

FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA
CURSO DE MEDICINA

CLÁUDIA MARIANA DA SILVEIRA BITTENCOURT
FELÍCIA BRUNO DA COSTA

**A IMPORTÂNCIA DO RASTREIO DOS MARCADORES BIOLÓGICOS DE
TUMOR NO TRATAMENTO ONCOLÓGICO DE MAMA**

VOLTA REDONDA
2022

FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA
CURSO DE MEDICINA

**A IMPORTÂNCIA DO RASTREIO DOS MARCADORES BIOLÓGICOS DE TUMOR
NO TRATAMENTO ONCOLÓGICO DE MAMA**

Pesquisa apresentada ao Curso de
Medicina do UniFOA como requisito
parcial para a conclusão do módulo 8.

Alunas:

Cláudia Mariana da Silveira Bittencourt
Felícia Bruno da Costa

Orientador:

Profº Dr. Federico Frascino Nesi

Co-orientadora:

Profª Ms. Mariana Emília da Silveira
Bittencourt

VOLTA REDONDA

2022

Dedicamos este trabalho a todas as mulheres que lutaram e lutam, bravamente, contra o câncer de mama, em especial, a Cintia Caldeira Bruno (*in memoriam*), mãe de uma das autoras, inspiração dessa pesquisa, exemplo de força, garra e coragem.

Agradecemos ao orientador Federico Nesi, pelo encorajamento na realização do projeto e auxílio pedagógico para efetivação da discussão desse tema. Agradecemos, também, a Mariana Bittencourt pela orientação, incentivo e seu grande desprendimento em ajudar-nos durante esse período tão importante.

"Onde quer que a arte da medicina seja amada, haverá também amor pela humanidade." Hipócrates

LISTA DE SIGLAS

BRCA – Breast Cancer gene

INCA – Instituto Nacional do Câncer

SUS – Sistema Único de Saúde

TBNC – Triplo-negativo

TNM – Classificação de Tumores Malignos

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Mamografia: Classificação BI-RADS	27
Quadro 2: Classificação clínica do câncer de mama pelo sistema TNM	29

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Distribuição de casos e óbitos para os 10 principais cânceres mais comuns em 2020 para ambos os sexos e apenas mulheres

14

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Taxa bruta de mortalidade por câncer de mama no Brasil a cada 100 mil mulheres no ano de 2019. 23

Figura 2 - Taxa de sobrevida relacionada ao estágio de diagnóstico no ano de 2019. 30

RESUMO

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

Palavras-chave: Neoplasia de mama triplo-negativo; ética médica; oncologia clínica; marcadores biológicos de tumor

ABSTRACT

Tumor markers are macromolecules present in tumors, blood or other biological fluids, in which the appearance and/or changes in their concentrations are related to the growth of neoplastic cells. Identifying the markers that can portray the behavior of tumors considered important is extremely important in breast cancer due to the variability that the clinical progression of the disease can present. From a review of original studies, contemplating the most important genetic and hormonal factors in the prognosis, treatment and prevention of breast cancer, such as family history, socioeconomic level and biological tumor markers, we sought to present a review of the national literature and international on the role of tumor markers in the clinical management of patients with breast cancer, from aid in diagnosis and staging to the assessment of therapeutic and prognostic response. It concludes the importance of monitoring and genetic screening programs for the female population, especially those aimed at women with mutations in the *BRCA1*, *BRCA2* and triple-negative genes, as the full functioning of the National Humanization Policy that brings the professional closer to health to the patient. Finally, use the preventive exams available for the early detection of this disease, which makes the treatment more effective.

Keywords: Triple negative breast neoplasm; medical ethics; clinical oncology; biological tumor markers.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	METODOLOGIA.....	18
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	19
3.1	Câncer	19
3.2	Simbologia do Câncer	19
3.3	Clínica Médica.....	20
3.4	Neoplasia de Mama	21
3.5	Diagnóstico Definitivo de Neoplasia de Mama Maligna	24
3.6	Aconselhamento Genético.....	28
3.7	Biomarcadores de Tumor: <i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i>.....	30
3.8	Biomarcadores de Tumor: Triplo-negativo.....	31
3.9	Biomarcadores de Tumor: Câncer Luminal.....	32
3.10	Prevenção	33
3.11	Ética Médica e Humanização	35
4	DISCUSSÃO	37
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	38
	REFERÊNCIAS	39

1 INTRODUÇÃO

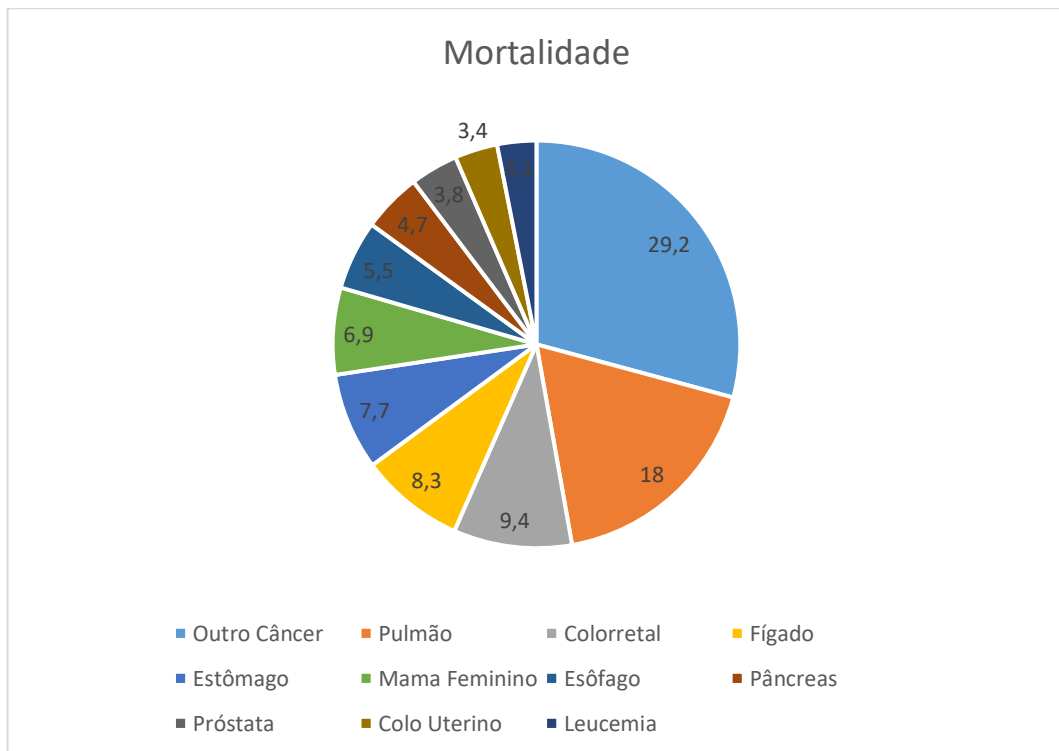
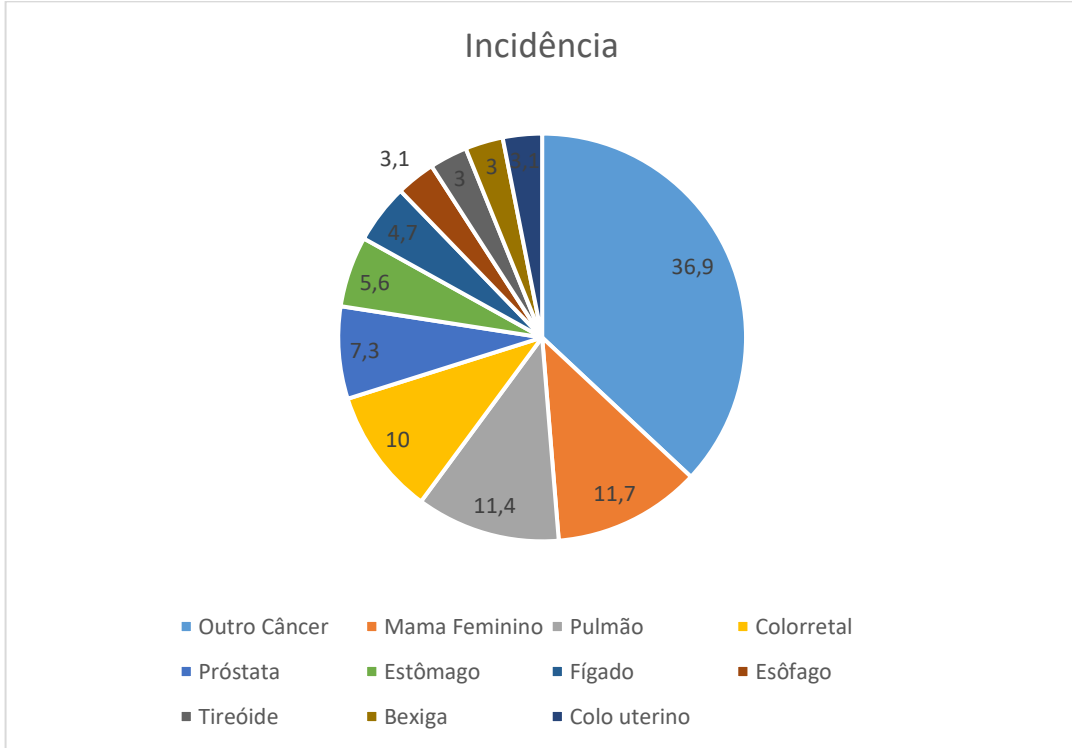
Em todo o mundo, uma grande barreira para o aumento da expectativa de vida e uma das principais causas de morte é o câncer, na qual a proeminência das doenças infecciosas é substituído, progressivamente, pelas doenças não transmissíveis¹.

O câncer de mama é a doença com maior índice de mortalidade em países desenvolvidos e subdesenvolvidos, sendo o segundo câncer mais comum em todo o mundo e a causa mais comum de morte por câncer em mulheres, perdendo, apenas, para doenças cardiovasculares². A doença é multifatorial e acredita-se que resulte de interações entre uma série de diferentes fatores ambientais, hormonais e genéticos.

Em todo o planeta, cerca de 19,3 milhões de novos casos de câncer (18,1 milhões excluindo câncer de pele não melanoma) e quase 10,0 milhões de mortes por câncer (9,9 milhões excluindo câncer de pele não melanoma) ocorreram em 2020. O câncer de mama feminino ultrapassou o câncer de pulmão como o câncer mais comumente diagnosticado, conforme o **Gráfico 1**, com uma estimativa de 2,3 milhões de novos casos (11,7%), seguidos por câncer de pulmão (11,4%), colorretal (10,0%), próstata (7,3%) e estômago (5,6%). O câncer mais comumente diagnosticado foi o de mama (11,7% do total de casos), seguido de perto pelos cânceres de pulmão (11,4%), colorretal (10,0%), próstata (7,3%) e estômago (5,6%). O câncer de pulmão é a principal causa de morte por câncer (18,0% do total de mortes por câncer), seguido por câncer colorretal (9,4%), fígado (8,3%), estômago (7,7%) e câncer de mama feminino (6,9%)³.

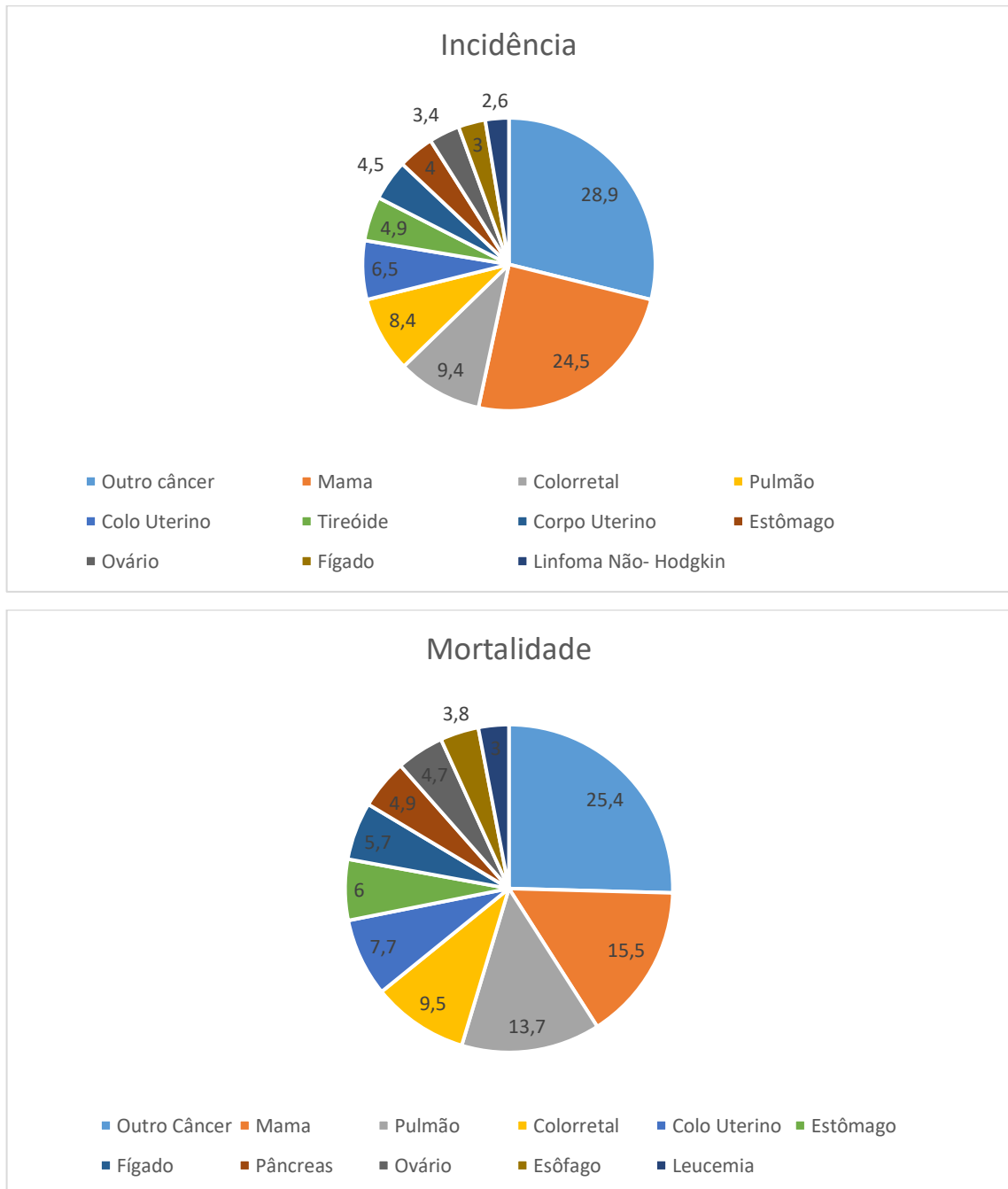
Grafico 1: Distribuição de casos e óbitos para os 10 principais cânceres mais comuns em 2020 para ambos os sexos e apenas mulheres. Para cada sexo, a área do gráfico de pizza reflete a proporção do número total de casos ou óbitos; cânceres de pele não melanoma (excluindo carcinoma basocelular para incidência) estão incluídos na categoria “outros”.

Ambos Sexos:



Fonte: Adaptado de GLOBOCAN, 2020.

Feminino:



Fonte: Adaptado de GLOBOCAN, 2020.

Além do mais, segundo *Armstrong*⁴, 2019, o número de acometidos pela doença tende a crescer devido ao envelhecimento populacional e adesão a hábitos conhecidos por aumentar a incidência de câncer, como tabagismo, má alimentação, sedentarismo e outros fatores relacionados a reprodução e amamentação.

Atualmente, as populações ocidentalizadas são atormentadas por uma infinidade de doenças crônico-degenerativas, incluindo obesidade, diabetes mellitus

tipo 2, aterosclerose, doença coronariana, acidente vascular cerebral, doenças autoimunes, hipertensão essencial, câncer, osteoporose e outras, e o número dessas doenças também está aumentando rapidamente⁵ por conta dessa mudança no perfil de exposição aos principais fatores de risco.

Ademais, devido a possibilidade de retorno da doença após um controle prévio, algumas neoplasias são mais graves e agressivas, o que pode levar ao implante secundário além de menor sobrevida em relação a outros tipos de câncer. Há o subgrupo denominado “triplo-negativo” (TNBC), na neoplasia mamária, especificamente, o qual é diverso molecularmente e definido pela ausência do receptor do hormônio de progesterona e estrogênio e a superexpressão da proteína HER-2⁴.

Devido a isso, percebe-se o quanto é indispensável que o profissional médico saiba a utilidade dos marcadores biológicos e sua subdivisão, como rastreá-los de uma forma a amenizar as consequências que a doença traz aos pacientes diagnosticados através da identificação de genes específicos, tornando imprescindíveis em seu reconhecimento para o prognóstico e tratamento específico do câncer de mama triplo-negativo.

Os testes genéticos também são imprescindíveis na avaliação desta neoplasia de caráter hereditário, considerando como fatores de risco familiar parentes de 1º grau afetados, sendo esses mãe, irmã ou filha, pois a doença está associada diretamente ao tipo da mutação genética que a originou.

As mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* representam a causa da maioria dos cânceres de mama hereditários. Por isso, é necessário compreender a importância do diagnóstico precoce do câncer de mama, que consiste em prevenir o avanço da neoplasia, além do processo metastático e, conseqüentemente, contribuir para um melhor prognóstico. Subgrupos específicos foram identificados como tendo uma proporção maior de indivíduos que carregam uma mutação *BRCA*, incluindo aqueles que foram diagnosticados com câncer de mama TNBC e aqueles de diferentes grupos étnicos, incluindo populações negras e aqueles de herança judaica *ashkenazi*⁴.

Dentre os inúmeros enfoques voltados às neoplasias malignas, abordamos o diagnóstico e tratamento da neoplasia de mama, ressaltando a relevância do rastreamento dos marcadores biológicos de tumor no tratamento oncológico. Assim, o objetivo desta pesquisa foi compreender a importância do uso de protocolo utilizado para a neoplasia de mama voltado à prevenção e fatores de risco, detecção precoce,

diagnóstico e tratamento determinados pelas referências dos centros de tratamento oncológico, visando o contexto em que estão inseridos a utilização dos marcadores biológicos de tumor destacando os tumores frutos de mutações germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, os receptores para o câncer de mama triplo-negativo e luminais.

Por fim, pretende-se contribuir para o ensino da medicina em nível de graduação e pós-graduação. Trazendo, com isso, uma reflexão por parte dos médicos acerca do cuidado de excelência voltado a pacientes portadores de neoplasia de mama, contribuindo ainda para promoção de discussões sobre a temática e construção do conhecimento no cenário oncológico.

2 METODOLOGIA

Esta pesquisa é uma revisão integrativa de abordagem qualitativa baseada na análise de artigos científicos. Através desta, buscamos a melhor compreensão e construção do conhecimento a respeito da importância do rastreamento dos marcadores biológicos de tumor para o direcionamento do tratamento e diagnóstico da neoplasia de mama.

Para tal, foram utilizados os bancos de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico. Foram revisados artigos nos idiomas inglês e português com os seguintes descritores: “Neoplasia de mama triplo negativo”, “Breast cancer”, “Ética médica”, “Tumor markers”, “Oncologia clínica” e “Marcadores biológicos de tumor”. Dentre os estudos selecionados, foram incluídos artigos originais, artigos de revisão, metanálises, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais.

Os artigos selecionados foram escolhidos a partir dos seguintes critérios de inclusão: artigos publicados em português ou inglês; artigos completos disponíveis online; artigos publicados no período de 2017 a 2022. Foram excluídos os artigos duplicados.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Câncer

O câncer é um conjunto de doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células atípicas, que podem invadir tecidos e órgãos, onde são classificadas com *in situ* ou infiltrantes. Estas células dividem-se rapidamente e tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, que podem espalhar-se para outras regiões do corpo através dos linfonodos ou até mesmo pela circulação sanguínea. Há varios tipos diferentes de células no corpo e, devido a isso, diferentes tipos de câncer. Por exemplo, quando começam em tecidos de origem epitelial, como pele ou mucosas, são denominados carcinomas e se o ponto de partida são os tecidos de origem mesenquimal, como ossos, músculos ou cartilagens, são denominados sarcomas⁶.

Sendo assim, perde-se o controle por conta de danos no material genético e se este dano no DNA não for reparado promove distúrbios proliferativos em uma célula, que inicia seu processo de proliferação exacerbada, sendo este acontecimento monoclonal. A carcinogênese sucede pela proliferação descontrolada, seguida de progressão, promoção e, por fim, o câncer.

3.2 Simbologia do Câncer

O câncer não é uma palavra nova. Hipócrates, pai da medicina, descreveu enfermidades que se assemelhavam aos cânceres de estômago, reto, mama, útero, pele e outros órgãos, apesar dos registros de morte por câncer passarem a existir na Europa a partir do século XVII. A origem da palavra câncer surgiu do grego *karkínos*, que significa “caranguejo”. A simbologia do câncer faz referência ao caranguejo devido a forma como o animal caminha (de lado), pois refere-se à proliferação das células no corpo humano: do centro para periferia. O símbolo faz referência a proliferação de células neoplásicas no organismo (metástases) que se espalham pelo sistema como as patas e pinças do caranguejo que se irradiam a partir do seu cefalotórax o qual representa o tumor⁷.

3.3 Clínica Médica

O médico clínico se ocupa da abordagem geral, do cuidado do paciente e prescrição de tratamento, bem como, a educação de mulheres e de profissionais da saúde sobre os sinais e sintomas suspeitos da doença. Dessa forma, além de ainda ter um papel na prevenção primária, podemos participar tanto na prevenção secundária quanto (é claro) na prevenção terciária⁸, o exame clínico detalhado é de referência urgente e essencial para confirmação diagnóstica na intenção de identificar precocemente o carcinoma mamário. O câncer de mama é o câncer mais comum em mulheres no mundo e no Brasil e, quando descoberto em fase inicial, há maiores chances de cura.

Sabe-se que o autoexame das mamas não reduziu significativamente a mortalidade das mulheres com carcinoma mamário quando o assunto é o nódulo já palpável, porque a possibilidade da doença apresentar-se em estágio avançado é alta. Por isso, é interessante a introdução da estratégia de *breast awareness*, que refere a ideia de que a mulher precisa estar ciente da saúde das suas mamas e do seu corpo, ou seja, estar atenta a qualquer alteração na consistência e aparência das mamas⁹.

A recomendação é que a mulher palpe e observe o aspecto de suas mamas sempre que se sentir confortável para tal (seja no banho, no momento da troca de roupa ou em outra situação do cotidiano), sem a necessidade de aprender uma técnica de autoexame ou seguir uma periodicidade regular, valorizando a descoberta casual de pequenas alterações mamárias suspeitas¹⁰.

Com isso, é necessário que a mulher, em qualquer idade, seja estimulada a procurar esclarecimento médico sempre que perceber alguma alteração suspeita em suas mamas.

Ademais, é relatado em mulheres em idade reprodutiva desconforto, dor e nódulos próximo ao dia da menstruação, o que é fisiologicamente normal. Portanto, é imperioso atenção a esses sinais e sintomas fora do período fértil, através dos exames estático e dinâmico das mamas que busca qualquer alteração que seja diferente do aspecto habitual que a paciente já conhece. Uma vez que nem todas as neoplasias de mama podem ser identificadas no rastreamento, uma mulher atenta e ciente da saúde de suas mamas é essencial para o diagnóstico e tratamento precoce¹⁰.

A principal forma de apresentação do carcinoma de mama é por sintomas clínicos, sendo assim, qualquer alteração de forma da mama pode representar um tumor.

A estratégia que tem mostrado redução na taxa de mortalidade dessas pacientes é o rastreamento, onde é realizado a mamografia de rotina em mulheres na faixa etária de 50 a 69 anos. Porém, é necessário que seja oportunístico e organizado por meio de convite formal às pacientes na faixa etária alvo para a realização dos exames periódicos e, para às mulheres que se apresentam momentaneamente nas unidades básicas de saúde¹⁰.

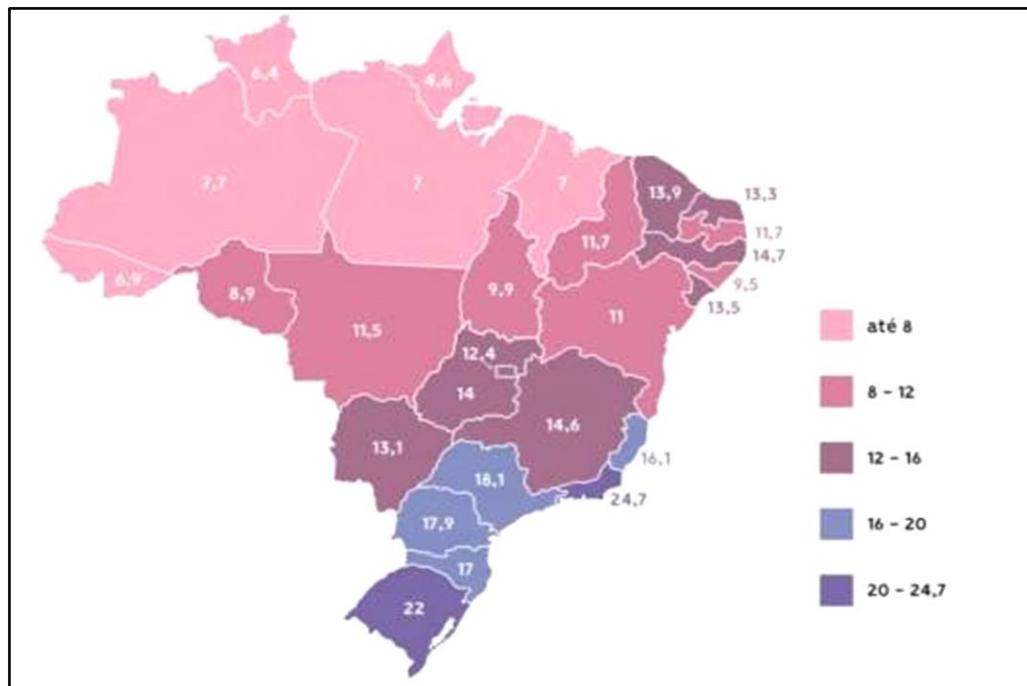
3.4 Neoplasia de Mama

Segundo o INCA¹¹, a incidência estimada, conforme a localização primária e o gênero, indicou que no ano de 2020 há 66.280 novos casos de neoplasia de mama no Brasil. O número de mortes apresenta em uma totalidade de 17.763, sendo 98,9% mulheres e 1,01% homens, demonstrando que a neoplasia de mama se encontra crescente no Brasil, onde o Sistema Único de Saúde (SUS) oferece o tratamento gratuito da neoplasia, como cirurgias, quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia e tratamento de anticorpos impostos pela lei n. 12.732, de 2012, que concede o direito ao paciente de se submeter ao primeiro tratamento no SUS, até 60 dias a partir do diagnóstico firmado em laudo médico.

Sabe-se que o tratamento de neoplasias é de alto custo e, em países que não possuem um sistema de saúde pública há uma maior desestabilização psicológica e financeira do paciente oncológico e de sua família. Sendo de fácil compreensão o porquê do câncer ser considerado um problema de saúde pública, com alto impacto nos sistemas de saúde e na economia mundial.

O câncer de mama é relatado em maior quantidade no gênero feminino e, por isso, não é incomum que as estatísticas de câncer de mama no gênero masculino estejam em menor número na literatura. O câncer de mama feminino ocupa a primeira posição mais frequente em todas as regiões brasileiras. No Brasil, segundo o INCA¹¹, para 2019, condizente com o **Figura 1**, foram estimados 59.700 casos novos, o que representa uma taxa de incidência de 51,29 casos por cem mil mulheres.

Figura 1: Taxa bruta de mortalidade por câncer de mama no Brasil a cada 100 mil mulheres no ano de 2019.



Fonte: INCA, 2019.

A região Norte do país é a única região onde o câncer de mama não é o mais frequente entre as mulheres. Essa posição é ocupada pelo câncer de colo de útero. Com uma taxa de 13,68 óbitos/100 mil mulheres em 2015, a mortalidade por câncer de mama apresenta uma curva ascendente e representa a primeira causa de morte por câncer nas mulheres brasileiras. Os maiores percentuais na mortalidade proporcional por câncer de mama foram os do Sudeste (16,9%) e Centro-Oeste (16,5%), seguidos pelo Nordeste (15,6%) e Sul (15,4%). Dos casos de câncer de mama, apenas 1% é masculino. Para cada cem mulheres diagnosticadas com câncer de mama, há um homem com o mesmo diagnóstico¹².

O diagnóstico do câncer de mama é realizado pelo médico ginecologista ou mastologista ou pela própria paciente no autoexame, em busca de sinais e sintomas que possam indicar sítios de doença com implante secundário⁹. Após essa avaliação, é necessário o encaminhamento a oncologia clínica, mediante ao exame clínico combinado a estudos de imagem, confirmado por exame anatomopatológico (biópsia) e avaliação imuno-histoquímica, rastreamento proteico e rastreamento genômico.

Normalmente, ele aparece em homens mais velhos, acima dos 60 anos e pode ser mais frequente em homens cujas famílias apresentam muitos casos dessa neoplasia e câncer de ovário. Dentre os fatores de risco, encontram-se a obesidade, presença dos marcadores *BRCA1* e *BRCA2*, histórico familiar e uso de estrogênio exógeno ou testosterona¹³.

O câncer de mama masculino apresenta prognóstico desfavorável em relação ao câncer feminino devido a alguns fatores, tais como: menor quantidade de tecido mamário; maior proximidade do tumor a pele e ao plano muscular; localização central do tumor. Somados, propiciariam uma invasão de estruturas adjacentes, além de favorecer precocemente a disseminação vascular e linfática¹³.

Por isso, é importante ressaltar a esses pacientes a imperiosidade do acompanhamento clínico e rastreamento genético, principalmente, em indivíduos com casos de câncer de mama na família para confirmar a presença de genes marcadores, além de evidenciar que não apenas mulheres desenvolvem esse tipo de câncer.

Vale lembrar que a população transsexual não está isenta de desenvolver o câncer de mama e os indivíduos que optam pela cirurgia de redesignação de gênero apresentam vantagens. Em mulheres trans, o processo da mudança de gênero geralmente consiste no uso de antiandrogênios e estrogênios e, em homens trans, testosterona. O uso a longo prazo de hormônio de afirmação de gênero ainda é pouco conhecido e, além disso, o procedimento de redesignação sexual é capaz de remover células com potencial risco cancerígeno e, assim, eliminar o risco de surgimento da doença. Por exemplo, uma mulher trans que passou pela orquiectomia bilateral, não apresenta risco de desenvolver câncer de testículo, assim como um homem trans que passou pela mastectomia e histerectomia possui consideravelmente menos chance de desenvolver a neoplasia mamária e nenhuma de desenvolver câncer de colo de útero e ovários¹⁴.

Ademais, segundo um estudo feito em 2019 por pesquisadores americanos¹⁵, é incentivado o acompanhamento médico associado a investigação médica de história familiar de câncer de mama nos pacientes interessados a iniciar terapia de reposição hormonal, entretanto, quanto mais precoce a idade no início do tratamento hormonal, maior poderá ser a incidência de tumores hormonais na população transgênero.

3.5 Diagnóstico Definitivo de Neoplasia de Mama Maligna

Para que seja possível encontrar o diagnóstico definitivo de neoplasia de mama maligna é necessário que seja realizada um exame físico através da conscientização da saúde das mamas, além da sua palpação bimanual e linfonodos regionais e exames de imagem, como mamografia, ultrassonografia e ressonância magnética, sendo isso definido como estadiamento clínico. Posteriormente a isso, deve-se realizar o estadiamento patológico que aponta o laudo anatomopatológico e imuno-histoquímico e é estabelecido após tratamento cirúrgico que determina a extensão da doença com maior precisão. O estadiamento patológico pode ou não coincidir com o estadiamento clínico e não se aplica a todos os tumores¹⁶.

Na presença de achados duvidosos ou suspeitos ou lesões pré-cancerosas na palpação, é realizada a mamografia diagnóstica, ultrassonografia mamária usando transdutores de alta frequência, métodos intervencionais, como biópsia com agulha grossa e biópsia assistida a vácuo, imagem por ressonância magnética (MRI) com contraste e galactografia¹⁵.

Desse modo, é utilizado, também, o exame de mamotomia, um sistema de biópsia de mama guiada por imagem, geralmente guiada por ultrassom e assistida a vácuo (US-VABB), tem sido amplamente utilizado no diagnóstico precoce de doenças mamárias e na excisão completa de lesões benignas¹⁷. É possível realizar, ainda, uma detecção mais precoce de tumores malignos através do exame de tomossíntese, que fornece informação quase tridimensional obtida a partir do conjunto de dados mamográficos digitais reconstruídos que permitem um processamento de imagem mais eficiente do que a imagem com mamografia digital de campo total bidimensional sozinha¹⁸.

Há a possibilidade de realização da técnica citológica de Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) em massa palpável mamária, direcionado a investigação de massas. A técnica consiste na retirada de pequena porção de tecido por aspiração através de uma agulha fina e posterior coloração e análise microscópica. Biópsias por punção aspirativa de agulha fina são procedimentos cirúrgicos seguros, muitas vezes, evitando biópsias cirúrgicas maiores (excepcionais ou abertas)¹⁹.

De acordo com o INCA¹⁶, ao estadiar uma neoplasia busca-se avaliar seu grau de disseminação, analisando não somente a taxa de crescimento e a extensão da

doença, mas também o tipo de tumor e sua relação com o organismo do paciente. A classificação das neoplasias malignas em diferentes grupos obedece a algumas variáveis: localização, tamanho ou volume do tumor, invasão direta e linfática, metástases a distância, diagnóstico histopatológico, produção de substâncias, manifestações sistêmicas além de duração dos sinais e sintomas. Ao detectar algum nódulo maligno, há a necessidade de se classificar os casos de câncer em estádios, após a realização da biópsia do material, os quais se baseiam na verificação onde a taxa de sobrevivência se modifica dependendo do sítio acometido. Sendo assim, são diferentes quando a doença está restrita ao órgão de origem ou quando se estende a outros órgãos.

Assim, é evidente a importância de se estadiar uma neoplasia mamária, uma vez que, dessa forma, é possível avaliar o grau de disseminação da doença. Para a realização do estadiamento é essencial a mamografia e a biópsia da peça suspeita e, a partir disso, é possível estimar a taxa de sobrevivência desse paciente.

Relacionado ao estadiamento, para melhor caracterizar o nódulo mamário, é necessário obter imagens adicionais com outras incidências mamográficas ou magnificação, para melhor caracterizar o nódulo quanto à forma, borda, densidade e tamanho, ou seja, estabelecer qual a classificação no BI-RADS (**Quadro 1**) de acordo com a diretriz BI-RADS™ do *American College of Radiology*. Essa classificação apresenta uma boa predição de benignidade ou malignidade e é um guia para a conduta a ser tomada: punção, acompanhamento ou enucleação do nódulo²⁰.

Quadro 1: Mamografia: Classificação BI-RADS.

BIRADS	Interpretação	Conduta Médica
0	Resultado Inconclusivo	Outros exames têm que ser feitos (mamografia de compreensão, ultrassom ou ressonância de mama)
1	Nenhuma Alteração nas mamas foi encontrada	Seguir rastreamento com mamografia normalmente
2	Alteração de característica radiológica benigna foi encontrado	Seguir rastreamento com mamografia normalmente
3	Alteração provavelmente benigna	Seguir rastreamento com mamografia normalmente ou repetir exame com 6 meses

4A, 4B e 4C	Suspeita de malignidade. Risco baixo (4A), moderado (4B) e alto (4C) de câncer	Realizar biópsia da mama
5	Maior suspeita de malignidade	Realizar biópsia da mama
6	Resultado comum em exames realizados durante o tratamento de um câncer de mama já diagnosticado	Planejamento da cirurgia

FONTE: Adaptado de Hospital Israelita Albert Einstein, 2022.

Assim, por ser um método que consiste em um procedimento ambulatorial simples e de baixo custo, vem sendo utilizado rotineiramente junto com a mamografia e o exame físico com o método auxiliar no diagnóstico de tumores de mama.

O sistema de estadiamento mais utilizado é o preconizado pela União Internacional para o Controle do Câncer (UICC), denominado Sistema TNM de Classificação dos Tumores Malignos. Esse sistema baseia-se na extensão anatômica da doença, levando em conta as características do tumor primário, assim como o tamanho do tumor (T), as características dos linfonodos das cadeias de drenagem linfática do órgão em que o tumor se localiza (N) e a presença ou ausência de metástases a distância (M). Esses parâmetros recebem graduações, geralmente, de T0 a T4 (para tamanho do tumor primário), de N0 a N3 (paralinfonodos) e de M0 a M1 (parametástases), respectivamente. Além das graduações numéricas, as categorias T e N podem ser subclassificadas em graduações alfabéticas (a, b, c). Tanto as graduações numéricas como as alfabéticas expressam o nível de evolução do tumor e dos linfonodos comprometidos. O símbolo "X" é utilizado quando uma categoria não pode ser devidamente avaliada. Quando as categorias T, N e M são agrupadas em combinações pré-estabelecidas, ficam distribuídas em estádios que, geralmente, variam de I a IV¹⁶.

Estes estádios podem ser subclassificados em A e B, para expressar o nível de evolução da doença, como indicado na **Quadro 2**.

Quadro 2: Classificação clínica do câncer de mama pelo sistema TNM.

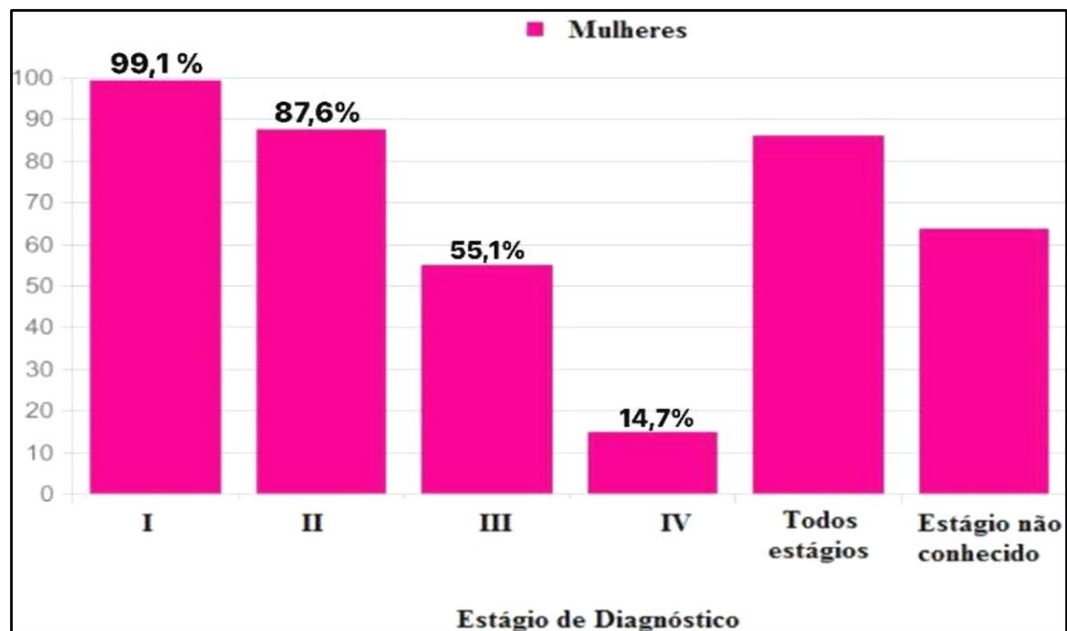
Classificação Clínica do Câncer de mama pelo sistema TNM	
T – Tumor	
TX	O tumor primário não deve ser avaliado.
T0	Sem evidências de tumor primário.
Tis	Carcinoma in situ: carcinoma intraductal ou carcinoma lobular in situ ou doença de Paget.
T1	Tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão.
T1a	Tumor com 0,5 cm ou menos em sua maior dimensão.
T1b	Tumor com mais de 0,5 cm e até 1cm em sua maior dimensão.
T1c	Tumor com mais de 1cm e até 2cm em sua maior dimensão.
T2	Tumor com mais de 2 cm e até 5 cm em sua maior dimensão.
T3	Tumor com mais de 5 cm em sua maior dimensão.
T4	Tumor de qualquer tamanho, com extensão direta à parede torácica ou à pele.
T4a	Extensão para parede torácica.
T4b	edema (incluindo peau d'orange) ou ulceração da pele da mama ou nódulos cutâneos satélites, confinados à mesma mama.
T4c	T4a e T4b associados.
T4d	Carcinoma inflamatório.
N – Linfonodais Regionais	
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados (por ex. foram removidos previamente).
N0	Ausência de metástases nos linfonodos regionais.
N1	Metástase em linfonodo(s) auxiliar(es) homolateral (is) móvel (is).
N2	Metástase nos linfonodos axilares homolaterais fixos uns aos outros ou a outras estruturas.
N3	Metástase nos linfonodos da cadeia mamária interna homolateral.
M – Metástases a distância	
MX	A presença de metástases a distância não pode ser avaliada.
M0	Ausência de metástases a distância.
M1	Metástases a distância (incluindo as metástases nos linfonodos supraclaviculares).

FONTE: Adaptado de Revista UNIFOR-MG, 2017

De acordo com o *Cancer Research UK*²¹, os estudos demonstram que a taxa relativa de sobrevivência de mulheres com câncer mamário em estádios clínicos I e

II, e que são diagnosticadas em estágios iniciais, são de 99,1% e 87,6%, respectivamente, enquanto os estágios III e IV, diagnósticos tardios, apresentam uma taxa de sobrevivência de 55,1% e 14,7%, respectivamente. Conforme evidenciado no **Figura 2**, relacionado a taxa de sobrevida relacionada ao estadiamento do câncer de mama.

Figura 2: Taxa de sobrevida relacionada ao estágio de diagnóstico no ano de 2019.



Fonte: INCA, 2019.

O estadiamento serve para indicar, portanto, as taxas de sobrevida dos pacientes com neoplasia, as quais são importantes indicadores de avaliação da qualidade de programa de controle e tratamento do câncer. Além disso, altas taxas de sobrevida estão associadas a alto índice de desenvolvimento humano, o que pode ajudar os formuladores de políticas de saúde a prever melhor os resultados dos pacientes.

3.6 Aconselhamento Genético

No processo de diagnóstico de neoplasia maligna, passamos pelo estadiamento clínico, patológico e prognóstico. No estadiamento patológico faz-se a pesquisa das

características moleculares da peça retirada para biópsia, determinado pela microscopia e considera somente o componente invasivo¹⁶.

A identificação dos genes envolvidos no câncer proporciona uma melhor compreensão acerca da doença, além de contribuir para novas formas de diagnosticá-lo precocemente, facilitando, assim, o tratamento. A imuno-histoquímica está relacionada ao tratamento sistêmico, uma vez que há a oportunidade de aplicação de terapia alvo através da medicina de precisão.

Inúmeros genes conferem uma predisposição aumentada para o câncer de mama, mas apenas dois deles são candidatos para o teste genético clínico: *BRCA1* e *BRCA2*. São genes supressores de tumor e são utilizados no rastreamento clínico devido a seu impacto na prática clínica focada na prevenção, detecção precoce, tratamento personalizado e diagnóstico de mulheres com câncer de mama. A análise de famílias com vários casos de câncer de mama e ovário levou à identificação de genes de alto risco que incluem: *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53* e *PTEN*, em que os genes *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* e *TP53* são os principais genes supressores tumorais associados ao câncer de mama e de ovário hereditário²².

Inclusivamente, os atributos do antecedente familiar indicam uma predisposição hereditária ao câncer de mama que englobam as decorrentes circunstâncias: familiares acometidos em três gerações contínuas; dois ou mais parentes de primeiro grau observados com a doença no ciclo. Além disso, a ginecomastia, edema do tecido mamário masculino proveniente a um desequilíbrio hormonal, é um fator de risco para o câncer de mama masculino, onde as deformações no gene *BRCA 1* são correlatadas em alguns diagnósticos, porém existe uma maior conexão com as mutações no gene *BRCA 2* e o surgimento desse tipo de câncer¹³.

As ações e serviços voltados à detecção precoce e ao tratamento oportuno do câncer de mama estão inclusos em todos os níveis de atenção à saúde no SUS. No entanto, a organização da rede de atenção ao câncer de mama ainda é um desafio, mostrando-se fragmentada e não garantindo a integralidade do cuidado¹⁰.

Dessa forma, é necessário que o médico esteja bem-informado e atualizado para que possa oferecer esse serviço às suas pacientes, uma vez que são de âmbito do SUS. Apesar de todo o benefício, esses testes dependem de tecnologias cada vez

mais sofisticadas e formação de uma equipe extremamente qualificada. Por isso, é indispensável a detecção de indivíduos não portadoras de modificações genéticas, através da clínica, para que possa ser evitado despesas com tratamentos desnecessários.

3.7 Biomarcadores de Tumor: *BRCA1* e *BRCA2*

Os genes de supressores de tumor autossômicos dominantes, *BRCA1* e *BRCA2*, têm um papel importante na prevenção do câncer, pois eles codificam as proteínas que inibem o crescimento do tumor através de mecanismos diferentes. Estão relacionados aos aspectos do metabolismo celular, como reparo de danos ao DNA, regulação da expressão gênica e controle do ciclo celular. As proteínas codificadas por estes genes têm como objetivo a proteção do genoma celular. O *BRCA1* apresenta como sua principal função a reparação do DNA na recombinação dos genes homólogos. O *BRCA2* tem como função, através da interação com a RAD 51, o reparo das quebras na dupla fita de DNA¹³.

Nesse contexto, a identificação do crescimento de células neoplásicas por meio de biomarcadores de tumor possui papel relevante no diagnóstico precoce do tumor de mama, favorecendo o tratamento e a sobrevivência do paciente.

O problema gerado que facilita a desregulação gênica aparece quando os dois genes supressores, *BRCA1* e *BRCA2*, perdem sua função, que pode ser por meio de mutação na linha germinativa (herdada), ou seguida por outro evento que silencie o gene (mutação somática). Por outro lado, nos casos esporádicos são necessárias duas mutações a nível somático (mutações adquiridas), no qual resulta na inativação gênica. A hipótese dessa mutação foi formulada inicialmente por *Nordlingem* em 1953, e reformulada em 1971 por *Knudson*¹³, que afirmam que quando estes genes falham em sua função eles não conseguem parar o ciclo celular e não estimulam o sistema de reparo, o que provoca o efeito carcinogênico.

Dentre todos os casos de câncer de mama, 10% são atribuídos a fatores hereditários causados por mutações germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, por isso um dos preditores mais utilizados, associados ao desenvolvimento de câncer de mama e ovário, são as variantes patogênicas encontradas nos genes *BRCA1* e *BRCA*

2. O gene *BRCA 1* quando se encontra alterado, aumenta o risco de ocorrência em se desenvolver o câncer de mama em 72% e o *BRCA 2* em 69%¹³.

Compreende-se, então, que o histórico familiar dessa patologia é uma condição de alto risco, no qual uma pequena porcentagem de todos os casos de câncer de mama está relacionada à herança genética, acometendo mulheres cada vez mais jovens. Assim, é relevante a pesquisa do contexto familiar com uma associação à existência de outros casos da doença com aptidões específicas.

3.8 Biomarcadores de Tumor: Triplo-negativo

Aproximadamente 10-20% dos cânceres de mama são TNBC, onde não apresentam receptor de estrogênio (RE), receptor de progesterona (RP) e receptor HER2 e constituem um subtipo histológico agressivo com probabilidade de recorrência alta e precoce. Em mulheres jovens com menos de 50 anos de idade é mais comum, onde o TNBC corresponde a 15% de todos os casos de câncer de mama no mundo. Entretanto, é mais frequente em pacientes que apresentam mutação no gene *BRCA1*, o qual compreende uma proporção significativa de cânceres hereditários, além da prevalência em pacientes afrodescendentes e hispânicas. Esse tipo de neoplasia apresenta uma alta taxa de mortalidade (30-40%) e isso é explicado pela ausência dos três biomarcadores nas células cancerígenas²³.

Assim, compreende-se que os carcinomas de mama triplo-negativos estão entre os subtipos mais agressivos e mortais de câncer de mama. São neoplasias malignas clinicamente heterogêneas que não apresentam receptores para estrógeno, progesterona e não produzem a proteína HER 2, que fazem com que as células cancerígenas cresçam e se multipliquem rapidamente, com maior chance de reaparecerem em outras partes do corpo, ocasionando a metástase.

Em pacientes com doença localmente recorrente inoperável ou metastática, as opções de tratamento são sistêmicas e têm sido principalmente através da quimioterapia baseada em abordagens terapêuticas recomendadas, como a quimioterapia neoadjuvante (NAC), que inclui uma combinação de taxanos (inibidores mitóticos) e antraciclinas (intercaladores de DNA), focando em diminuir o volume tumoral. Embora o NAC seja eficaz em alguns pacientes com TNBC, cerca de 50%

desenvolvem resistência, levando a uma sobrevida global pobre. No entanto, a base genômica e molecular da quimiorresistência em pacientes com TNBC permanece mal compreendida, em parte devido à falta de métodos que podem resolver a heterogeneidade intratumoral (ITH) e detectar informações genômicas em subpopulações raras²⁴.

Assim, TNBCs apresentam um curso clínico altamente agressivo, com altastaxas de proliferação e maior potencial metastático, além de apresentarem piores prognósticos e menor taxa de sobrevivência nos 5 primeiros anos após o diagnóstico do que os outros tipos de câncer de mama.

Outras características relevantes dos carcinomas de mama triplo-negativo estão relacionadas com baixo nível socioeconômico, alta paridade, primeiro parto com idade jovem, ausência de amamentação, uso de Anticoncepcionais Hormonais Orais (ACHO) antes dos 40 anos, peso corporal aumentado e síndrome metabólica. Em relação à sua etiopatogenia, pode-se observar que são tumores de alto grau, do tipo carcinoma ductal invasivo sem outra especificação (SOE) evoluindo rapidamente, possuem baixa associação entre o tamanho do tumor e o envolvimento de linfonodos axilares, alto risco de recorrência precoce (1 a 3 anos após o diagnóstico), metástases raramente precedidas de recorrência loco regional e maior prevalência de metástases viscerais (pulmão e cérebro) do que em ossos, e apresentam altas taxas de morte prematura (de 3 a 5 anos da doença) e progressão rápida do início das metástases para a morte ao diagnóstico, aquelas que não estão inseridas no *screening* preconizado apresentarão tumores palpáveis²⁵.

3.9 Biomarcadores de Tumor: Câncer Luminal

O câncer luminal representa mais de 70% dos tumores de mama. Embora o prognóstico deste tipo de CA seja bom, uma fração das pacientes com CA de mama luminal evoluem para doença avançada ou metastática²⁶. Para câncer de mama luminal existem dois fenótipos distintos, o subtipo luminal A e o subtipo B.

O CA de mama luminal subtipo A representa 54,2%, é caracterizado como um tumor de baixo índice proliferativo, indolor e com forte expressão positiva de receptor de estrogênio (ER+), de receptor de progesterona (PgR+) e receptor de fator de

crescimento epidérmico humano 2 negativo (HER2-). Em contrapartida, o CA de mama luminal subtipo B representa de 10 à 20% dos casos, sendo tipicamente mais agressivo, com alta taxa proliferativa, sendo capaz de expressar ER+, com uma menor expressão de ER/PgR, além de apresentar HER2-. Tal subtipo está relacionado com uma sobrevida reduzida²⁷.

Existem diferenças moleculares entre as células de CA luminal do subtipo A e subtipo B, sendo o aumento da expressão da proteína Tribbles Pseudoquinase 3 (TRIB3) presente no subtipo A, responsável por inibir a atividade do oncogene HER2, conferindo um melhor prognóstico e resposta terapêutica pacientes com este subtipo. De tal forma que a presença da proteína TRIB3 demonstra ser um potencial como biomarcador de bom prognóstico no câncer de mama luminal²⁶.

A estratificação molecular através da análise imuno-histoquímica dos receptores de estrogênio (ER), receptores de progesterona (PR) e o receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) é definido como procedimento padrão para estratificar pacientes com câncer de mama, tal advento possibilitou que pacientes com CA de mama recebam terapia direcionada e específica para cada subtipo de câncer. Vale ressaltar entretanto que cerca de 20-30% das pacientes tratadas com terapia endócrina e 70% das pacientes tratadas com *Trastuzumabe*, podem desenvolver resistência e evoluir para uma doença mais avançada²⁸.

É importante destacar que, embora o diagnóstico precoce seja essencial para a cura de CA de mama, principalmente de tumores luminais, existe a possibilidade de recorrência do câncer. É essencial o aporte de quimioterapia, terapia hormonal, imunoterapia e radiação, como terapia neoadjuvante ou adjuvante, evitando a disseminação microscópica da doença e diminuindo o índice de reincidência nos 5 anos seguintes ao tratamento.

3.10 Prevenção

Entender os fatores de risco associados ao desenvolvimento do câncer de mama é essencial para atuar de forma preventiva e diminuir a possibilidade do desenvolvimento da doença.

Com isso, cabe ressaltar que o hábito do aleitamento materno pode ser um fator de proteção contra o câncer de mama. Durante a amamentação, os hormônios prolactina e ocitocina, responsáveis pela produção e ejeção do leite respectivamente, são sintetizados de forma regular e contínua, impossibilitando o aumento e a exposição da mulher ao hormônio ovariano estrogênio. Estima-se que a cada 12 meses em que o corpo da mulher é submetido ao processo de lactação, ocorra a redução de 7% do risco de desenvolvimento de cancer de mama, logo, quanto maior o período de amamentação, maior proteção é conferida²⁹.

O uso de contraceptivos a base de progestagênio, medroxiprogesterona, noretisterona e levonorgestrel, bem como o uso de terapia de reposição hormonal a base de estrogênio-progestagênio ou com estrogênio isolado, estão associados a um risco 1,5 vezes maior de desenvolver câncer de mama feminino. É importante descontinuar o uso de contraceptivos hormonais a base de progestagênios medroxiprogesterona, noretisterona e levonorgestrel após de 5 anos de uso contínuo para que desta forma, diminua o risco de desenvolvimento de neoplasia mamária³⁰.

Em relação aos hábitos de vida, o mau hábito alimentar, o IMC elevado e o sedentarismo estão associados ao aumento no risco de desenvolvimento de câncer de mama. Sobretudo quando há maior adiposidade corporal, a maior deposição de gordura nas mamas e cavidade abdominal, o aumento de peso após vida adulta, estando esses mais associados ao risco de câncer de mama na pós-menopausa³¹.

Isso se dá pelo fato de que, nas mulheres obesas, a produção de androstenediona e sua conversão em estrona aumentam, tendo como consequencia a elevação na concentração plasmática de estrogênio. No tecido adiposo mamário são encontradas adipocitocinas, que interagem com estrogênio, hormônios e fatores de crescimento, tal interação promove a criação de um microambiente favorável para o surgimento de neoplasias mamárias. Vale ressaltar que o RE positivo está relacionada a um bom prognóstico para câncer de mama , entretanto a obesidade é capaz de influenciar e anular essa vantagem biológica³².

Como forma de reduzir o IMC e melhorar a homeostasia do corpo, principalmente no que diz respeito aos sistemas endócrino e imunológico, a prática de atividade física regular possibilita manutenção do IMC ideal, atuando como forma de controle ou profilaxia contra o câncer de mama³¹.

Embora existam fatores de risco associados ao desenvolvimento de cancer de mama que não podem ser alterados como o componente genético e o envelhecimento, existem fatores que podem ser mudados. É essencial que pacientes adotem estratégias comportamentais que reduzam o risco de câncer de mama. Além das estratégias anteriormente mencionadas, é recomendável que se evite o consumo de álcool, diminua o tabagismo ou a exposição à fumaça do tabaco, e evite a exposição excessiva à radiação.

Dentre as estratégias voltadas à promoção de saúde coletiva, foi aplicada a campanha mundialmente conhecida como “Outubro Rosa”. O objetivo principal é orientar, conscientizar e estimular a realização de exames preventivos contra o câncer de mama, tendo como alvo prioritário as mulheres. Durante o Outubro Rosa, há um esforço das equipes de saúde, tanto do SUS quanto de instituições privadas, em promover a divulgação de informações de saúde sobre o câncer de mama. Mediante aos bons resultados alcançados com a campanha, é possível notar que a comunicação em saúde, voltada à grandes massas populacionais, ajuda no rastreamento mamográfico e é importante na detecção precoce do câncer de mama, o que possibilita um bom prognóstico da paciente³³.

Vale ressaltar que, embora a campanha seja realizada no mês de outubro, a vigilância para o rastreamento e detecção precoce do câncer de mama deve ser um esforço contínuo das equipes de saúde e população como um todo.

3.11 Ética Médica e Humanização

O processo de comunicação é crucial no tratamento do câncer, embora na prática se observe que nem sempre os profissionais estão atentos aos aspectos que interferem negativamente neste processo.

De acordo com o Código de Ética Médica (Conselho Federal de Medicina[CFM]) é dever do médico a realização da tarefa de comunicar más notícias.

Pesquisas que abordam o que é considerado importante para o paciente em uma comunicação diagnóstica deve mostrar, em geral, receptividade, clareza, empatia, atenção e contato visual. Além de ser discutido o prognóstico, a sobrevivência e o estágio do câncer, bem como implicações do diagnóstico e tratamentos indicados.

Portanto, são os diferenciais na comunicação e na fortificação da relação médico-paciente³⁴.

Dessa forma, percebe-se que não basta que os profissionais da saúde forneçam apenas informações sobre diagnóstico e tratamento. É preciso que seja praticado a escuta ativa para oferecer conforto aos medos e nas dúvidas dos pacientes e esclarecer e orientar a família na compreensão da doença.

A humanização na saúde pode ser entendida como modo de prestar assistência. Uma vez que, a humanização se traduz em uma forma de cuidar, compreender, abordar, perceber e respeitar o doente em momentos de vulnerabilidade. Nesse sentido, a humanização pode ser vista como um instrumento para a mudança nos modelos de atenção e gestão em saúde, tendo como foco as necessidades dos pacientes, a produção de saúde e o próprio processo de trabalho em saúde, valorizando os trabalhadores e as relações sociais no trabalho³⁴.

Por isso, não há humanização sem comunicação. A humanização depende da capacidade de escutar atentamente e falar, pois as coisas mundanas só se tornam humanas quando passam pelo diálogo com os semelhantes. Dessa forma, o objetivo é viabilizar a comunicação por meio do diálogo nas relações e interações humanas, não apenas como uma técnica de comunicação verbal com uma finalidade pré-determinada, mas sim como forma de conhecer o outro, compreendê-lo e atingir o estabelecimento de metas conjuntas que possam propiciar o bem-estar recíproco.

4 DISCUSSÃO

Tendo em mente os fatos previamente apresentados, percebeu-se que o rastreamento do câncer de mama é composto por variáveis de igual relevância. Biomarcadores de tumor são componentes proteicos, enzimáticos ou hormonais que estão relacionados com o crescimento de células tumorais. Eles são utilizados para diagnóstico diferencial, estadiamento prognóstico, estabelecimento do diagnóstico, monitoramento da eficiência terapêutica, localização de metástases, tratamento por imuno-radioterapia e detecção precoce da recorrência.

O rastreio da mutação dos genes *BRCA 1* e *BRCA2*, assim como diferentes marcadores tumorais, é capaz de garantir o diagnóstico precoce, assegurando um tratamento específico para cada caso, com maiores chances de eficácia e menores chances de recidiva.

Ademais, é essencial o rastreamento clínico por mamografia e o autoexame, com uma conscientização do paciente sobre o conhecimento do próprio corpo, principalmente, para que mudanças não sejam negligenciadas, tanto em mulheres quanto em homens, garantindo que o tumor seja identificado antes de um maior desenvolvimento.

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

O recente progresso do rastreio genético do câncer de mama e relatos amplamente divulgados por celebridades submetidas a mastectomia redutora de risco, como Angelina Jolie, aumentou o interesse por cirurgias de prevenção do câncer de mama. Em mulheres portadoras dos genes *BRCA 1* e *BRCA 2*, foram relatadas reduções na incidência de câncer de mama quando submetidas a mastectomia bilateral com redução de risco. Já em mulheres submetidas a mastectomia contralateral de redução de risco, também foi possível relatar redução na incidência de câncer da mama contralateral, porém, os resultados mostraram-se inconsistentes quanto a melhorias na sobrevida da doença devido ao risco contínuo de recorrência ou metástases do câncer original³⁵. Portanto, a mastectomia bilateral de redução de

risco deve ser considerada somente entre as pacientes com alto risco de doença, por exemplo, portadoras de *BRCA 1* e *BRCA 2*.

Adicionalmente, é importante a disseminação do conhecimento, pelos meios de comunicação, em relação aos fatores de risco e os fatores de prevenção dos tumores mamários, por meio de campanhas. É papel do profissional médico alertar as mulheres sobre seus atos alimentares e de atividade física, além dos riscos do uso prolongado dos anticoncepcionais hormonais. Também é de grande importância ensinar sobre os métodos de rastreio, alertando sobre a necessidade da realização periódica da mamografia.

No mais, a conduta médica é de extrema valia. Pacientes com diagnósticos de câncer precisam de um atendimento humanizado, com acolhimento satisfatório, para que assim consigam demonstrar maior força durante o tratamento, sabendo que estão sendo apoiados por um profissional capacitado e disposto a ajudar no que for necessário.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dessa forma, conclui-se que para aumentar os índices de diagnóstico precoce do câncer de mama, é válido um esforço multidisciplinar entre os profissionais da saúde, meios de comunicação e do próprio paciente, através da orientação fornecida pela equipe responsável por meio de campanhas e oficinas de saúde da mulher a fim de incentivar a atenção para saúde e aspecto de suas mamas. Com isso, é possível aumentar a chance de diagnósticos precoces juntamente com o auxílio do aconselhamento genético, aumentando as possibilidades de cura.

REFERÊNCIAS

1. Bray F, Laversanne M. A importância cada vez maior do câncer como uma das principais causas de morte prematura em todo o mundo. 2021. [Acesso em 22 fev 2022]. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.33587>
2. OPAS, Brasil. Folha informativa –Câncer. 2020 [Acesso 16 out 2020]. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=1094
3. Sung H, Ferlay J. Estatísticas globais de câncer 2020: estimativas GLOBOCAN de incidência e mortalidade em todo o mundo para 36 cânceres em 185 países. **Cancer J Clin.** 2021. [Acesso 22 fev 2022]. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660>
4. Armstrong N, Ryder S, Forbes C, Ross J, Quek R. Uma revisão sistemática da prevalência internacional da mutação *BRCA* no câncer de mama. **Dove Med Pres Epid.** 2019. [Acesso 18 set 2020]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6628947/>
5. Kopp W. Como a dieta e o estilo de vida ocidentais impulsionam a pandemia de obesidade e doenças da civilização. **Dove Med Press.** 2019. [Acesso 22 fev 2022]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6817492/>
6. Saldanha R, Xavier D, Carnavalli K, Lerner K, Barcellos C. Estudo de análise de rede do fluxo de pacientes de câncer de mama no Brasil entre 2014 e 2016. **Cad Saude Pub.** 2019 [Acesso em 20 out 2020]. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/csp/2019.v35n7/e00090918/>
7. Santana DP. O que é câncer. 2016 [Acesso em 20 out 2020]. Disponível em: <https://www.drdanielpsantana.com.br/o-que-e-o-cancer>
8. Pramono, LA. Um apelo à atenção da medicina preventiva para os médicos indonésios. **Indones Jour Intern Med.** 2020 [Acesso 17 abr 2022]. Disponível em: <http://www.actamedindones.org/index.php/ijim/article/view/1538/430>
9. Thornton H, Pillarisetti RR. 'Breast awareness' and 'breast self-examination' are not the same. What do these terms mean? Why are they confused? What can we do? **Eur J Cancer.** Oxford, v. 44, n. 15, p. 2118-2121, 2008. [Acesso em 14 mai 2021]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18805689/>
10. Ministério da Saúde, INCA. Detecção Precoce. 2021. [Acesso em 7 out 2021]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/controlado-cancer-de-mama/acoes-de-controlado/deteccao-precoce>
11. Ministério da Saúde, INCA. A situação do câncer de mama no Brasil : Síntese de dados dos sistemas. 2019. 1–89p. [Acesso 20 out 2020]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//a_situacao_ca_mama_brasil_2019.pdf
12. Federação Brasileira de Instituições Filantrópicas (FEMAMA). O câncer de mama em números. 2019. [Acesso 20 out 2020]. Disponível em: <https://www.femama.org.br/site/br/noticia/o-cancer-de-mama-em-numeros>
13. Coelho A, Setal. Predisposição hereditária ao câncer de mama e sua relação com os genes *BRCA1* e *BRCA2*: revisão da literatura. **Rev Bras Anal Clin.** 2018. [Acesso 18 out 2021]. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/artigos/predisposicao-hereditaria-ao-cancer-de-mama-e-sua-relacao-com-os-genes-brca1-e-brca2-revisao-da-literatura/>

14. Vera C, Arias E. Câncer de mama em varón. **Del Nacional**. 2019. [Acesso 20 out 2020]. Disponível em: <http://scielo.iics.una.py/pdf/hn/v11n2/2072-8174-hn-11-02-109.pdf>
15. Paiva A, Barbosa C, Oliveria R, Júnior W. Câncer de mama em pessoas transgênero. **e-Scientia**, 2019 [Acesso 7 out 2021]. Disponível em: <https://revistas.unibh.br/dcbas/article/download/2972/pdf>
16. Ministério da Saúde, INCA. Estadiamento. 2021. [Acesso em 20 out 2021]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estadiamento>
17. Kong Y, Lyu N. A biópsia mamotômica afeta a opção de cirurgia e o status da margem da cirurgia conservadora da mama no câncer de mama? **Gland Surg**. 2021 [Acesso 22 fev 2022]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8411089/>
18. Chong A. Tomossíntese Digital da Mama: Conceitos e Prática Clínica. **RSNA**. 2019. [Acesso 22 fev 2022]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6604796/>
19. Ministério da Saúde, UFSC. Citopatológico: Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF). Santa Catarina: UFSC. 2020 [Acesso 18 out 20].
20. Calvoso B et al. Diagnóstico e conduta acerca de nódulos benignos de mama: Uma revisão sistemática. **Rev Uni Aten**. 2019; 7(2): 3. [Acesso 20 out 20].
21. Lucas M, Cancer Research UK. Breast cancer statistic. 2017 [Acesso 22 out 2021]. Disponível em: <https://profissaobiotec.com.br/outubro-rosa-importancia-do-diagnostico-precoce-do-cancer-de-mama/>
22. Litton J, Burstein H. Teste molecular em câncer de mama. **ASCO Educ Book**. 2019 [Acesso 31 out 2021]. Disponível em: https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/EDBK_237715
23. Campelo M, Santos L, Campelo C. Diagnóstico de câncer de mama por exames genéticos: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health**. Curitiba, 2020. [Acesso 22 out 2021] Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/7637/6630>
24. Kim C, Gao R, Sei E, Brandt R. Evolução de quimiorresistência em câncer de mama triplo-negativo delineado por sequenciamento de células únicas. Elsevier Science. 2018. [Acesso 31 out 2021]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6132060/>
25. Martins L et al. Padrão de metástase no câncer de mama triplo negativo. **Rev Bras Mast**. 2017;27(1):8-14. [Acesso 19 out 21]. Disponível em: https://www.mastology.org/wp-content/uploads/2017/01/MAS-v27n1_8-14.pdf
26. Orea-Soufi A, Castillo-Lluva S. A Pseudoquinase TRIB3 Regula negativamente a Via do Receptor HER2 e é um Biomarcador de Bom Prognóstico no Câncer de Mama Luminal. Câncer (Basileia). [Acesso 22 mar 2022]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8582533/>
27. De Santo I. The Emerging Role of *ESR1* Mutations in Luminal Breast Cancer as a Prognostic and Predictive Biomarker of Response to Endocrine Therapy. **Cancers** (Basel). [Acesso 28 abr 2022]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6966519/>
28. Yao J, Deng K. Progress in the Understanding of the Mechanism of Tamoxifen Resistance in Breast Cancer. **Front Pharmacol**. 2020. [Acesso 24 mar 2022]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7758911/>
29. Haas, P. NEOPLASIA DA MAMA E O ALEITAMENTO MATERNO: REVISÃO SISTEMÁTICA. **Saúde** (Santa Maria), 2021. [Acesso 20 mar 22]. Disponível em: <https://periodicos.ufsm.br/revistasaude/article/view/42069>

30. Dias R, Busarello C. Terapia hormonal no climatério como fator de risco para o desenvolvimento de câncer de mama e seus impactos na qualidade de vida. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2021. [Acesso 20 mar 22]. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/7015>
31. Ministério da Saúde, INCA. ABC do Câncer. 2020 [Acesso 24 abr 2022]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/livro-abc-6-edicao-2020.pdf>
32. MUNIZ, Sebastião Borges. A INTERFERENCIA DA OBESIDADE DO CÂNCER DE MAMA. Repositório de Trabalhos de Conclusão de Curso. 2021. [Acesso 22 abr 22]. Disponível em: <https://pensaracademico.facig.edu.br/index.php/repositorioctcc/article/view/3209/2264>
33. Assis M. Detecção precoce do câncer de mama na mídia brasileira no Outubro Rosa. *Physis: Rev de Saúde Coletivo*. 2020. [Acesso 23 mar 2022]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/physis/a/yv3nLJmpv55Jtk8nshYXHBM/?lang=pt>
34. Lino CA, Augusto KL, Oliveira RAS de, Feitosa LB, Caprara A. Uso do protocolo Spikes no ensino de habilidades em transmissão de más notícias. *Rev Bras Educ Med*. 2011. [Acesso 20 out 21]. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-550220110001000
35. Carbine N. Mastectomia Redutora de Risco para a Prevenção do Câncer de Mama Primário. *Rev Cochr Breast Canc*. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6494635/>