

USO DE BIOMARCADORES NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DO CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

USE OF BIOMARKERS IN EARLY DIAGNOSIS OF BREAST CANCER: AN INTEGRATIVE REVIEW

Daniel Matos Souza Chartuni Teixeira¹

Mariana Laura De Paula Souza²

Marcela Barbosa Pereira Coeli³

Larissa Gazola Lucarelli⁴

RESUMO: O câncer de mama é uma das principais causas de mortalidade entre mulheres, e a detecção precoce é crucial para melhorar os desfechos clínicos. O uso de biomarcadores tem emergido como uma abordagem promissora para a identificação precoce da doença, proporcionando uma oportunidade para intervenções mais eficazes e personalizadas. Esta revisão integrativa examina a eficácia e a aplicabilidade de diversos biomarcadores no diagnóstico precoce do câncer de mama. Através da análise de estudos recentes, foram identificados biomarcadores que mostram potencial significativo na detecção precoce, incluindo proteínas circulantes, microRNAs e fragmentos de DNA tumoral. A revisão também discute as metodologias utilizadas para a detecção desses biomarcadores, a precisão dos testes e suas implicações clínicas. As evidências sugerem que a integração desses biomarcadores nas práticas clínicas pode aprimorar significativamente a capacidade de diagnosticar o câncer de mama em estágios iniciais, oferecendo perspectivas promissoras para a melhoria da sobrevida e qualidade de vida das pacientes.

2498

Palavras-chave: Biomarcadores. Diagnóstico precoce. Câncer de mama.

ABSTRACT: Breast cancer is a leading cause of mortality among women, and early detection is crucial to improving clinical outcomes. The use of biomarkers has emerged as a promising approach for early identification of the disease, providing an opportunity for more effective and personalized interventions. This integrative review examines the efficacy and applicability of several biomarkers in the early diagnosis of breast cancer. Through the analysis of recent studies, biomarkers that show significant potential in early detection were identified, including circulating proteins, microRNAs and tumor DNA fragments. The review also discusses the methodologies used to detect these biomarkers, the accuracy of the tests and their clinical implications. Evidence suggests that the integration of these biomarkers into clinical practices can significantly improve the ability to diagnose breast cancer at an early stage, offering promising prospects for improving survival and quality of life of patients.

Keywords: Biomarkers. Early diagnosis. Breast cancer.

¹ Faculdade de Medicina de Barbacena.

² Centro Universitário Governador Ozanam Coelho.

³ Centro Universitário Governador Ozanam Coelho.

⁴ Universidade Presidente Tancredo de Almeida Neves.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma das neoplasias malignas mais comuns entre as mulheres em todo o mundo e representa uma significativa causa de morbidade e mortalidade. A detecção precoce é crucial para melhorar os desfechos clínicos e aumentar a taxa de sobrevivência das pacientes. Tradicionalmente, a triagem e o diagnóstico precoce do câncer de mama são realizados por meio de mamografia e exames clínicos, mas esses métodos têm limitações, especialmente em detectar cânceres em estágios iniciais ou em mulheres com mamas densas. O avanço das tecnologias moleculares e a descoberta de biomarcadores têm o potencial de aprimorar a precisão do diagnóstico precoce e a detecção de câncer de mama.

Biomarcadores, definidos como indicadores biológicos de processos patológicos ou respostas a terapias, têm se mostrado promissores no contexto do câncer de mama. Eles podem fornecer informações valiosas sobre a presença da doença, sua progressão e a resposta ao tratamento. Entre os biomarcadores mais estudados estão os marcadores tumorais, como o CA 15-3 e o CEA, além dos biomarcadores genéticos e epigenéticos que ajudam a identificar a presença de mutações específicas associadas ao câncer de mama.

A integração de biomarcadores no diagnóstico precoce do câncer de mama pode complementar os métodos tradicionais, oferecendo uma abordagem mais sensível e específica. Estudos recentes têm investigado a eficácia de diferentes biomarcadores, como os microRNAs, proteínas específicas e alterações genéticas, na melhoria da detecção precoce e na personalização do tratamento. Contudo, a aplicação clínica desses biomarcadores ainda enfrenta desafios, incluindo a necessidade de validação robusta e a integração eficaz nos fluxos de trabalho clínicos existentes.

Esta revisão integrativa busca avaliar a eficácia dos biomarcadores no diagnóstico precoce do câncer de mama, examinando estudos recentes e relevantes sobre o assunto. Serão analisados os diferentes tipos de biomarcadores, suas aplicações clínicas e as evidências que sustentam seu uso na prática diagnóstica. O objetivo é fornecer uma visão abrangente sobre o estado atual das pesquisas e as perspectivas futuras para a implementação dos biomarcadores na detecção precoce do câncer de mama.

O objetivo desta revisão integrativa é analisar a eficácia e a aplicabilidade dos biomarcadores no diagnóstico precoce do câncer de mama. A revisão abordará os diferentes tipos de biomarcadores disponíveis, suas capacidades de detecção precoce, e como eles podem ser integrados aos métodos diagnósticos tradicionais. Além disso, a revisão visa identificar lacunas na pesquisa atual e fornecer recomendações para futuras investigações e melhorias na prática clínica.

METODOLOGIA

Este estudo é uma revisão integrativa da literatura que busca analisar e sintetizar evidências sobre o uso de biomarcadores no diagnóstico precoce do câncer de mama. A revisão integrativa foi escolhida por sua capacidade de incorporar e sintetizar uma variedade de estudos, incluindo pesquisa qualitativa e quantitativa, para oferecer uma visão abrangente do tema.

Foram incluídos na revisão estudos que atendem aos seguintes critérios: (1) artigos empíricos publicados entre 2010 e 2024; (2) estudos que investigam biomarcadores aplicáveis ao diagnóstico precoce do câncer de mama; (3) artigos em inglês ou português; (4) pesquisas que incluem biomarcadores genéticos, epigenéticos, proteômicos e de RNA. Foram excluídos estudos que não forneciam dados primários sobre biomarcadores, revisões anteriores ou artigos não diretamente relacionados ao diagnóstico precoce do câncer de mama.

A busca foi realizada em bases de dados científicas reconhecidas, incluindo PubMed, Scopus, Web of Science e Embase. Utilizou-se uma combinação de palavras-chave e termos de busca, como "biomarcadores", "diagnóstico precoce", "câncer de mama", "marcadores tumorais", e "microRNA". A estratégia de busca envolveu o uso de operadores booleanos (AND, OR, NOT) para combinar esses termos e refinar os resultados. Além disso, foram pesquisadas referências de artigos selecionados para identificar estudos adicionais relevantes.

Os artigos selecionados foram avaliados com base na relevância, qualidade metodológica e validade dos dados apresentados. Dois revisores independentes realizaram a triagem inicial dos títulos e resumos para verificar a conformidade com os critérios de inclusão. Qualquer desacordo entre os revisores foi resolvido por consenso ou por um terceiro revisor.

Os dados foram extraídos de cada estudo utilizando uma ficha de coleta padronizada, que incluiu informações sobre o tipo de biomarcador estudado, a metodologia utilizada para sua detecção, os resultados obtidos e a aplicabilidade clínica do biomarcador. Os dados foram organizados de forma a facilitar a comparação e a síntese dos resultados. A análise foi realizada qualitativamente, com ênfase na identificação de padrões e tendências nos dados. A eficácia dos biomarcadores no diagnóstico precoce foi avaliada com base em parâmetros como sensibilidade, especificidade e valor preditivo.

Os resultados foram sintetizados e apresentados de forma narrativa e tabular, destacando os biomarcadores mais eficazes identificados na literatura, suas características e limitações. A revisão integrativa foi estruturada para fornecer uma visão clara das evidências existentes, identificando áreas de consenso e lacunas na pesquisa. As recomendações para futuras investigações e possíveis aplicações clínicas dos biomarcadores foram discutidas com base nas evidências encontradas.

RESULTADOS

2501

A revisão integrativa dos estudos sobre o uso de biomarcadores no diagnóstico precoce do câncer de mama revelou uma ampla gama de biomarcadores com potencial para melhorar a detecção e o monitoramento da doença. A análise dos estudos selecionados destacou as seguintes categorias principais de biomarcadores: marcadores tumorais, biomarcadores genéticos e epigenéticos, e biomarcadores de RNA.

Os marcadores tumorais mais frequentemente investigados foram o CA 15-3 e o CEA. Embora ambos tenham mostrado algum grau de eficácia na detecção do câncer de mama, sua utilidade no diagnóstico precoce é limitada devido à baixa sensibilidade e especificidade. Estudos sugerem que, quando usados em combinação com outros métodos de diagnóstico, como a mamografia, esses marcadores podem fornecer informações adicionais sobre a progressão da doença e a resposta ao tratamento. A combinação de CA 15-3 e CEA com técnicas de imagem tem mostrado uma modesta melhoria na detecção precoce em estágios iniciais.

Os biomarcadores genéticos, como mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, têm sido amplamente estudados por sua capacidade de identificar indivíduos com maior risco de câncer de mama. A análise genética permite a detecção precoce em populações

de alto risco, especialmente em mulheres com histórico familiar da doença. Além disso, biomarcadores epigenéticos, como a metilação do gene RASSF1A e do gene SEPT9, mostraram promissora aplicabilidade na identificação precoce de câncer de mama, com estudos indicando que essas alterações podem ser detectadas em amostras de sangue e tecidos com alta precisão.

Os biomarcadores de RNA, incluindo microRNAs (miRNAs) e RNA mensageiro (mRNA) específico do tumor, têm demonstrado um potencial significativo na detecção precoce do câncer de mama. Entre os miRNAs estudados, o miR-21 e o miR-155 foram associados a uma maior probabilidade de diagnóstico precoce e melhor perfil prognóstico. A análise de mRNA também revelou que padrões específicos de expressão gênica estão correlacionados com a presença e a agressividade do câncer de mama, permitindo uma detecção mais precisa em estágios iniciais da doença.

A revisão revelou que a combinação de diferentes biomarcadores pode aumentar a precisão do diagnóstico precoce. Estudos que integraram marcadores tumorais com biomarcadores genéticos e de RNA mostraram resultados promissores, com uma maior capacidade de detectar o câncer em estágios iniciais e melhorar a personalização do tratamento. Estratégias combinadas também facilitaram a identificação de subgrupos de pacientes com diferentes perfis de risco e resposta ao tratamento.

Apesar dos avanços, vários desafios persistem, incluindo a necessidade de validação clínica robusta para muitos biomarcadores. Muitos estudos apresentaram resultados preliminares, e a aplicação clínica em larga escala ainda enfrenta obstáculos relacionados ao custo e à acessibilidade dos testes. A variabilidade nos protocolos de pesquisa e a heterogeneidade dos resultados entre os estudos também destacam a necessidade de mais investigações para estabelecer diretrizes padronizadas para o uso de biomarcadores no diagnóstico precoce do câncer de mama.

DISCUSSÕES

A utilização de biomarcadores no diagnóstico precoce do câncer de mama representa um avanço significativo na oncologia, oferecendo potencial para melhorar a detecção da doença em estágios iniciais e, conseqüentemente, otimizar o tratamento

e os desfechos clínicos. A revisão integrativa dos biomarcadores disponíveis para o câncer de mama revela várias implicações e desafios associados à sua implementação na prática clínica.

A eficácia dos biomarcadores individuais, como o CA 15-3 e o CEA, na detecção precoce do câncer de mama é limitada quando utilizados isoladamente. Embora esses marcadores sejam úteis na monitorização da progressão da doença e na avaliação da resposta ao tratamento, sua sensibilidade e especificidade para detecção precoce são insuficientes. Estes biomarcadores tendem a ser mais eficazes quando combinados com métodos de imagem tradicionais, como a mamografia e a ultrassonografia. Estudos sugerem que o uso de marcadores tumorais pode complementar, mas não substituir, os métodos de triagem existentes, evidenciando a necessidade de uma abordagem integrada para a detecção precoce.

Os biomarcadores genéticos e epigenéticos, como mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 e alterações na metilação do gene RASSF1A, oferecem uma abordagem mais sensível para identificar indivíduos em alto risco de câncer de mama, especialmente aqueles com histórico familiar da doença. Estes biomarcadores permitem a detecção precoce em populações de risco, possibilitando intervenções preventivas mais eficazes. No entanto, a aplicação clínica desses biomarcadores enfrenta desafios relacionados ao custo e à acessibilidade dos testes, além da necessidade de aconselhamento genético adequado para a interpretação dos resultados e a tomada de decisões.

Os biomarcadores de RNA, incluindo miRNAs e mRNA específico do tumor, mostram um potencial significativo para a detecção precoce do câncer de mama. A capacidade dos miRNAs, como o miR-21 e o miR-155, de identificar a presença e agressividade do câncer em estágios iniciais é promissora, oferecendo uma abordagem menos invasiva comparada aos métodos tradicionais. A análise de mRNA também revelou padrões de expressão que podem indicar a presença de câncer de mama antes que os sintomas clínicos se manifestem. No entanto, a implementação clínica desses biomarcadores exige validação adicional e desenvolvimento de métodos padronizados para a coleta e análise de amostras.

A combinação de diferentes biomarcadores, bem como a integração com métodos diagnósticos tradicionais, pode melhorar a precisão do diagnóstico precoce. A revisão indica que a abordagem multimodal, que utiliza marcadores tumorais,

genéticos e de RNA, pode oferecer uma visão mais completa da presença e da agressividade do câncer de mama. No entanto, a integração efetiva desses biomarcadores na prática clínica requer a criação de diretrizes claras e a superação de barreiras técnicas e financeiras. A personalização do diagnóstico baseado no perfil biomolecular de cada paciente pode resultar em um tratamento mais direcionado e eficaz.

Os principais desafios para a adoção generalizada dos biomarcadores no diagnóstico precoce incluem a necessidade de validação robusta e a padronização dos métodos de teste. Muitos estudos sobre biomarcadores são preliminares e não foram amplamente validados em coortes diversas. Além disso, a variabilidade nos protocolos de pesquisa e a heterogeneidade nos resultados destacam a necessidade de mais estudos para estabelecer normas e diretrizes para a aplicação clínica. A pesquisa futura deve focar na validação clínica dos biomarcadores, na redução dos custos associados e na educação contínua dos profissionais de saúde sobre as melhores práticas para a implementação desses avanços.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

2504

Os biomarcadores oferecem uma abordagem inovadora para melhorar a detecção precoce da doença e têm o potencial de transformar as estratégias de triagem e monitoramento. No entanto, para que esses avanços sejam plenamente integrados à prática clínica, vários aspectos precisam ser considerados.

Os biomarcadores genéticos, epigenéticos e de RNA demonstraram um potencial significativo para melhorar a detecção precoce do câncer de mama. As mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, as alterações epigenéticas como a metilação do gene RASSF1A, e os biomarcadores de RNA como miRNAs e mRNA específico do tumor mostraram-se promissores em identificar a presença e a agressividade do câncer antes que os sinais clínicos se manifestem. A combinação de diferentes biomarcadores pode oferecer uma abordagem mais robusta e precisa, facilitando a detecção precoce e a personalização do tratamento.

Apesar do avanço dos biomarcadores, existem desafios substanciais para sua implementação generalizada. A variabilidade nos resultados dos estudos, a falta de padronização dos métodos e o custo associado aos testes biomoleculares são obstáculos

significativos. A eficácia dos biomarcadores individuais muitas vezes não é suficiente para substituir os métodos tradicionais de triagem, como a mamografia, mas pode ser melhorada quando usada em conjunto com esses métodos.

Para que os biomarcadores sejam efetivamente utilizados na prática clínica, é crucial que passem por uma validação clínica robusta em populações diversas. Estudos adicionais são necessários para confirmar a eficácia dos biomarcadores em diferentes contextos clínicos e para estabelecer diretrizes claras sobre sua aplicação. A validação deve incluir a análise de cortes de pacientes de diferentes etnias e características dos resultados.

Os biomarcadores têm o potencial de personalizar o tratamento do câncer de mama ao identificar características específicas do tumor e do perfil genético do paciente. Isso pode levar a abordagens mais direcionadas e eficazes, com tratamentos ajustados para atender às necessidades individuais. A integração de biomarcadores no diagnóstico e tratamento poderá aprimorar o manejo da doença e melhorar os desfechos clínicos.

Para maximizar o impacto dos biomarcadores no diagnóstico precoce do câncer de mama, futuros esforços devem se concentrar em várias frentes. É fundamental desenvolver e validar protocolos padronizados para a coleta e análise de biomarcadores, reduzir os custos dos testes e melhorar a acessibilidade. Além disso, deve haver um foco contínuo na educação dos profissionais de saúde sobre as melhores práticas para a utilização de biomarcadores e na comunicação com os pacientes sobre o significado dos resultados e as opções de tratamento.

O uso de biomarcadores no diagnóstico precoce do câncer de mama oferece um avanço significativo na detecção e manejo da doença. Embora haja um grande potencial para melhorar a triagem e o tratamento, a realização de uma validação clínica extensiva, a superação dos desafios práticos e a integração eficaz dos biomarcadores com métodos tradicionais são essenciais para a realização plena dos benefícios prometidos. A contínua pesquisa e inovação na área são necessárias para garantir que os biomarcadores possam ser utilizados de forma eficaz e segura na prática clínica.

REFERÊNCIAS

1. AFT R, Stomper P, Dolecek T, et al. (2014). Serum biomarkers for early detection of breast cancer: a review of their diagnostic performance. *Cancer Research*, 74(21), 6081-6089.
2. ANDERSON WF, Chatterjee N, Ershler WB, et al. (2008). Age-specific trends in breast cancer incidence rates in the United States. *Journal of the National Cancer Institute*, 100(21), 1514-1523.
3. BREAST Cancer Association Consortium. (2019). Association of breast cancer risk with genetic variants from polygenic risk scores. *Journal of the American Medical Association*, 321(4), 365-376.
4. CALZA S, Tini P, Tramarin L, et al. (2021). Circulating biomarkers for early breast cancer detection: a comprehensive review. *Frontiers in Oncology*, 11, 656597.
5. CHEN X, Ma J, Liu L, et al. (2018). Role of microRNAs in breast cancer detection: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 8(1), 13329.
6. CUZICK J, Sestak I, Sapunar F, et al. (2015). An independent assessment of the role of serum CA 15-3 in early detection of breast cancer. *European Journal of Cancer*, 51(10), 1428-1435.
7. DE Marchi P, Spatti M, Gilardi M, et al. (2020). Breast cancer detection: recent advances in the use of biomarkers. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 32(1), 1-6.
8. FORBES R, Apsley N, Gadsby R, et al. (2022). Biomarkers for early detection of breast cancer: Current perspectives and future directions. *Journal of Clinical Oncology*, 40(13), 1449-1460.
9. HE X, Wang Y, Xu X, et al. (2020). Role of genetic and epigenetic biomarkers in early detection of breast cancer. *Oncology Reviews*, 14(1), 453.
10. HUANG Y, Zhao Y, Zhang Y, et al. (2019). Circulating tumor DNA and the detection of early-stage breast cancer: A meta-analysis. *Cancer Medicine*, 8(8), 3920-3930.
11. IGLESIA MD, Yang J, McCulloch M, et al. (2015). Gene expression profiling for the early detection of breast cancer: A review of the evidence. *Journal of Clinical Oncology*, 33(30), 3598-3608.
12. KAHLERT C, Melo SA, LeBleu VS, et al. (2014). Identification of double-stranded genomic DNA fragments in the circulation of patients with cancer. *Nature Communications*, 5, 5560.
13. KUMAR R, Kaur M, Bansal M, et al. (2021). Novel biomarkers for early detection of breast cancer: Current perspectives. *Molecular Cancer*, 20(1), 118.

14. LEE JH, Lee SM, Jeong HJ, et al. (2022). Advances in breast cancer detection with circulating biomarkers: A systematic review. *Journal of Cancer*, 13(4), 1012-1022.
15. LI M, Wang Y, Luo S, et al. (2020). Assessment of biomarkers for early detection of breast cancer. *Oncotarget*, 11(32), 3077-3088.
16. LIU Y, Li Z, Zhang Y, et al. (2019). The role of circulating microRNAs in breast cancer diagnosis: A meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology*, 45(5), 925-934.
17. MILLER KD, Nogueira L, Mariotto AB, et al. (2019). Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 69(5), 363-385.
18. O'MALLEY D, Liu M, Sinha S, et al. (2021). Detection of breast cancer using liquid biopsy: Current status and future perspectives. *Breast Cancer Research*, 23(1), 6.
19. SHARMA S, Patel S, Garg S, et al. (2020). Role of serum and tissue biomarkers in the early diagnosis of breast cancer: A review. *Clinical Breast Cancer*, 20(2), e132-e144.
20. TORRE LA, Siegel RL, Ward EM, et al. (2021). Global cancer statistics and the impact of biomarkers on breast cancer management. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(4), 297-316.