



Avanços em marcadores tumorais no diagnóstico e tratamento do câncer de mama

Iany Lemos De Freitas¹, Beatriz Camara De Miranda¹, Heitor Scalla Vieira¹, Maria Antônia Fonseca Frauches Pereira¹, Paulo Roberto Silva Filho¹

REVISÃO NARRATIVA

RESUMO

O câncer de mama é uma das neoplasias mais comuns entre as mulheres, representando uma significativa carga global de morbidade e mortalidade. Este artigo de revisão narrativa analisa os avanços recentes em marcadores tumorais no diagnóstico e tratamento do câncer de mama, com o objetivo de melhorar os desfechos clínicos dos pacientes. A revisão inclui a aplicabilidade clínica, as evidências que sustentam o uso de diferentes tipos de marcadores e as limitações atuais. Marcadores tumorais como biomarcadores genéticos e moleculares, marcadores séricos e células tumorais circulantes são discutidos, destacando seu papel no diagnóstico precoce, avaliação prognóstica, monitoramento da resposta ao tratamento e detecção de recidivas. A biópsia líquida, incluindo células tumorais circulantes (CTCs) e DNA tumoral circulante (ctDNA), surge como uma alternativa promissora às técnicas tradicionais. O artigo também aborda o impacto dos biomarcadores tradicionais e moleculares, incluindo Ki-67, ER, PR, HER2 e p53, bem como a relevância dos autoanticorpos e o potencial dos marcadores para câncer de mama triplo negativo. A implementação de novas tecnologias enfrenta desafios econômicos e logísticos, mas os avanços prometem uma abordagem mais personalizada e eficaz no manejo do câncer de mama.

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

Advances in Tumor Markers for the Diagnosis and Treatment of Breast Cancer

ABSTRACT

Breast cancer is one of the most common malignancies among women, representing a significant global burden of morbidity and mortality. This narrative review article aims to analyze recent advances in tumor markers in the diagnosis and treatment of breast cancer, with the objective of improving clinical outcomes for patients. The review covers clinical applicability, evidence supporting the use of various types of markers, and current limitations. Tumor markers such as genetic and molecular biomarkers, serum markers, and circulating tumor cells are discussed, highlighting their roles in early diagnosis, prognostic evaluation, treatment response monitoring, and recurrence detection. Liquid biopsy, including circulating tumor cells (CTCs) and circulating tumor DNA (ctDNA), emerges as a promising alternative to traditional techniques. The article also addresses the impact of traditional and molecular biomarkers, including Ki-67, ER, PR, HER2, and p53, as well as the relevance of autoantibodies and the potential of markers for triple-negative breast cancer. The implementation of new technologies faces economic and logistical challenges, but advances promise a more personalized and effective approach in the management of breast cancer.

Keywords: Biomarkers, Tumor; Breast Neoplasms; Diagnosis; Prognosis.

Instituição afiliada: 1- Discente - Medicina da Faculdade de Minas (FAMINAS) – Muriaé

Dados da publicação: Artigo recebido em 09 de Abril e publicado em 29 de Maio de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n5p2278-2295>

Autor correspondente: Iany Lemos de Freitas



INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma das neoplasias mais comuns entre as mulheres, representando uma significativa carga global de morbidade e mortalidade. De acordo com a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC), aproximadamente 44 milhões de pessoas vivem com algum tipo de câncer ao redor do mundo, e o câncer de mama constitui uma parcela substancial desse número. Nos Estados Unidos, a taxa de sobrevivência de cinco anos para o câncer de mama feminino é de aproximadamente 90%, o que reflete os avanços significativos nas estratégias de diagnóstico e tratamento. Embora a incidência seja predominantemente feminina, cerca de 2.500 homens são diagnosticados anualmente com câncer de mama nos Estados Unidos, e muitos alcançam uma sobrevida livre de doença a longo prazo (ELMORE et al., 2024).

O impacto do câncer de mama (CaM) vai além das taxas de sobrevivência. Os pacientes enfrentam uma gama de desafios a longo prazo, incluindo o risco de recorrência, novos cânceres primários, e uma série de efeitos adversos decorrentes do tratamento, que podem se manifestar tanto a curto quanto a longo prazo. Esses desafios são frequentemente exacerbados por questões psicológicas, genéticas, reprodutivas, sociais e laborais, que afetam a qualidade de vida dos sobreviventes. A complexidade do cuidado a esses pacientes exige uma abordagem multidisciplinar e personalizada, que leve em consideração as particularidades de cada caso e a evolução contínua das práticas baseadas em evidências (ELMORE et al., 2024).

Os marcadores tumorais emergiram como ferramentas cruciais no manejo do câncer de mama, oferecendo valiosas informações que auxiliam em diversas fases do tratamento oncológico. Eles desempenham um papel central no diagnóstico precoce, na avaliação do prognóstico, no monitoramento da resposta ao tratamento e na detecção de recidivas. Com o avanço das tecnologias moleculares e a compreensão mais profunda da biologia do câncer, a identificação e utilização de marcadores tumorais específicos têm potencializado a precisão da oncologia personalizada (ELMORE et al., 2024).

Marcadores tumorais podem ser classificados em várias categorias, incluindo biomarcadores genéticos e moleculares, marcadores séricos e células tumorais circulantes (CTCs). Cada categoria apresenta benefícios e desafios específicos no contexto clínico. Biomarcadores genéticos e moleculares, como os receptores hormonais (ER e PR) e o receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2), não apenas orientam as estratégias terapêuticas, mas também fornecem informações prognósticas essenciais. Marcadores séricos, como o antígeno CA

15-3, CA 27.29 e o antígeno carcinoembrionário (CEA), são frequentemente utilizados para monitorar a resposta ao tratamento e detectar recidivas, embora apresentem limitações significativas em termos de especificidade e sensibilidade. Além disso, o isolamento e a análise de células tumorais circulantes (CTCs) e DNA tumoral circulante (ctDNA) estão na vanguarda da pesquisa oncológica, prometendo fornecer informações dinâmicas sobre a carga tumoral e as características moleculares do câncer em tempo real (ANDERS et al., 2024).

Apesar dos avanços, os marcadores tumorais enfrentam várias limitações que restringem sua aplicabilidade clínica universal. A variabilidade biológica entre os pacientes, a sensibilidade e especificidade dos testes, e a capacidade de refletir com precisão a heterogeneidade tumoral são desafios significativos. Ademais, a interpretação dos resultados dos marcadores tumorais requer uma compreensão profunda dos contextos clínicos específicos, o que pode variar amplamente entre diferentes populações de pacientes (ANDERS et al., 2024).

Outro desafio é a integração dessas novas tecnologias no contexto dos cuidados de saúde, que frequentemente enfrenta barreiras econômicas e logísticas. A implementação de testes avançados de marcadores tumorais pode ser onerosa e exigir infraestruturas especializadas, o que nem sempre está disponível em todos os centros de tratamento (ANDERS et al., 2024).

Portanto, esse artigo de revisão narrativa tem como objetivo analisar os avanços recentes em marcadores tumorais no diagnóstico e tratamento do câncer de mama, com foco em melhorar os desfechos clínicos dos pacientes. A análise abordará a aplicabilidade clínica, as evidências que sustentam o uso de diferentes tipos de marcadores, e as limitações que eles encontram atualmente. Ao fornecer uma visão abrangente e crítica, espera-se contribuir para o aprimoramento das práticas clínicas e orientar futuras pesquisas, promovendo uma abordagem mais precisa e eficaz no manejo do câncer de mama.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa realizada de novembro de 2023 a maio de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed, Medline, LILACS, CVSP – Brasil, UpToDate e Scielo. Foram utilizados os descritores "Biomarcadores Tumorais", "Neoplasias da Mama", "Diagnóstico" e "Prognóstico". Dessa busca, foram encontrados 2242 artigos, que posteriormente foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português, publicados no período

de 2019 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, tais como estudos do tipo revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos randomizados, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão incluíram: artigos duplicados, disponibilizados apenas na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após a aplicação dos critérios de seleção, restaram 11 artigos que foram submetidos a uma leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, organizados nas seguintes categorias: a influência dos Biomarcadores no CaM; os Biomarcadores tradicionais e moleculares; os outros marcadores do CaM, o uso dos Biomarcadores na quimioterapia neoadjuvante/adjuvante; o uso de autoanticorpos como Biomarcadores para Diagnóstico e Prognóstico e os Biomarcadores para o Câncer de mama triplo negativo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

À medida que avançamos na compreensão do câncer de mama, os biomarcadores se destacam como ferramentas essenciais para o diagnóstico, prognóstico e tratamento dessa doença complexa. A pesquisa continua a identificar novos biomarcadores e a aprimorar os existentes, oferecendo esperança para uma abordagem mais personalizada e eficaz (LI et al., 2020).

Além dos biomarcadores tradicionais, como os receptores hormonais e o HER2, há uma variedade de marcadores genéticos e moleculares que desempenham papéis importantes no câncer de mama. Mutações nos genes BRCA1/BRCA2, microRNAs e proteínas como p53 e MUC1 estão entre os biomarcadores que estão mudando a forma como entendemos e tratamos essa doença (CIMINO-MATHEWS, 2021).

O uso de biomarcadores na quimioterapia neoadjuvante/adjuvante está revolucionando a maneira como personalizamos o tratamento para diferentes subtipos de câncer de mama. Desde os biomarcadores genômicos até a avaliação dos linfócitos infiltrantes de tumor, estamos cada vez mais capacitados a tomar decisões terapêuticas mais precisas e eficazes para melhorar os resultados dos pacientes (LI et al., 2020).

Uma área emergente e promissora envolve a detecção de autoanticorpos no sangue periférico como biomarcadores para o câncer de mama. Esses autoanticorpos oferecem uma oportunidade única de identificar a doença em estágios precoces e fornecer insights sobre a

resposta ao tratamento, o que pode levar a uma intervenção mais precoce e a resultados clínicos mais favoráveis (TANG; ZUBER; TSILIDIS; 2022).

No contexto do câncer de mama triplo negativo, a identificação de biomarcadores específicos é fundamental devido à sua agressividade e à falta de terapias direcionadas eficazes. Desde os subtipos moleculares até os marcadores de imunoterapia, estamos explorando uma variedade de opções para melhorar o manejo clínico e os resultados para os pacientes com TNBC (TANG; ZUBER; TSILIDIS; 2022).

Em resumo, os biomarcadores estão desempenhando um papel crucial na evolução do diagnóstico e tratamento do câncer de mama. À medida que continuamos a avançar na pesquisa e na prática clínica, podemos esperar que essas ferramentas nos levem a melhores resultados e qualidade de vida para aqueles afetados por essa doença devastadora.

A influência dos Biomarcadores circulantes no câncer de mama

O tratamento do câncer de mama tem avançado significativamente, porém, a doença ainda representa uma grande ameaça à saúde global, sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade entre mulheres. A utilização de exames de imagem e biópsias de tecido são práticas comuns para detecção e monitoramento, mas podem ser ineficazes no fornecimento de informações em tempo hábil sobre a progressão da doença e a resposta ao tratamento. Os biomarcadores circulantes surgem como uma alternativa promissora, oferecendo a possibilidade de detecção precoce de alterações na doença e permitindo um manejo mais preciso e ágil (SEALE; TKACZUK, 2022).

Os biomarcadores séricos CEA, CA15-3 e CA27-29 são utilizados no monitoramento do câncer de mama, especialmente em casos metastáticos. Estudos demonstram que níveis elevados desses biomarcadores no momento do diagnóstico estão associados a um prognóstico desfavorável e à progressão da doença. Em câncer de mama metastático (MBC), estes marcadores apresentam maior sensibilidade, sendo úteis no monitoramento da resposta ao tratamento e na detecção precoce de recorrências (SEALE; TKACZUK, 2022).

O HER2 é um biomarcador bem estabelecido no câncer de mama, com sua expressão sendo crucial para orientar terapias direcionadas. O domínio extracelular do HER2 (ECD) pode ser quantificado no soro e possui potencial prognóstico e preditivo. Estudos mostram que níveis elevados de HER2 ECD estão associados à carga tumoral e à progressão da doença. No entanto, a

variabilidade nos resultados impede sua adoção ampla na prática clínica, necessitando de mais estudos para validar seu uso (SEALE; TKACZUK, 2022).

A GP88, ou progranulina, é uma glicoproteína envolvida na proliferação e sobrevivência celular, associada à resistência a medicamentos e à tumorigênese. Níveis elevados de GP88 no soro correlacionam-se com um pior prognóstico e podem prever a resposta ao tratamento em MBC. Estudos prospectivos estão em andamento para avaliar a utilidade de GP88 como biomarcador e alvo terapêutico. Resultados preliminares sugerem que GP88 pode fornecer informações adicionais importantes para o manejo do câncer de mama metastático (CIMINO-MATHEWS, 2021).

A biópsia líquida, que inclui células tumorais circulantes (CTCs), DNA livre de células (cfDNA) e DNA tumoral circulante (ctDNA), oferece um método menos invasivo para monitorar a progressão do câncer de mama e a resposta ao tratamento. CTCs têm se mostrado úteis como ferramentas prognósticas e preditivas, enquanto cfDNA e ctDNA são promissores na determinação de mutações acionáveis e na detecção de recidivas. Painéis de miRNA circulante também estão sendo investigados por seu potencial prognóstico e preditivo (CIMINO-MATHEWS, 2021).

Os biomarcadores circulantes oferecem uma visão valiosa sobre a progressão do câncer de mama e a resposta ao tratamento, possibilitando um manejo mais informado e personalizado. Embora os biomarcadores tradicionais, como CEA, CA15-3 e CA27-29, tenham suas limitações, especialmente no câncer de mama inicial, eles são úteis no monitoramento da doença metastática. Biomarcadores emergentes, como HER2 ECD e GP88, e tecnologias avançadas de biópsia líquida têm o potencial de transformar a abordagem ao diagnóstico e tratamento do câncer de mama. Ensaios clínicos em andamento e futuras pesquisas são cruciais para validar esses biomarcadores e integrar suas aplicações na prática clínica, promovendo avanços significativos na medicina personalizada e na eficácia do tratamento do câncer de mama (TANG; ZUBER; TSILIDIS; 2022).

Biomarcadores tradicionais e moleculares

Os avanços dos biomarcadores no câncer de mama têm transformado significativamente o diagnóstico, prognóstico e tratamento desta doença, que é uma das principais causas de mortalidade por câncer em mulheres em todo o mundo. A compreensão molecular do câncer de mama permitiu a identificação de novos biomarcadores, proporcionando tratamentos mais

personalizados e eficazes, e evitando tratamentos excessivos ou subtratamentos. Biomarcadores tradicionais, como metástases linfonodais, tamanho do tumor e grau histológico, continuam sendo importantes, mas os biomarcadores moleculares estão se tornando cada vez mais essenciais (ALVES et al., 2023).

Metástase linfonodal, tamanho do tumor e grau histológico do tumor são os fatores prognósticos tradicionais mais bem estabelecidos no câncer de mama. A detecção de metástase linfonodal (LNM) afeta diretamente o manejo, o estadiamento e o tratamento da doença. O número de linfonodos envolvidos tem importância prognóstica significativa, e a avaliação do LNM é frequentemente realizada por meio de biópsias de linfonodo sentinela (SLNB) e dissecação de linfonodos axilares (ALND). O tamanho do tumor, avaliado por ferramentas de imagem como ultrassonografia, mamografia e ressonância magnética, é crucial para determinar as opções de tratamento cirúrgico. O grau histológico do tumor, avaliado pelo Sistema de Classificação de Nottingham, fornece informações sobre a agressividade do tumor e influencia a decisão terapêutica (ALVES et al., 2023).

Entre os biomarcadores moleculares, o Ki-67 é um marcador de proliferação celular cuja expressão está relacionada à agressividade do tumor. Embora seu uso clínico ainda enfrente desafios devido à falta de padronização, ele tem potencial para prever a resposta ao tratamento endócrino neoadjuvante. O receptor de estrogênio (ER) e o receptor de progesterona (PR) são fundamentais para classificar o câncer de mama e orientar a terapia endócrina. A expressão do ER, particularmente, está associada a um melhor prognóstico e é crucial para determinar a resposta ao tratamento com moduladores e degradadores seletivos do receptor de estrogênio (ALVES et al., 2023).

O HER2 é outro biomarcador crítico, cuja superexpressão está associada a um pior prognóstico devido ao alto potencial metastático dos tumores HER2-positivos. A terapia direcionada ao HER2, incluindo anticorpos monoclonais e inibidores de tirosina quinase, tem melhorado significativamente os resultados para esses pacientes. No entanto, a heterogeneidade tumoral e a resistência à terapia representam desafios contínuos (ALVES et al., 2023).

A proteína p53, codificada pelo gene TP53, é um supressor tumoral importante. As mutações em TP53, presentes em uma significativa proporção de casos de câncer de mama, especialmente nos subtipos triplo-negativo e HER2-positivo, constituem um biomarcador relevante para a prática clínica e um alvo potencial para novas terapias (SEALE; TKACZUK, 2022).

O desenvolvimento de perfis de expressão gênica e a análise de células cancerígenas unicelulares e gigantes poliplóides também estão expandindo nosso entendimento do câncer de mama. Esses avanços estão permitindo uma melhor compreensão da heterogeneidade da doença e contribuindo para o desenvolvimento de abordagens de tratamento mais precisas e personalizadas (SEALE; TKACZUK, 2022).

Apesar dos avanços, ainda há necessidade de mais dados para melhorar a especificidade e determinar a utilidade clínica de alguns biomarcadores. No entanto, aqueles já estabelecidos continuam a guiar decisões terapêuticas, contribuindo para tratamentos mais eficazes e personalizados, melhorando, assim, os resultados dos pacientes com câncer de mama.

Outros marcadores do Câncer de mama

Os avanços na compreensão dos mecanismos genéticos e moleculares do CaM têm proporcionado insights valiosos para o diagnóstico, prognóstico e tratamento mais eficaz da doença. Dentre os marcadores genéticos relevantes, destacam-se as mutações nos genes BRCA1/BRCA2, associadas a um maior risco de desenvolvimento de câncer de mama e ovário. Mulheres portadoras dessas mutações têm indicação para mastectomia bilateral, e estudos demonstram que essa intervenção pode reduzir a mortalidade por CaM em comparação com a mastectomia unilateral. Além disso, tumores com mutações BRCA1/BRCA2 deletérias tendem a ser mais sensíveis a certos agentes quimioterápicos e inibidores de PARP, oferecendo opções terapêuticas específicas (TANG; ZUBER; TSILIDIS; 2022).

Outros genes supressores de tumor, como PTEN, CHEK2, ATM, PALB2 e BRIP1, também desempenham papéis importantes na predisposição ao câncer de mama e na resposta ao tratamento. A perda de função desses genes pode estar associada a uma maior agressividade tumoral e resistência a determinadas terapias, destacando a importância da avaliação genética para a personalização do manejo clínico (ALVES et al., 2023).

Além dos marcadores genéticos, os microRNAs (miRNAs) têm emergido como potenciais biomarcadores para diagnóstico e prognóstico do CaM. Altos níveis de expressão de certos miRNAs foram associados a metástases linfonodais e estágios avançados da doença, enquanto a expressão reduzida de outros está ligada a melhores desfechos clínicos. Essas descobertas apontam para o papel promissor dos miRNAs como alvos terapêuticos e indicadores de resposta ao tratamento (ALVES et al., 2023).

O perfil de expressão gênica é outra ferramenta importante na avaliação do risco de recorrência e na seleção de terapias adjuvantes. Testes como o MammaPrint® e o Blueprint® permitem uma estratificação mais precisa dos pacientes de acordo com o risco de recorrência e os subtipos moleculares do CaM, auxiliando na tomada de decisões terapêuticas mais individualizadas (ALVES et al., 2023).

Além disso, biomarcadores como uPA/PAI-1, PD-1/PD-L1 e MSI também têm sido investigados quanto ao seu potencial prognóstico e terapêutico. A identificação desses biomarcadores pode fornecer informações adicionais sobre a biologia tumoral e guiar a escolha das melhores opções de tratamento para cada paciente (TANG; ZUBER; TSILIDIS; 2022).

Em suma, a compreensão dos marcadores genéticos, moleculares e epigenéticos do câncer de mama está transformando o paradigma de tratamento da doença, permitindo uma abordagem mais personalizada e direcionada para cada paciente. Esses avanços prometem melhorar significativamente os desfechos clínicos e a qualidade de vida das pessoas afetadas pelo CaM.

Uso dos Biomarcadores na quimioterapia neoadjuvante/adjuvante

O desenvolvimento de biomarcadores tumorais para uso clínico é um processo complexo e demorado, mas crucial para melhorar o manejo do câncer de mama. Estes biomarcadores não apenas fornecem informações prognósticas, mas também ajudam a prever a resposta às terapias, permitindo uma abordagem mais personalizada para o tratamento. Nesta revisão, exploramos os avanços nos biomarcadores para quimioterapia neoadjuvante/adjuvante, considerando os diferentes subtipos de câncer de mama (IWAMOTO et al., 2020).

Para cânceres de mama HR-positivos / HER2-negativos, dois biomarcadores genômicos de primeira geração - o escore de recorrência de 21 genes e a assinatura de 70 genes - demonstraram utilidade em ensaios clínicos randomizados, fornecendo informações valiosas para orientar as decisões de tratamento. Esses biomarcadores têm sido especialmente eficazes na identificação de pacientes de baixo risco que podem evitar quimioterapia adjuvante desnecessária, melhorando assim a qualidade de vida (IWAMOTO et al., 2020).

No entanto, para os subtipos HER2-positivo e triplo-negativo (TN), que apresentam desafios únicos de tratamento, os biomarcadores tradicionais ainda não são totalmente eficazes. Pacientes com câncer residual após quimioterapia neoadjuvante representam um grupo de alto risco, mas também oferecem oportunidades para ensaios clínicos que buscam terapias mais eficazes

(IWAMOTO et al., 2020). Ensaios como o CREATE-X e o KATHERINE demonstraram melhorias significativas nos resultados para pacientes com câncer de mama TN ou HER2-positivo que apresentavam doença residual após quimioterapia neoadjuvante, destacando a importância de estratégias de tratamento pós-operatório (ENDE et al., 2023).

Além dos biomarcadores genômicos, os linfócitos infiltrantes de tumor (TILs) emergiram como um indicador promissor de resposta à quimioterapia e prognóstico, especialmente nos subtipos HER2-positivo e TN. No entanto, a falta de diretrizes padronizadas para avaliação e interpretação de TILs limita sua aplicação clínica atual. Para superar esse obstáculo, avanços em análise de imagens digitais e algoritmos de inteligência artificial podem fornecer uma abordagem mais consistente e reprodutível (FERRARI et al., 2022).

Em conclusão, enquanto avançamos na era da medicina personalizada, os biomarcadores desempenham um papel crucial na orientação do tratamento do câncer de mama. A integração de biomarcadores genômicos e imunológicos oferece uma perspectiva emocionante para melhorar ainda mais os resultados e a qualidade de vida dos pacientes.

O uso de autoanticorpos como Biomarcadores para Diagnóstico e Prognóstico

O câncer de mama continua sendo uma das principais preocupações de saúde pública em todo o mundo, demandando avanços contínuos na detecção precoce e na avaliação prognóstica para melhorar as taxas de sobrevivência e o manejo clínico. Enquanto a mamografia é amplamente utilizada para o rastreamento, suas limitações, incluindo sensibilidade reduzida em tumores pequenos e mamas densas, bem como o potencial para falsos positivos, destacam a necessidade de métodos complementares mais sensíveis e específicos (YANG et al., 2022).

Uma abordagem emergente e promissora envolve a detecção de autoanticorpos no sangue periférico como biomarcadores para o câncer de mama. Estes autoanticorpos são gerados como parte da resposta imune a antígenos associados a tumores (TAAs) e têm características que os tornam candidatos ideais para complementar os métodos de triagem convencionais. Ao contrário de outros biomarcadores, os autoanticorpos apresentam maior estabilidade e podem ser detectados em estágios pré-sintomáticos do câncer, proporcionando uma janela crucial para intervenção precoce (YANG et al., 2022).

Estudos recentes têm investigado vários autoanticorpos, incluindo aqueles direcionados contra proteínas como p53, MUC1 e HER2/neu. Embora esses autoanticorpos tenham

demonstrado potencial para o diagnóstico e prognóstico do câncer de mama, é importante reconhecer que nenhum autoanticorpo isolado até agora oferece sensibilidade e especificidade ideais. No entanto, abordagens de painéis que combinam múltiplos autoanticorpos ou autoanticorpos com biomarcadores tradicionais têm mostrado melhorias na acurácia diagnóstica (YANG et al., 2022).

A detecção de autoanticorpos também pode fornecer insights valiosos sobre o perfil molecular e a heterogeneidade do câncer de mama, permitindo uma abordagem mais personalizada no tratamento. Além disso, autoanticorpos específicos podem estar associados a fatores prognósticos, como sobrevivência, recorrência e resposta ao tratamento, o que poderia orientar as decisões clínicas (MARCHIÒ et al., 2021).

Embora haja progresso significativo, desafios persistem, incluindo a necessidade de desenvolver métodos de detecção mais sensíveis e específicos, além de explorar o potencial de outros fluidos corporais, como saliva, como fontes de biomarcadores. Além disso, é crucial conduzir estudos prospectivos rigorosos para validar a eficácia dos autoanticorpos como biomarcadores clinicamente úteis no câncer de mama (MARCHIÒ et al., 2021).

Em resumo, os autoanticorpos representam uma área emocionante de pesquisa no diagnóstico e prognóstico do câncer de mama, oferecendo perspectivas promissoras para melhorar a detecção precoce, a estratificação de risco e o manejo clínico dessa doença devastadora.

Biomarcadores para o Câncer de mama triplo negativo

O câncer de mama triplo negativo (TNBC) é um subtipo agressivo de câncer de mama que representa cerca de 15% dos casos. Caracteriza-se pela ausência dos receptores de estrogênio, progesterona e do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), o que limita as opções terapêuticas disponíveis e está associado a um prognóstico ruim. A heterogeneidade genética do TNBC contribui para uma resposta variável ao tratamento e diferentes desfechos clínicos (SUKUMAR et al., 2021).

A compreensão crescente da heterogeneidade molecular do TNBC levou à identificação de diversos subtipos moleculares, incluindo tipo basal 1 (BL1), tipo basal 2 (BL2), imunomodulador (IM), mesenquimal (M), tipo haste mesenquimal (MSL) e receptor de andrógeno luminal (LAR). Esses subtipos têm potencial para prever a resposta à terapia direcionada, embora ainda não

sejam amplamente utilizados na prática clínica (SUKUMAR et al., 2021).

Diversos biomarcadores prognósticos e preditivos têm sido estudados no TNBC, incluindo o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), fatores de crescimento endotelial vascular (VEGF), receptor do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR), HER2, receptor de andrógeno, sinalização NOTCH e estresse oxidativo/sinalização redox. No entanto, apesar desses avanços, a quimioterapia citotóxica ainda é a principal opção terapêutica para o TNBC (SUKUMAR et al., 2021).

Além dos biomarcadores tradicionais, a imunoterapia emergiu como uma área de interesse no tratamento do TNBC. A expressão de PD-L1 e a presença de linfócitos infiltrantes de tumor (TILs) têm sido associadas a melhores desfechos clínicos e à resposta aos inibidores de checkpoint imunoterápicos. Estudos clínicos demonstraram benefícios significativos da imunoterapia, especialmente em combinação com quimioterapia, para pacientes com TNBC metastático (SUKUMAR et al., 2021).

O sequenciamento de próxima geração (NGS) também está sendo investigado como uma ferramenta para identificar mutações somáticas e orientar o tratamento personalizado no TNBC. A NGS pode ajudar na classificação dos pacientes, prognóstico, tratamento e avaliação da resistência aos medicamentos, oferecendo uma abordagem mais precisa e direcionada (SEALE; TKACZUK, 2022).

Em suma, os avanços na compreensão da biologia molecular e da heterogeneidade do TNBC estão abrindo caminho para terapias mais precisas e personalizadas. No entanto, são necessárias mais pesquisas para validar biomarcadores e terapias emergentes, com o objetivo de melhorar os resultados clínicos e a sobrevivência dos pacientes com TNBC.

CONCLUSÃO

A revisão narrativa sobre avanços em marcadores tumorais no diagnóstico e tratamento do câncer de mama oferece uma visão abrangente e crítica das estratégias atuais e emergentes na oncologia. Os marcadores tumorais desempenham um papel crucial em várias fases do manejo clínico, desde o diagnóstico precoce até a monitorização da resposta ao tratamento e a detecção de recidivas. No entanto, apesar dos avanços significativos, há desafios a serem enfrentados, como a necessidade de maior especificidade e sensibilidade dos testes, a integração dessas tecnologias nos sistemas de saúde e a validação clínica de novos biomarcadores.

Os biomarcadores emergentes, incluindo marcadores genéticos, moleculares, séricos e circulantes, oferecem perspectivas promissoras para uma abordagem mais precisa e personalizada no manejo do câncer de mama. A compreensão mais refinada da biologia tumoral e da heterogeneidade molecular tem levado à identificação de novos alvos terapêuticos e à personalização do tratamento para diferentes subtipos de câncer de mama.

A integração desses biomarcadores nos protocolos clínicos pode levar a melhores resultados e uma melhoria significativa na qualidade de vida dos pacientes afetados por essa doença devastadora. No entanto, para alcançar todo o potencial desses biomarcadores, são necessárias mais pesquisas, ensaios clínicos rigorosos e uma abordagem multidisciplinar que leve em consideração as particularidades de cada caso e a evolução contínua das práticas baseadas em evidências.

Em resumo, os avanços em biomarcadores estão transformando a maneira como diagnosticamos e tratamos o câncer de mama, permitindo uma abordagem mais precisa e personalizada. Essa revisão oferece insights valiosos para a comunidade médica e científica, contribuindo para o aprimoramento das práticas clínicas e orientando futuras pesquisas, com o objetivo final de melhorar os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

SUKUMAR, Jasmine *et al.* Triple-negative breast cancer: promising prognostic biomarkers currently in development. **Expert Rev Anticancer Ther**, [S. l.], p. 135-148, 21 fev. 2021. DOI <https://doi.org/10.1080/14737140.2021.1840984>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33198517/>. Acesso em: 27 maio 2024.

SEALE, Katelyn; TKACZUK, Katherine. Circulating Biomarkers in Breast Cancer. **Clin Breast Cancer**, [S. l.], p. 319-331, 22 abr. 2022. DOI <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2021.09.006>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34756687/>. Acesso em: 27 maio 2024.

MARCHIÒ, Caterina *et al.* Evolving concepts in HER2 evaluation in breast cancer: Heterogeneity, HER2-low carcinomas and beyond. **Semin Cancer Biol**, [S. l.], p. 123-135, 13 jul. 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.02.016>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32112814/>. Acesso em: 27 maio 2024.

ALVES, Lyvia *et al.* Biomarkers in Breast Cancer: An Old Story with a New End. **Genes (Basel)**, [S. l.], p. n.p., 28 jun. 2023. DOI <https://doi.org/10.3390/genes14071364>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37510269/>. Acesso em: 27 maio 2024.

CIMINO-MATHEWS, Ashley. Novel uses of immunohistochemistry in breast pathology: interpretation and pitfalls. **Mod Pathol**, [S. l.], p. 62-77, 29 jan. 2021. DOI <https://doi.org/10.1038/s41379-020-00697-3>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33110239/>. Acesso em: 27 maio 2024.

FERRARI, Paola *et al.* Molecular Mechanisms, Biomarkers and Emerging Therapies for Chemotherapy Resistant TNBC. **Int J Mol Sci**, [S. l.], p. n.p., 29 jan. 2022. DOI <https://doi.org/10.3390/ijms23031665>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35163586/>. Acesso em: 27 maio 2024.

IWAMOTO, Takayuki *et al.* Biomarkers of neoadjuvant/adjuvant chemotherapy for breast cancer. **Chin Clin Oncol**, [S. l.], p. n.p., 29 jun. 2020. DOI <https://doi.org/10.21037/cco.2020.01.06>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192349/>. Acesso em: 27 maio 2024.

ENDE, Nadine *et al.* Triple-Negative Breast Cancer and Predictive Markers of Response to Neoadjuvant Chemotherapy: A Systematic Review. **Int J Mol Sci**, [S. l.], p. n.p., 3 fev. 2023. DOI <https://doi.org/10.3390/ijms24032969>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36769287/>. Acesso em: 27 maio 2024.

LI, Xiaoman *et al.* MicroRNA-9 and breast cancer. **Biomed Pharmacother**, [S. l.], p. n.p., 5 fev. 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109687>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31918267/>. Acesso em: 27 maio 2024.



TANG, Sonja; ZUBER, Verena; TSILIDIS, Konstantinos. Identifying and ranking causal biochemical biomarkers for breast cancer: a Mendelian randomisation study. **BMC Med**, [S. l.], p. n.p., 23 nov. 2022. DOI <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02660-2>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36424572/>. Acesso em: 27 maio 2024.

YANG, Ruozhu *et al.* Autoantibodies as biomarkers for breast cancer diagnosis and prognosis. **Front Immunol**, [S. l.], p. n.p., 14 nov. 2022. DOI <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1035402>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36451832/>. Acesso em: 27 maio 2024.

ELMORE, Joann *et al.* Screening for breast cancer: Evidence for effectiveness and harms. **UpToDate**, [S. l.], p. n.p., 10 abr. 2024. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/screening-for-breast-cancer-evidence-for-effectiveness-and-harms>. Acesso em: 27 maio 2024.

ANDERS, Carey *et al.* [https://www.uptodate.com/contents/er-pr-negative-her2-negative-triple-negative-breast-cancer?search=biomarcadores+de+c%C3%A2ncer+de+mama&source=search_result&selectedTitle=5%7E150&usage_type=default&display_rank=5#:~:text=ER/PR%20negative%2C%20HER2%2Dnegative%20\(triple%2Dnegative\)%20breast%20cancer](https://www.uptodate.com/contents/er-pr-negative-her2-negative-triple-negative-breast-cancer?search=biomarcadores+de+c%C3%A2ncer+de+mama&source=search_result&selectedTitle=5%7E150&usage_type=default&display_rank=5#:~:text=ER/PR%20negative%2C%20HER2%2Dnegative%20(triple%2Dnegative)%20breast%20cancer). **UpToDate**, [S. l.], p. n.p., 17 abr. 2024. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/er-pr-negative-her2-negative-triple-negative-breast-cancer>. Acesso em: 27 maio 2024.



Título
Autor 1 et. al.