

UTILIZAÇÃO DE TESTES GENÉTICOS PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

Andresa Raquel Capodifoglio¹; Frezarim, G.B¹; Matheucci Jr., E¹.

¹DNA Consult Genética e Biotecnologia, São Carlos - SP, Brasil.

1. INTRODUÇÃO

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer de mama foi o causador de 670 mil mortes em todo o mundo em 2022 e foi o câncer mais comum em mulheres em 157 de 185 países. No Brasil, de acordo com dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), somente em 2021, 18.139 mulheres perderam suas vidas para essa doença, com uma estimativa de 73.601 novos casos para o ano corrente (FELIPE, 2023). Diante desse cenário, a medicina de precisão surge como uma ferramenta promissora para personalizar o tratamento do câncer de mama e melhorar os resultados clínicos (ODLE, 2017). Ao identificar biomarcadores específicos e variantes genéticas associadas à patologia, os testes genéticos podem prever não apenas a predisposição ao desenvolvimento da doença, mas também a resposta individual a diferentes terapias, possibilitando que muitas vidas sejam poupadas (VALENCIA *et al.*, 2017). Isso não só permite uma intervenção mais precoce e precisa, como também abre caminho para estratégias de prevenção mais direcionadas e vigilância aprimorada para indivíduos de alto risco (PINKER *et al.*, 2018, NAITO *et al.*, 2018).

Um estudo realizado anteriormente revelou uma redução significativa de até 40% nas taxas de mortalidade até o ano de 2017 (WINTERS *et al.*, 2017). Este declínio é atribuído principalmente à implementação de exames de rastreamento regulares e ao avanço no tratamento oncológico (WINTERS *et al.*, 2017). Esses relatos destacam a importância crucial da detecção precoce e do tratamento especializado na melhoria dos resultados para os pacientes e corrobora com os três pilares propostos pela OMS para reduzir a mortalidade de mulheres por câncer de mama: promoção da saúde para detecção precoce, diagnóstico oportuno e gerenciamento abrangente do câncer de mama (WHO, 2024).

Detectar o câncer de mama precocemente é crucial para implementar estratégias preventivas mais eficazes, que resultam na diminuição da taxa de mortalidade. Embora a mamografia de rastreamento tenha melhorado a vida de inúmeras mulheres em todo o mundo, não é uma técnica isenta de falhas e apresenta riscos potenciais, incluindo sobrediagnóstico, resultados falsos positivos, tratamento excessivo, exposição à radiação e cargas psicossociais de estresse e ansiedade (KIM e LANNIN, 2022). Por outro lado, os testes genéticos são ferramentas que permitem a detecção de mutações germinativas no gene BRCA e não-BRCA em indivíduos com alto risco de câncer de mama, o que, por sua vez, auxilia na individualização do tratamento e consequente redução da taxa de mortalidade (VALENCIA *et al.*, 2017). No entanto, o alto custo e a complexidade dos exames genéticos tradicionais, como sequenciamento de genes específicos e painéis extensos, representam desafios significativos para o acesso global.

No Brasil, a solicitação desses exames segue as diretrizes do Rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) e, muitas vezes, dependem da aprovação das seguradoras, com custos que podem alcançar R\$4.600,00 por exame. Enquanto isso, os gastos do SUS com o tratamento direto do câncer em 2022 totalizaram R\$3,9 bilhões, destacando a necessidade de abordagens mais acessíveis e eficazes para gerenciar a doença (SIMÃO, 2024). Uma alternativa complementar e viável aos métodos tradicionais já utilizados, seria a genotipagem de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) associada ao câncer de mama, cujo custo gira em torno de R\$1.000,00. Essa técnica possibilita a identificação de marcadores genéticos que influenciam o risco da doença, oferecendo uma solução mais econômica para avaliar a predisposição genética desde estágios iniciais. Estudo anterior sugeriu que a maioria dos casos de câncer de mama hereditário é atribuída aos genes *BRCA1* e *BRCA2* (FORD *et al.*, 1998). No entanto, há

genes de câncer de mama hereditário "não-*BRCA*" que incluem tanto os genes de alta penetrância (por exemplo, *PALB2* e *TP53*) (ELLSWORTH, *et al.*, 2010) quanto à moderada penetrância (*ATM*) (DALY *et al.*, 2021).

Além da susceptibilidade a doenças, os testes genéticos baseados em dados de genotipagem, podem permitir a compreensão da interação entre o organismo e a metabolização de compostos, como ocorre em farmacogenética. Um exemplo notável é o Tamoxifeno, um medicamento comum usado em terapias para câncer de mama hormônio-positivo (CHANG *et al.*, 2012). A eficácia e os efeitos colaterais deste fármaco podem variar consideravelmente entre indivíduos devido às diferenças na metabolização, influenciadas por variantes genéticas específicas (CHANG *et al.*, 2012).

Segundo Dean *et al.*, 2019, o Tamoxifeno é um modulador seletivo do receptor de estrogênio comumente usados no tratamento e na prevenção do câncer de mama. Tal fármaco é metabolizado na sua forma mais ativa, 4-hidroxitamoxifeno, pelo citocromo P450 (CYP) no fígado e bloqueia a ação do estrogênio em seu receptor alpha. De acordo com Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group, o uso desse medicamento reduz os casos de morte em mulheres com câncer de mama receptor de estrogênio (ER) positivo em aproximadamente 31%, além de ser um grande aliado em evitar que haja reincidência dessa neoplasia. Porém, para que o tratamento seja efetivo e para evitar efeitos colaterais desnecessários, é imprescindível que o paciente possua uma metabolização adequada do fármaco, condição que é capaz de ser definida também por meio de testes de genotipagem que buscam analisar os SNPs do gene *CYP*.

A enzima *CYP2D6* é uma das principais enzimas envolvidas na conversão do Tamoxifeno no seu principal metabólito ativo, o endoxifeno. A variação genética no gene *CYP2D6* - codificador desta enzima, pode levar ao aumento da atividade enzimática, diminuição ou ausência. Indivíduos que são metabolizadores intermediários ou fracos podem ter concentrações plasmáticas reduzidas de endoxifeno e se beneficiarem menos da terapia com tamoxifeno. Isso sublinha a importância de considerar a triagem genética para personalizar o tratamento com Tamoxifeno, otimizando tanto os custos quanto os resultados clínicos (DEAN *et al.*, 2019).

Um estudo realizado no Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva estimou que o custo do Tamoxifeno foi a porção que mais impactou em relação ao custo total do tratamento em pacientes com carcinoma mamário, representando mais de 80% deste valor. A média do custo anual gasto com o fármaco por paciente foi de R\$1.947,60, mostrando a importância de uma triagem farmacogenética adequada no momento de escolha do tratamento (SEROISKA, M. A. *et al.*, 2019).

Neste contexto, este projeto visou identificar marcadores moleculares relacionados ao câncer de mama e ao metabolismo do Tamoxifeno, melhorando a eficácia do prognóstico e reduzindo os custos associados ao tratamento. Além disso, buscou avaliar a capacidade dos pacientes de metabolizar o medicamento, orientando a escolha do tratamento de forma mais eficiente, segura e econômica.

2. OBJETIVO

Identificação molecular por meio da tecnologia de genotipagem de marcadores moleculares localizados nos genes de alta e média penetrância para prognóstico de câncer de mama: *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM* e *TP53* conhecidos por sua influência significativa na integridade do DNA e na regulação do ciclo celular. Além disso, este trabalho identificou haplótipos associados à metabolização e consequente eficácia do Tamoxifeno no tratamento do câncer de mama.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Curadoria de SNPs relacionados ao câncer de mama

Para selecionar os polimorfismos que seriam utilizados no estudo sobre susceptibilidade ao câncer de mama, foi realizado um levantamento de SNPs associados a essa condição, com foco em variantes patogênicas. Utilizamos o banco de dados público

ClinVar, que cataloga variações genéticas humanas e suas relações com doenças. Identificamos 2.107 SNPs relevantes através da busca por "*breast cancer susceptibility*", filtrando por "*single nucleotide polymorphism*" no tipo de variação e "*pathogenic*" na classificação germinativa. Dessas variantes, 1.367 estavam relacionadas aos genes *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM* e *TP53* mencionados em nosso trabalho. Além disso, 1.193 desses SNPs estão incluídos no chip de genotipagem comercial usado na nossa metodologia, que abrange cerca de 790.000 SNPs no total.

3.2. Curadoria de SNPs relacionados ao metabolismo de Tamoxifeno

Para investigar os SNPs relevantes para o metabolismo do Tamoxifeno, realizamos uma extensa pesquisa em bancos de dados farmacogenéticos, incluindo o *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) e o *Pharmacogenomics Knowledge Base* (PharmGKB). Focamos especificamente no gene *CYP2D6*, parte da família das citocromo P450 (CYPs). Identificamos um total de 139 haplótipos neste gene que foram associados na literatura à metabolização do Tamoxifeno.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste estudo, exploramos a interação entre polimorfismos genéticos ligados à predisposição para o câncer de mama e aos haplótipos relacionados ao gene *CYP2D6*, conhecido por participar do metabolismo do Tamoxifeno. Inicialmente, foi realizado uma busca em nosso banco de dados genômico composto por 1530 pacientes, destes, 113 indivíduos apresentavam pelo menos um dos 1193 SNPs encontrados em nossa busca que estão associados à susceptibilidade genética para o desenvolvimento de câncer de mama considerando os genes *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM* e *TP53*. Em seguida, foram localizados os haplótipos relacionados à atividade do Tamoxifeno, disponíveis no CPIC e PharmGKB e selecionados os que estavam presentes em nossa base de dados (Tabela 1).

Tabela 1: Haplótipos presentes em nosso banco de dados, número de indivíduos em nosso banco de dados que possuem cada um dos possíveis haplótipos, função do haplótipo, gene relacionado e evidência científica que suporta a associação com o metabolismo do Tamoxifeno.

Haplótipos	Quantidade de cada haplótipo*	Função	Gene	Evidência
CYP2D6*7	1	Não há função	<i>CYP2D6</i>	Limitada
CYP2D6*22	11	Não há função	<i>CYP2D6</i>	Limitada
CYP2D6*23	12	Função incerta	<i>CYP2D6</i>	Inadequada
CYP2D6*27	868	Normal	<i>CYP2D6</i>	Limitada
CYP2D6*33	7	Normal	<i>CYP2D6</i>	Limitada
CYP2D6*48	22	Normal	<i>CYP2D6</i>	Limitada
CYP2D6*106	1	Função incerta	<i>CYP2D6</i>	Inadequada
CYP2D6*119	253	Função reduzida	<i>CYP2D6</i>	Limitada
CYP2D6*131	774	Função incerta	<i>CYP2D6</i>	Inadequada
CYP2D6*139	478	Função desconhecida	<i>CYP2D6</i>	Sem evidência
CYP2D6*152	1	Função desconhecida	<i>CYP2D6</i>	Sem evidência
CYP2D6*153	2	Função desconhecida	<i>CYP2D6</i>	Sem evidência

Fonte: Dados retirados da base de dados CPIC. *Número de indivíduos presentes em nosso banco de dados que possuem cada um dos haplótipos citados.

Vale ressaltar que haplótipos que não estão presentes, não foram identificados em nenhum paciente. Posteriormente, nosso estudo foi direcionado considerando o SNP rs28371725(T) que compõe o haplótipo CYP2D6*119, conhecido por influenciar a metabolização do Tamoxifeno. Este haplótipo está associado a uma redução na atividade enzimática do CYP2D6, afetando a conversão eficiente do Tamoxifeno em seu metabólito

ativo, o endoxifeno. Isso pode impactar diretamente na eficácia terapêutica do Tamoxifeno em pacientes com câncer de mama hormônio-positivo (CHEN *et al.*, 2019).

Ao cruzar essas informações, identificamos que 2 indivíduos com pelo menos um SNP para predisposição ao câncer de mama, também apresentava o haplótipo CYP2D6*11, o que resulta na redução na metabolização do Tamoxifeno e, conseqüentemente, implicações negativas na resposta ao tratamento. Esses resultados são consistentes com estudos anteriores que destacam a importância da genotipagem para a personalização da terapia com Tamoxifeno. Indivíduos com genótipos que resultam em uma metabolização reduzida do fármaco podem ter níveis plasmáticos inadequados de endoxifeno, o que pode comprometer a eficácia da terapia e aumentar o risco de recorrência do câncer de mama (HIGGINS, 2010, LIM *et al.*, 2011). Os resultados deste estudo destacam a relevância da genotipagem na compreensão do metabolismo do Tamoxifeno em indivíduos com maior susceptibilidade genética ao câncer de mama. Identificar precocemente tanto a predisposição genética para o desenvolvimento da doença quanto às características individuais de metabolização do fármaco é crucial para aumentar as chances de cura. Isso não apenas permite iniciar estratégias preventivas e terapêuticas mais direcionadas desde o início, reduzindo potencialmente os custos associados ao tratamento, mas também prepara os pacientes para um acompanhamento mais eficaz em caso de diagnóstico de câncer de mama. Com essas informações, os profissionais de saúde podem ajustar o tratamento com Tamoxifeno de maneira personalizada, maximizando os benefícios terapêuticos e minimizando os riscos de subtratamento ou de efeitos adversos desnecessários. Assim, investir em pesquisas que integrem genética e farmacogenômica na prática clínica não apenas melhora os resultados individuais dos pacientes, mas também contribui significativamente para avanços na saúde pública, oferecendo um cuidado mais eficiente e personalizado para todos os indivíduos em risco de câncer de mama.

5. CONCLUSÕES E RELEVÂNCIA

Em síntese, o presente estudo demonstrou o potencial da genotipagem de marcadores moleculares no câncer de mama e no tratamento com Tamoxifeno. A identificação precoce de mutações nos genes de alta e média penetrância permite intervenções preventivas e terapêuticas mais direcionadas, melhorando tanto os resultados clínicos quanto a eficiência econômica dos sistemas de saúde. Em comparação com as tecnologias atuais de rastreamento e prognóstico, a genotipagem apresenta-se como uma alternativa mais acessível e econômica. Investimentos contínuos em pesquisa e desenvolvimento são essenciais para aprimorar ainda mais essas tecnologias, tornando-as mais eficientes e disponíveis para um número maior de pacientes. Além disso, é crucial implementar políticas públicas que promovam a integração dessas práticas inovadoras no sistema de saúde, garantindo um acesso equitativo a diagnósticos e tratamentos de última geração. Assim, a integração contínua da genômica na prática clínica não apenas promete revolucionar o tratamento do câncer de mama, mas também abrir novas oportunidades para abordagens preventivas e personalizadas, contribuindo significativamente para a melhoria da saúde pública globalmente.

6. REFERÊNCIAS

CHANG, M.-S. Tamoxifen Resistance in Breast Cancer. *Biomolecules and Therapeutics*, v. 20, n. 3, p. 256–267, 31 maio 2012.

CHEN, Y. et al. Correlation between CYP2D6 gene polymorphism and tamoxifen metabolism in breast cancer patients. *Practical Oncology Journal*, p. 110–114, 2019.

DEAN, L. Tamoxifen Therapy and CYP2D6 Genotype. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28520357/>>.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*, v. 365, n. 9472, p. 1687–1717, maio 2005.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*, v. 378, n. 9793, p. 771–784, ago. 2011.

FILIPE, L. Câncer de mama: prevenção, detecção precoce e redução de riscos evitáveis estão entre as estratégias para diminuir mortalidade. Conselho saúde, 2023. Disponível em: <<https://conselho.saude.gov.br/ultimas-noticias-cns/3193-cancer-de-mama-prevencao-deteccao-precoce-e-reducao-de-riscos-evitaveis-estao-entre-as-estrategias-para-diminuir-mortalidade>>.

FORD, D. *et al.* Genetic Heterogeneity and Penetrance Analysis of the BRCA1 and BRCA2 Genes in Breast Cancer Families. *The American Journal of Human Genetics*, v. 62, n. 3, p. 676–689, mar. 1998.

HIGGINS, Michaela J.; STEARNS, Vered. CYP2D6 polymorphisms and tamoxifen metabolism: clinical relevance. *Current oncology reports*, v. 12, p. 7-15, 2010.

KIM, L. S.; LANNIN, D. R. Breast Cancer Screening: Is There Room for De-escalation? *Current Breast Cancer Reports*, 7 nov. 2022.

LIM, Joanne SL *et al.* Impact of CYP2D6, CYP3A5, CYP2C9 and CYP2C19 polymorphisms on tamoxifen pharmacokinetics in Asian breast cancer patients. *British journal of clinical pharmacology*, v. 71, n. 5, p. 737-750, 2011.

NAITO, Y.; URASAKI, T. Precision medicine in breast cancer. *Chinese Clinical Oncology*, v. 7, n. 3, p. 29–29, jun. 2018.

DALY, M. B. *et al.* Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, v. 19, n. 1, p. 77–102, 6 jan. 2021.

ODLE, T. G. Precision Medicine in Breast Cancer. *Radiologic Technology*, v. 88, n. 4, p. 401M421M, 1 mar. 2017.

PINKER, K. *et al.* Precision Medicine and Radiogenomics in Breast Cancer: New Approaches toward Diagnosis and Treatment. *Radiology*, v. 287, n. 3, p. 732–747, jun. 2018.

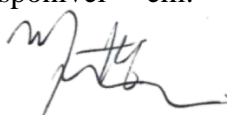
SEROISKA, M. A.; LENZI, L.; WIENS, A. Custo da Doença em Pacientes com Carcinoma Mamário Tratados com Tamoxifeno. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 65, n. 2, 5 ago. 2019.

SIMÃO, F. Custo do câncer no SUS. Observatório de oncologia, 2024. Disponível em: <<https://observatoriodeoncologia.com.br/estudos/tratamento-em-oncologia/2024/custo-do-cancer-no-sus/>>.

VALENCIA, O. M. *et al.* The Role of Genetic Testing in Patients With Breast Cancer: A Review. *JAMA surgery*, v. 152, n. 6, p. 589–594, 1 jun. 2017.

WINTERS, S. *et al.* Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. *Progress in molecular biology and translational science*, v. 151, p. 1–32, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Breast cancer. World Health Organization, 2024. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>>.



Anderson R. Capodaglio

Giuseppe Borja Fuzouni