

A aplicação do mapeamento genético na identificação dos polimorfismos do câncer de mama e o direcionamento da terapia alvo

The application of genetic mapping in the identification of breast cancer polymorphisms and the targeting of targeted therapy

La aplicación del mapeo genético en la identificación de polimorfismos del cáncer de mama y la orientación de la terapia dirigida

Recebido: 10/07/2022 | Revisado: 26/07/2022 | Aceito: 29/07/2022 | Publicado: 07/08/2022

Rebeca Elise de Lima Pantoja

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7578-612X>
Faculdade de Medicina Estácio de Castanha, Brasil
E-mail: becaelise@gmail.com

Maria Clara Coelho Monteiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1437-0104>
Faculdade de Medicina Estácio de Castanha, Brasil
E-mail: mariacларacmonteiro76@gmail.com

Beatriz dos Santos Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6304-0542>
Faculdade de Medicina Estácio de Castanha, Brasil
E-mail: bsnascimento.29@gmail.com

Débora Assis da Mota

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0204-7748>
Faculdade de Medicina Estácio de Castanha, Brasil
E-mail: assisdamotadebora@gmail.com

Isabella Lourenço Balla

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8296-402X>
Faculdade de Medicina Estácio de Castanha, Brasil
E-mail: isabellalballa@gmail.com

Israel Macedo da Rocha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9399-5419>
Faculdade de Medicina Estácio de Castanha, Brasil
E-mail: israelm4c3d0@gmail.com

Kelrilem Rainara Manos Cruz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4290-9557>
Faculdade de Medicina Estácio de Castanha, Brasil
E-mail: rainaramanos20@gmail.com

Lorena Brasil Fernandes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8050-0467>
Faculdade de Medicina Estácio de Castanha, Brasil
E-mail: Lorenbrasf@gmail.com

Manoela Paulo de Oliveira Miléo Gomes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1063-6267>
Faculdade de Medicina Estácio de Castanha, Brasil
E-mail: manoelapm.med@gmail.com

Roberto de Faria Espinheiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6786-1708>
Faculdade de Medicina Estácio de Castanha, Brasil
E-mail: robertofespinheiro@gmail.com

Sofia Alessandra Naiff Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3090-0731>
Faculdade de Medicina Estácio de Castanha, Brasil
E-mail: sofiaaraujo985@gmail.com

Silvan Francisco da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9597-5788>
Faculdade de Medicina Estácio de Castanha, Brasil
E-mail: sfdasilva@gmail.com

Maurício Ferreira Gomes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8943-4272>
Faculdade de Medicina Estácio de Castanha, Brasil
E-mail: mauricioneuroquimica@gmail.com

Resumo

O câncer de mama é caracterizado por uma mutação genética, onde ocorre a desregulação do ciclo celular de células mamárias. O mapeamento genético serve como aparato e entendimento entre a organização genômica e a relação entre genes e o fenótipo do câncer de mama. Objetivo: Realizar uma revisão atualizada da literatura a respeito da utilização do mapeamento genético na prática oncológica, além de evidenciar a importância da compreensão dos aspectos genéticos para direcionamento da terapia personalizada e o acompanhamento clínico no câncer de mama. Metodologia: Trata-se de um estudo exploratório de revisão integrativa da literatura, com buscas realizadas nas seguintes plataformas: PubMed, Google Acadêmico e Scientific Electronic Library Online (SciELO); no período de 2012 a 2021 e os critérios de inclusão foram artigos que abordem assuntos referentes as discussões acerca da aplicação do mapeamento genético na identificação dos polimorfismos do câncer de mama e o direcionamento de terapia alvo, todos publicados nos últimos dez anos. Dentro os critérios de exclusão foram aqueles que não se enquadravam nos critérios de inclusão. Resultado: Foram selecionados 26 publicações, que atenderam aos critérios de exclusão, a saber: 5 publicações na base de dados PUBMED, 6 na base SciELO e 15 do Google acadêmico. Conclusão: A investigação genética tem papel fundamental no reconhecimento de mutações de genes BRCA1 e BRCA2. Permitindo assim, a aplicação terapêutica personalizada no câncer de mama apesar de ainda ser pouco acessível é de enorme importância para a medicina, contribuindo com o aumento da sobrevida e o bem-estar de cada paciente.

Palavras-chave: Câncer de mama; Mapeamento genético; Polimorfismo; Terapia alvo.

Abstract

Breast cancer is characterized by a genetic mutation, where the deregulation of the cell cycle of breast cells occurs. Genetic mapping serves as an apparatus and understanding between the genomic organization and the relationship between genes and the phenotype of breast cancer. Objective: To carry out an updated review of the literature regarding the use of genetic mapping in oncology practice, in addition to highlighting the importance of understanding genetic aspects for targeting personalized therapy and clinical follow-up in breast cancer. Methodology: This is an exploratory study of integrative literature review, with searches performed on the following platforms: PubMed, Google Scholar and Scientific Electronic Library Online (SciELO); in the period from 2012 to 2021 and the inclusion criteria were articles that address issues related to discussions about the application of genetic mapping in the identification of breast cancer polymorphisms and targeting therapy, all published in the last ten years. Among the exclusion criteria were those who did not fit the inclusion criteria. Result: 26 publications were selected, which met the exclusion criteria, namely: 5 publications in the PUBMED database, 6 in the SciELO database and 15 in the academic Google. Conclusion: Genetic research plays a fundamental role in the recognition of BRCA1 and BRCA2 gene mutations. Thus, allowing the personalized therapeutic application in breast cancer, although still not very accessible, it is of enormous importance for medicine, contributing to increased survival and well-being of each patient.

Keywords: Breast cancer; Genetic mapping; Polymorphism; Target therapy.

Resumen

El cáncer de mama se caracteriza por una mutación genética, donde se produce la desregulación del ciclo celular de las células mamarias. El mapeo genético sirve como aparato y comprensión entre la organización genómica y la relación entre los genes y el fenotipo del cáncer de mama. Objetivo: Realizar una revisión actualizada de la literatura sobre el uso del mapeo genético en la práctica oncológica, además de resaltar la importancia de comprender los aspectos genéticos para orientar la terapia personalizada y el seguimiento clínico en el cáncer de mama. Metodología: Se trata de un estudio exploratorio de revisión integradora de literatura, con búsquedas realizadas en las siguientes plataformas: PubMed, Google Scholar y Scientific Electronic Library Online (SciELO); en el período de 2012 a 2021 y los criterios de inclusión fueron artículos que abordaran temas relacionados con discusiones sobre la aplicación del mapeo genético en la identificación de polimorfismos del cáncer de mama y la terapia de focalización, todos publicados en los últimos diez años. Entre los criterios de exclusión estaban aquellos que no cumplían con los criterios de inclusión. Resultado: Se seleccionaron 26 publicaciones que cumplieron con los criterios de exclusión, a saber: 5 publicaciones en la base de datos PUBMED, 6 en la base de datos SciELO y 15 en el Google académico. Conclusión: La investigación genética juega un papel fundamental en el reconocimiento de las mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2. Por tanto, permitir la aplicación terapéutica personalizada en el cáncer de mama, aunque todavía no muy accesible, es de enorme importancia para la medicina, contribuyendo a aumentar la supervivencia y el bienestar de cada paciente.

Palabras clave: Cáncer de mama; Mapeo genético; Polimorfismo; Terapia diana.

1. Introdução

O câncer designa um conjunto de mais de 100 doenças, com mais de 100 tipos de tumores, que têm em comum o crescimento desordenado de células, que invadem tecidos e órgãos, dividindo-se rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores, que podem espalhar-se para outras regiões do corpo (Inca, 2019).

O câncer de mama é um problema de saúde pública no mundo, seja em países desenvolvidos ou em desenvolvimento. Ele está mais presente nas mulheres, sendo considerado o segundo tumor mais incidente com 19/100 mil mulheres na região Norte do Brasil. No entanto, os dados estatísticos apresentados causam preocupação para a sociedade e para os profissionais de saúde que lutam contra a doença (Brasil, 2014). Ele acomete com maior incidência, mulheres a partir dos 40 anos de idade, abaixo dessa faixa etária, a ocorrência da doença é menor, bem como sua mortalidade, tendo ocorrido menos de 10 óbitos a cada 100 mil mulheres, já a partir dos 60 anos o risco é 10 vezes maior (Inca, 2021).

As características do tumor benigno, é macio, regular, com as bordas nítidas, é um tumor móvel, que ao tocá-lo se desloca de um lado para o outro, tem geralmente, crescimento lento, ordenado e apresentando limites definidos. Por sua vez o nódulo do câncer, este dito maligno, apresenta vermelhidão na pele, alterações no formato dos mamilos e das mamas, nódulos nas axilas, secreção escura saindo pelo mamilo, pele enrugada como casca de laranja e em estágios avançados, pode se observar uma ferida nas mamas (Moreno; Capobianco, 2017; Cerizze, 2019).

A maioria dos tumores estão relacionados a perfil genético, mas também pode estar relacionado a hábitos de vida, exposição à radiação ionizante e os principais fatores que predispõe o câncer na mama são: histórico familiar, idade, menarca, menopausa tardia, obesidade, nuliparidade e reposição hormonal. Uma das grandes discussões em relação a isso, seriam as medidas de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento (Siva; Riul, 2012).

A quimioterapia farmacológica é juntamente com o diagnóstico precoce as principais ferramentas contra o câncer de mama. Dentre os fármacos empregados, na quimioterapia contra o câncer de mama está o tamoxifeno (TMX). Ele é um fármaco que atua como antagonista do estrogênio na mama e como agonista no endométrio. Este fármaco age para o tratamento e profilaxia em mulheres com alto risco para o câncer de mama, tanto no período antes ou na pós menopausa. Sendo assim, o TMX apresenta efeitos terapêuticos que aumentam a sobrevida das pacientes, reduzindo o risco anual de recorrência em 39% das pacientes tratadas (Ferreira *et al.*, 2011).

Contudo, são observados uma variabilidade interindividual na resposta terapêutica e cerca da metade dos tumores com receptor de estrogênio positivo não responde à terapia com o TMX. Isto se deve, a um polimorfismo genético da enzima CYP2D6, que reduz a biotransformação do fármaco, comprometendo a eficácia e/ou segurança. Desta forma, a resposta terapêutica nas pacientes pode não responder, responder parcialmente ou apresentarem reações adversas durante o tratamento farmacológico (Piranda, 2013).

Neste contexto, o mapeamento genético é um passo necessário para entender a organização genômica e a relação entre genes e o fenótipo. Um dos principais problemas está em encontrar a ordem, o espaçamento correto dos marcadores em um mapa genético, assim como o número de indivíduos a compor uma população, pois tais diferenças na resposta terapêutica devem-se a variações genômicas interindividuais, nos genes que codificam as enzimas responsáveis pelo metabolismo dos fármacos (Brito *et al.*, 2014).

Sendo assim, o presente artigo de revisão busca descrever como o mapeamento genético pode conduzir na terapia alvo em pacientes com câncer de mama. Com isso, este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão atualizada da literatura a respeito da utilização do mapeamento genético na prática oncológica, além de evidenciar a importância da compreensão dos aspectos genéticos para direcionamento da terapia personalizada e o acompanhamento clínico no câncer de mama.

2. Metodologia

O artigo em questão trata-se de um estudo exploratório de uma revisão integrativa da literatura, do qual os resultados foram avaliados de forma qualitativa, sendo um método específico de revisão que sumariza estudos já concluídos, para prover uma maior compreensão sobre o fenômeno específico ou um problema de saúde. Acerca da problemática específica buscou-se como base de pesquisa de artigos que retratem o tema proposto com período de publicação que compreendam os anos de 2012-

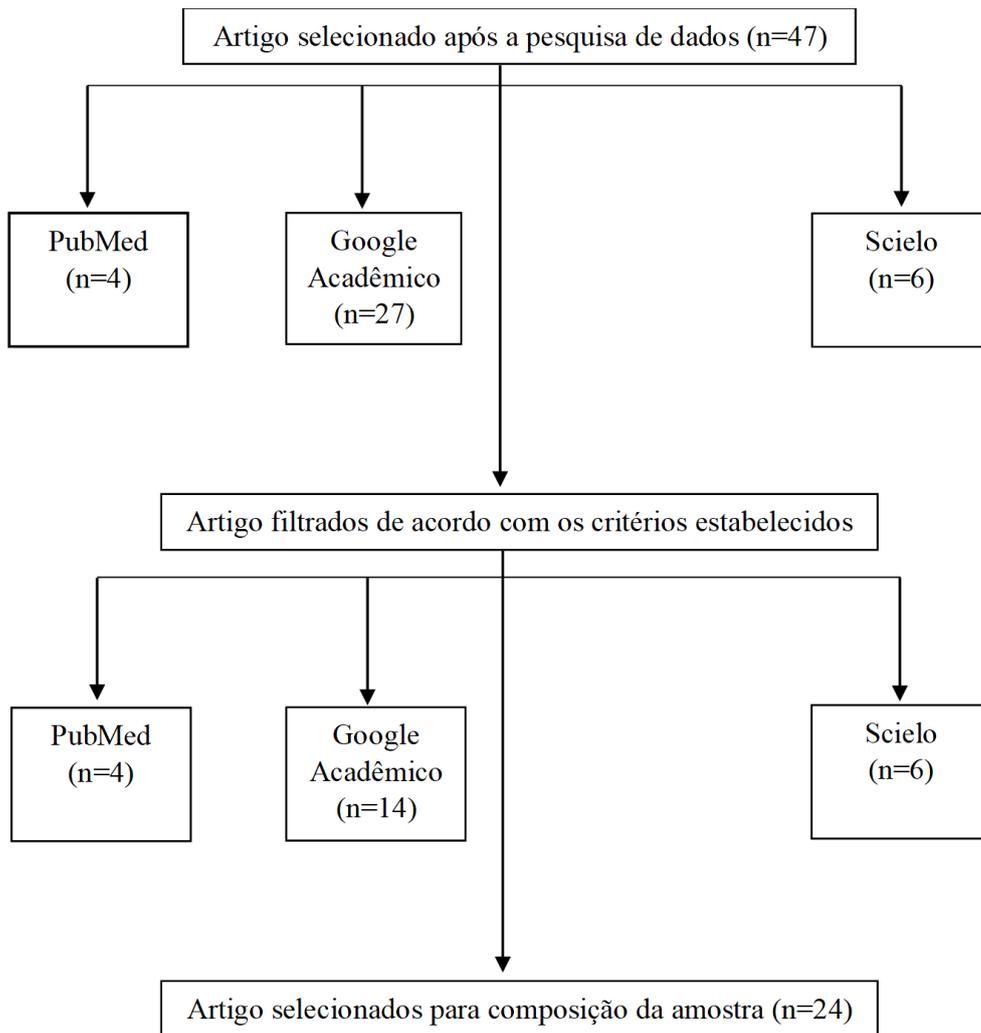
2022 (Souza et al., 2010).

Tal método visa levantar dados relevantes sobre o estudo da aplicação do mapeamento genético na identificação dos polimorfismos do câncer de mama e o direcionamento de terapia alvo, que será realizado a partir de seis etapas: identificação da problemática a ser pesquisada, levantamento de literaturas científicas, análise de dados relevantes, filtragem baseada em critérios de inclusão ou exclusão, discussão dos dados obtidos e considerações finais.

Os descritores utilizados para pesquisa dos artigos nas plataformas científicas, foram definidos a partir da combinação dos descritores nos idiomas português e inglês: “mapeamento genético”; “câncer de mama”; “terapia alvo”. As plataformas utilizadas como base de levantamento de dados desses artigos foram: PubMed, Google Acadêmico e Scientific Electronic Library Online (Scielo).

Os critérios de inclusão foram artigos de grande valor científico, que abordam temas de estudo referentes aos descritores selecionados, com discussões acerca da aplicação do mapeamento genético na identificação dos polimorfismos do câncer de mama e o direcionamento de terapia alvo, todos publicados nos últimos dez anos (2012-2021). Foram excluídos os textos que não englobam dentro dos critérios anteriormente mencionados, sendo as etapas apresentadas na figura 1 a seguir.

Figura 1. Fluxograma estrutural da seleção dos artigos do presente estudo.



Fonte: Autores (2022).

Os artigos obtidos foram reunidos em bancos e base de dados e distribuídos em planilhas baseado em informações qualitativas, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão previamente definidos. Os artigos foram avaliados e comparados entre as diferentes variáveis do estudo e o fornecimento do alicerce teórico.

O referente estudo não precisou ser submetido à aprovação do comitê de ética em pesquisa, pois se tratou de uma revisão integrativa da literatura.

3. Resultados e Discussão

O presente trabalho buscou através da revisão da literatura científica descrever como o mapeamento genético pode contribuir no tratamento de pacientes com câncer de mama e discutir sobre como o polimorfismo genético influencia no direcionamento farmacológico da terapia individualizada e pode detectar variações e benefícios na terapia medicamentosa.

Baseado nisso, a pesquisa se deu pela busca nas bases de dados utilizando combinações de descritores como, por exemplo, “mapeamento genético”; “câncer de mama”; “terapia alvo”. O levantamento bibliográfico, aplicando-se os critérios de inclusão e exclusão, resultou em quatro publicações na base de dados PUBMED, seis na base Scielo e quatorze do Google Acadêmico. As combinações resultaram num total de vinte e quatro publicações, as quais foram dispostas em uma tabela, contendo as seguintes informações: autor, ano de publicação, título do trabalho, objetivos e conclusão (Quadro 1).

Quadro 1. Amostra final de artigos resultantes do levantamento bibliográfico.

Nº	Autor /Ano	Título	Objetivos	Conclusão
01	Giacomazzi <i>et al.</i> , 2012	Prevalence of ER-397 PvuII C/T, ER-351 XbaI A/G and PGR PROGINs polymorphisms in Brazilian breast cancer- unaffected women	Determinar a frequência genotípica e alélica dos polimorfismos dos genes ER e PGR em sua relação com o câncer de mama	Os polimorfismos ERa e PGR possuem efeito fenotípico e podem ter papel importante na determinação do risco de câncer de mama
02	Souza <i>et al.</i> , 2012	Polimorfismo do gene do receptor estrogênico como fator de risco do câncer de mama.	Revisar publicações sobre a associação entre mutações em genes do RE α com o risco para câncer de mama, nos últimos 20 anos.	As evidências mostram que fatores hormonais, em conjunto com fatores genéticos, podem aumentar a suscetibilidade individual para o câncer de mama. No entanto, é interessante observar que após estratificação para fatores já conhecidos, que levam à alta exposição ao estrogênio durante a vida.
03	Munoz-Ordóñez <i>et al.</i> , 2013	Importância de los receptores hormonales en el cáncer de mama	Analisar a importância dos receptores hormonais com auxílio de diagnósticos para traçar um tratamento adequado	O diagnóstico histopatológico do câncer de mama deve ser complementado com a classificação do tumor avaliando precisamente o status dos receptores de estrogênio, progesterona e HER2, para identificar pacientes que se beneficiariam de tratamentos hormonais específicos e/ou o uso de anticorpos monoclonais
04	Piranda <i>et al.</i> , 2013	Farmacogenética e Implicações Terapêuticas no Câncer de Mama.	Identificar o papel da farmacogenética para o direcionamento terapêutico do câncer de mama.	A aplicação da farmacogenética no âmbito do CA de mama ainda está longe da perspectiva clínica. O desafio atual é a demanda alta por estudos multicêntricos e seguimentos clínicos longos e controlados, visando produzir informação confiável à consequentes aplicações práticas para a terapia do câncer de mama.
05	Pinho <i>et al.</i> , 2014	Medicina personalizada e o laboratório clínico	Pesquisar o uso da Medicina personalizada, (o uso de biomarcadores, em sua maioria marcadores moleculares), para a detecção de traços genéticos específicos, a fim de orientar diversas abordagens para a prevenção e o tratamento de diferentes doenças	Esse conhecimento crescente dos genes humanos permitiu prever como algumas mutações iriam gerar doenças com comportamentos clínicos diferentes em relação à sua agressividade e resposta ao tratamento. A aplicação rotineira de testes atualmente é possível.
06	Ribeiro <i>et al.</i> , 2015	Genes BRCA nas neoplasias mamárias	Analisar os diversos fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama	Dois genes, BRCA1 e BRCA2 foram identificados como a causa da maioria dos cânceres de mama herdados. Mutações que inativam esses genes facilitam o acúmulo de substâncias que levam ao processo de transformação neoplásica.
07	Ohl <i>et al.</i> , 2016	Ações públicas para o controle do câncer de mama no Brasil: revisão integrativa.	Analisar a produção científica sobre "câncer de mama" no período de 2002 a 2013 e identificar quais são as políticas públicas de rastreamento e diagnóstico precoce para o câncer de mama.	Conclui-se que há déficits de conhecimento dos profissionais de saúde sobre a área, indicando a necessidade de realização de outros estudos sobre a temática abordada e maior investimento na educação continuada dos profissionais.
08	Moreno & Capobianco, 2017	O uso de tamoxifeno em pacientes com neoplasia mamária.	Avaliar o uso do Tamoxifeno no tratamento do câncer de mama	O Tamoxifeno é um dos principais quimioterápicos indicados no tratamento da neoplasia mamária, considerado um agente antiestrogênio não esteroide com ação competitiva com o estradiol.
09	Bezerra <i>et al.</i> , 2018	Impacts of Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) Genetic Polymorphism in Tamoxifen Therapy for Breast Cancer	Revisar as descobertas recentes acerca dos impactos dos polimorfismos do gene CYP2D6 e de como eles podem afetar os	O impacto do polimorfismo do CYP2D6 nos mecanismos de resistência ao tamoxifeno permanece controverso. O gene CYP2D6 parece reduzir a eficácia

		Impactos do polimorfismo genético do citocromo P450 2D6 (CYP2D6) na terapia com tamoxifeno para câncer de mama	resultados do tamoxifeno na terapêutica do câncer de mama.	do TMX; entretanto, os principais fatores associados à falha terapêutica são: morbimortalidade e a progressão da doença
10	Coelho <i>et al.</i> , 2018	Predisposição hereditária ao câncer de mama e sua relação com os genes BRCA1 e BRCA2: revisão da literatura	O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura, sobre câncer de mama hereditário destacando portadores de mutações germinativas nos genes BRCA1 e BRCA2 que apresentam susceptibilidade para o desenvolvimento de câncer de mama	De maneira geral, os estudos analisados na revisão demonstram que a mutação nos genes BRCA1 e BRCA2 conduzem ao câncer de mama
11	Singer <i>et al.</i> , 2018	Association between family history, mutation locations, and prevalence of BRCA1 or 2 mutations in ovarian cancer patients	Analisar a prevalência do gene BRCA1 e BRCA2 em 443 mulheres austríacas com câncer de ovário em relação ao seu histórico familiar	A taxa de mutações germinativas BRCA1 ou 2 em pacientes com câncer de ovário sem uma história familiar ou câncer de mama ou ovário é baixa. No entanto, em mulheres com familiares afetados, a prevalência é consideravelmente maior do que a relatada anteriormente.
12	Wang <i>et al.</i> , 2018	Long Noncoding RNA Signature and Disease Outcome in Estrogen Receptor- Positive Breast Cancer Patients Treated with Tamoxifen	Construir um modelo baseado em lncRNA para prever os resultados da doença de pacientes com câncer de mama ER-positivo tratadas com tamoxifeno	ER-positivo tratadas com tamoxifeno, é comparável às assinaturas de RNA mensageiro anteriores e requer avaliação clínica adicional
13	Dai <i>et al.</i> , 2019	ANLN and KDR Are Jointly Prognostic of Breast Cancer Survival and Can Be Modulated for Triple Negative Breast Cancer Control	Investigar se a expressão de KDR está associada a membros na sinalização PI3K/Pten no prognóstico	Prognóstico de painel de dois genes de sobrevivência ao câncer de mama e uma nova estratégia terapêutica para o controle do câncer de mama triplo negativo
14	Estanislau & Agostinho, 2019	Investigação do perfil clínico de pacientes com câncer de mama e/ou ovários candidatos à mutações nos genes BRCA1 e BRCA2	O objetivo do artigo tem como propósito a investigação do fenótipo e genótipo de pacientes afetados e suspeitos de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2	Evidência que a variabilidade dos dados relatados em cada estudo dificulta a comparação fidedigna dos estudos quando são analisados em conjunto, tornando um estudo complexo
15	Magalhães <i>et al.</i> , 2019	Interações realizadas por genes líderes do câncer de mama: uma abordagem computacional	Identificação dos genes líderes e a interação para o câncer de mama	O mapeamento computacional revelou genes TP53, PIK3CA, AKT1, EGFR, MAPK1, EP300, SRC e CDK2 como genes líderes
16	Nascimento <i>et al.</i> , 2019	Principais tratamentos utilizados no combate ao câncer de mama: uma revisão de literatura	Elencar os principais tratamentos utilizados no combate ao câncer de mama, sua eficácia, limitações e resultados	Pacientes com câncer de mama "HER2-positivo" a recomendação é de terapia hormonal, quimioterapia, além de terapia-alvo anti-HER2, enquanto para a maioria dos pacientes com doença "triplo-negativa", é recomendada quimioterapia
17	Pereira <i>et al.</i> , 2019	Mutação nos genes BRCA 1 e 2 e os riscos para câncer de mama	Avaliar os riscos de câncer de mama em pacientes que tem conhecidamente a mutação BCR 1 e 2 pessoal ou familiar	Há um aumento do risco do câncer de mama nessa população sendo importante o rastreamento precoce.
18	Pérez-Pena <i>et al.</i> , 2019	Mapping Bromodomains in breast cancer and association with clinical outcome	Explorar a expressão da família BRD em nível transcriptômico no câncer de mama e sua associação com a sobrevida do paciente	A regulação positiva de alguns genes BRD está associada a resultados prejudiciais em tumores HER2 positivos, independentemente do tratamento com trastuzumab
19	Rodrigues <i>et al.</i> , 2019	Mecanismos Epigenéticos no Câncer de Mama: O Papel dos Biomarcadores e da Medicina Personalizada.	Identificar o papel dos genes supressores de tumor enquanto biomarcadores do câncer de mama e relacionar mecanismos epigenéticos do câncer de mama com estratégias de medicina de precisão.	A identificação de alterações em genes supressores de tumor tem um enorme potencial para se tornar uma ferramenta valiosa na identificação precoce e no tratamento da doença e essa abordagem personalizada.
20	Dias <i>et al.</i> , 2020	Aconselhamento genético no câncer de mama	Reconhecer os genes supressores, possibilitando uma prevenção eficaz do câncer de mama	Conclui-se que o rastreamento genético é uma forma de prevenir e de monitorar a eficácia do tratamento.

21	Lorente <i>et al.</i> , 2021	HLA genetic polymorphisms and prognosis of patients with COVID-19	Os objetivos deste estudo foram determinar se existe uma associação entre polimorfismos genéticos HLA e a suscetibilidade e mortalidade de pacientes com doença de coronavírus 2019 (COVID-19).	A nova descoberta de nosso estudo preliminar de pequeno tamanho de amostra foi que os polimorfismos genéticos HLA podem estar associados à mortalidade por COVID-19; no entanto, estudos com um tamanho de amostra maior antes que conclusões definitivas possam ser tiradas.
22	Medeiros <i>et al.</i> , 2021	Switching of Hormone Therapies in Breast Cancer Women	Analisar os motivos que levaram às mudanças no esquema hormonioterápico (HT) em mulheres com câncer de mama.	O presente estudo demonstrou uma baixa taxa na alteração de tamoxifeno para anastrozol. Entre as razões mais comuns para alterar a HT estava a progressão da doença, que incluiu recorrência do câncer, metástase ou aumento do tumor.
23	Rivera <i>et al.</i> , 2021	Estudo do perfil farmacogenético das pacientes com câncer de mama na região Amazônica do Brasil	Revisar o perfil farmacogenético das pacientes com câncer de mama na região amazônica do Brasil, tendo como objetivo o TMX e a enzima citocromo P450 2D6	A variabilidade genética leva a alteração na resposta farmacológica, através da biotransformação do TMX, portanto prejudicando o tratamento das mulheres com câncer de mama
24	Silva <i>et al.</i> , 2021	A eficácia dos novos tratamentos de hormonioterapia na sobrevida livre de progressão de pacientes com câncer de mama metastático RH+/HER2-: uma revisão sistemática	O presente estudo busca compreender a eficácia dos novos tratamentos de hormonioterapia na sobrevida livre de progressão de pacientes com câncer de mama metastático RH+/HER2-	Os inibidores de CDK 4/6 são novidade no que diz respeito ao tratamento do câncer de mama metastático RH+/HER2-, tendo grandes resultados quanto à sobrevida livre de progressão quando combinados com inibidores de aromatase ou fulvestranto

Fonte: Autores (2022).

O câncer é uma doença crônica, que consiste no crescimento celular desordenado, o qual é resultante de alterações no material genético. Entre 5% a 10% das neoplasias são resultados diretos da herança de genes relacionados ao câncer, mas grande parte envolve danos ao material genético, de origem física, química ou biológica, que se acumulam ao longo da vida. Dados epidemiológicos colocam o câncer de mama como o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o mais comum entre as mulheres, e sua incidência vem aumentando ao longo do tempo, dentre as diversidades de características, podemos destacar a variedade polimórfica associada aos tumores de mama (Ohl *et al.*, 2016).

Vale ressaltar que, os polimorfismos genéticos são variações genéticas que podem ocorrer em sequências codificadoras e não-codificadoras, levando a alterações que podem ter diferentes classificações dependendo da mutação original. O emprego das técnicas de genotipagem representam ferramentas capazes de caracterizar as diversidades de polimorfismos em todo o genoma ou em aspectos pontuais. Esse tipo de ensaio permite a geração de resultados sem hipóteses preconcebidas, representando assim candidatos para associação com determinado fenótipo e correlacionar com correlatos clínicos (Silva *et al.*, 2021).

O Mapeamento Genético (MG) tem como função sequenciar e analisar o genoma humano como um todo, sem focar em um gene específico, não sendo necessário escolher apenas um gene para estudo. Pode-se dizer que realizar o MG, na raiz técnica do nome, visa compreender o surgimento e a causa de doenças decorrentes da origem genética. Auxiliando em diferentes pesquisas, como a investigação da hereditariedade, fundamental na investigação da origem do câncer, tornando possível traçar algumas informações para o diagnóstico e prognóstico, orientando o tratamento mais adequado para o paciente e seus familiares. Portanto, a caracterização individual do genoma pode proporcionar um estudo genético que tenha relação com uma determinada patologia, possibilitando então uma terapia mais efetiva (Estanislau & Agostinho, 2019).

Estudo feito por Lorente *et al* (2020) buscou demonstrar através do MG a compreensão sobre os polimorfismos genéticos, que segue diversas áreas, no cenário atual, como a avaliação e o manejo da Covid-19. Além disso, podemos destacar o papel do MG para identificar as seleções de terapia para o câncer de pulmão associando aos vários genes envolvidos, o perfil de expressão e mutação fornecem informações para a escolha de vários tratamentos, como pode ser observado no tratamento

com gencitabina, pois ela interfere na função da síntese de DNA, da ribonucleotídeo redutase por meio de sua subunidade ativa (RRM1), haja visto que os baixos níveis de expressão de RRM1 estão associados a melhor resposta ao tratamento com gencitabina. A detecção do cromossomo Filadélfia ou a detecção e quantificação da translocação do gene BCR/ABL (breakpoint clusterregion/c-abl oncogene 1, non-receptor tyrosine kinase) são usados rotineiramente em pacientes com leucemia mieloide crônica ou linfoblástica aguda (Pinho *et al.*, 2014).

Pensando nisso, o uso da medicina personalizada através do sequenciamento genético está se ampliando e várias aplicações já foram descritas, sobretudo abordagem para prevenção e tratamento de diversas doenças relacionadas a doenças hereditárias, oncológicas e infecciosas. A identificação de genes relacionados a essas doenças permite a identificação de polimorfismos genéticos em diferentes evoluções clínicas, suas variações e resposta ao tratamento. A predisposição genética de vários tipos de câncer já pode ser avaliada por meio de ensaios genéticos, tais como câncer de mama, câncer de cólon, câncer de pulmão, leucemias, linfomas e outros. O câncer de cólon e suas taxas de recorrência podem ser avaliados por meios de ensaios genéticos, foram desenvolvidos painéis genéticos para avaliar o escore de risco ou orientar a terapia, 30% dos casos de câncer colorretal têm evidência de um componente familiar, e cerca de 5% estão associados a mutações hereditárias bem caracterizadas (Pinho *et al.*, 2014).

Em se tratando do câncer de mama, que pode ser considerado uma enfermidade genética, pois apresentam mutações no DNA celular, o MG se faz uma ferramenta importante para detectar a probabilidade do desenvolvimento do câncer de mama, tendo em vista que os genes BRCA1 e BRCA2 atuam como supressores tumorais, codificando as proteínas que agem no reparo e manutenção da integridade celular (Dias *et al.*, 2020). Esses genes podem desencadear mutações hereditárias levando a um risco de aparecimento do câncer de mama precoce se comparado com mulheres sem a mutação. Dessa forma, tem-se grande relevância o rastreamento precoce da doença para diminuição de gastos e prevenção de complicações futuras (Pereira *et al.*, 2019).

Mutações genéticas se tornam cada vez mais frequentes em mulheres, podendo ser epigenético e genético. Essas mutações podem ser mapeadas através de testes genéticos como o Oncotype DX, Mamma Print que tem como função de mapear os genes mamários, portanto facilitando no diagnóstico precoce, também em um tratamento personalizado para cada paciente. Deste modo, os genes BRCA1 e BRCA2, são mapeados pois tem um grande papel em regular a homeostasia da região mamária, destacando que alterações nesses genes, pode ser um fator bastante prevalente para que as gerações futuras de um determinado ciclo familiar tenham em torno de 50% de chance de adquirir o câncer de mama. Diante disso, os genes BRCA1 e BRCA2, são necessários para o controle da proliferação de células cancerígenas, e estão presentes no braço dos cromossomos 17q21 e 13q12.1 respectivamente. A identificação nas alterações desses genes é de fundamental importância para a prevenção do câncer, devido ao seu papel de controlar a proliferação de células cancerígenas nos tecidos mamários (Coelho *et al.*, 2018; Singer *et al.*, 2019).

Pensando nisso, a compreensão genética do câncer de mama permite identificar alterações oncogênicas. Os Fatores de transcrição (TFs) têm sido descritos como desregulados no câncer e ligados à oncogênese de várias neoplasias, tanto de tumores hematológicos quanto de sólidos. Uma família específica de proteínas que participa da modulação epigenética da transcrição é a família de proteínas bromodomínio (BRD), a regulação epigenética pode modificar indiretamente a expressão de TFs e, portanto, afetar a progressão tumoral. Entretanto, até recentemente, a inibição farmacológica da sua expressão não era alcançável. Atualmente um subgrupo da família de proteínas BRD vem chamando atenção, o subgrupo da família de proteínas BET que comprometeu quatro membros incluindo BRD2, BRD3, BRD4 e BRDT (Bromodomain and Extraterminal protein), foram desenvolvidos agentes com o objetivo de inibir sua função e atualmente estão em avaliação clínica em diferentes estágios (Pérez-Pena *et al.*, 2019).

Logo, o MG tem fundamental importância na inspeção de oncogênese. Portanto, com a identificação através do MG dos genes BRCA1 e BRCA2, pode-se observar se houve ou não alteração nos receptores HER2. Dessa forma, quando estes genes sofrem mutação nos braços dos cromossomos esses receptores podem sofrer alterações, causando, portanto, uma proliferação

exagerada de células mamárias. Por fim, o MG é fundamental para o prognóstico e tratamento, permitindo a possibilidade de melhora no processo de saúde-doença da paciente e melhora nas etapas ao longo do tratamento (Munoz-Ordonez *et al.*, 2013).

A aplicação clínica do MG foca na identificação dos polimorfismos genéticos que são variações genéticas na sequência de DNA de ocorrência habitual na população, que quando encontrado com frequência superior a 1% poderá promover alteração no funcionamento, por exemplo, de um determinado receptor ou a mudança no mecanismo de ação do hormônio estrogênico (Souza *et al.*, 2012). A literatura atual mostra que, em certas populações, polimorfismos específicos em hormônios genes receptores podem estar associados a um risco aumentado de câncer de mama em desenvolvimento (Giacomazzi *et al.*, 2012).

A prática clínica busca viabilizar na rotina oncológica a identificação das mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 (biomarcadores) e o perfil das mutações nas linhagens germinativas (herdada) gerando um evento em cascata: os genes silenciados (mutação somática). Haja visto, que estando esses genes com suas funções perdidas, não conseguem parar o ciclo celular e acabam por não estimular a apoptose (regulatória) e o sistema de reparo, o que caracteriza principalmente seu efeito carcinogênico. Sendo os fatores genéticos os causadores de suscetibilidade ao câncer de mama, se faz necessária a aplicação dos métodos de testes genéticos, devendo a escolha ter diversos fatores pré-determinantes como: recursos financeiros disponíveis e identificação da presença de uma mutação da família ou grupo étnico do paciente a ser exposto (Coelho *et al.*, 2018).

A epigenômica estuda justamente como os diversos fatores podem causar alterações genéticas e a patogenicidade dessas mudanças, o que, ligada a medicina de precisão, pode desenvolver interfaces de caráter revolucionário e norteador a estratégias de prevenção (identificação precoce) ao desenvolvimento do câncer de mama. Tendo em vista esse contexto, mesmo que ainda expresse limitações aplicáveis, a medicina de precisão tem demonstrado um imenso potencial de eficiência. Logo, o rastreamento de biomarcadores e o MG são fundamentais para avaliar alterações na sequência de DNA, entretanto pouco aplicável às rotinas clínicas por seu alto custo e limitações estruturais e de pessoal (Rodrigues *et al.*, 2019).

A detecção dos biomarcadores genéticos ao longo dos anos vem contribuindo para o diagnóstico e direcionamento das modalidades terapêuticas, visto que os aspectos de avaliação estão ligados à hereditariedade e ao polimorfismo. O tratamento do câncer de mama pode ser estabelecido de diversas maneiras: o paciente pode ser submetido a procedimento cirúrgico, radioterapia, quimioterapia e tratamentos hormonais (Magalhães *et al.*, 2019).

Os estudos oncológicos se tornaram peças fundamentais na aplicação de terapias alvos nos diferentes tipos de câncer de mama, nas últimas décadas os principais protocolos aplicados para os diferentes tipos de câncer de mama foram a quimioterapia e as terapias hormonais, pois direcionam o tratamento para moléculas que são responsáveis pela progressão da doença e poupam as células saudáveis, devido aos recentes estudos acerca da doença e os mecanismos reguladores das células cancerígenas que contribuíram para o tratamento direcionado e eficaz (Nascimento *et al.*, 2019).

Em relação aos tratamentos oncológicos aplicados na prática clínica, a quimioterapia é administrada em combinações de diversos medicamentos via intravenosa e oral, no entanto, acaba atingindo diversas células do organismo, tanto normais quanto neoplásicas causando diversos efeitos colaterais, esse método pode diminuir o tumor e direcionar o paciente para um futuro procedimento cirúrgico, visto que a cirurgia é uma opção importante no combate ao câncer de mama, permitindo remover de forma parcial (segmentectomia) ou completa (mastectomia) o tecido lesionado, sem excluir as associações de tratamento, dado que, os quimioterápicos podem ser utilizados antes ou depois dos procedimentos invasivos com a cirurgia (Medeiros *et al.*, 2021).

Neste sentido, a farmacogenética surge como a ciência que estuda as interações dos polimorfismos genéticos com a farmacologia, tratando tanto de alterações na cinética dos fármacos (absorção, transporte, metabolização e eliminação) como na dinâmica da interação dos fármacos com seus receptores. O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal pertencente à terapia anti-HER2, pois tem como alvo as células cancerígenas HER2+ devido a ligação direta à proteína HER2, impedindo ou retardando o crescimento dessas células. Podendo ser indicado como monoterapia em casos de falha a quimioterapia, mesmo estando entre

os principais biofármacos de escolha para tratar câncer de mama HER2 positivo, somente 25-30% desses tumores respondem ao tratamento por trastuzumabe e ainda não é conhecido marcadores que possam prever tal resposta (Piranda *et al.*, 2013). Mesmo que no mapeamento da expressão gênica de bromodomínios (BRD) específico para HER2 positivo, seja possível identificar alguns genes que podem influenciar na agressividade dos tumores HER2 positivo a eficácia ou a ação do trastuzumabe não sofre alterações (Peréz-Pena *et al.*, 2019).

Além disso, na literatura científica é possível encontrar direcionamentos terapêuticos associados a supressão gênica e como mecanismos de tratamento pode ser aplicada a hormonioterapia, isso vem sendo bastante utilizado, devido aos avanços dos estudos referentes à genômica. Na utilização de rastreamentos genéticos, a expressão gênica simultânea de baixo anilina (ANLN) e alto receptor de domínio de inserção da Quinase (KDR), pode alterar células do fenótipo triplo negativo para luminal, essa expressão associada ao tamoxifeno (TMX) melhora o prognóstico para câncer de mama triplo negativo (Dai *et al.*, 2019).

A respeito da farmacoterapia do TMX, estudo recente demonstrou que o TMX tem reduzido as taxas em 41% dos casos e de morte por câncer de mama, em até 34% das pacientes, durante os cinco primeiros anos, após tratamento (Moreno & Capobianco, 2017).

Em contrapartida, o câncer de mama por receptores de estrógeno positivo (ER-positivo) tratado com tamoxifeno (TMX) pode ter sua eficácia comprometida devido a presença de RNA não codificante longo (lncRNA), gerando possíveis modificações na ação desse fármaco interrompendo as etapas G0/G1 do ciclo celular, contribuindo para sobrevida livre de metástases à distância (DMFS) do câncer de mama ER-positivo (Wang *et al.*, 2018). A modificação do TMX em endoxifeno poderá contribuir para que os polimorfismos reduzam a atividade metabólica desse meio (Rivera *et al.*, 2021).

Partindo disso, podemos trazer diversas perspectivas futuras para o tratamento oncológico. Dentre as ferramentas, a epigenômica destaca-se como uma ciência que está em ascensão tanto pela identificação de padrões de fenótipo, quanto pela possibilidade de aliar os dados desses padrões individuais a prevenção, diagnóstico e tratamento de diversas patologias, dentre elas o câncer de mama. As alterações em genes supressores de tumor têm um enorme potencial para se tornar uma ferramenta valiosa na identificação precoce dessas patologias e no tratamento fornecendo uma abordagem personalizada, que utiliza dados colhidos a partir de mapeamentos genéticos e análise molecular, favorece aspectos como segurança e eficácia, além de um melhor prognóstico (Rodrigues *et al.*, 2019).

O conhecimento do mapeamento genético e a identificação dos genes responsáveis pela supressão de células tumorais (BRCA1 e BRCA2), que estão relacionados com a hereditariedade, e alterações nesses genes provocam a sua inativação levam ao surgimento de neoplasias. O aprimoramento na identificação dos genes pode levar a um diagnóstico precoce fundamental para o tratamento desses pacientes (Ribeiro *et al.*, 2015). O uso da biologia molecular para identificação de genes está cada vez mais se desenvolvendo. Com isso, é possível que no futuro todas as alterações genéticas do câncer de mama possam ser detectadas e seja oferecido um tratamento personalizado e sob medida para cada paciente (Coelho *et al.*, 2018).

A bioinformática é uma importante ferramenta a ser usada para identificar e avaliar os marcadores biológicos cancerígenos. Os principais genes que foram relacionados ao câncer de mama são: TP53, PIK3CA, AKT1, EGFR, MAPK1, EP300, SRC e CDK2, além desses muitos outros genes podem estar envolvidos sendo necessários mais estudos. Com isso, a identificação de genes cruciais e suas interações, não somente, contribuem para elucidar a patogênese do câncer de mama, mas também, fornece potenciais marcadores prognósticos e alvos terapêuticos (Magalhães *et al.*, 2019).

A aplicação da farmacogenética para prever o prognóstico terapêutico do câncer de mama ou orientar a conduta terapêutica individual ainda está longe da rotina clínica. Contudo, é uma importante ferramenta para o futuro. Para isso se faz necessário estudos de múltiplos genes, além de considerar os efeitos combinados sobre a eficácia e a toxicidade dos medicamentos, culminando em aplicações para terapia do câncer de mama (Piranda *et al.*, 2013). O tratamento hormonal com TMX apresentou vantagens em comparação com outras drogas hormonais no câncer de mama. Contudo, os efeitos dos

polimorfismos do gene CYP2D6 se mostrou uma barreira nos efeitos do TMX devido ao mecanismo de resistência que ainda permanecem obscuros. Portanto, elucidar essas vias de ação evitará falhas terapêuticas e a progressão da doença (Bezerra *et al.*, 2018).

4. Conclusão

De acordo com o exposto acima podemos evidenciar, a partir dos artigos de referência foi possível analisar que, com o auxílio do mapeamento genético e análise molecular no câncer de mama pode-se obter descobertas quanto a hereditariedade dos genes e suas mutações polimórficas.

Ademais, nossa pesquisa demonstrou que a investigação genética tem papel fundamental no reconhecimento de mutações de genes BRCA1 e BRCA2 para que haja um rastreio precoce nas diversidades morfológicas, podendo fornecer informações relevantes para o diagnóstico, prognóstico e direcionamento da terapia alvo para um devido tratamento da doença.

Diante disso, a aplicação terapêutica personalizada no câncer de mama apesar de possuir baixa acessibilidade é de enorme importância para a medicina, necessitando assim, a existência de um maior investimento em novos estudos e pesquisas para ter conhecimento apropriado e contribuir com o aumento da sobrevida e o bem-estar de cada paciente oncológico.

Referências

- Bezerra, L. S., Santos-Veloso, M., Bezerra Junior, N., Fonseca, L., & Sales, W. (2018). Impacts of Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) Genetic Polymorphism in Tamoxifen Therapy for Breast Cancer. *Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia*, 40(12), 794–799.
- Brasil. (2014). Ministério Da Saúde (MS). Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. Distrito Federal, DF.
- Brito, C, Portela, M. C. & Vasconcellos, M. T. (2014). Fatores a persistência a terapia hormonal em mulheres com câncer de mama. *Revista Saúde Pública*.
- Cerizze, B. Tumor: Benigno X Maligno: Entenda a diferença entre tumor benigno e maligno.
- Coelho, A. S., Santos, M. A. S., Caetano, R. I., Piovesan, C. F., Fiuza, L. A., Machado, R. L. D., Furini, A. A. C. (2018) Predisposição hereditária ao câncer de mama e sua relação com os genes BRCA1 E BRCA2: Revisão da literatura. *Revista Brasileira de Análise clínica*, 50(1), 17-21
- Dai, X., Mei, Y., Chen, X., & Cai, D. (2019). ANLN and KDR Are Jointly Prognostic of Breast Cancer Survival and Can Be Modulated for Triple Negative Breast Cancer Control. *Frontiers in genetics*, 10, 790.
- Dias, L. R. & Pires, J. S. O. C. Aconselhamento genético no câncer de mama. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*. Ano 05, Ed. 08, Vol. 14, 05-13.
- Estanislau, G. G. & Agostinho Luciana A. (2019). Investigação do perfil clínico de pacientes com câncer de mama e/ou ovário candidatos à mutação nos genes BRCA1 e BRCA2: uma revisão de literatura. *Revista Científica da FAMINAS*.
- Ferreira, M; Souza, D; Drummont, J; Barra, A; & Rocha, A. (2011). Moduladores seletivos do receptor estrogênico: novas moléculas e aplicações práticas. Biblioteca Virtual em Saúde.
- Giacomazzi, J., Aguiar, E., Palmero, E. I., Schmidt, A. V., Skonieski, G., Filho, D. D., Bock, H., Saraiva-Pereira, M. L., Ewald, I. P., Schuler-Faccini, L., Camey, S. A., Caleffi, M., Giugliani, R., & Ashton-Prolla, P. (2012). Prevalence of ER α -397 PvuII C/T, ER α -351 XbaI A/G and PGR PROGINS polymorphisms in Brazilian breast cancer-unaffected women. *Brazilian 0000journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 45(10), 891–897.
- Inca. (2021). *Atlas da mortalidade*. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer - INCA.
- Inca. (2019). *Estimativa 2020: incidência do Câncer no Brasil*. INCA.
- Lorente, L., Martín, M. M., Franco, A., Barrios, Y., Cáceres, J. J., Solé-Violán, J., nez, A., Marcos Y Ramos, J. A., Ramos-Gómez, L., Ojeda, N., Jiménez, A., Working Group on COVID-19 Canary ICU, & Annex. Members of the BIOMEPOC group (2021). HLA genetic polymorphisms and prognosis of patients with COVID-19. Polimorfismos genéticos de los HLA y pronóstico de pacientes con COVID-19. *Medicina intensiva*, 45(2), 96–103.
- Magalhães, D. O. L.; Magalhães, I. R.; Andrade, F. M.; Durães, L. R. R.; Rodrigues, J. V. da S.; Almeida, E. W. S. de; Dias, O. V.; David, C. P.; Filho, O. C.; David, L. R. de S. (2019). Interações Realizadas Por Genes Líderes Do Câncer De Mama: Uma Abordagem Computacional. *REAS*, 11, e301.
- Medeiros, L. M., Stahlschmidt, R., Ferracini, A. C., Souza, C. M., Juliato, C., & Mazzola, P. G. (2021). Switching of Hormone Therapies in Breast Cancer Women. Avaliação da mudança do esquema hormonioterápico em mulheres com câncer de mama. *Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia*, 43(3), 185–189.
- Moreno, L & Capobianco, M. (2017). *O uso de tamoxifeno em pacientes com neoplasia mamária*. UNILAGO, [s. l.].

- Munoz-Ordenez, N.; Bastidas, B. E; Castro, L. I. (2013). Importância dos Receptores Hormonais no Câncer de Mama. *Rev. Fac. Cienc. Univ. Saúde Cauca.*
- Nascimento A. S., Vieira de Souza Leite Mello E, Lauer Schneider L. C, & Losi Alves de Almeida F. (2019) principais tratamentos utilizados no combate ao câncer de mama: uma revisão de literatura. arqmudi [Internet].
- Ohl, I. C. B.; et al., Ações públicas para o controle do câncer de mama no Brasil: revisão integrativa. *Revista Brasileira de Enfermagem*[online]. 2016.
- Pérez-Pena, J., Páez, R., Nieto-Jiménez, C., Sánchez, V. C., Galan-Moya, E. M., Pandiella, A., Györfy, B., & Ocana, A. (2019). Mapping Bromodomains in breast cancer and association with clinical outcome. *Scientific reports*, 9(1), 5734.
- Pinho, João Renato Rebello, Sitnik, Roberta, & Manguiera, Cristóvão Luis Pitangueira. (2014). Medicina personalizada e laboratório clínico. *einstein 12* (3), 366-373.
- Piranda, D; Alves, D; Jorge, R. (2013). Farmacogenética e Implicações Terapêuticas no Câncer de Mama. *Revista Brasileira de Cancerologia.*
- Ribeiro, B. M. et. al. (2015). Genes BRCA nas neoplasias mamárias. *Brazilian Journal of Surgery an Clinical Research- BJSCR*, 12(3), 48-52.
- Rivera, J. G. B., Silva, K. R. P. da, Pantoja, B. M., Miranda, M. A., Silva, M. M. P. da & Oliveira, Oliveira, A. E. M. de. (2021). Estudo do perfil farmacogenético das pacientes com Câncer de Mama na região Amazônica do Brasil. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(3), 11723-11734.
- Rodrigues, A. H., Albuquerque, C., Cavalcante, C., & Peixoto, A. (2019). Mecanismos epigenéticos no câncer de mama: o papel dos biomarcadores e da medicina personalizada. *Revista InterScientia*, 7(2), 174-186.
- Silva, L. R. da, Queiroz, N. de L., Menezes, M. dos S., Carvalho, J. A. de, & Souza, A. A. R. de. (2021). The effectiveness of new hormone therapy treatments on progression-free survival of patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer: a systematic review. *Research, Society and Development*, 10(14), e85101421940.
- Silva, P & Riul, S. (2012). Câncer de mama: fatores de risco e detecção precoce. *Revista Brasileira de Enfermagem*, [s. l.].
- Singer, C. F., Tan, Y. Y., Muhr, D., Rappaport, C., Gschwantler-Kaulich, D., Grimm, C., Polterauer, S., Pfeiler, G., Berger, A., & Tea, M. M. (2019). Association between family history, mutation locations, and prevalence of BRCA1 or 2 mutations in ovarian cancer patients. *Cancer medicine*, 8(4), 1875–1881.
- Souza, M.A. et. al. (2012). *Polimorfismo do gene do receptor estrogênico como fator de risco do câncer de mama*. *FEMINA*, 40(4), 179- 186.
- Souza, M; Silva, M; Carvalho, R. (2010). *Revisão integrativa: o que é e como fazer*. Einstein, [s. l.].
- Wang, G., Chen, X., Liang, Y., Wang, W., Fang, Y., & Shen, K. (2018). Long Noncoding RNA Signature and Disease Outcome in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer Patients Treated with Tamoxifen. *Journal of breast cancer*, 21(3), 277–287.