

CÂNCER DE MAMA: AVANÇOS NO DIAGNÓSTICO PRECOCE E O PAPEL DAS POLÍTICAS PÚBLICAS NA PREVENÇÃO E CONTROLE DA DOENÇA

Nicole Anita Brito Madurro¹;

Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG.

<http://lattes.cnpq.br/3958847254720891>

Marlone Love Tchouptang Njiyip²;

Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG.

<https://lattes.cnpq.br/7938631929493487>

Yara Cristina de Paiva Maia³.

Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG.

<http://lattes.cnpq.br/2102993403919035>

RESUMO: O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais prevalente no mundo e a principal causa de morte entre as mulheres. Este capítulo aborda a importância de políticas públicas que facilitem o acesso à prevenção e difusão do conhecimento, elementos fundamentais para reduzir a incidência da doença. Além disso, discute-se a necessidade de maior atuação dos órgãos governamentais no fomento de pesquisas voltadas à saúde da mulher. Serão abordadas a prevalência do câncer de mama no Brasil e no mundo, seus principais subtipos, os métodos de diagnóstico considerados padrão-ouro para o rastreamento e detecção precoce, assim como o uso de biomarcadores específicos na avaliação do estadiamento da doença, sua progressão, remissão e possíveis recidivas da doença. Diante desses avanços no diagnóstico e da relevância das políticas públicas na prevenção, torna-se imprescindível intensificar os esforços para garantir que essas estratégias sejam acessíveis e eficazes em escala global, proporcionando melhores desfechos para a saúde das mulheres.

PALAVRAS-CHAVE: Neoplasias mamárias. Marcadores bioquímicos. Prognóstico.

BREAST CANCER: ADVANCES IN EARLY DIAGNOSIS AND THE ROLE OF PUBLIC POLICIES IN PREVENTION AND CONTROL OF THE DISEASE

ABSTRACT: Breast cancer is the second most prevalent type of cancer worldwide and the leading cause of death among women. This chapter discusses the importance of public policies that facilitate access to prevention and the dissemination of knowledge, which are fundamental elements in reducing the incidence of the disease. Additionally, it highlights the need for greater governmental action in promoting research focused on women's health. The chapter will cover the prevalence of breast cancer in Brazil and worldwide, its main subtypes, the gold-standard diagnostic methods for screening and early detection, as well as the use of specific biomarkers to assess the staging of the disease, its progression, remission, and possible recurrences. Considering these advances in diagnosis and the relevance of public policies in prevention, it is important to intensify efforts to ensure that these strategies are accessible and effective on a global scale, leading to better outcomes for women's health.

KEYWORDS: Breast neoplasms. Biochemical markers. Prognosis.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O presente capítulo apresenta uma abordagem que contribui para o enfrentamento do câncer de mama (CM) no âmbito da Saúde Pública, visto que o câncer de mama pode atingir estádios avançados quando a população é privada de acesso aos serviços essenciais para o diagnóstico precoce. Neste capítulo, também será abordado que as longas filas de espera por exames e tratamentos têm um impacto direto na qualidade de vida da população podendo acarretar morte precoce ou agravamento dos sinais e sintomas, o que constitui um problema de Saúde Pública. A necessidade de buscar biomarcadores para o câncer de mama, bem como o conhecimento e a orientação para a população das abordagens utilizadas para uma detecção precoce, são essenciais para redução da doença, que é considerada a segunda causa de morte no mundo. O câncer de mama é uma neoplasia originada no tecido mamário e é o tipo de câncer mais comum entre as mulheres em todo o mundo. Trata-se de uma doença heterogênea, composta por subtipos clínico-patológicos que apresentam diferentes comportamentos biológicos e fatores de risco clínico, exigindo abordagens diversificadas para o diagnóstico precoce e tratamento.

No Brasil, o câncer de mama é o tipo mais incidente entre as mulheres em todas as regiões, com as maiores taxas de incidência registradas nas regiões Sul e Sudeste. Para cada ano do triênio 2023-2025 são estimados 73.610 casos novos, correspondendo a uma taxa ajustada de incidência de 41,89 casos por 100.000 mulheres (INCA, 2022). Globalmente, em 2022, mais de 2,3 milhões de mulheres foram diagnosticadas com câncer de mama, consolidando-o como o câncer mais prevalente entre mulheres no mundo todo.

Conforme descrito por Barzaman *et al.* (2020), os subtipos de câncer de mama são classificados de acordo com os seus receptores hormonais e a prevalência de cada categoria. Os principais subtipos conhecidos incluem: hormônio positivo (ER+ ou PR+), que representa cerca de 60% dos casos; HER2 positivo (HER2+), com aproximadamente 20% de prevalência; e o câncer de mama triplo negativo (ER-, PR- e HER2-), que corresponde a 10–20% dos casos.

HER2 é uma proteína que contribui para o crescimento acelerado das células no câncer de mama. Quando os níveis de HER2 estão acima do valor de referência, as células cancerígenas são classificadas como HER2-positivas. Esses tipos de câncer tendem a crescer e se disseminar mais rapidamente do que os cânceres de mama que são HER2-negativos, mas respondem melhor ao tratamento com medicamentos têm como alvo a proteína HER2. Para cânceres de mama invasivos, recomenda-se a testagem para HER2 na amostra de biópsia (ACS, 2024).

A elevada expressão de HER2 ocorre por meio da ativação de vias de sinalização, como PI3K/AKT e MAPK, além de causar alterações na membrana celular, o que pode levar à proliferação, invasão e metástase das células cancerígenas (CHUNG *et al.*, 2016; RIMAWI *et al.*, 2015)

O carcinoma do subtipo triplo-negativo (TNBC), por sua vez, é uma forma invasiva do câncer que não expressa receptores hormonais (ER, PR, HER2) na superfície celular. Embora seja um tumor mais agressivo, com maior risco de recidiva nos primeiros cinco anos após o diagnóstico, o TNBC também tem um comportamento peculiar: quando detectado em estágios iniciais, responde bem à quimioterapia neoadjuvante, aumentando as chances de cura. No entanto, pacientes com doença metastática apresentam um prognóstico pior, com menos opções de tratamento eficazes.

O receptor de progesterona (PR) é um biomarcador prognóstico de sobrevida livre de doença no câncer de mama. A progesterona, um hormônio esteroide, desempenha um papel fundamental no ciclo menstrual, gestação e embriogênese, ao se ligar aos receptores de progesterona presentes nas células-alvo (Li *et al.*, 2022; Taraborrelli, 2015).

O receptor de estrogênio (ER) também exerce um papel importante no desenvolvimento e progressão do câncer de mama. Estudos de Clarke *et al.* (1997) demonstraram que os receptores de estrogênio (ER) e progesterona (PR) são expressos em aproximadamente 15-30% das células epiteliais luminiais da mama, mas não em outras regiões do tecido mamário.

O histórico familiar de câncer de mama, mutações genéticas, especialmente nos genes BRCA1 e BRCA2, e o excesso de peso corporal, entre outros fatores, resultam em um risco elevado para o desenvolvimento dessa doença. Fatores reprodutivos, como a exposição prolongada aos estrogênios endógenos, uso de hormônios exógenos, contraceptivos orais e terapia hormonal, também estão associados a um aumento no risco de câncer de mama (MOHAMMADI *et al.*, 2018).

BRCA1 e BRCA2 são genes de suscetibilidade ao câncer de mama. Os cânceres de mama frequentemente apresentam mutações específicas na sequência desses genes. Estima-se que mais de 60% das mulheres que herdaram mutações nos genes BRCA1 ou BRCA2 desenvolverão câncer de mama ao longo da vida (NCCN, 2024).

Relatos da literatura mostram que, entre as mulheres diagnosticadas com câncer de mama, aquelas que apresentam uma alteração prejudicial herdada no BRCA1 ou BRCA2 têm um risco maior de desenvolver câncer na mama (contralateral) no futuro, em comparação com aquelas que não possuem essa alteração (YADAV *et al.*, 2023). As mutações do BRCA alteram a expressão gênica, podendo impactar processos biológicos que contribuem para a progressão do tumor mamário (SHAHROKHIAN *et al.*, 2018).

O diagnóstico precoce da neoplasia da mama desempenha um papel essencial na redução da mortalidade e pode evitar tratamentos ineficazes, minimizando os efeitos colaterais (YANG *et al.*, 2019). O diagnóstico é realizado por meio de exames clínicos, exames de imagem, análises bioquímicas sanguíneas e identificação de marcadores tumorais.

Em decorrência da presença de células neoplásicas, marcadores tumorais são sintetizados pelo próprio tumor ou pelo sistema imunológico do organismo em resposta à presença desse agente estranho. De acordo com a literatura, os principais marcadores de câncer de mama incluem o CA15.3, CA 27.29, catepsina D, C-erbB-2 (fator de crescimento epidérmico humano tipo 2), CEA (antígeno carcinoembrionário) e MCA (antígeno mucoide associado ao carcinoma) (BARBOSA, 2020)

O gene MUC1 é superexpresso em tumores malignos de mama, permitindo o uso do antígeno CA 15-3 como marcador tumoral para essa doença. O CA 15-3 é considerado marcador tumoral mais importante para o diagnóstico, prognóstico e detecção precoce de recidivas (RUBINI *et al.*, 2016). Sua identificação geralmente ocorre por meio de imunoenaios com diferentes abordagens de transdução de sinal, como ELISA (RIBEIRO *et al.*, 2018). O CA 15-3 está elevado no soro/plasma em aproximadamente 75% das mulheres com câncer de mama metastático.

Os potenciais usos clínicos desses marcadores incluem o acompanhamento de pacientes com câncer da mama, a avaliação do prognóstico e a detecção precoce de recidivas, o que aumenta as chances de sucesso do tratamento (SAADATI *et al.*, 2019).

O mercado global de biomarcadores (proteicos e genéticos) para câncer de mama foi estimado em cerca de US\$ 10 milhões em 2023, com previsão de atingir aproximadamente de US\$ 40 milhões até 2031.

De acordo com Migowski *et al.* (2018), as estratégias de conscientização sobre os cuidados e prevenção do câncer de mama incluem a mamografia de rastreamento, o autoexame das mamas e políticas de conscientização que têm como meta a redução do número de casos de câncer de mama avançado, impactando diretamente o prognóstico e

a qualidade de vida. Seguindo as diretrizes nacionais, a única estratégia de rastreamento recomendada é a mamografia bienal dos 50 aos 69 anos, sendo essa uma recomendação condicional que respeita os valores e preferências de cada mulher.

A Teoria Salutogênica proposta por Aaron Antonovsky (ANTONOVSKY, 1979) procura investigar o que gera a saúde da pessoa mesmo em situações adversas, considerando o bem-estar em um “contínuo entre saúde e doença”. Segundo essa teoria, os indivíduos possuem recursos salutogênicos internos e externos, que seriam aqueles fatores que estão ao alcance do indivíduo, permitindo a promoção de sua saúde e da saúde da comunidade, a exemplo de recursos emocionais, socioculturais, interpessoais e materiais. Desse modo, o autoexame das mamas, a mamografia de rastreamento, as políticas de conscientização, bem como um avanço nos estudos de biomarcadores, caso sejam priorizados em políticas públicas, poderão ser considerados recursos salutogênicos disponíveis para a maior parte da população. Isso se deve ao fato de que, havendo avanços por parte do contexto de saúde pública em que o indivíduo se insere, esses recursos, estando disponíveis de forma abrangente para toda a população, podem atuar como fatores para superar situações adversas relacionadas a seu bem-estar, especialmente no que tange à prevenção e ao combate ao câncer de mama.

Na década de 1990, foi instituído em todo o mundo o Outubro Rosa, um mês de conscientização sobre o câncer de mama, que ainda é o tumor mais frequente, sendo a principal causa de morte por câncer entre as mulheres em todo o mundo. No entanto, existem limitações quanto ao acesso à realização de exames e ao acesso rápido ao tratamento. Atualmente, existe a Lei dos 60 dias, que determina que nenhum paciente pode esperar mais do que esse tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento.

Figura 1. Logotipo da Campanha Outubro Rosa



Fonte: De autoria própria.

A Comissão Internacional de Mamografia reforça a importância do rastreamento mamográfico para todas as mulheres assintomáticas com mais de 40 anos, destacando que esses exames devem ser de boa qualidade e que, após a obtenção dos resultados,

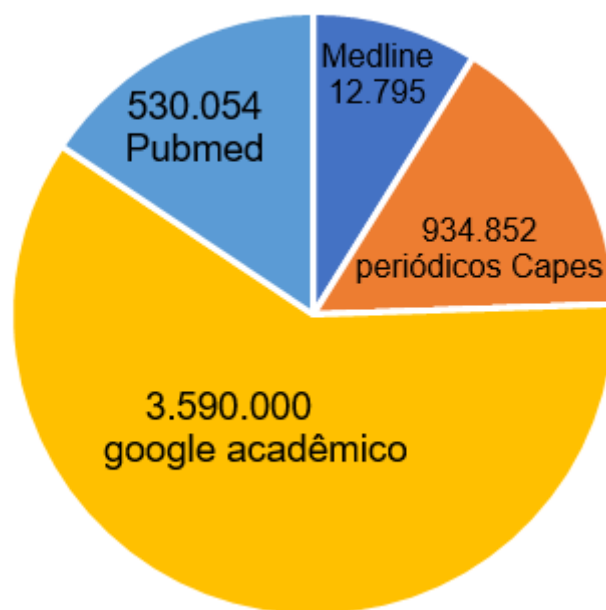
todos os pacientes tenham acesso ao tratamento adequado (CBR, 2022).

A mamografia é considerada o padrão ouro para detecção do câncer de mama, sendo uma técnica de baixo custo e, não invasiva, capaz de identificar tumores menores que 1 cm e, até mesmo aqueles não perceptíveis à palpação (MILLER *et al.*, 2001).

O Brasil tem avançado no tratamento do câncer de mama; a Lei nº 12.732/2012 estabelece que pacientes com neoplasia maligna têm o direito de se submeter ao primeiro tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS), no prazo de até 60 dias após laudo. A Lei oferece todos os tipos de cirurgia, como mastectomias, cirurgias conservadoras e reconstrução mamária, além de radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia e tratamento com anticorpos, disponibilizando também um serviço de ouvidoria para orientações (MS, 2024).

O câncer de mama representa um problema de saúde pública e uma preocupação mundial em diferentes setores. A figura abaixo mostra o número de artigos publicados usando como base as palavras "breast cancer", nas bases de dados Pubmed, Medline, Google Acadêmico, periódicos Capes (Figura 3).

Figura 2. Levantamento bibliográfico utilizando base de dados para "Breast Cancer".



Fonte: De autoria própria. Levantamento realizado em 26 de outubro de 2024.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O financiamento para a pesquisa nas áreas de novos medicamentos pelo Food and Drug Administration (FDA), especialmente em relação à liberação direcionada, bem como o acesso à prevenção e ao tratamento do câncer de mama, juntamente com a aprovação de leis que viabilizem essas duas vertentes: diagnóstico e tratamento mais acessíveis favorecem positivamente a redução dos casos de câncer de mama no Brasil e em todo o mundo.

Atualmente, as políticas públicas adotadas no Brasil e em outros países para prevenção, redução e controle do câncer de mama têm promovido avanços que abrem novas fronteiras para diagnósticos e tratamentos menos invasivos, com melhores chances de sucesso do tratamento.

No Brasil, a atuação do Sistema Único de Saúde (SUS), por meio de ações e esforços para divulgar e informar a população sobre as formas de prevenção e cuidado na atenção à saúde da mulher, é uma das melhores estratégias para reduzir a elevada mortalidade causada pelo câncer de mama.

REFERÊNCIAS

AMERICAN CANCER SOCIETY (ACS) - **Breast Cancer HER2 Status** <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-her2-status.html>. acesso em 23 de setembro de 2024.

BARBOSA, M. G.A. *et al.* **Alterações citológicas e marcadores tumorais específicos para o câncer de mama**. Braz. J. of Develop, 6(8): 59977-59992, 2020.

BARZAMANA K, KARAMIA J, ZAREID Z, AYSOODA H, HOSSEIN K. M., *et al.* **Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments** International Immunopharmacology. Volume 84, 1065352020.

CBR - Colegio Brasileiro de Radiologia e diagnóstico por imagem (2022). **Pink October: time to remember the importance of early detection and diagnosis of breast cancer!** Acesso em 23 de outubro de 2024.

CLARKE RB, HOWELL A, POTTEN CS, ANDERSON E. **Dissociation between steroid receptor expression and cell proliferation in the human breast**. *Cancer Res.*;57(22):4987–4991, 1997.

Cad. Saúde Pública. **Espaço temático: câncer de mama no brasil**, 34 (6), 2018.

FILIPPIDOU, M.K., LOUKAS, M., TEGOU, E., PETROU, P., KAKABAKOS, S., TSEREPO. A., CHATZANDROUL S. **Detection of BRCA1 gene on partially reduced graphene oxide biosensors**. *Microelectronic Engineering*, 216: 111093, 2019.

I. CHUNG, M. REICHELTL, L. SHAO, R.W. AKITA, H. KOEPPEN, L. RANGELL, *et al.*, **High**

cell surface density of HER2 deforms cell membranes, *Nat. Commun.* 7 12742, 2016.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2023: incidência do Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/ptbr/assuntos/cancer/numeros/estimativa> Acesso em: 25 nov 2022.

LI ZHUO , WEI HONGRUI, LI SIYAN, WU PEI , AND MAO XIAOYUN . **The Role of Progesterone Receptors in Breast Cancer**. *Drug Des Devel Ther.* 16: 305–314, 2022.

M.F. RIMAWI, R. SCHIFF, C.K. OSBORNE, **Targeting HER2 for the treatment of breast cancer**, *Annu. Rev. Med.* 66, 2015.

MIGOWSKI A, SILVA G. A, DIAS M. B. K., DIZ M.D. P. E., SANT'ANA D. R. P. N.

MILLER REDONDA G. **Breast Cancer Screening Can We Talk?** *J Gen Intern Med.* 16(3): 206–207, 2001.

MOHAMMADI, S., SALIMI, A., GHADAREH, S. H., FATHI, F., SOLEIMANIC, F. **A FRET immunosensor for sensitive detection of CA 15-3 tumor marker in human serum sample and breast cancer cells using antibody functionalized luminescent carbon-dots and AuNPs-dendrimer aptamer as donor-acceptor pair**. *Analytical Biochemistry*, 557:18–26, 2018.

National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice **Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic**. Version 3.2024. Available online, acesso em 23 de setembro, 2024.

RIBEIRO, J.A., PEREIRA, A.F., SILVA, M., SALES, G.F. **Disposable electrochemical detection of breast cancer tumour marker CA 15- 3 using poly(Toluidine Blue) as imprinted polymer receptor**. *Biosensors and Bioelectronics*, 109:246–254, 2018.

SHAHROKHIAN, S., SALIMIAN, R. **Ultrasensitive detection of cancer biomarkers using conducting polymer/electrochemically reduced graphene oxide-based biosensor: Application toward BRCA1 sensing**. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 26:160-169, 2018.

Taraborrelli S. **Physiology, production and action of progesterone**. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 94 (Suppl 161):8–16. doi: 10.1111/aogs.12771, 2015.

Yadav S, Boddicker NJ, Na J, et al. **Contralateral breast cancer risk among carriers of germline pathogenic variants in ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, and PALB2**. *Journal of Clinical Oncology.* 41(9):1703–1713, 2023.

YANG, B., ZHANG, S., FANG, X., KONG, J. **Double signal amplification strategy for ultrasensitive electrochemical biosensor based on nuclease and quantum dot-DNA nanocomposites in the detection of breast cancer 1 gene mutation**. *Biosensors and Bioelectronics*, 12:111544, 2019.

ANTONOVSKY, A. *Health, Stress and Coping*. London: Jossey-Bass, 1979, p. 15-36.