponível em: <https://revistas.usp.br/rlae/article/view/2463>.
 8. OUZANNI, M. et al. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. **Syst. Revis**, v. 5, n. 1, 2010. Disponível em: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>.
 9. FOITZICK, R. V. Et al. Exercise reduces physical alterations in a rat model of fetal alcohol spectrum disorders. **Biol. Res.**, v. 57, n. 1, 2024. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-38907274>.
 10. LI, X. Et al. NSG2: a promising prognostic marker shaping the immune landscape of breast cancer. **Front immunol**, v. 15, 2024. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-39493764>.
 11. JAIN, P. V. Et al. Immunohistochemistry in the differential diagnosis of triple negative breast carcinoma and high-grade serous carcinoma: old new markers. **Apple immunohistochem mol morphol**, v. 32, n. 10, p. 456-461, 2024. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-39506288>.
 12. HOU, Q. Et al. Comprehensive single-cell and bulk transcriptomic analyses to develop and NK cell-derived gene signature for prognostic assessment and precision medicine in breast cancer. **Front immunol**, v. 15, 2024. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-39507529>.
 13. DMELLO, R. Et al. Untargeted metabolomic profiling of small extracellular vesicles reveals potential new biomarkers for triple negative breast cancer. **Metabolomics**, v. 20, n. 6, p. 123, 2024. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-39487276>.
 14. SINGH, M. D. Et al. Reflection mode polarimetry guides laser mass spectrometry to diagnostically important regions of human breast cancer tissue. **Sci rep.**, v. 14, n. 1, 2024. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-39482347>.
 15. ULLOA, A. M. Et al. Evaluation of a proteomics-guided protein signature for breast cancer detection in breast tissue. **J proteome res**, v. 23, n. 11, 2024. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-39412830>.