

1 INTRODUÇÃO

Crislaine Magdeleine Batista , 2013

1.1 CÂNCER

O câncer é uma doença cuja iniciação e progressão envolvem passos nos quais o DNA (ácido desoxirribonucléico) acumula uma série de mutações. As mutações compreendem a alterações de seqüência, perdas, ganhos e rearranjos cromossômicos (simples ou extremamente complexos). Evidências do envolvimento de mutações em casos de câncer surgiram inicialmente da observação de alterações genéticas recorrentes e específicas em determinados tipos tumorais, a partir da observação de alterações em nível cromossômico. (GUEMBAROVSKI e CÓLUS, 2008).

A célula cancerosa é definida por duas propriedades hereditárias: ela e sua descendente proliferam e desobedecem aos limites normais da divisão celular e invadem e colonizam regiões normalmente destinadas a outras células. A invasão e colonização fazem com que o câncer seja particularmente perigoso. Uma célula anormal isolada que não se prolifere além das suas vizinhanças normais não causa dano significativo, independentemente de qualquer alteração desagradável que ela possa ter. Se, entretanto, sua proliferação estiver fora de controle, dará início a um tumor ou neoplasia, uma massa compacta de células anormais continuamente em proliferação. Porém desde que as células neoplásicas permaneçam agregadas formando uma massa única, o tumor é dito ser benigno. Neste estágio, é possível haver cura completa pela remoção cirúrgica da massa. Um tumor é considerado um câncer apenas se for maligno, isto é somente se as células tiverem adquirido a capacidade de invadir os tecidos adjacentes. (ALBERTS et al., 2004).

A conclusão de que as mutações somáticas são a bases do câncer é apoiada por estudos realizados com pessoas que herdaram uma grande suscetibilidade á doença. Em uma proporção significativa de casos, a propensão ao câncer pode ser rastreada até um defeito genético nos mecanismos de reparo de DNA desses indivíduos, que lhes possibilita acumular uma taxa muito alta de mutações. (ALBERTS et al., 2004).

1.2 CÂNCER DE MAMA

1.2.1 Mama

A mama constitui-se de glândulas mamárias, cuja função é a secreção do leite, e estão situadas na parede anterior do tórax.

Fonte: <http://www.orientacoesmedicas.com.br/examedemamas.asp>. Acessado em: 15/04/2010

Esta estrutura passa por diferentes alterações, consideradas normais, ao longo da vida da mulher como alterações de tamanho, consistência e forma dos seios (amamentação e ciclo menstrual), além de não serem totalmente simétricas. Os hormônios como estrogênio e progesterona também estão envolvidos no desenvolvimento, alterações e involução do tecido mamário. (Moreira Guimarães; 2000).

São também observadas alterações na série branca do sangue periférico das pacientes, as quais não foram significativas para a série vermelha. Sugere-se, portanto, que o regime quimioterápico traz alterações hematológicas importantes para as mulheres com câncer de mama, necessitando, assim, um monitoramento periódico através do hemograma

1.2.2 História

A história do Câncer de mama começa no século IV a.C. é descrita por Hipócrates em seu livro Doença de mulheres, como um mal que mina cotidianamente as energias, começando pela interrupção da menstruação e culminando na morte, roubando o que foi secularmente considerado a alma de toda mulher. (SantAnna, 2000).

No século XIX e início do século XX, o câncer, além de considerado contagioso, era associado à falta de limpeza, à sujeira física e moral. (TAVARES e TRAD; 2005).

O sexo com contato oral era considerado prática monstruosa, é identificado como principal causa das neoplasias nas mulheres, dizia-se que a prática desencadeava a formação de nódulos cancerosos na cavidade bucal e trato digestivo, que de disseminava pelo corpo todo. (SILVA, 2008).

A noção moralizadora do câncer como castigo que repara o pecado foi sendo gradativamente substituída, mas não integralmente, pela noção de que a doença expressa o caráter do paciente. (SILVA, 2008).

1.2.3 Incidência

O câncer de mama é o câncer mais comum e a primeira causa de morte entre as mulheres, o mesmo também pode ocorrer em homens. O diagnóstico precoce e os meios de reabilitação, física, social e psicológica, são fatores importantes na luta contra a doença. (MACHADO e SAWADA, 2008).

O câncer de mama é comum ocorrer em pacientes acima dos 40 anos, já as pacientes abaixo de 40 anos constitui aproximadamente 7% de todos os casos diagnosticados. (GARICOCHEA et al., 2009).

No ano de 2008 estima-se que 49.400 novos casos de CA de mama no Brasil. (FREITAS-JUNIOR et al., 2007).

1.2.4 Etiologia

O câncer de mama é uma doença cuja etiologia e prognóstico são muito variados e as interações entre fatores genéticos (filhas de mães portadoras de câncer de mama têm um risco maior de desenvolver a doença se comparadas a mulheres sem relato de história familiar) e ambientais (dieta, ao hábito de fumar, à ingestão de bebidas alcoólicas e à paridade). (MOURA-GALLO et al., 2004).

Fatores de alta relevância no desenvolvimento do Câncer de mama:

- Idade: é um dos fatores mais importantes.
- Condições Ambientais; As condições de vida também pode interferir no aparecimento da neoplasia. Como por exemplo as dietas ricas em gorduras saturadas, carnes e a toxicidade .
 - Vida reprodutiva da mulher: Onde se deve se enfatizar a menarca precoce e a nulipariedade .
 - Histórico pessoal e familiar de CA mamário: Episódios de tumor benigno na mama, antecedentes familiares com a presença do tumor. (FREITAS-JUNIOR et al., 2007).

A biologia molecular foi de grande valia na determinação da hereditariedade no desenvolvimento do câncer. As técnicas aplicadas têm como resultados a identificação dos genes mutantes, tais genes modificados são classificados como supressores tumorais. (FORD et al.,1998).

Após a descoberta confirmada da presença de algum gene mutante, todos os membros da família deverão realizar os testes moleculares para verificarem se também possuem essa mesma mutação.

Estudos observaram que o crescimento de certos tumores de mama, é regulado pelos hormônios esteróides (estrógenos e andrógenos). Os hormônios reguladores (RH) não estão relacionados com a história familiar, paridade ou idade da menarca. Desde que foi demonstrado que o crescimento dos carcinomas de mama é regulado por estrógenos, a presença de receptores específicos para o estrogênio em tumores mamários e a terapia desse hormônio tem produzido remissão clínica em pacientes com carcinoma de mama. (EISENBERG e KOIFMAN, 2001).

1.3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico e o início precoce do tratamento do câncer estão relacionados à maior taxa de cura das pacientes. Quanto mais rápido for realizada o tratamento do câncer para tumores iniciais (não-metastáticos), maior é a chance de a cirurgia ser curativa e de não ocorrer disseminação da doença. (TRUFELLI et al., 2008).

O câncer de mama pode ser detectado pelo auto-exame das mamas e pela realização de mamografia, onde é confirmado por meio da biópsia da lesão. (TRUFELLI et al., 2008).

A mamografia é capaz de detectar alterações ainda não palpáveis favorecendo, assim, o tratamento precoce, mais efetivo, menos agressivo, com melhores resultados estéticos e eventos adversos reduzidos. (SCLOWITZ et al., 2005).

1.4 TRATAMENTO

Pode se dizer que o câncer de mama envolve a passagem por três etapas que se sobrepõe: o recebimento do diagnóstico de estar com câncer, a realização de um

tratamento longo e agressivo, e a aceitação de um corpo marcado. (VIEIRA; LOPES; SHIMO, 2007).

O tratamento do câncer de mama é realizado através de cirurgia, quimioterapia, hormonioterapia e radioterapia. (OLIVEIRA; AOKI; ALDRIGHI, 2006).

Deve-se sempre também realizar o exame Hematológico (Hemograma), onde irá se observar as series brancas e vermelhas, dando ênfase a morfologia e quantidade das células.

1.5 BIOLOGIA MOLECULAR NO CÂNCER

Os avanços no campo da biologia molecular permitiram o emprego de métodos mais sensíveis e rápidos na identificação de uma predisposição ao câncer de mama. Desta forma, as detecções diretas de seqüências de DNA encontradas em indivíduos com historia familiar e/ou pessoal de câncer de mama. (SEGAL et al., 2001).

O principal objetivo de muitos estudos em biologia molecular, destacando-se aqueles referentes à área oncologia, é descrito como análise da expressão gênica tecidual. Através desta análise, podemos compreender as funções de cada proteína mediante a correlação entre sua expressão tecidual e diferentes parâmetros clínicos e anatomopatológicos observados, como grau de diferenciação tumoral, potencial metastático, resposta à terapêutica, intensidade de processos inflamatórios, prognóstico etc. (PINHO, 2006).

O método de PCR é utilizado quando se precisa de grandes quantidades de pares de base para uma molécula de DNA. Essa técnica evidencia a presença ou ausência de um patógeno, e ainda detectar um marcador tumoral. Quando se tem a seqüência da fita de DNA e quer amplificá-la *in vitro* se realiza então a PCR. As moléculas de DNA irão aumentar a cada ciclo de replicação, sendo assim pode-se ter uma pequena quantidade de material que tal técnica tem por capacidade aumenta essa concentração. (LIMA et al., 1999).

A seqüência de RNA podem ser também amplificadas pela técnica “Transcriptase Reversa”. Essa técnica trabalha com a extração de RNAm. Onde se tem uma fita molde de RNA (fita simples), coloca-se a enzima transcriptase reversa e como resultado terá uma molécula de DNA complementar. A partir desse produto se realiza a técnica convencional de PCR. O RT-PCR trabalha a nível gênico, ou seja, é usada para

ver se a doença em questão (por exemplo, CA de mama esta ou não em continuidade e se multiplicando . (EDIGIO, 2008).

Neste âmbito, o câncer de mama tem sido uma das doenças mais investigadas com o auxílio de microarranjos de DNA. (ANDRADE, 2008).

HEMATOLOGIA NO CÂNCER DE MAMA

Como se observa algumas alterações na série branca do sangue periférico, as quais não são tão significativas na série vermelha. Indica-se, que o regime quimioterápico traz alterações hematológicas importantes para as mulheres com câncer de mama, necessitando, assim, um monitoramento periódico através do hemograma; onde se analisará as três séries.

2 OBJETIVO

O trabalho tem como objetivo caracterizar e descrever a importância da Biologia Molecular e da Hematologia aplicada no Câncer de Mama, como uma ferramenta diferencial a fim de determinar o diagnóstico do Câncer.

3 JUSTIFICATIVA

O câncer como um todo não escolhe idade, sexo, raça, nível social. Acomete qualquer indivíduo, podendo ser curável em alguns casos, desde que diagnosticado precocemente. O câncer de mama vem sendo abordado rotineiramente devido sua alta incidência no país, porém os dados nacionais da literatura não abordam a aplicação das técnicas de Biologia Molecular(BM) e da Hematologia no diagnóstico precoce do câncer de mama, esta revisão pretende descrever aos leitores a evolução da BM no diagnóstico do Câncer.

Devido o acometimento do câncer de mama, ter demonstrando uma elevada incidência e ser a segunda neoplasia que causa morte em mulheres. Fez-se necessário a realização de um estudo direcionado ao entendimento da Biologia molecular e conhecimento da área da Hematologia.

4 METODOLOGIA

Este trabalho consta de uma investigação exploratória e descritiva, realizada por meio de revisão de literatura, com artigos sobre o tema nos quais os estudos foram

realizados preferencialmente nos últimos cinco anos, enfocando o Câncer de Mama e aplicações de métodos de Biologia Molecular e Hematologia.

5 DISCUSSÃO

A relação entre aspectos clínico-patológicos do câncer de mama avaliadas através de técnicas moleculares, tem sido estudada intensamente.

Atualmente existem diferentes técnicas que podem ser aplicadas para determinação do status de Her2 com diferentes vantagens desvantagens.

O FISH que é um método alternativo para a determinação e para a amplificação do Her2, sendo assim se torna uma técnica mais objetiva e quantitativa que atualmente é considerada uma técnica ótima para a determinação do Her2. Mas como desvantagem é uma técnica mais trabalhosa, cara que leva um tempo maior para sua realização e requer equipe especializada para sua realização.

Em contrapartida a técnica de PCR e Transcriptase Reversa PCR (RT-PCR) resolve a maioria dos problemas encontrados nas técnicas de FISH e Imunostiquímica. A PCR pode ser realizada a partir de tecido fresco, congelado ou com amostras conservadas em parafinas. E ainda tem a vantagem de não ser necessário grande quantidade de material, pois essa técnica consiste também no aumento do material.

CONCLUSÃO

Com essa revisão bibliográfica podemos concluir que o Câncer de mama é uma patologia da atualidade; com dados que mostram e evidenciam que cada vez um número maior de pessoas estão sendo diagnosticadas. E não podendo deixar de ressaltar que é a segunda causa de morte entre as mulheres.

Como se sabe uma vez detectado no início das metástases, este tem um maior percentual de cura. Esse tipo de tumor é o mais temido pelas mulheres, principalmente por seus efeitos psicológicos que podem afetar a percepção da sexualidade e acima de tudo a própria imagem pessoal.

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA) as formas mais eficazes para a detecção precoce do câncer de mama são os exames clínicos da mama (auto-exame) e a mamografia.

A partir desses dados foi feito um levantamento onde podemos correlacionar o câncer de mama juntamente com a biologia molecular e a Hematologia.

Com a ajuda da biologia molecular na descoberta precoce do câncer de mama se tem a possibilidade de imediatamente entrar com um tratamento mais eficaz e permitir assim que pacientes com a doença vivam mais e com uma melhor qualidade de vida. E com a ajuda da Hematologia se tem a possibilidade de analisar e acompanhar as series sanguíneas (evitando assim que se desenvolva alguma doença Hematológica).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

ALBERTS, Bruce et al. **Biologia Molecular da Celula**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2004.

ANDRADE, Mariana de Brot. **Carcinomas mamarios de tipo basal: Estudo clinico-patologico e imunofenotipico em mulheres brasileiras**. 2008. 115 f. Dissertação (3ª) - Curso de Patologia Médica, Ufmg, Belo Horizonte, 2008.

AZEVEDO, Deluse Russi; BARROS, Maria Cristina Monteiro de; MÜLLER, Marisa Campio. **PSICOONCOLOGIA INTERDISCIPLINARIDADE**. Porto Alegre: Edipucrs, 2004.

DUDLEY, A.M.,J et al., Measuring absolute expression with miroarrays with a calibrated reference sample and na extended signal intensity range. Proc Natl Acad Sci U S A, 9-38, 2002.

CANTINELLI, Fábio Scaramboni et al . A oncopsiquiatria no câncer de mama: considerações a respeito de questões do feminino. **Rev. psiquiatr. clín.**, São Paulo, v. 33, n. 3, 2006 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832006000300002&lng=en&nrm=iso>. access on 26 May 2010.

CAVALHEIRO, José Antonio et al. Tratamento sistêmico adjuvante. **Revista Hcpa**, São Paulo, n., p.207-216, ago. 2001.

EDIGIO, Camila Moura. **Análise de exoressão de RNAs não-codificadas intronicos**. 2008. 195 f. Dissertação (3ª) - Curso de Bioquímica, Usp, São Paulo, 2008.

EISENBERG, Ana Lucia Amaral; KOIFMAN, Sérgio. Cancer de Mama: Marcadores Tumorais. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, n. , p.377-388, abr. 2001.

FREITAS-JUNIOR, Ruffo et al. Aumento de 277% na Incidência do Câncer de Mama em Mulheres entre 50 e 59 anos: Por que essa explosão? **Oncologia**, Goiania, v. 59, n. , p.17-20, set. 2007.

FORD D, Easton DF, STRATTON M, NAROD S, GOLDGAR D, DEVILEE P, BISHOP DT. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet.* 1998; 89-94.

GARCIA, Eloi S.; CHAMAS, Claudia Inês. Genética molecular: avanços e problemas. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 1, Mar. 1996 . Disponível em: <http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X1996000100022&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 19 Maio 2009.

GARICOCHEA, Bernardo et al. Idade como fator prognóstico no câncer de mama em estágio inicial. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 43, n. 2, abr. 2009 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102009000200012&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 22 maio 2009.

GUEMBAROVSKI, Roberta Losi; CÔLUS, Ilce Mara de Syllos. Novas perspectivas para o câncer de mama: Mulher. **Genética Na Escola**, Londrina, n. , p.04-06, 01 mar. 2008.

KIM, H., B. Zhao, E.C. Snestrud, B.J. Haas, C.D. Town and J. Quackenbush. Use of RNA and genomic DNA references for inferred comparisons in DNA microarray analyses. *Biotechniques* 30-112, 2002.

LANGE, T.,V. Roth, M.L. Braun and J.M. Buhmann. Stability-based validation of clustering solutions. *Neural Comput*, p 320-340, 2004.

LEVITT, N.C.; HICKSON, I.D. Caretaker tumour suppressor genes that defend genome integrity. *Trends Mol. Med.*, Oxford, v.8, n.4, p.179-186, Apr. 2002.

LIMA, Sônia Maria Rolim Rosa et al . Freqüência de mutação no códon 12 do gene K-ras no carcinoma ductal invasivo de mama. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 3, Apr. 1999 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72031999000300002&lng=en&nrm=iso>. access on 26 May 2010.

MACHADO, Sheila Mara; SAWADA, Namie Okino. Avaliação da qualidade de vida de pacientes oncológicos em tratamento quimioterápico adjuvante. **Texto contexto - enferm.**, Florianópolis, v. 17, n. 4, dez. 2008 . Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104->](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-) Acesso em: 22 maio 2009.

MARAFON, Cleidemar Moura. Genética do câncer de mama hereditário. **Ci. Méd. Biol.**, Salvador, v. 6, n. , p.86-90, jan. 2007. Trimestral.
MOREIRA GUIMARÃES, L.J. **Câncer de Mama**. Disponível em: <http://www.ufv.br/dbg/BIO240/AC%20059.htm>; acessado em 29 de maio de 2010.

MOURA-GALLO, Claudia Vitória de et al. Mutações no gene TP53 em tumores malignos de mama: associação com fatores de risco e características clínico-patológicas, inclusive risco de óbito, em pacientes residentes no Rio de Janeiro. **Rev. bras. epidemiol.**, São Paulo, v. 7, n. 2, jun. 2004. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2004000200006&lng=es&nrm=iso>. Acesso em: 19 maio 2009.

OLIVEIRA, Vilmar M. de; AOKI, Tsutomu; ALDRIGHI, José M. Tromboembolismo e câncer de mama: quando indicar a profilaxia medicamentosa. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 54, n. 1, fev. 2008. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302008000100008&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 22 maio 2009.

POLLACK, J.R., C. M. Perou et al., Genome-wide analysis of DNA copy-number changes using cDNA microarrays. *Nat Genet* 6-41, 1999.

PINHO, Mauro de Souza Leite. Pesquisa em biologia molecular: como fazer?. **Rev bras. colo-proctol.**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 3, set. 2006. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-98802006000300016&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 22 maio 2009.

RAMASWAMY, S.,P. Tamayo, et al., Multiclass cancer diagnosis using tumor gene expression signatures. *Proc Natl Acad Sci USA* (26): 54 -72, 2001.

RANSOHOFF, D.F. Rules of evidence for cancer molecular-marker Discovery and validation. *Nat Rev Cancer*. 14-309, 2004.

RIBEIRO JR., Ulysses; SAFATLE-RIBEIRO, Adriana Vaz. p53 in clinical contexts: yes or not?. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo, v. 43, n. 1, Mar. 2006. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032006000100004&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 22 Maio 2009.

RIBEIRO-SILVA, Alfredo et al. Impacto prognóstico da expressão imuno-histoquímica do BRCA1 nos carcinomas mamários esporádicos. **J Bras Patol Med Lab**, Ribeirão Preto, n. , p.197-203, jun. 2005.

SANTANNA,D.B. A mulher e câncer na história. Em M. G. G. Gimenes & M. H. Fávero, A mulher e o câncer. Livro Pleno, Campinas, p 43-70, 2000

SEGAL, Sandra L. et al. Genética e câncer de mama. **Revista Hcpa**, São Paulo, v. 2, n. 21, p.191-197, ago. 2001.

SILVA, Lucia Cecília da. Câncer de mama e sofrimento psicológico: aspectos relacionados ao feminino. **Psicol. estud.**, Maringá, v. 13, n. 2, jun. 2008. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-73722008000200005&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 25 maio 2009.

SILVA-VALENZUELA, Maria das Graças da et al. Hibridização in situ com sonda não-radioativa para mRNA: princípios e aplicações em patologia. **J. Bras. Patol. Med.**

Lab., Rio de Janeiro, v. 42, n. 3, June 2006 . Available from
<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442006000300010&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 19 Maio 2009.