Rede
Mário Penna
Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação

MPJ, Belo Horizonte, v.2, n.2, Jul./Dez.2024
Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0)

Mário Penna Journal

MOLECULAR AND CLINICAL CANCER RESEARCH



Rede Mário Penna
Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação

EDITORS-IN-CHIEF | MÁRIO PENNA JOURNAL:

- **Dra. Letícia da Conceição Braga**
  Instituto Mário Penna - Núcleo de Ensino Pesquisa e Inovação.

EDITORIAL BOARD:

- **Dr. Paulo Guilherme de Oliveira Salles**
  Instituto Mário Penna - Hospital Luxemburgo.
- **Dr. Ramon de Alencar Pereira**
  Instituto Mário Penna - Núcleo de Ensino Pesquisa e Inovação.
- **Dra. Gisele Viana Oliveira**
  Instituto Mário Penna - Hospital Luxemburgo.
- **Dra. Silvia Regina Rogatto**
  Vejle Hospital, Institute of Regional Health Research, University of Southern Denmark.
- **Dra. Maria Theresa Accioly**
  Instituto Nacional de Câncer - INCA - Coordenação de Pesquisa.
- **Dr. Alexandre Barbosa Andrade**
  Instituto Mário Penna - Hospital Luxemburgo | Escola de Medicina - Universidade Federal de Ouro Preto.
- **Dr. Rafael Renatino Canevarolo**
  Department of Cancer Physiology - H. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute.
- **Dr. Wander de Jesus Jeremias**
  Departamento de Farmácia - Escola de Farmácia - Universidade Federal de Ouro Preto.

INSTITUTO MÁRIO PENNA:

- **Dr. Marco Antônio Viana Leite**
  Chief Executive Officer.
- **Dr. Israel Gonzaga**
  Administrative Director.
- **Dr. Gladstone Andrade Silva Junior**
  Chief Financial Officer.
- **Dr. Virgílio Baião Carneiro**
  Director of Corporate Management.
- **Dr. José Mourão Neto**
  Assistant Technical Director.

INSTITUTO MÁRIO PENNA - NÚCLEO DE ENSINO, PESQUISA E INOVAÇÃO:

- **Dr. Tadeu Moreira Perona**
  General Director.
- **Dr. Paulo Guilherme de Oliveira Salles**
  Technical Director.
- **Dra. Letícia da Conceição Braga**
  Head of Translational Research.
- **Enf. Cíntia Maria de Lima**
  Head of Clinical Research.
- **Enf. Tatiana Dias Furtado**
  Teaching Coordinator.

• ***ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:***
Rua Gentios, 1420, 3º andar, Bairro Luxemburgo, Belo Horizonte - Minas Gerais. CEP 30.380-472
E-mail: **revistampj@mariopenna.org.br.**

Rede Mário Penna
Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação

REVIEWERS:

- **Ângela Pacelli**
- **Carla Broseghini Moreira de Carvalho**
- **Selme Silqueira de Matos**
- **Luciana Gusmão de Andrade Lima Salomé**

ADVISOR OF THE JOURNAL PROJECT:

- **Dra. Amanda Damasceno de Souza**
  PhD in Knowledge Management and Organization.

COMMUNICATION AND MARKETING:

- **Ana Luíza Liméres**
  Communication and Marketing Supervision |
  Instituto Mário Penna.
- **Giovana Cangussu Coutinho**
  Communication and Marketing Analist |
  Instituto Mário Penna.
- **Carolina Oliveira Lopes**
  Communication and Marketing Analist |
  Instituto Mário Penna.

GRAFFIC DESIGN PROJECT:

- **Rosane Mandacaru**

Copyright © 2025 Instituto Mário Penna - Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação. The opinions issued and information contained in signed articles are the responsibility of their authors. Total or partial reprodution of the articles is permitted provided the source is cited. Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0)

SUMÁRIO

MPJ, Belo Horizonte, v.2, n.2, p.4-8, Jul./Dez. 2024.

Editorial

10

1.ENDOCARDITE INFECCIOSA EM PACIENTE ONCOLÓGICO: Tratamento com Troca de Valva Tricúspide por Xenoprótese Porcina

INFECTIVE ENDOCARDITIS IN A ONCOLOGY PATIENT: Treatment with Tricuspid Valve Replacement Using a Porcine Xenograft

Giancarlo Grossi Mota
Demétrius Lúcius Sales Costa
Milena Pereira Santos
Eduardo Augusto Resende Penido
Clara Pereira Santos

13

2.CARCINOMA UROTELIAL DE BEXIGA NÃO MÚSCULO-INVASIVO REFRATÁRIO AO BCG: Relato de caso

BCG-REFRACTORY NON-MUSCLE-INVASIVE UROTHELIAL CARCINOMA OF THE BLADDER: Case report

Ellias Magalhães e Abreu Lima
Mariza Corrêa Petrini

22

3.EVALUATION OF THE OVARIANTAG BIOMARKER PANEL'S APPLICABILITY IN DETECTING KRUKENBERG TUMORS

Avaliação da aplicabilidade do painel de biomarcadores OvarianTag na detecção de tumores de Krukenberg

Ana Beatriz Ramos Do Nascimento
Eduardha Santos Temponi Barroso
Anna Carolina Almeida de Paula
Stephanie Braga Gonçalves da Silva
Rafaela Lopes Figueiredo de Andrade
Thalía Rodrigues de Souza Zózimo
Aline Luiza Costa e Silva
Ramon De Alencar Pereira
Pedro Henrique Villar Delfino
Paulo Guilherme de Oliveira Salles
Jorge Gomes Goulart Ferreira

29

SUMÁRIO

4. TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA TRIPLO-NEGATIVO COM PEMBROLIZUMABE: Uma revisão integrativa

TREATMENT OF TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER WITH PEMBROLIZUMAB: An integrative review

Aline Cristina Ferreira
Eduarda Aparecida Cabral
Alessandra Cristina Pupin Silvério

42

SUPLEMENTO: 3° Simpósio de Especialidades Oncológicas e Seminário de Iniciação Científica do Instituto Mário Penna

53

SUPLEMENTO: Resumos do 3° Simpósio de Especialidades Oncológicas e Seminário de Iniciação Científica do Instituto Mário Penna

1.IDENTIFICAÇÃO DE VARIANTES EM GENES DA VIA MAPK EM UMA COORTE DE PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA

Kassyane Amanda Rodrigues Furtado
Thalia Rodrigues de Souza Zózimo
Rafaela Lopes Figueiredo de Andrade
Carolina Pereira de Melo
Paulo Guilherme de Oliveira Salles
Vasco Ariston de Carvalho Azevedo

54

2.TUMOR DE BRENNER BENIGNO ASSOCIADO A CISTOADENOMA MUCINOSO: Série de casos

Eduardha Santos Temponi Barroso
Raíssa Êmily Andrade Souza
Paula Pereira de Souza
Priscila Rosse Lopes Viana
Vitória Bese Moreira
Aline Luiza Costa e Silva
Jorge Gomes Goulart Ferreira
Eduardo Batista Cândido

57

3.PERFIL DE MIRNAS DE VESÍCULA EXTRACELULAR COMO PREDITOR DE RESPOSTA PATOLÓGICA COMPLETA NO CÂNCER DE MAMA SUBMETIDO À TERAPIA NEOADJUVANTE

Álvaro Percínio Costa
Angelo Borges de Melo Neto
Paulo Guilherme de Oliveira Salles
Agnaldo Lopes da Silva Filho
Laurence Rodrigues do Amaral
Fábio Ribeiro Queiroz

61

4.ANÁLISE DOS NÍVEIS DE CITOCINAS NO LÍQUIDO ASCÍTICO DERIVADO DE TUMORES OVARIANOS PARA IDENTIFICAÇÃO DE POTENCIAIS BIOMARCADORES DIAGNÓSTICOS E PROGNÓSTICOS DA DOENÇA

Marcela Maria de Oliveira Rosa
Jorge Gomes Goulart Ferreira
Sarah Cristina Ferreira Guimarães
Ana Beatriz Ramos Do Nascimento
Eduardha Santos Temponi Barroso
Fábio Ribeiro Queiroz
Aline Luiza Costa e Silva
Paulo Guilherme de Oliveira Salles
Eduardo Batista Cândido

65

5.AVALIAÇÃO DO PERFIL DE CITOCINAS PLASMÁTICAS COMO BIOMARCADORES PROGNÓSTICO DE CÂNCER COLORRETAL

Sarah Cristina Ferreira Guimarães
Marcela Maria de Oliveira Rosa
Anna Carolina Almeida de Paula
Danilo Roberto Carvalho Ferreira
Estefânia Mara do Nascimento Martins
Bruna de Paula Dias
Paulo Guilherme de Oliveira Salles
Clascidia Aparecida Furtado
Jorge Gomes Goulart Ferreira

69

SUMÁRIO

6.VALIDAÇÃO DE DADOS IN SILICO DE BIOMARCADORES IMUNOLÓGICOS E ALVOS DE IMUNOTERAPIA NO GLIOBLASTOMA IDH-WILDTYPE PELA IMUNO-HISTOQUÍMICA

Matheus Bortolini Lima Muniz
Karla Cândida Parreira
Leonardo Augusto Wendling Henriques
Paulo Guilherme de Oliveira Salles
Izabela Ferreira Gontijo de Amorim
Francisco Augusto Silva Mesquita
Ramon de Alencar Pereira

73

7.RNAS LONGO NÃO CODIFICANTES ASSOCIADOS À PROGRESSÃO E À RESPOSTA AO TRATAMENTO NO CÂNCER DO COLO UTERINO

Bruna Custódio Dias Duarte
Angelo Borges de Melo Neto
Álvaro Percínio Costa
Carolina Pereira de Souza Melo
Paulo Guilherme de Oliveira Salles
Agnaldo Lopes da Silva Filho
Wander de Jesus Jeremias
Pedro Luiz Lima Bertarini
Laurence Rodrigues do Amaral
Matheus de Souza Gomes
Fábio Ribeiro Queiroz

77

8. ANÁLISE DE MIRNAS EM VESÍCULAS EXTRACELULARES DE PACIENTES COM CÂNCER DE OVÁRIO: IDENTIFICAÇÃO DE POTENCIAIS BIOMARCADORES PARA DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO

Angelo Borges de Melo Neto
Paulo Guilherme de Oliveira Salles
Adriana Abalen Martins Dias
Fábio Ribeiro Queiroz

81

9. IDENTIFICATION OF GENETIC VARIANTS ASSOCIATED WITH TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER AND HIGH-GRADE SEROUS OVARIAN CANCER

Arthur Schenider Oliveira Felipe
Maria Vitória Costa Felipe
Álvaro Percínio Costa
Diogo Gomes da Costa
Fábio Ribeiro Queiroz

85

10. IMMUNOHISTOCHEMICAL ANALYSIS OF PATIENTS WITH LUMINAL B BREAST CANCER: Pathological parameters and therapeutic strategies

Maria Vitória Costa Felipe
Arthur Schenider Oliveira Felipe
Ramon de Alencar Pereira
Diogo Gomes da Costa
Jorge Gomes Goulart Ferreira
Fábio Ribeiro Queiroz

88

11. ANÁLISE DA MATRIZ EXTRACELULAR COMO POTENCIAL INDICADOR PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM GLIOBLASTOMA IDH - WILD TYPE

Karla Cândida Parreira
Matheus Bortolini Lima Muniz
Leonardo Augusto Wendling Henriques
Paulo Guilherme de Oliveira Salles
Izabela Ferreira Gontijo de Amorim
Ramon de Alencar Pereira

92

12. RELAÇÃO DA EXPRESSÃO DE VIMENTINA COM A RESISTÊNCIA À QUIMIOTERAPIA EM PACIENTES COM CÂNCER DE OVÁRIO SEROSO DE ALTO GRAU

Francisco Augusto Silva Mesquita
Laura Kaori Menegusse Nakamo
Izabela Ferreira Gontijo
Paulo Guilherme de Oliveira Salles

96

13. EXPRESSÃO DE VIMENTINA DOMO INDICADOR DE AGRESSIVIDADE NOS SUBTIPOS MOLECULARES DE CÂNCER DE MAMA: Análise por Imuno-Histoquímica e Sobrevivência

Laura Kaori Menegussi Nakano
Francisco Augusto Silva Mesquita
Ramon de Alencar Pereira
Paulo Guilherme de Oliveira Salles
Ana Luiza de Magalhães Freitas
Izabela Ferreira Gontijo de Amorim
Ramon de Alencar Pereira

99


AstraZeneca


EMS


Lilly
A MEDICINE COMPANY


NOVARTIS

EDITORIAL

Mário Penna Journal - molecular and clinical cancer research, Belo Horizonte,
v. 2, n.2, p. 10-12, jul./dez. 2024. DOI: 10.61229/mpj.v2i2.67

Vivemos um momento em que a integração entre a pesquisa básica e clínica é essencial para o avanço no diagnóstico, tratamento e acompanhamento do câncer. Nesse contexto, a *Mário Penna Journal* tem como missão fomentar o diálogo entre pesquisadores, profissionais da saúde e instituições de ensino e pesquisa, promovendo a publicação de estudos que contribuam efetivamente para o desenvolvimento da ciência oncológica no Brasil e no mundo.

Nosso compromisso é oferecer um espaço de excelência para a divulgação de pesquisas originais, revisões, relatos de caso e artigos de opinião que reflitam a complexidade e a interdisciplinaridade da oncologia moderna. Ao estimular a produção científica de qualidade e o intercâmbio de experiências, buscamos fortalecer a ponte entre o conhecimento acadêmico e a prática clínica, com impacto direto na vida dos pacientes.

É com grande satisfação que apresentamos a terceira edição da *Mário Penna Journal - Molecular and Clinical Cancer Research*. Nesta edição, destacamos uma coleção diversificada de artigos científicos que refletem a amplitude das especialidades oncológicas, abrangendo temas cruciais para a prática clínica e a pesquisa translacional. Os artigos apresentados oferecem uma visão aprofundada sobre questões atuais e emergentes na oncologia.

Artigos Destaques desta Edição:

1. ENDOCARDITE INFECCIOSA EM PACIENTE ONCOLÓGICO: Tratamento com troca de valva tricúspide por xenoprótese porcina
Giancarlo Grossi Mota
Demétrius Lúcius Sales Costa
Milena Pereira Santos
Eduardo Augusto Resende Penido
Clara Pereira Santos

2. CARCINOMA UROTELIAL DE BEXIGA NÃO MÚSCULO-INVASIVO REFRATÁRIO AO BCG: Relato de Caso
Ellias Magalhães e Abreu Lima
Mariza Corrêa Petrini

3. EVALUATION OF THE OVARIANTAG BIOMARKER PANEL'S APPLICABILITY IN DETECTING KRUKENBERG TUMORS
Ana Beatriz Ramos Do Nascimento
Eduardha Santos Temponi Barroso
Anna Carolina Almeida de Paula
Stephanie Braga Gonçalves da Silva
Rafaela Lopes Figueiredo de Andrade
Thalía Rodrigues de Souza Zózimo
Aline Luiza Costa e Silva
Ramon De Alencar Pereira
Pedro Henrique Villar Delfino
Paulo Guilherme de Oliveira Salles
Jorge Gomes Goulart Ferreira

4. TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA TRIPLO-NEGATIVO COM PEMBROLIZUMABE: Uma revisão integrativa
Aline Cristina Ferreira
Eduarda Aparecida Cabral
Alessandra Cristina Pupin Silvério

Além desses artigos principais, nesta edição também trazemos os resumos apresentados no 3° Simpósio de Especialidades Oncológicas e Seminário de Iniciação Científica do Instituto Mário Penna. O evento faz parte do calendário anual do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica, apoiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais - Fapemig.

Mário Penna Journal - molecular and clinical cancer research, Belo Horizonte,
v. 2, n.2, p. 10-12, jul./dez. 2024. DOI: 10.61229/mpj.v2i2.67

SUPLEMENTO: Resumos do 3° Simpósio de Especialidades Oncológicas e Seminário de Iniciação Científica do Instituto Mário Penna

1. IDENTIFICAÇÃO DE VARIANTES EM GENES DA VIA MAPK EM UMA COORTE DE PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA

Kassyane Amanda Rodrigues Furtado
Thalia Rodrigues de Souza Zózimo
Rafaela Lopes Figueiredo de Andrade
Carolina Pereira de Melo
Paulo Guilherme de Oliveira Salles
Vasco Ariston de Carvalho Azevedo

2. TUMOR DE BRENNER BENIGNO ASSOCIADO A CISTOADENOMA MUCINOSO: Série de casos

Eduardha Santos Temponi Barroso
Raíssa Êmily Andrade Souza
Paula Pereira de Souza
Priscila Rosse Lopes Viana
Vitória Bese Moreira
Aline Luiza Costa e Silva
Jorge Gomes Goulart Ferreira
Eduardo Batista Cândido

3. PERFIL DE MIRNAS DE VESÍCULA EXTRACELULAR COMO PREDITOR DE RESPOSTA PATOLÓGICA COMPLETA NO CÂNCER DE MAMA SUBMETIDO À TERAPIA NEOADJUVANTE

Álvaro Percínio Costa
Angelo Borges de Melo Neto
Paulo Guilherme de Oliveira Salles
Agnaldo Lopes da Silva Filho
Laurence Rodrigues do Amaral
Fábio Ribeiro Queiroz

4. ANÁLISE DOS NÍVEIS DE CITOCINAS NO LÍQUIDO ASCÍTICO DERIVADO DE TUMORES OVARIANOS PARA IDENTIFICAÇÃO DE POTENCIAIS BIOMARCADORES DIAGNÓSTICOS E PROGNÓSTICOS DA DOENÇA

Marcela Maria de Oliveira Rosa
Jorge Gomes Goulart Ferreira
Sarah Cristina Ferreira Guimarães
Ana Beatriz Ramos Do Nascimento
Eduardha Santos Temponi Barroso
Fábio Ribeiro Queiroz
Aline Luiza Costa e Silva
Paulo Guilherme de Oliveira Salles
Eduardo Batista Cândido

5. AVALIAÇÃO DO PERFIL DE CITOCINAS PLASMÁTICAS COMO BIOMARCADORES PROGNÓSTICO DE CÂNCER COLORRETAL

Sarah Cristina Ferreira Guimarães
Marcela Maria de Oliveira Rosa
Anna Carolina Almeida de Paula
Danilo Roberto Carvalho Ferreira
Estefânia Mara do Nascimento Martins
Bruna de Paula Dias
Paulo Guilherme de Oliveira Salles
Clascidia Aparecida Furtado
Jorge Gomes Goulart Ferreira

6. VALIDAÇÃO DE DADOS IN SILICO DE BIOMARCADORES IMUNOLÓGICOS E ALVOS DE IMUNOTERAPIA NO GLIOBLASTOMA IDH-WILDTYPE PELA IMUNO-HISTOQUÍMICA

Matheus Bortolini Lima Muniz
Karla Cândida Parreira
Leonardo Augusto Wendling Henriques
Paulo Guilherme de Oliveira Salles
Izabela Ferreira Gontijo de Amorim
Francisco Augusto Silva Mesquita
Ramon de Alencar Pereira

7. RNAS LONGO NÃO CODIFICANTES ASSOCIADOS À PROGRESSÃO E À RESPOSTA AO TRATAMENTO NO CÂNCER DO COLO UTERINO

Bruna Custódio Dias Duarte
Angelo Borges de Melo Neto
Álvaro Percínio Costa
Carolina Pereira de Souza Melo
Paulo Guilherme de Oliveira Salles
Agnaldo Lopes da Silva Filho
Wander de Jesus Jeremias
Pedro Luiz Lima Bertarini
Laurence Rodrigues do Amaral
Matheus de Souza Gomes
Fábio Ribeiro Queiroz

8. ANÁLISE DE miRNAs EM VESÍCULAS EXTRACELULARES DE PACIENTES COM CÂNCER DE OVÁRIO: Identificação de potenciais biomarcadores para diagnóstico e prognóstico
Angelo Borges de Melo Neto
Paulo Guilherme de Oliveira Salles
Adriana Abalen Martins Dias
Fábio Ribeiro Queiroz

9. IDENTIFICATION OF GENETIC VARIANTS ASSOCIATED WITH TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER AND HIGH-GRADE SEROUS OVARIAN CANCER
Arthur Schenider Oliveira Felipe
Maria Vitória Costa Felipe
Álvaro Percínio Costa
Diogo Gomes da Costa
Fábio Ribeiro Queiroz

10. IMMUNOHISTOCHEMICAL ANALYSIS OF PATIENTS WITH LUMINAL B BREAST CANCER: Pathological parameters and therapeutic strategies
Maria Vitória Costa Felipe
Arthur Schenider Oliveira Felipe
Ramon de Alencar Pereira
Diogo Gomes da Costa
Jorge Gomes Goulart Ferreira
Fábio Ribeiro Queiroz

11. ANÁLISE DA MATRIZ EXTRACELULAR COMO POTENCIAL INDICADOR PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM GLIOBLASTOMA IDH - WILD TYPE
Karla Cândida Parreira
Matheus Bortolini Lima Muniz
Leonardo Augusto Wendling Henriques
Paulo Guilherme de Oliveira Salles
Izabela Ferreira Gontijo de Amorim
Ramon de Alencar Pereira

12. RELAÇÃO DA EXPRESSÃO DE VIMENTINA COM A RESISTÊNCIA À QUIMIOTERAPIA EM PACIENTES COM CÂNCER DE OVÁRIO SEROSO DE ALTO GRAU
Francisco Augusto Silva Mesquita
Laura Kaori Menegusse Nakamo
Izabela Ferreira Gontijo
Paulo Guilherme de Oliveira Salles

13. EXPRESSÃO DE VIMENTINA DOMO INDICADOR DE AGRESSIVIDADE NOS SUBTIPOS MOLECULARES DE CÂNCER DE MAMA: Análise por Imuno-Histoquímica e Sobrevivência
Laura Kaori Menegussi Nakano
Francisco Augusto Silva Mesquita
Ramon de Alencar Pereira
Paulo Guilherme de Oliveira Salles
Ana Luiza de Magalhães Freitas
Izabela Ferreira Gontijo de Amorim
Ramon de Alencar Pereira

Agradecemos a todos os autores, revisores e colaboradores que contribuíram para a realização desta edição. Juntos, continuamos a avançar na luta contra o câncer, transformando a assistência em saúde e promovendo a esperança para os pacientes.

Boa leitura!

Atenciosamente

Letícia da Conceição Braga – PhD
Editora da Revista MPJ
Coordenadora do Laboratório de Pesquisa Básica e Translacional em Oncologia
Instituto Mário Penna - Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação



EDITORA:
Dra. Letícia da Conceição Braga

revistampj@mariopenna.org.br
www.mariopenna.org.br
http://lattes.cnpq.br/9979493696239511
https://www.linkedin.com/in/leticia-braga-12170627/
https://orcid.org/0000-0002-6181-9410

Mário Penna Journal - molecular and clinical cancer research, Belo Horizonte, v. 2, n.2, p. 13-20 jul./dez. 2024. DOI: 10.61229/mpj.v2i2.44

Relato de Caso

ENDOCARDITE INFECCIOSA EM PACIENTE ONCOLÓGICO: Tratamento com Troca de Valva Tricúspide por Xenoprótese Porcina

INFECTIVE ENDOCARDITIS IN A ONCOLOGY PATIENT: Treatment with Tricuspid Valve Replacement Using a Porcine Xenograft

Giancarlo Grossi Mota
Especialista em Cirurgia Cardiovascular e Estimulação Cardíaca Artificial, membro da SBCCV, sócio da Sociedade Latino Americana de Estimulação Cardíaca e Eletrofisiologia, e coordenador do Serviço de Cirurgia Cardiovascular do Hospital Luxemburgo - Instituto Mário Penna
ORCID 0000-0002-9246-4384
E-mail: giancarlo.grossi@hotmail.com

Demétrius Lúcius Sales Costa
Especialista em Cirurgia Geral e em Cirurgia Cardiovascular. Cirurgião cardíaco no Hospital Luxemburgo - Instituto Mário Penna
ORCID 0000–0001-7859-0360
E-mail: demetriuslsc@yahoo.com

Milena Pereira Santos
Faculdade de Medicina de Barbacena
ORCID 0000-0001-5423-8127
E-mail: santospmilena@gmail.com

Eduardo Augusto Resende Penido
Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais
ORCID: 0000000214226495
E-mail: penidoeduardo98@gmail.com

Clara Pereira Santos
Faculdade de Medicina de Barbacena
ORCID 0009-0001-1256-1425
E-mail: clarapsantos01@gmail.com

RESUMO

A endocardite infecciosa (EI) da valva tricúspide é uma condição rara associada a alta morbimortalidade, causada principalmente pela bactéria *Staphylococcus aureus*. Esta infecção afeta as valvas cardíacas e outros tecidos endoteliais do coração, levando à formação de vegetações que podem resultar em complicações graves, como insuficiência valvar. Este caso descreve uma paciente de 33 anos com câncer de útero e provável metástase pulmonar, que desenvolveu EI na valva tricúspide por *Staphylococcus aureus*. Apesar do tratamento antimicrobiano, a paciente apresentou insuficiência tricúspide severa e foi submetida à substituição da valva por uma xenoprótese porcina. O diagnóstico foi confirmado por ecocardiograma transesofágico, revelando vegetações significativas. A intervenção cirúrgica resultou em recuperação clínica estável, destacando a complexidade do manejo da EI em pacientes oncológicos.

Palavras-chave: Endocardite Bacteriana, Procedimentos Cirúrgicos Vasculares, Neoplasias.

ABSTRACT

Infective endocarditis (IE) of the tricuspid valve is a rare condition associated with high morbidity and mortality. It is mainly caused by the bacterium Staphylococcus aureus, which affects the heart valves and other endothelial tissues of the heart, leading to the formation of vegetations causing severe complications such as valve insufficiency. This case report describes a 33-year-old patient with uterine cancer and probable lung metastasis who developed infective endocarditis on the tricuspid valve due to Staphylococcus aureus. Despite antimicrobial treatment, the patient developed severe tricuspid insufficiency. Tricuspid valve replacement with a porcine xenograft was performed. Diagnosis was confirmed by transesophageal echocardiography, revealing significant vegetations on the valve. The surgical intervention involved removal of the vegetations and implantation of the xenograft, resulting in stable clinical recovery. This case underscores the complexity of managing infective endocarditis in oncology patient.

Keyword: *Endocarditis Bacterial, Vascular Surgical Procedures, Neoplasms.*

Data de submissão:17/09/2024.
Data de aprovação:17/01/2025.

1. INTRODUÇÃO

A endocardite infecciosa (EI) é uma infecção do endotélio do coração que pode afetar uma ou mais valvas cardíacas ou dispositivos intracardíacos[1]. A EI envolvendo a valva tricúspide é responsável por aproximadamente 10% de todos os casos de EI[2]. Considerada uma patologia rara, apresenta alta morbimortalidade. Estudos demonstram que a bactéria *Staphylococcus aureus* é a principal causadora de EI, correspondendo a 70%, seguida pelos *Estreptococos* e *Enterococos*[1,3]. As principais lesões associadas à EI são as vegetações, que podem causar êmbolos e destruição dos tecidos valvares e/ou perivalvares, resultando em regurgitações valvares agudas4. O comprometimento do endotélio devido à doença valvar expõe a matriz extracelular do subendotélio, que é trombogênica, gerando adesão e ativação plaquetária, permitindo a colonização por microrganismos circulantes que infectam as células endoteliais[4].

Os fatores de riscos para EI do lado direito incluem o uso de drogas injetáveis, presença de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEI), dispositivos intravasculares como cateteres centrais, e anomalias cardíacas direitas subjacentes[1]. Os pacientes apresentam febre em 90% dos casos, que pode ser associada a

calafrios, anorexia, dor abdominal e dispneia[5]. O diagnóstico de EI direita é baseado em manifestações clínicas, hemoculturas e ecocardiografia[5]. Esses casos podem cumprir os critérios de *Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Disease (ISCVID)*, embora esses critérios tenham sido desenvolvidos para avaliação de EI esquerda e possuam sensibilidade reduzida para pacientes com EI direita[6].

Para aqueles com suspeita ou diagnóstico conhecido de EI do lado direito, são realizados exames adicionais, como eletrocardiografia, radiografia de tórax e imagens radiográficas conforme necessário às manifestações clínicas[7,8]. Para o tratamento bem-sucedido da EI direita, é necessário administrar terapia antimicrobiana parenteral e remover dispositivos intravasculares permanentes, se presentes[7,8]. A análise cirúrgica é imprescindível, com indicações que incluem vegetações muito grandes (≥20 mm), êmbolos pulmonares sépticos recorrentes, presença de organismo altamente resistente e bacteremia persistente, apesar da terapia antimicrobiana apropriada[7,8].

Relatamos o caso de uma paciente de 33 anos, portadora de câncer de útero com provável metástase pulmonar, submetida à troca da valva tricúspide utilizando uma xenoprótese porcina. Este relato descreve a evolução clínica, diagnóstico e intervenção cirúrgica realizada.

Este estudo visa avaliar o tratamento da endocardite infecciosa em paciente oncológico, focando na substituição da valva tricúspide por xenoprótese de origem suína. A endocardite representa um desafio significativo para essa população devido à imunossupressão e à exposição a procedimentos invasivos. A pesquisa busca contribuir para o entendimento clínico e terapêutico dessa abordagem, exemplificando o manejo do caso em um relato detalhado.

2. RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 33 anos, com câncer de útero e provável metástase para pulmão, acompanhada por um ano em centro oncológico de Itabira. Sem outras comorbidades e sem necessidade de medicações contínuas. Portadora de cateter de longa permanência.

Em 10/08/2023, apresentou dor abdominal e diarreia com fezes negras e odor fétido. Desenvolveu febre em 12/08/2023. Durante a internação em hospital de Itabira, hemoculturas confirmaram infecção por *Staphylococcus aureus* na ponta do cateter. Tratada por quatro semanas, a paciente evoluiu com dispneia, edema de membros inferiores (MMII) e ascite.

Em 17/08/2023, foi submetida à retirada do *port-a-cath* e transferida para o Hospital Luxemburgo para avaliação adicional. A hipótese de endocardite bacteriana foi confirmada por ecocardiograma transesofágico realizado em 04/09/2023, que identificou vegetações na valva tricúspide, insuficiência tricúspide severa, fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 76%, vegetações de 21mm e 6mm nos folhetos anterior e posterior.

A paciente apresentava dor à palpação hepática, sem hepatomegalia na tomografia, e ausência de edema dos MMII. Dada a gravidade do caso, a proposta cirúrgica foi discutida com as equipes de oncologia, clínica médica e cirurgia cardiovascular. Decidiu-se pela substituição da válvula tricúspide por uma bioprótese.

Em 05/10/2023, a paciente passou pela troca da válvula tricúspide. A monitorização hemodinâmica foi realizada com pressão intra-arterial (PIA) e pressão venosa central (PVC), e a anestesia geral foi induzida. Utilizou-se dispositivo de recuperação sanguínea de sangue autólogo pré-operatório (AUTOLOG) durante a cirurgia, que coleta, processa e infunde novamente o próprio sangue do paciente, reduzindo a necessidade de transfusões sanguíneas homólogas e os riscos associados.

Realizou-se esternotomia mediana, abertura e reparo do pericárdio. O coração apresentava aumento moderado da área cardíaca, com vasos da base preservados e ritmo sinusal regular. A circulação extracorpórea foi estabelecida após a canulação bicaval e da aorta ascendente, utilizando oxigenador de membrana. A parada cardíaca anóxica foi induzida com solução cardioplégica hipotérmica.

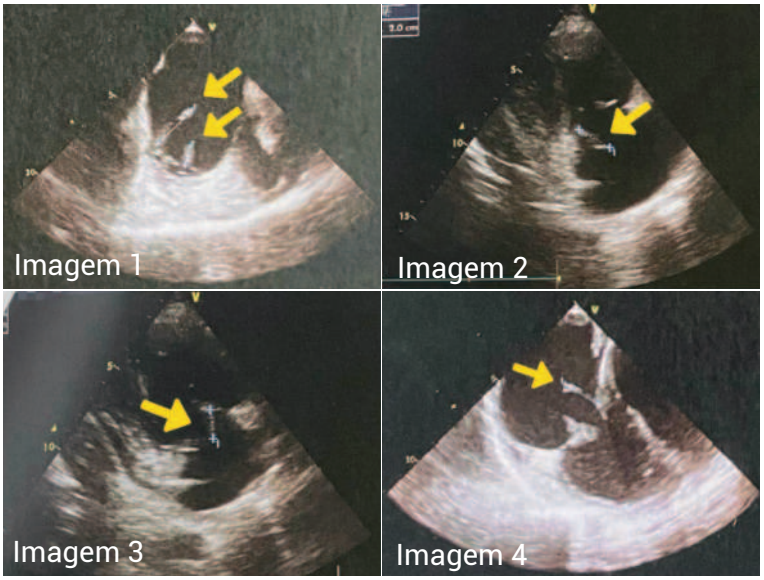
Durante a atriotomia direita, observou-se cavidade moderadamente aumentada e duas grandes vegetações aderidas ao folheto anterior e outra ao folheto posterior da valva tricúspide, determinando insuficiência tricúspide grave. Os folhetos anterior e posterior foram removidos, preservando o folheto septal. Implantou-se uma xenoprótese porcina número 27 (HANCOCK II), ancorada com fios ETHIBOND 2-0 com Teflon. Seguiu-se com a rafia dupla do átrio, utilizando chuleio simples e fios de PROLENE 5-0. Após retirar o ar das cavidades e liberar a pinça da aorta, os batimentos espontâneos foram retomados em ritmo sinusal.

A perfusão foi interrompida, cânulas removidas, e a heparinização foi neutralizada com sulfato de protamina. Cabos eletrodos para marcapasso temporário em ventrículo direito foram implantados, a hemostasia revisada com tela absorvível de celulose oxidada e síntese realizada por planos. O tempo de pinçamento aórtico foi de 85 minutos e o tempo de circulação extracorpórea foi de 96 minutos.

A paciente evoluiu estável no pós-operatório, em uso de dobutamina em dose baixa. Estava afebril, com bom padrão respiratório e diurese preservada. Apresentou-se cooperativa e sem queixas. O tórax estava estável e a ferida operatória em bom

aspecto. A troca valvar tricúspide com xenoprótese porcina foi bem-sucedida, proporcionando uma evolução pós-operatória estável para a paciente.

Este caso destaca a importância de uma abordagem multidisciplinar no manejo de complicações infecciosas em pacientes oncológicos com dispositivos intravasculares.



Imagens 1, 2, 3 e 4: sinal da seta evidenciando imagens compatíveis com vegetação em valva tricúspide

3. DISCUSSÃO

Trata-se de um caso de endocardite infecciosa com apresentação rara, em paciente sem história prévia de doença valvar e acometimento da porção direita do coração, evoluindo com a instalação de vegetação na valva tricúspide. É notável que os inúmeros fatores de risco presentes podem ter contribuído para o desenvolvimento da doença. Dentre estes, é possível citar a presença de neoplasia maligna, a imunossupressão e o uso de cateter endovenoso de longa duração[9].

Os cateteres de longa permanência podem apresentar diversas complicações. A infecção é provavelmente uma das mais temidas, possuindo elevadas taxas de morbidade e mortalidade, especialmente em pacientes debilitados ou imunodeprimidos, como aqueles submetidos à quimioterapia, conforme observado na paciente em questão[9]. Mesmo com o advento de novas tecnologias e métodos diagnósticos, a mortalidade em 1 ano da EI é elevada, sendo de aproximadamente 30%, evidenciando sua importância neste cenário[10]. Diante desses riscos, incentiva-se a implementação de um programa rigoroso de vigilância e uma abordagem agressiva em casos de suspeita ou confirmação de infecção em pacientes com esses cateteres[9].

No presente caso, a hipótese mais adequada para o desenvolvimento de endocardite infecciosa foi a disseminação do patógeno pela corrente sanguínea através do cateter e, posteriormente, a sua instalação no endocárdio e na valva

tricúspide. Estatisticamente, a valva tricúspide é a mais afetada na endocardite infecciosa de coração direito, sendo responsável por cerca de 5 a 10% de todos os casos[10]. Ademais, as taxas de cura do lado direito são relativamente maiores, com evidências de cura em mais de 85% e alcançadas com ciclos menores de tratamento que aquelas do lado esquerdo[7].

O tratamento ideal da EI é controverso, uma vez que é necessário considerar o tipo de infecção, o micro-organismo causador, o tempo de instalação de doença (aguda ou subaguda), as condições clínicas do paciente e a necessidade de intervenção cirúrgica. A terapia também requer a diferenciação entre a presença de valva nativa ou protética no paciente. De acordo com Baddour et al., o uso de antimicrobianos é a base do tratamento. Geralmente, o seu início é empírico, já que a cultura do microrganismo ainda estaria em curso. Após a identificação do patógeno, a escolha dos medicamentos deve ser revisada. O reconhecimento de *Staphylococcus aureus* no cenário em questão foi de extrema importância para o tratamento. O *S. aureus* sensível à meticilina responde bem à oxacilina ou cefazolina. Entretanto, o *S. aureus* resistente à meticilina fornece uma resposta superior à vancomicina ou daptomicina. Os regimes de antibióticos têm duração entre 4 e 6 semanas[7].

No presente contexto, a paciente teve indicação cirúrgica durante o seu tratamento. A cirurgia no coração direito é recomendada em casos de vegetações volumosas, geralmente superiores a 20 mm, embolia pulmonar séptica, presença de microrganismos multirresistentes ou bacteremia que persiste mesmo após tratamento adequado[11]. Logo, uma vez que a paciente possuía uma vegetação de 21 mm, além do desenvolvimento de sinais de insuficiência cardíaca, a decisão cirúrgica foi a melhor opção, mesmo se tratando de paciente com neoplasia ativa. Como mencionado anteriormente, optou-se pela troca da valva tricúspide nativa por uma bioprótese. Dentre as opções cirúrgicas para vítimas de EI com acometimento importante de valva, o reparo ou a substituição valvar são aceitas. A literatura atual é indecisa sobre qual procedimento é superior. Em uma metanálise envolvendo 11.802 pacientes, foram comparados os resultados do reparo e da substituição da valva mitral. Os resultados indicam que o reparo da valva mitral apresentou vantagens em relação a mortalidade hospitalar, sobrevida a longo prazo e risco de recorrência, sem diferenças significativas na taxa de reoperação valvar e, portanto, foi considerado pelo estudo como uma opção melhor para a maior parte dos pacientes. É interessante destacar que a paciente deste caso desenvolveu uma insuficiência importante da valva, tornando-a incompatível com a possibilidade de somente um reparo. Deve-se observar outros fatores como a destruição da valva pela doença e também sua funcionalidade para decidir qual o melhor procedimento[12].

4. CONCLUSÃO

O presente relato de caso destaca a importância de se considerar a EI, principalmente em valva tricúspide, mesmo em pacientes sem história prévia de doença valvar, especialmente aqueles com múltiplos fatores de risco, como neoplasias malignas, imunossupressão e uso de cateteres endovenosos de longa duração. Os resultados deste caso também evidenciam a necessidade de estudos para avaliar a criação de critérios e programas de vigilância ou profilaxia para EI em pacientes com fatores de risco, uma vez que a identificação precoce e o tratamento adequado, incluindo a intervenção cirúrgica quando necessário, são fundamentais para melhorar os desfechos clínicos. Além disso, a literatura aponta que o manejo cirúrgico da endocardite infecciosa é controverso e deve ser individualizado, considerando a condição clínica do paciente e a extensão da destruição valvar. Este estudo também sugere que mais pesquisas são necessárias para avaliar a eficácia comparativa das diferentes abordagens cirúrgicas e desenvolver estratégias eficazes para os pacientes que necessitam desse tipo de intervenção. Assim, este relato contribui para a compreensão da EI e enfatiza a importância de um atendimento personalizado para cada paciente.

REFERÊNCIAS

1. Rajani R, Klein JL. Infective endocarditis: A contemporary update. Clin Med [Internet]. 2020 Jan;20(1):31–5. doi: 10.7861/clinmed.cme.20.1.1.

2. Chahoud J, Sharif Yakan A, Saad H, Kanj SS. Right-sided infective endocarditis and pulmonary infiltrates. Cardiol Rev [Internet]. 2016;24(5):230–7. doi: 10.1097/CRD.0000000000000095.

3. Rodger L, Glockler-Lauf SD, Shojaei E, Sherazi A, Hallam B, Koivu S, et al. Clinical characteristics and factors associated with mortality in first-episode infective endocarditis among persons who inject drugs. JAMA Netw Open [Internet]. 2018 Nov 21;1(7):e185220. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.5220.

4. Iung B. [Infective endocarditis. Epidemiology, pathophysiology and histopathology]. Presse Med [Internet]. 2019 May 1;48(5):513–21. doi: 10.1016/j.lpm.2019.04.009.

5. Yuan SM. Right-sided infective endocarditis: recent epidemiologic changes. Int J Clin Ex Med [Internet]. 2014;7(1):199–218.

6. Prendergast BD. Diagnostic criteria and problems in infective endocarditis. Heart [Internet]. 2004 Jun 1;90(6):611–3. doi: 10.1136/hrt.2003.029850.

7. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective

Endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the american heart association. Circulation [Internet]. 2015;132(15):1435–86. doi: 10.1161/CIR.0000000000000296.

8. Mularoni A, Malgorzata Mikulska, Barbera F, Graziano E, Alice Annalisa Medaglia, Daniele Di Carlo, et al. Molecular analysis with 16S rRNA PCR/Sanger aequencing and molecular antibiogram performed on DNA extracted from valve improve diagnosis and targeted therapy of infective endocarditis: a prospective study. Clin Infect Dis [Internet]. 2022 Jun 10 ;76(3):e1484–91. doi: 10.1093/cid/ciac452.
9. Neves Junior MA das, Melo RC, Goes Junior AM de O, Protta TR, Almeida CC de, Fernandes AR, et al. Infecções em cateteres venosos centrais de longa permanência: revisão da literatura. J Vasc Bras [Internet]. 2010;9(1):46–50. doi: 10.1590/S1677-54492010000100008.

10. Shmueli H, Thomas F, Flint N, Setia G, Janjic A, Siegel RJ. Right sided Infective Endocarditis 2020: challenges and updates in diagnosis and treatment. J Am Heart Assoc [Internet]. 2020 Jul 23;9(15). doi: 10.1161/JAHA.120.017293.

11. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation. 2015;132(15):1435-1486. doi:10.1161/CIR.0000000000000296.

12. Awad AK, Wilson K, Elnagar MA, Elbadawy MA, Fathy MH. To repair or to replace in mitral valve infective endocarditis? an updated meta-analysis. J Cardiothorac Surg [Internet]. 2024;19. doi: 10.1186/s13019-024-02767-y.

CONTRIBUIÇÃO DE AUTORIA

Concepção e elaboração do manuscrito: M. P. Santos, G. G. Mota, D. L. S. Costa, E. A. R. Penido e C. P. Santos.

Coleta de dados: M. P. Santos, G. G. Mota e D. L. S. Costa.

Análise de dados: M. P. Santos, G. G. Mota, D. L. S. Costa, E. A. R. Penido e C. P. Santos.

Discussão dos resultados: M. P. Santos, G. G. Mota, D. L. S. Costa, E. A. R. Penido e C. P. Santos.

Metodologia: M. P. Santos, G. G. Mota, D. L. S. Costa, E. A. R. Penido e C. P. Santos.

Revisão e aprovação: M. P. Santos, G. G. Mota, D. L. S. Costa, E. A. R. Penido e C. P. Santos.

FINANCIAMENTO

Não se aplica.

APROVAÇÃO DE COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Barbacena (FAME) sob o CAAE: 83166324.3.0000.8307 em 17/09/2024.

CONFLITO DE INTERESSES

Não se aplica.

Hospital Raja
Rede Mário Penna

Cuidar é nossa história.
O Hospital Raja é nosso futuro.



casasanto

Cuidar sempre foi a nossa essência. Crescer é a nossa responsabilidade com quem mais precisa. O Hospital Raja nasce para fortalecer esta missão: oferecer estrutura inovadora, corpo clínico multidisciplinar e o que há de mais avançado em tecnologia, mantendo o compromisso filantrópico que marca a trajetória do Mário Penna. A nova unidade tem **15.000m²** de área construída e 18 andares disponíveis. A unidade ainda vai disponibilizar até **200 leitos, sendo até 30 de UTI, e um pronto atendimento resolutivo, com diversas especialidades e clínicas médicas. O projeto visa também a alta eficiência de logística no centro cirúrgico e investimentos em tecnologia de ponta, como cirurgias robóticas e equipamentos avançados.** Uma nova estrutura, um novo capítulo e muito mais cuidado e atenção.

---

institutomariopenna

mariopenna.org.br

Rede Mário Penna

Mário Penna Journal - molecular and clinical cancer research, Belo Horizonte, v. 2, n.2, p. 22-27 jul./dez. 2024. DOI: 10.61229/mpj.v2i2.45

Relato de Caso

CARCINOMA UROTELIAL DE BEXIGA NÃO MÚSCULO-INVASIVO REFRATÁRIO AO BCG: Relato de Caso

BCG-REFRACTORY NON-MUSCLE-INVASIVE UROTHELIAL CARCINOMA OF THE BLADDER: Case Report

Ellias Magalhães e Abreu Lima
Oncologista Clínico - Instituto Mario Penna e Hospital Madre Teresa.
ORCID: 0009-0007-6571-8813
E-mail: ellias.lima@mariopenna.org.br

Mariza Corrêa Petrini
Acadêmica de Medicina - Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais.
ORCID: 0009-0004-9270-0772
E-mail: mariza.correa16@hotmail.com

RESUMO

O carcinoma urotelial não músculo-invasivo de bexiga é uma neoplasia relativamente comum, caracterizada por lesões que podem apresentar alto risco de recorrência e progressão. Este relato de caso descreve o manejo clínico de uma paciente de 75 anos, no Hospital Luxemburgo, em Belo Horizonte - MG, com múltiplas lesões de alto risco, destacando a complexidade no tratamento desses casos refratários ao tratamento padrão. A discussão aborda a necessidade de aplicação de terapias adjuvantes, como a imunoterapia com BCG intravesical, e também a necessidade de considerar abordagens alternativas, como a cistectomia radical, diante da refratariedade ao tratamento inicial e da recorrência do tumor.

Palavras-chave: Neoplasias não Músculo Invasivas da Bexiga; Carcinoma de Células transicionais; BCG; Tratamento Farmacológico; Cistectomia.

ABSTRACT

Non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder is a relatively common neoplasm, characterized by lesions that may present a high risk of recurrence and progression. This case report describes the clinical management of a 75-year-old female patient at Hospital Luxemburgo, in Belo Horizonte, MG, with multiple high-risk lesions, highlighting the complexity of treating cases refractory to standard treatment. The discussion addresses the need for the application of adjuvant therapies, such as intravesical BCG immunotherapy, and also the need to consider alternative approaches, such as radical cystectomy, in the face of treatment refractoriness.

Keyword: *Non-Muscle Invasive Bladder Neoplasms; Transitional Cell Carcinoma; BCG; Drug Therapy; Cystectomy.*

Data de submissão: 27/02/2025.
Data de aprovação: 22/04/2025

1. INTRODUÇÃO

Os tumores não músculo-invasivos, divididos em tumores confinados à mucosa (estádio Ta), carcinoma in situ (estádio Tis) ou à submucosa (estádio T1), compreendem cerca de 2/3 dos cânceres de bexiga e podem apresentar alto risco de refratariedade e progressão[1] .Tendo em vista a progressão da doença, em casos de invasão da camada muscular (estágio T2), ainda preconiza-se a cistectomia radical e linfadenectomia bilateral pélvica como padrão-ouro[2]. Ao envolver a necessidade de uma extensa ressecção e reconstrução, esse tratamento torna-se desafiador e fica diante de possíveis complicações perioperatórias e por conseguinte, uma morbidade considerável[3].

Dessa forma, é importante que seja feita uma abordagem individualizada no manejo desses pacientes, visando otimizar os resultados terapêuticos e, ao mesmo tempo, reduzindo o impacto da doença na qualidade de vida dos pacientes. Diante disso, o objetivo desse trabalho é discutir a abordagem terapêutica de um paciente portador de carcinoma de bexiga não músculo-invasivo, de alto risco, que recidivou após ressecção transuretral e instilação de BCG intravesical. Diante das limitações das terapias convencionais, a busca por novas abordagens terapêuticas é uma necessidade não atendida e é essencial para a melhora nos resultados e desfechos clínicos para os pacientes.

2. RELATO DE CASO

2.1 Contexto

Paciente L.G.O., sexo feminino, 75 anos, procurou primeiro atendimento médico em fevereiro de 2021 com relato de hematúria, o que motivou a propedêutica. Como comorbidades, relatava Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Osteoporose e Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG). A cerca de medicações, fazia uso de hidroclorotiazida, losartana, escitalopram, metoprolol, alprazolam, atorvastatina e macrodantina. No histórico familiar, citou mãe portadora de câncer gástrico, irmã de câncer de mama e irmão de câncer de próstata. Negava tabagismo e etilismo.

A primeira Ultrassonografia Abdominal (USG), realizada em setembro de 2021, indicou bexiga repleta, com paredes lisas e meatos livres. Visualizou-se, em seu interior, ao menos 8 lesões vegetantes, de texturas sólidas, bem delimitadas, medindo a maior 34 mm. Posteriormente, na Cistoscopia foram visualizadas inúmeras lesões vegetantes. Por fim, o Exame Anatomopatológico (AP) resultou no laudo de

carcinoma urotelial papilar de bexiga, não músculo-invasivo (Ta), de baixo grau. Possuía múltiplas lesões, a maior com diâmetro maior de 30mm.

2.2 Conduta

Em dezembro de 2020 foi realizada a primeira ressecção transuretral (AP pTaG1 > 30 mm). Realizou outras duas ressecções transuretrais em dezembro de 2021 e em fevereiro de 2022, devido a doença residual, sendo classificada, portanto, como paciente de alto risco. Nos meses de março e abril de 2022 a paciente se consultou com oncologista externo e realizou o tratamento BCG IVEs x 6 semanas, com ótima tolerância. Foi encaminhada para seguimento no Hospital Luxemburgo com a proposta de iniciar terapia de manutenção.

Durante o acompanhamento no Hospital Luxemburgo, realizou nova cistoscopia que identificou três lesões vegetantes em parede lateral direita, próximo ao trígono vesical e ao colo vesical. A proposta inicial seria uma nova ressecção, porém apresentou lesão endoscopicamente irressecável. A lesão infiltrava a lâmina própria (córion da mucosa). Não se observava representação da camada muscular própria vesical (detrusor). Não se identificava, na presente amostra e nos planos examinados, invasão neoplásica angiolinfática, invasão neoplásica perineural ou carcinoma in situ.

A Tomografia Computadorizada (TC) de tórax, abdome e pelve, mostrou bexiga com paredes espessadas, contendo massa vegetante no aspecto ântero-inferior, de contornos irregulares, medindo cerca de 7 x 6 cm, associada a discreta densificação do paracístio adjacente. Pequeno cisto anexial esquerdo.

A Ressonância Magnética (RM) de pelve evidenciou invasão da parede muscular anterior e do tecido adiposo perivesical, sem linfonodomegalias.

Em dezembro de 2022 foi indicado tratamento neoadjuvante e iniciou o primeiro de 4 ciclos de quimioterapia com Cisplatina (CDDP) + Gencitabina. Entre os ciclos cursou com neutropenia grave, tolerando apenas 3 ciclos de tratamento.

Em maio de 2023 foi submetida a Cistectomia Radical + Linfadenectomia pélvica com reimplante ureteral em bolsa ideal incontinente (bricker). Retirada bexiga, útero, ovário direito e segmento da vagina. Procedimento realizado sem intercorrências. Laudo AP constatou invasão da camada muscular própria (detrusor), invasão neoplásica angiolinfática não identificada, invasão neoplásica perineural presente, margens livres e sem acometimento linfonodal.

Paciente seguiu para o pós-operatório em cuidados paliativos exclusivos no CTI. Na mesma internação, intercorreu com quadro de Acidente Vascular Encefálico Isquêmico e posteriormente evoluiu para óbito.

3. DISCUSSÃO

Ainda hoje, a cistoscopia com RTU e avaliação histopatológica continua sendo o padrão-ouro para o diagnóstico definitivo de tumor vesical[1]. Após sua realização, laudo diagnóstico e avaliação inicial, a paciente deste caso foi submetida a uma ressecção endoscópica de bexiga para determinar o estadiamento inicial da doença. Tratava-se de um tumor não músculo-invasivo (Ta - Carcinoma papilar não invasivo - restrito à mucosa). E, em relação à classificação do risco de progressão e recorrência, a paciente se enquadrava como portadora de um tumor de alto risco, por apresentar tumores Ta de baixo grau múltiplos e maiores que 30 mm (Tabela 1).

Tabela 1 - Câncer de bexiga não músculo invasivo - Estratificação por grupos de risco

Baixo	- Tumor primário, solitário, Ta baixo grau, <30mm - Ausência de CIS
Intermediário	- Todos os tumores não definidos nas duas categorias (entre as categorias de baixo risco e alto risco)
Alto	- T1 - Alto grau - CIS - Tumores Ta de baixo grau múltiplos, recorrentes e >30mm (todas as características devem estar presentes)

Fonte: Castro *et al.*[1]

A citologia oncótica urinária, apesar de muito utilizada para o rastreamento e para o monitoramento do carcinoma urotelial, é um método que apresenta baixo desempenho para tumores de baixo grau[4], e portanto não foi utilizada neste caso.

A ressecção transuretral (RTU) foi a abordagem inicial para o tratamento das lesões tumorais, todavia manteve-se doença residual refratária à conduta. Se tratando de um tumor de alto risco, foi indicado imunoterapia com BCG intravesical, considerada terapia de primeira linha, pois demonstra uma redução significativa nas taxas de recorrência e progressão para uma doença músculo-invasivo, além do aumento da sobrevida livre de cistectomia[1,5]. A paciente foi refratária ao BCG, apresentando recidiva da doença dentro de 3 meses após o primeiro ciclo de BCG. Em pacientes de alto risco com refratariedade ao BCG, o tratamento padrão-ouro é a cistectomia[2,5].

Após resultado da RM de pelve, realizada com o intuito de estabelecer o novo estadiamento da doença, foi confirmada a invasão da camada muscular e optou-se por indicar terapia neoadjuvante. A fim de buscar melhores resultados da cistectomia radical e assim, contribuir para uma melhor qualidade de vida da paciente, foi recomendada a terapia neoadjuvante com quimioterapia com Cisplatina (CDDP) + Gencitabina, considerada uma alternativa de tratamento viável e potencialmente

eficaz mediante tolerabilidade[2].

Ainda a dispor do resultado da RM, onde foi acusado a presença de tumor invasivo localizado, a cistectomia radical com linfadenectomia pélvica bilateral é considerada o tratamento padrão-ouro e por isso foi indicada e posteriormente realizada[2,5]. Em geral, após a realização da cistectomia radical sem intercorrências e com um pós-operatório sem complicações, é possível dispor de um desfecho favorável. Nessas situações, a sobrevida global em cinco anos é de mais da metade dos pacientes, e em dez anos, em torno de 45%[6].

Entretanto, mesmo que o avanço do cuidado perioperatório e das técnicas cirúrgicas utilizadas tenham reduzido a morbimortalidade pós cistectomia radical, as complicações de curto prazo e mortalidade perioperatória permanecem altas[2,3]. Mais da metade dos pacientes submetidos à cistectomia radical apresentam pelo menos 1 complicação e cerca de 3% vão a óbito até o 30º dia pós-operatório[3]. A paciente evoluiu com AVEi e óbito no 26º dia pós-operatório.

4. CONCLUSÃO

A abordagem terapêutica predominante para o carcinoma urotelial papilar de bexiga, não músculo-invasivo, combina ressecção transuretral (RTU) e, se tratando de um tumor de alto risco, imunoterapia com BCG intravesical. No entanto, mesmo com a terapia, uma parcela considerável dos pacientes experimentam recidiva e progressão da doença para estágios mais avançados. Diante da paciente sem resposta terapêutica, cistectomia radical com linfadenectomia é considerado padrão-ouro. No caso em questão foi realizada a terapia neoadjuvante, quimioterapia com Cisplatina/Gencitabina, a fim de buscar melhores resultados da intervenção cirúrgica. Diante das limitações das terapias convencionais, este trabalho buscou contribuir para a identificação de novas estratégias de manejo terapêutico frente a casos que, apesar de vistos com frequência, ainda enfrentam desafios em sua abordagem.

REFERÊNCIAS

1. Castro EV, Galvão AO, Coelho CCT, Araújo Júnior JG, Nogueira L, Martins PCV. Abordagem do câncer urotelial de bexiga não músculo invasivo com risco intermediário ou alto risco de recorrência e progressão: protocolo institucional. Urominas Revista Científica de Urologia da SBU MG. 2020;8(6):23-29. Tabela 3, Câncer de bexiga não músculo invasivo - Estratificação por grupos de risco; p. 25. Disponível em: https://urominas.com/wp-content/uploads/2020/03/Urominas-Volume-8-Fasci%CC%81culo-6-1.pdf.

2. Dona CRD, Amaral RSd, Vela KG, Vela DG, Previato EP, Góes PHdA, Ronkoski ML, Borges MA. A cistectomia radical e os tratamentos de preservação da bexiga para câncer de bexiga urotelial. Braz J Surg Clin Res. 2023;36(1):63-71. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20210906_133612.pdf.

3. Lavallée LT, Schramm D, Witiuk K, et al. Peri-operative morbidity associated with radical cystectomy in a multicenter database of community and academic hospitals. PLoS One. 2014;9(10):e111281. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4216067/.

4. Sung HH, Kim H, Kim R, Kim CK, Kwon GY, Park W, et al. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin followed by selective bladder preservation chemoradiotherapy in muscle-invasive urothelial carcinoma of bladder. Investig Clin Urol [Internet]. 2022;63(2):168–174. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8902424/.

5. Instituto Nacional do Câncer (Brasil). Versão para profissionais de saúde [Internet]. Brasília (DF): Instituto Nacional do Câncer. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/bexiga/versao-para-profissionais-de-saude.

6. Santos GB, Baracat FI, Ávila OR. Carcinoma urotelial da bexiga: relato de caso. ColloqVitae. 2020;12(3):82-85. Disponível em: https://journal.unoeste.br/index.php/cv/article/view/3284/3107.

NOTAS

CONFLITOS DE INTERESSE

Não há conflitos de interesse.

CONTRIBUIÇÃO DE AUTORIA

Concepção e elaboração do manuscrito: M. C. Petrini, E. M. Lima.
Coleta e Análise de dados: M. C. Petrini, E. M. Lima.
Discussão dos resultados: M. C. Petrini, E. M. Lima.
Revisão e aprovação: E. M. Lima.
A publicação não é oriunda de dissertação ou tese.

FINANCIAMENTO

Não se aplica.

APROVAÇÃO DE COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Número do Parecer: 7.010.753 CAAE: 80899624.7.0000.5121
Situação do Parecer: Aprovado

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao orientador Ellias Magalhães e Abreu Lima, que sempre esteve disponível a compartilhar seu conhecimento durante a condução deste trabalho.

Nossa história de 40 anos chega ao seu maior compromisso:

100% SUS.



Em 2026, o Hospital Luxemburgo completa 40 anos de dedicação à saúde especializada e humanizada. Quatro décadas que representam amadurecimento, experiência e compromisso contínuo com quem mais precisa. Agora, essa trajetória ganha um novo marco: um hospital 100% SUS, reafirmando a missão filantrópica da Rede Mário Penna. Mais leitos, mais especialidades e tratamento oncológico de alta complexidade totalmente gratuito para milhares de mineiros. **Uma nova fase que consolida a história do Mário Penna e reafirma a força da saúde filantrópica com qualidade e alcance cada vez maiores.**

institutomariopenna

Faça sua doação e ajude o Mário Penna a salvar vidas.

DOE: 0800 039 1441
mariopenna.org.br

Rede Mário Penna Hospital Luxemburgo

casasanto

Mário Penna Journal - molecular and clinical cancer research, Belo Horizonte, v. 2, n.2, p. 29-40 jul./dez. 2024. DOI: 10.61229/mpj.v2i2.58

Original Article

EVALUATION OF THE OVARIANTAG BIOMARKER PANEL'S APPLICABILITY IN DETECTING KRUKENBERG TUMORS

AVALIAÇÃO DA APLICABILIDADE DO PAINEL DE BIOMARCADORES OVARIANTAG NA DETECÇÃO DE TUMORES DE KRUKENBERG

Ana Beatriz Ramos Do Nascimento
Affiliation: Graduate Student in the Health Sciences Program - Instituto René Rachou Fiocruz Minas, Belo Horizonte - Minas Gerais
ORCID: 0009-0006-6941-6428
E-mail: anabeatrizramosnascimento.2003@gmail.com

Eduardha Santos Temponi Barroso
Affiliation: Medical Student at the Federal University of Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte - Minas Gerais
ORCID: 0000-0001-9743-5219
E-mail: eduardhabarrosomed@gmail.com

Anna Carolina Almeida de Paula
Affiliation: Graduate Student in the Postgraduate Program at the Center for Nuclear Technology Development - UFMG, Belo Horizonte - Minas Gerais
ORCID: 0009-0002-4760-5915
E-mail: aalmeidadepaulabiomed@gmail.com

Stephanie Braga Gonçalves da Silva
Affiliation: Medical Student at the Faculty of Medical Sciences of Minas Gerais (FCMMG), Belo Horizonte - Minas Gerais
ORCID: 0009-0001-3650-998X
E-mail: stephanie.bragasilva@gmail.com

Rafaela Lopes Figueiredo de Andrade
Affiliation: Technical Support at OncoTag, Nova Lima - Contagem
ORCID: 0000-0001-6907-126X
E-mail: rafaela.oncotag@gmail.com

Thalía Rodrigues de Souza Zózimo
Affiliation: Technical Support at the Teaching, Research, and Innovation Center of Instituto Mário Penna, Belo Horizonte - Minas Gerais
ORCID: 0000-0001-8473-2548
E-mail: thalia.souza@mariopenna.org.br

Aline Luiza Costa e Silva
Affiliation: Graduate Student in the Women's Health Program at the Federal University of Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte - Minas Gerais
ORCID: 0000-0002-9367-2484
E-mail: alineluizacs@ufmg.br

Ramon De Alencar Pereira
Affiliation: Researcher at the Teaching, Research, and Innovation Center of Instituto Mário Penna, Belo Horizonte - Minas Gerais
ORCID: 0000-0002-8170-9171
E-mail: ramon2alencar@gmail.com

Pedro Henrique Villar Delfino
Affiliation: Researcher at OncoTag, Contagem - Minas Gerais
ORCID: 0000-0003-4755-0950
E-mail: pedro.villar@oncotag.com.br

Paulo Guilherme de Oliveira Salles
Affiliation: Scientific Director at the Teaching, Research, and Innovation Center of Instituto Mário Penna, Belo Horizonte - Minas Gerais
ORCID: 0000-0001-8839-3491
E-mail: paulo.salles@mariopenna.org.br

Jorge Gomes Goulart Ferreira
Affiliation: Researcher at the Teaching, Research, and Innovation Center of Instituto Mário Penna, Belo Horizonte - Minas Gerais
ORCID: 0000-0002-0333-9419
E-mail: jorge.ferreira@mariopenna.org.br

RESUMO

O tumor de Krukenberg é um adenocarcinoma metastático de ovário, geralmente originado do trato gastrointestinal, especialmente do câncer gástrico. Ele representa uma proporção significativa dos tumores ovarianos, sendo mais comum em populações asiáticas. Esses tumores

normalmente afetam mulheres mais jovens e apresentam um prognóstico desfavorável. O diagnóstico é desafiador devido às semelhanças clínicas com outros tipos de câncer de ovário, exigindo uma abordagem multimodal, incluindo exames de imagem, análise histopatológica e marcadores bioquímicos. O CA-125 pode ser útil no diagnóstico, mas apresenta baixa especificidade. A identificação de biomarcadores moleculares específicos para os tumores de Krukenberg poderia melhorar o diagnóstico e o tratamento. Este estudo retrospectivo investigou o uso do painel de biomarcadores OvarianTag®, desenvolvido para avaliar o prognóstico do câncer epitelial de ovário (CEO), com o objetivo de diferenciar entre cânceres primários de ovário e tumores metastáticos de outros sítios, como aqueles de origem gastrointestinal. A pesquisa analisou amostras de tumores de Krukenberg e amostras de câncer primário de ovário, utilizando RNA extraído dos tecidos tumorais e análise de expressão gênica por RT-qPCR. Apesar da análise genética, o algoritmo OvarianTag® não conseguiu distinguir com precisão os tumores de Krukenberg dos cânceres primários de ovário. A expressão dos genes TNFSRF10B, TNFSRF10C e CASP8 não mostrou diferenças significativas entre os grupos, e o algoritmo falhou em classificar corretamente os tumores de Krukenberg. Esses resultados sugerem que o OvarianTag® não é eficaz para essa aplicação específica, ressaltando a necessidade de novos biomarcadores para melhorar o diagnóstico de tumores ovarianos metastáticos.

Palavras-chave: Tumor de Krukenberg, Câncer de ovário, Biomarcadores, Estudo retrospectivo, OvarianTag®, Aprendizado de máquina.

ABSTRACT

Krukenberg tumor is a metastatic ovarian adenocarcinoma, typically originating from the gastrointestinal tract, especially gastric cancer. It accounts for a significant proportion of ovarian tumors, being more common in Asian populations. These tumors usually affect younger women and have a poor prognosis. Diagnosis is challenging due to clinical similarities with other ovarian cancers, requiring a multimodal approach, including imaging tests, histopathological analysis, and biochemical markers. CA-125 may be helpful in diagnosis, but it lacks specificity. Identifying molecular biomarkers specific to Krukenberg tumors could improve diagnosis and treatment. This retrospective study investigated the use of the OvarianTag® biomarker panel, developed to assess the prognosis of epithelial ovarian cancer (EOC), to differentiate between primary ovarian cancers and metastatic tumors from other sites, such as those of gastrointestinal origin. The research analyzed Krukenberg tumor samples and primary ovarian cancer samples, utilizing RNA extracted from tumor tissues and gene expression analysis by RT-qPCR. Despite genetic analysis, the OvarianTag® algorithm could not accurately distinguish Krukenberg

tumors from primary ovarian cancers. The expression of genes TNFSRF10B, TNFSRF10C, and CASP8 showed no significant differences between the groups, and the algorithm failed to classify Krukenberg tumors correctly. These results suggest that OvarianTag® is not effective for this specific application, highlighting the need for new biomarkers to improve the diagnosis of metastatic ovarian tumors

Keyword: *Krukenberg tumor, Ovarian cancer, Biomarkers, Retrospective study. OvarianTag®, Machine learning.*

Submission date:01/03/2025.
Approval date: 09/05/2025.

1. INTRODUCTION

The Krukenberg tumor is a metastatic adenocarcinoma of the ovary, most commonly originating from the gastrointestinal tract, particularly gastric cancer. It accounts for a significant proportion (1%-21%) of ovarian tumors, with a higher frequency in Asian populations due to the increased prevalence of gastric cancer. These tumors typically present as bilateral lesions and manifest in solid, cystic, or mixed forms. Unlike primary ovarian cancers, Krukenberg tumors often affect younger women and are associated with a poor prognosis. Surgical resection, while palliative, may provide some survival benefits [(1)].

The clinical management of Krukenberg tumors poses considerable challenges due to diagnostic uncertainty, reduced responsiveness to systemic therapies compared to other metastatic cancers, and the often debilitating symptoms. Timely and accurate diagnosis is essential for optimizing treatment and improving outcomes[(2)]. Diagnosis involves a multimodal approach integrating imaging techniques, histopathological analysis, and biochemical markers. Ultrasound is typically the first step in identifying ovarian masses, followed by computed tomography for a more detailed anatomical assessment. Histopathological confirmation is obtained via biopsy, revealing characteristic mucin-producing signet ring cells and ovarian stromal involvement. Elevated serum CA-125 levels can further support the diagnosis and assist in monitoring treatment efficacy. If a Krukenberg tumor is found, endoscopic evaluation is recommended to locate the primary gastrointestinal malignancy [(3)].

One of the main challenges in diagnosing Krukenberg tumors is their nonspecific clinical presentation, which often resembles primary ovarian cancers or benign conditions, leading to diagnostic delays. The aggressive nature of these tumors and their tendency to present at advanced stages complicates early detection. Imaging can show bilateral ovarian involvement, but distinguishing Krukenberg tumors from

primary ovarian cancers requires histopathological confirmation. Furthermore, although CA-125 is often elevated, it is not specific to Krukenberg tumors, as many ovarian malignancies share similar findings. The need to locate the primary malignancy in the gastrointestinal tract adds complexity to the diagnosis, necessitating thorough endoscopic and radiological assessments [4].

Therefore, the research and validation of novel molecular biomarkers are crucial to enhancing the diagnosis and treatment of Krukenberg tumors. The identification of specific biomarkers would not only enable more accurate and timely diagnosis and allow for better differentiation between Krukenberg tumors and other ovarian malignancies [5].

OvarianTag® is a biomarker panel based on gene expression developed to assess the prognosis of patients with epithelial ovarian cancer (EOC). The OvarianTag® panel is designed to aid in prognostic discrimination by analyzing the aggressiveness of the disease and the causes of relapse in EOC patients. The test is based on RNA extraction from ovarian tissues, such as normal tissues, serous cystadenoma, and EOC tumors, followed by quantitative PCR (qRT-PCR) gene expression analysis. Using machine learning algorithms, the OvarianTag® panel classifies patient data and identifies prognostic molecular markers [6]. The present study aims to investigate whether the OvarianTag® panel could differentiate primary ovarian cancers from tumors originating in other sites that metastasize to the ovary. This is a significant clinical challenge for determining the appropriate treatment of Krukenberg tumors.

2. METHODOLOGY

This retrospective cohort study analyzed paraffin-embedded ovarian tumor samples obtained from the biobank of the Instituto Mário Penna. Clinical and pathological data were collected, followed by histological evaluation, RNA extraction and quantification, and gene expression analysis using RT-qPCR. The OvarianTag® algorithm was applied to classify tumors based on molecular profiles. The institutional ethics committee approved all procedures. Detailed descriptions of each methodological step are provided in the following sections.

2.1 Study Cohort and Sample Characteristics

The samples used in this study were sourced from the biobank of the Instituto Mário Penna. Two paraffin blocks were selected from patients diagnosed with Krukenberg tumors, based on specific clinical and pathological criteria, focusing on

metastatic cases confirmed by immunohistochemistry. The patients, aged 36 and 73 years, presented with a variety of symptoms, including abdominal pain, bloating, changes in bowel habits, nausea, weight loss, and ascites. Imaging studies, such as computed tomography and ultrasound, revealed large, often bilateral ovarian masses, characteristic of metastatic tumors, with some showing solid-cystic features and associated peritoneal and lymph node metastases. Elevated levels of tumor markers, such as CA-125 and CEA, further supported the diagnosis of ovarian metastasis. Given the advanced stage of the disease, most patients were indicated for palliative treatment, with a median survival of less than two years, consistent with the aggressive nature of Krukenberg tumors.

Additionally, 18 samples were selected from patients diagnosed with primary ovarian câncer. The age at diagnosis ranged from ≤50 years in 7 patients (38.9%) to >50 years in 11 patients (61.1%), with a mean age of 60 years. The histological subtypes included high-grade serous carcinoma in 10 patients (55.5%), high-grade serous papillary carcinoma in 4 patients (22.2%), high-grade serous papillary cystadenocarcinoma in 1 patient (5.6%), and high-grade serous adenocarcinoma in 3 patients (16.7%). Clinical staging, according to the FIGO classification, showed that six patients (33.3%) were diagnosed at early stages (I-II), while 12 patients (66.7%) presented with advanced-stage disease (III-IV).

Control samples were obtained from healthy ovaries of patients over 18 years of age, who underwent ovarian removal as part of surgery for non-neoplastic conditions. Histopathological examination confirmed the absence of neoplasms.

All sample donors voluntarily participated in the study, providing informed consent for using their biological material in research. The study was approved by the Ethics Committee of the Instituto Mário Penna (CAAE: 70737223.0.0000.5121).

2.2 Tissue Sectioning and Staining

The surgically excised tumor specimens were carefully fragmented, fixed in formalin (10% neutral buffered formalin) for 24 hours, and then embedded in paraffin using standard tissue processing techniques. The paraffin blocks were sectioned into 3 µm-thick slices using a rotary microtome (HM 340E, UK). The resulting tissue sections were mounted onto glass slides and stained using the Hematoxylin and Eosin (H&E) staining protocol. Briefly, the sections were deparaffinized in xylene and rehydrated through graded alcohols before being stained with Hematoxylin (NEON, USA) for 5 minutes, followed by eosin (Sigma-Aldrich, USA) for 2 minutes. The slides were then dehydrated and mounted under a light microscope for histopathological evaluation.

2.3 RNA extraction

For RNA extraction, paraffin-embedded tumor samples were sectioned into 10 µm-thick slices using a microtome (Microtome HM 340E, UK). Excess paraffin was carefully removed using a fine brush. RNA extraction was performed using the EZ2 Connect System (Qiagen, Germany), utilizing the EZ2 AllPrep FFPE Kit (Qiagen, Germany). According to the manufacturer's protocol, tissue samples were incubated with a lysis buffer and processed through the automated EZ2 Connect platform. The system employs magnetic beads to selectively bind and purify RNA, ensuring high yield and purity by removing contaminants such as paraffin and protein. The extracted RNA was eluted in RNase-free water and stored at -80°C until further analysis.

2.4 RNA quantification

RNA concentration and quality were assessed using the Qubit™ 4 Fluorometer (Thermo Fisher Scientific, USA), combined with the Qubit RNA HS Assay Kit (Thermo Fisher Scientific, USA), following the manufacturer's protocol. A working solution was prepared by combining 199 µL of buffer and 1 µL of reagent provided by the kit, which was vortexed to ensure homogeneity. 198 µL of the working solution was mixed with 2 µL of RNA extract for each sample. The fluorescence emitted by the dye bound to the RNA was measured at an excitation of 485 nm and emission of 528 nm, allowing precise quantification of RNA concentration.

2.5 RT-qPCR Execution and Analysis

The molecular analysis of the extracted RNA was performed through reverse transcription followed by quantitative PCR (RT-qPCR). TaqMan probes specific to the *TNFSRF10B* (TRAIL R2), *TNFSRF10C* (TRAIL R3), and *CASP8* pathways were used, with *TBP* (TATA-box binding protein) as the endogenous reference gene for normalization. RNA samples were first treated with DNase to remove any contaminating genomic DNA. The reverse transcription was carried out using the RNA as template. Subsequently, qPCR amplification was performed using the TaqPath™ qPCR Master Mix (Thermo Fisher Scientific, USA), according to the manufacturer's instructions.

Controls were included in each reaction to ensure the specificity and reliability of the results. Negative controls without reverse transcriptase (No RT) were used to verify the absence of genomic DNA contamination. Additionally, for each gene of interest (*TNFSRF10B, TNFSRF10C*, and *CASP8*), a negative control reaction (NTC)

was also set up. This reaction contained all reagents but excluded the RNA sample, confirming that no non-specific amplification occurred. All reactions were performed in triplicate to ensure reproducibility and accuracy.

The RT-qPCR reactions were conducted under the following conditions: an initial incubation at 50°C for 2 minutes, followed by 20 seconds at 95°C to activate the enzyme, and 45 amplification cycles consisting of 3 seconds at 95°C (denaturation) and 30 seconds at 60°C (annealing and extension). These conditions allowed for the efficient amplification of cDNA, facilitating accurate quantification of gene expression levels. The cycle threshold (CT) values were recorded, and relative expression was calculated using the ΔΔCt method, normalizing against the TBP reference gene.

2.6 Comparative analysis using the OvarianTag® Algorithm

The comparative analysis was performed using the OvarianTag® algorithm, a computational tool developed by the Oncotag group that evaluated gene expression data associated with ovarian cancer. This algorithm employs advanced predictive models based on gene expression profiles, enabling the accurate classification of tumor samples and providing a robust approach to tumor prognosis [6].

The CT values, obtained through gene analysis using the RT-qPCR technique, were input into OvarianTag® to stratify the samples into primary or metastatic ovarian tumors.

3. RESULTS

The results described below encompass histopathological findings, gene expression levels, and the performance of the classification algorithm applied to the tumor samples.

3.1 Histopathological analysis of tumor samples

The histological analysis of the tumor samples, after sectioning and staining with H&E, revealed the presence of signet-ring cells. These cells were identified under optical microscopy, where the nucleus was pushed to the cell's periphery due to the presence of cytoplasmic mucin. The distinct morphological features of signet-ring cells, characteristic of Krukenberg tumors, were observed.

Microscopic images of these findings are shown in Figure 1, illustrating the typical appearance of ovarian tumors with signet-ring cells.

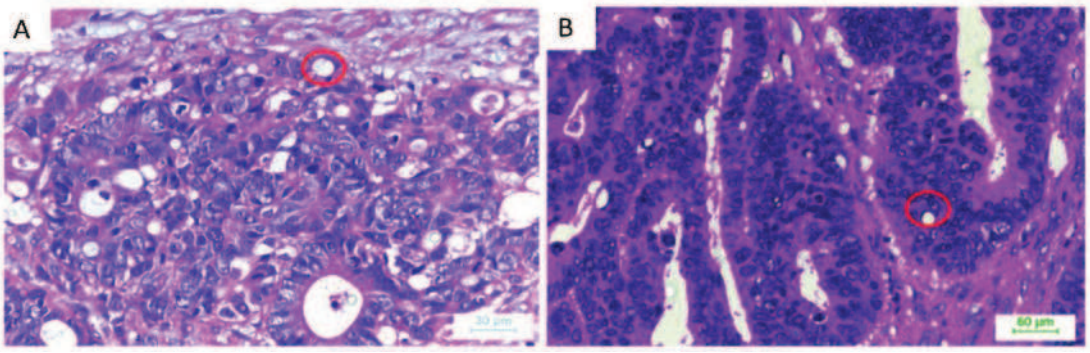


Figure 1: Optical microscope images of ovarian tumor sections stained with Hematoxylin and Eosin (H&E). Panels A and B show the tissue samples from patients with Krukenberg tumors 1 and 2 at 40x magnification. In all panels, the red circle highlights cells suggestive of signet-ring cell morphology, characterized by a peripheral nucleus and a mucin-filled cytoplasm, which appears white. No characteristic structures of healthy ovarian tissue, such as the capsule, germinal epithelium, cortex, tunica albuginea, or follicles, are identified, as the samples consist of tumor tissue.

3.2. Comparison of TNFSRF10B, TNFSRF10C, and CASP8 gene expression levels in Krukenberg tumors and primary ovarian tumors

A comparative analysis of the relative expression levels between the groups of patients with Krukenberg tumors and those with primary ovarian tumors did not reveal statistically significant differences for any of the three genes evaluated: *TNFSRF10B*, *TNFSRF10C*, and *CASP8* (Figure 2).

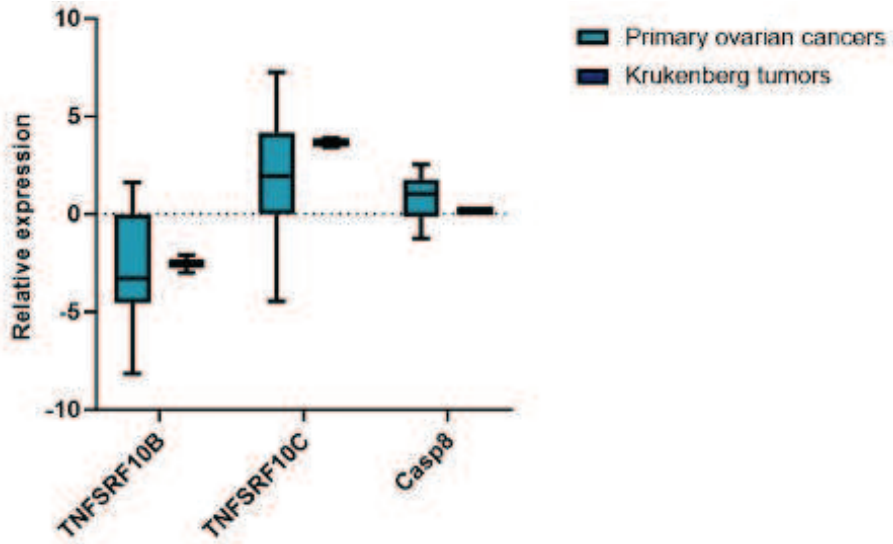


Figure 2: Relative expression of the *TNFSRF10B*, *TNFSRF10C*, and *CASP8* genes in patients with primary ovarian cancer and Krukenberg tumors. Gene quantification was performed using the 2-ΔΔCt method with *TBP* as the reference gene. Statistical analysis was conducted using the unpaired Student's t-test.

3.3. Comparison of *TNFSRF10B*, *TNFSRF10C*, and *CASP8* gene expression levels in Krukenberg tumors and primary ovarian tumors

Of the 20 samples analyzed, 18 were diagnosed with primary ovarian cancer, and two were identified as Krukenberg tumors — all were classified as primary ovarian cancer, as evidenced by the confusion matrix (Table 1), highlighting the algorithm's inability to correctly classify Krukenberg tumors.

Table 1: Confusion Matrix of the Classification of Primary Ovarian Cancer and Krukenberg Tumors Using the Ovariantag Algorithm

Actual / Predicted	Predicted Primary Ovarian Cancer	Predicted Krukenberg Tumor
Actual Primary Ovarian Cancer	18 (True Positive)	0 (False Negative)
Actual Krukenberg Tumor	2 (False Positive)	0 (True Negative)

4. DISCUSSION

The analysis of the results obtained in this study reveals important considerations about the applicability of the OvarianTag® biomarker panel in differentiating between primary ovarian tumors and metastatic tumors, specifically Krukenberg tumors. The accurate identification of this type of metastatic neoplasm, often originating from the gastrointestinal tract, is essential due to its aggressiveness, high lethality, and late diagnosis, in addition to the need for multiple complementary tests, such as CEA and CA-125 measurements, biopsies, and immunohistochemical analyses [7,1].

The histopathological analysis results evidenced signet-ring cells, a classic morphological feature of Krukenberg tumors, reinforcing the importance of microscopic evaluation for the identification of this neoplasm [1]. However, diagnostic confirmation requires the performance of immunohistochemical panels due to the need to differentiate metastases from primary ovarian tumors. Markers such as CK20, CDX2, and STAB2 are associated with colorectal and appendiceal neoplasms, while CK7, PAX8, ER, and PR are generally negative in this context, contributing to diagnostic accuracy [8,9].

In the molecular context, the analysis of the expression of the *CASP8*, *TNFSRF10B*, and *TNFSRF10C* genes, involved in cellular apoptosis pathways, did not reveal statistically significant differences between the studied groups, suggesting that these genes may not be suitable for distinguishing Krukenberg tumors from primary ovarian tumors. The absence of significant variation in gene expression indicates that, although these markers are relevant for characterizing apoptotic processes, their application in differentiating these tumor types is limited [10,11].

Additionally, the inability of the OvarianTag® algorithm to correctly classify Krukenberg tumor samples may be attributed to the small sample size of this group, compromising data representativeness and the effectiveness of the machine learning used by the predictive model. The underrepresentation of samples affects the algorithm's ability to generalize adequately, resulting in classification limitations [12].

Another relevant factor is the RNA extraction methodology used. While the initial validation of the panel was performed with fresh samples and a Trizol-based protocol, the present study used formalin-fixed and paraffin-embedded (FFPE) samples subjected to automated extraction. This difference can directly impact RNA integrity and purity, interfering with molecular analysis and contributing to the non-validation of the OvarianTag® panel in this context [13].

Furthermore, it is essential to consider that the OvarianTag® panel was initially developed to discriminate prognosis in epithelial ovarian cancer (EOC) patients, using fresh ovarian tissue, serous cystadenoma, and EOC tumors, with analysis based on qRT-PCR and machine learning. The high accuracy reported in the training phase (90%) and cross-validation (89%) was observed in a different context, with significant methodological and sample differences compared to the present study. In the later phase, with FFPE samples, the panel showed 100% specificity and 79% sensitivity to predict tumor recurrence and platinum resistance, reinforcing its efficacy for specific EOC subtypes but not necessarily for distinguishing Krukenberg tumors [6].

Finally, the literature suggests that other genes, such as *KRAS*, *SMAD4*, and *NTRK1*, are more frequently associated with ovarian metastases from colorectal carcinomas, indicating that expanding the biomarker panel could increase diagnostic accuracy for Krukenberg tumors [14]. Therefore, future investigations should consider including these markers and adopting standardized RNA extraction methods to improve the accuracy of molecular diagnosis.

5. CONCLUSION

In conclusion, this study highlights the limitations of the OvarianTag® panel in differentiating primary ovarian tumors from metastatic Krukenberg tumors, due to small sample size and variations in RNA extraction methods. Histopathological analysis emphasized the importance of microscopic evaluation and immunohistochemical panels for diagnosis. The molecular markers analyzed did not show significant differences, suggesting that alternative biomarkers may be more relevant for this differentiation. Future studies should focus on expanding the biomarker panel and standardizing RNA extraction methods to improve molecular diagnosis.

REFERENCES

1. Aziz M, Killeen RB, Carlson K, Kasi A. Krukenberg Tumor. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan– [cited 2024 Apr 20]. PMID: 29489206.

2. Ostowari A, Hasjim BJ, Lim L, Yu J, Nguyen L, Dayyani F, et al. Clinical outcomes in patients with Krukenberg tumors from colorectal cancer. J Surg Res. 2024 Jul;299:343-52. doi: 10.1016/j.jss.2024.04.030. PMID: 38795557.

3. Zulfiqar M, Koen J, Nougaret S, Bolan C, VanBuren W, McGettigan M, et al. Krukenberg tumors: update on imaging and clinical features. AJR Am J Roentgenol. 2020 Oct;215(4):1020-9. doi: 10.2214/AJR.19.22184. PMID: 32755184.

4. Bouchaar MA, Bellejdel I, Akouh N, Taheri H, Saadi H, Mimouni A. Diagnostics and therapeutics in Krukenberg tumors: lessons from a gynecology department [Internet]. Int J Adv Res (Indore). 2024 Jan 31;12(01):27-33. doi: 10.21474/IJAR01/18091.

5. Xie H, Erickson BJ, Sheedy SP, Yin J, Hubbard JM. The diagnosis and outcome of Krukenberg tumors. J Gastrointest Oncol. 2021 Apr;12(2):226-36. doi: 10.21037/jgo-20-364. PMID: 34012621; PMCID: PMC8107606.

6. Braga LC, Silva LM, Souza MG, Amaral LR, Andrade NR, Silva-Filho AL. OvarianTag biomarker panel to guide treatment decisions for cisplatin-based therapy for women with epithelial ovarian cancer. J Clin Oncol. 2020 May 20;38(15_suppl):e18075. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e18075.

7. Lionetti R, De Luca M, Travaglino A, Raffone A, Insabato L, Saccone G, et al. Treatments and overall survival in patients with Krukenberg tumor. Arch Gynecol Obstet. 2019 Jul;300(1):15-23. doi: 10.1007/s00404-019-05167-z. PMID: 31044302.

8. Crăciun MI, Domşa I. Immunohistochemical diagnosis of Krukenberg tumors. Rom J Morphol Embryol. 2017;58(3):845-9. PMID: 29250663.

9. Wang Y, Liu L, Yu Y. Mucins and mucinous ovarian carcinoma: development, differential diagnosis, and treatment. Heliyon. 2023 Aug 17;9(8):e19221. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e19221. PMID: 37664708; PMCID: PMC10468386.

10. Braga LDC, Gonçales NG, Furtado RS, Andrade WP, Silva LM, Silva Filho ALD. Apoptosis-related gene expression can predict the response of ovarian cancer cell lines to treatment with recombinant human TRAIL alone or combined with cisplatin. Clinics (Sao Paulo). 2020;75:e1492. doi: 10.6061/clinics/2020/e1492. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32187278; PMCID: PMC7061320.

11. Mandal R, Barrón JC, Kostova I, Becker S, Strebhardt K. Caspase-8: the double-edged sword. Biochim Biophys Acta Rev Cancer. 2020 Apr;1873(2):188357. doi: 10.1016/j.bbcan.2020.188357. PMID: 32147543.

12. Rajput D, Wang WJ, Chen CC. Evaluation of a decided sample size in machine learning applications. BMC Bioinformatics. 2023 Feb 14;24(1):48. doi: 10.1186/s12859-023-05156-9. PMID: 36788550; PMCID: PMC9926644.

13. Dara M, Dianatpour M, Omidifar N, Azarpira N, Nili-Ahmadabadi A. Optimized method for high-quality RNA extraction from formalin-fixed paraffin-embedded tissues. ChemistrySelect. 2024;9(16). doi: 10.1002/slct.202400369.

14. Sanz-Garcia E, Brown S, Lavery JA, Weiss J, Fuchs HE, Newcomb A, et al. Genomic characterization and clinical outcomes of patients with peritoneal metastases from the AACR GENIE Biopharma Collaborative Colorectal Cancer Registry. Cancer Res Commun. 2024 Feb 20;4(2):475-86. doi: 10.1158/2767-9764.CRC-23-0409. PMID: 38329392; PMCID: PMC10876516.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

Ana Beatriz Ramos Do Nascimento and Jorge Gomes Goulart Ferreira contributed to the conception and drafting of the manuscript, data collection and analysis, discussion of results, and final review and approval of the article. Rafaela Lopes Figueiredo de Andrade, Eduardha Santos Temponi Barroso, Anna Carolina Almeida de Paula, and Pedro Henrique Villar Delfino contributed to data collection and analysis, discussion of results, and final review and approval of the article. Stephanie Braga Gonçalves da Silva, Thalía Rodrigues de Souza Zózimo, Aline Luiza Costa e Silva, Ramon De Alencar Pereira, and Paulo Guilherme de Oliveira Salles participated in the discussion of results and final approval of the article.

FUNDING

This work was supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG APQ-02564-22), Rede Mineira de Pesquisa Translational em Oncologia (RED00059-23; FAPEMIG); Programa Nacional de Oncologia, Brazilian Ministry of Health (Pronon grant NUP. 25000.079266/2015-09).

AUTHOR DISCLOSURES

The authors declare no conflicts of interest.

ORIGIN OF THE WORK

This work is derived from the Undergraduate Thesis of the Biomedicine Bachelor's program at FUMEC University, located in Belo Horizonte, MG, conducted by the student Ana Beatriz Ramos do Nascimento, under the supervision of Dr. Jorge Gomes Goulart Ferreira.

ETHICS DECLARATION

This study was conducted following universal ethical principles and adhered to international ethical guidelines, including the Declaration of Helsinki and the International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects (CIOMS), as well as Brazilian regulations, such as CNS Resolution No. 196/96 and its complementary guidelines. The research project was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the Mário Penna Institute and is registered under CAAE: 70737223.0.0000.5121.

ACKNOWLEDGEMENTS

We acknowledge the support of the Rede Mineira de Pesquisa Translacional em Oncologia (RED 00059-23).



Do Pix ao Troco Solidário, toda doação vira esperança.

Quando você doa, o valor integral da sua doação é revertido em melhorias na infraestrutura, novos equipamentos, insumos hospitalares, contratação de profissionais altamente qualificados e, o mais importante, em esperança.
E fazer o bem pode ser simples.

ESCOLHA A SUA FORMA DE FAZER A DIFERENÇA:

- **Doação digital**
- **Contas de consumo**
- **Troco Solidário**
- **Cofrinho do Bem**
- **Doações institucionais e legado**

Leia o QR Code para conhecer todas as opções e faça a diferença.

institutomariopenna

Instituto Mário Penna

Mário Penna Journal - molecular and clinical cancer research, Belo Horizonte, v. 2, n.2, p. 42-52, jul./dez. 2024. DOI: 10.61229/mpj.v2i2.65

Artigo Revisão Integrativa

TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA TRIPLO-NEGATIVO COM PEMBROLIZUMABE: Uma revisão integrativa

TREATMENT OF TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER WITH PEMBROLIZUMAB: An integrative review

Aline Cristina Ferreira
Afiliação: Universidade Professor Edson Antônio Velano
ORCID 0009-0005-5713-7934
E-mail: alinecferreira070@gmail.com

Eduarda Aparecida Cabral
Afiliação: Universidade Professor Edson Antônio Velano
ORCID 0009-0009-2657-9755
E-mail: cabral.ap.eduarda@gmail.com

Alessandra Cristina Pupin Silvério
Afiliação: Professora na Universidade Professor Edson Antônio Velano
ORCID 0000-0003-2093-2713
E-mail: alessandra.silverio@unifenas.br

RESUMO

O câncer de mama triplo-negativo (CMTN) é um subtipo agressivo de neoplasia mamária, caracterizado pela ausência dos receptores hormonais de estrogênio e progesterona, além da proteína HER2, o que restringe as opções terapêuticas disponíveis e torna a quimioterapia a principal abordagem de tratamento. Este subtipo é mais prevalente em mulheres jovens e está frequentemente associado a mutações germinativas no gene BRCA1. Nesse cenário, o pembrolizumabe, um anticorpo monoclonal que bloqueia a via PD-1, surge como uma estratégia imunoterápica promissora ao estimular a resposta imune mediada por linfócitos T contra as células tumorais. O presente estudo teve como objetivo explorar evidências científicas sobre o uso do pembrolizumabe no tratamento do CMTN, com vistas a ampliar as possibilidades terapêuticas e melhorar o prognóstico dos pacientes. Para isso, foi realizada uma revisão integrativa da literatura, fundamentada nas diretrizes do protocolo PRISMA, incluindo estudos sobre o uso do pembrolizumabe em pacientes com CMTN, independentemente do idioma e do tipo de delineamento metodológico, como ensaios clínicos, estudos observacionais e revisões. Os resultados demonstraram que o pembrolizumabe apresenta benefícios clínicos relevantes, como o aumento da sobrevida livre de progressão e boas taxas de resposta em pacientes com CMTN avançado. Dessa forma, o pembrolizumabe configura-se como uma alternativa terapêutica inovadora no tratamento do CMTN, embora ainda sejam necessários ensaios clínicos com amostras mais amplas e seguimento a longo prazo para confirmar sua eficácia e segurança na prática clínica oncológica.

Palavras-chave: Neoplasias da Mama Triplo-Negativas, Pembrolizumabe, Imunoterapia, Quimioterapia Antineoplásica, Revisão Integrativa.

ABSTRACT

Triple-negative breast cancer (TNBC) is an aggressive subtype of breast neoplasm characterized by the absence of estrogen and progesterone receptors, as well as the HER2 protein, which limits available therapeutic options and makes chemotherapy the primary treatment approach. This subtype is more prevalent in young women and is frequently associated with germline mutations in the BRCA1 gene. In this context, pembrolizumab, a monoclonal antibody that blocks the PD-1 pathway, emerges as a promising immunotherapeutic strategy by stimulating the T-cell-mediated immune response against tumor cells. This study aimed to explore scientific evidence on the use of pembrolizumab in the treatment of TNBC, seeking to expand therapeutic options and improve patient prognosis. An integrative literature review was conducted based on the PRISMA protocol, including studies on the use of pembrolizumab in patients with TNBC, regardless of language or methodological design, such as clinical trials, observational studies, and reviews. The results showed that pembrolizumab provides relevant clinical benefits, such as increased progression-free survival and favorable response rates in patients with advanced TNBC. Therefore, pembrolizumab stands out as an innovative therapeutic alternative in the management of TNBC; however, further clinical trials with larger samples and long-term follow-up are needed to confirm its efficacy and safety in oncological clinical practice.

Keyword: *Triple-Negative Breast Neoplasms, Pembrolizumab, Immunotherapy, Antineoplastic Chemotherapy, Integrative Review.*

Data de submissão: 28/04/2025
Data de aprovação: 04/07/2025.

1. INTRODUÇÃO

O organismo humano é constituído por uma quantidade significativa de células, as quais se reproduzem por meio de um processo denominado divisão celular. Em situações normais, esta atividade é regulada e coordenada, desempenhando um papel fundamental na constituição, expansão e reparo dos tecidos saudáveis do corpo humano. Células com material genético alterado podem dar origem ao câncer.[1]

O câncer tem início quando as células de um órgão ou tecido específico do corpo perdem a capacidade de regular seu crescimento, resultando em uma proliferação descontrolada. Esse padrão de crescimento diverge do processo celular normal. Ao

contrário das células saudáveis, as células cancerosas continuam a se reproduzir sem controle, originando novas células de forma anômala.[1,2]

As células adquirem características cancerosas em decorrência de danos no DNA, uma molécula orgânica que contém as informações genéticas que orientam o funcionamento de todas as células. A semelhança entre indivíduos e seus progenitores decorre da herança genética, onde estes últimos são a fonte do DNA. No entanto, o impacto do DNA transcende essa relação hereditária, influenciando uma variedade de processos fisiológicos e patológicos.[13,17]

O câncer de mama tem etiologia multifatorial, incluindo herança genética. O câncer de mama pode ser do tipo triplo-negativo (CMTN) e apresenta um prognóstico desfavorável devido à sua alta agressividade. Este tipo de câncer é mais prevalente em mulheres jovens, especialmente aquelas com mudanças nos genes BRCA1 e BRCA2.[1,2,14]

O CMTN possui menos opções terapêuticas em comparação a outros tipos de câncer de mama invasivo. Isso se deve à ausência de receptores de estrogênio e progesterona, bem como à suficiência da proteína HER2 nas células cancerígenas, o que impede a eficácia da hormonioterapia e das terapias alvo.[1,16]

O pembrolizumabe é apresentado como uma opção terapêutica para o câncer de mama triplo-negativo por ser um anticorpo monoclonal antineoplásico que bloqueia a via PD-1, um receptor imunológico presente na superfície das células tumorais. O anti-PD-1 modula a ação do sistema imunológico, permitindo que os linfócitos T ataquem as células cancerígenas.[3–7,9].Sendo assim, este estudo tem como objetivo realizar uma revisão de literatura integrativa sobre os efeitos terapêuticos no tratamento do câncer de mama triplo-negativo pelo medicamento anticorpo monoclonal pembrolizumabe.

2. METODOLOGIA

Este estudo é uma revisão integrativa da literatura que buscou reunir e analisar evidências sobre o uso do pembrolizumabe no tratamento do câncer de mama triplo-negativo, seguindo as diretrizes do protocolo PRISMA para garantir rigor metodológico. Foram incluídos estudos com pacientes diagnosticados com câncer de mama triplo-negativo, sem restrição de idioma ou tipo de estudo, desde que disponíveis na íntegra. Foram excluídos estudos que não abordassem especificamente o tema, trabalhos com modelos animais ou in vitro sem aplicação clínica, revisões de opinião, estudos duplicados e publicações inacessíveis.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases PubMed, Instituto Nacional de Câncer (INCA) e Periódicos CAPES, utilizando descritores relacionados ao tema. A seleção dos estudos envolveu triagem de títulos, resumos e textos completos, com a participação de dois revisores independentes para garantir a confiabilidade. Os dados extraídos foram analisados qualitativamente, com síntese narrativa, e, quando possível, a qualidade metodológica dos estudos foi avaliada com ferramentas específicas.

2.1. ESTRATÉGIA DE BUSCA

O presente estudo foi realizado entre meados de 2024 e abril de 2025. Para identificar a literatura mais recente, foram aplicadas estratégias de buscas individuais nos seguintes bancos de dados eletrônicos: PubMed, Portal de Periódicos CAPES, American Cancer Society e INCA, com ênfase em publicações do período de 2020 a 2024. No entanto, literaturas anteriores a esse intervalo, inclusive aquelas publicadas antes de 2012, também foram incluídas quando consideradas relevantes para os objetivos do estudo. As referências dos artigos selecionados foram rastreadas manualmente, a fim de localizar outros estudos com potencial para inclusão. A expressão utilizada nas buscas combinou os seguintes termos: câncer de mama triplo-negativo, câncer na mama triplo-negativo, carcinoma invasivo da mama de subtipo triplo-negativo, *triple-negative breast cancer e invasive breast carcinoma of triple-negative subtype*.

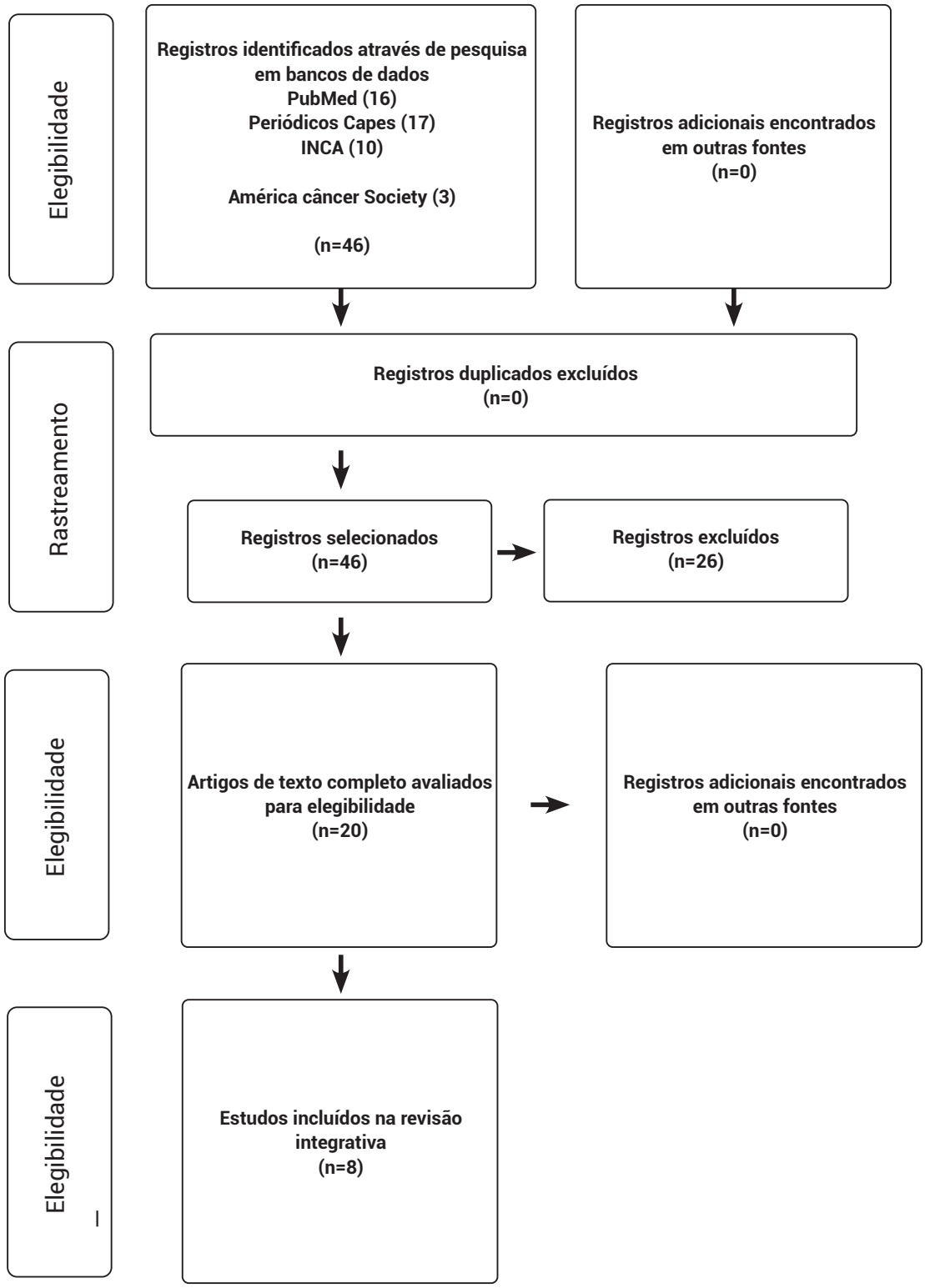
Além disso, está revisão foi registrada na base de dados internacional **PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews)**, sob o número de registro CRD420251041164, disponível em: https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO.

3. RESULTADOS

Foram inicialmente selecionados 46 artigos científicos. Com base na leitura dos títulos e resumos, 38 foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão. Assim, 8 artigos foram utilizados na elaboração desta monografia, conforme demonstrado no fluxograma baseado na metodologia PRISMA (Figura 1).

3.1 Tabela

Figura 1: Fluxograma de seleção de dados para revisão integrativa



Quadro 1– Caracterização dos estudos incluídos na revisão integrativa sobre câncer de mama triplo-negativo (até 2024), com foco em imunoterapia e tratamento

AUTOR(ES)	ANO	TÍTULO	OBJETIVO	PRINCIPAIS RESULTADOS (resumidos)
Banerji S.	2012	Sequence analysis of mutations and translocations across breast cancer subtypes	Analisar mutações e translocações em subtipos de câncer de mama	Identificou mutações específicas que ajudam a entender subtipos e tratamentos futuros
Barroso-Sousa R, et al.	2020	Prevalence and mutational determinants of high tumor mutation burden in breast cancer	Avaliar a prevalência e determinantes de alta carga mutacional em câncer	Alta carga mutacional está associada a melhor resposta imunoterápica
Nanda R, et al.	2016	Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: KEYNOTE-012 study	Avaliar eficácia do pembrolizumab em CMTN avançado	Pembrolizumab mostrou atividade antitumoral promissora
Adams S, et al.	2019	Pembrolizumab monotherapy for untreated, PD-L1-positive metastatic triple-negative breast cancer	Avaliar pembrolizumab isolado em CMTN PD-L1 positivo	Resposta clínica positiva em pacientes selecionados
Cortes J, et al.	2020	Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer	Avaliar pembrolizumab combinado com quimioterapia em CMTN avançado	Melhora significativa na sobrevida livre de progressão
Murciano-Goroff YR, et al.	2020	The future of cancer immunotherapy: microenvironment-targeting combinations	Revisar combinações terapêuticas visando o microambiente tumoral	Combinações terapêuticas emergentes para superar resistência
Schmid P, et al.	2020	Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer	Avaliar pembrolizumab no tratamento inicial do CMTN	Benefício significativo na sobrevida livre de eventos
Boaretto N, et al.	2023	Câncer: uma revisão integrativa por estudantes de medicina	Revisar aspectos gerais do câncer com foco educacional	Integração dos conhecimentos atuais para formação médica

Fonte: Elaborada pelos autores.

4. DISCUSSÃO

O câncer de mama triplo-negativo (TNBC) é uma das formas mais agressivas de câncer de mama, caracterizando-se pela ausência de receptores hormonais e do receptor HER2, o que limita as opções de tratamento disponíveis. Nos últimos anos, o anticorpo monoclonal anti-PD-1 pembrolizumabe tem se destacado como uma estratégia terapêutica promissora. Estudos realizados por Schmid et al.[11] analisaram o uso do pembrolizumabe em combinação com quimioterapia neoadjuvante em pacientes com TNBC, revelando que essa abordagem aumentou significativamente as taxas de resposta patológica completa e a sobrevida livre de eventos, consolidando o papel do pembrolizumabe como uma opção eficaz para o tratamento do TNBC em estágios iniciais[11].

Banerji et al.[1,15] destacaram a importância do microambiente inibitório no desenvolvimento do TNBC e demonstraram que a via PD-1/PD-L1 é um fator chave

para o tratamento do câncer, onde a inibição dessa via inibe a progressão tumoral. O pembrolizumabe funciona bloqueando a via PD-1/PD-L1, reativando os linfócitos T e melhorando a resposta antitumoral.

Essa abordagem é reforçada por Murciano-Goroff et al.[8], que demonstram o papel fundamental da imunossupressão, especialmente em tumores com alta expressão de PD-L1. Um exemplo marcante é o estudo clínico de fase III KEYNOTE-522, conduzido por Schmid et al.[11], que avaliou a eficácia e segurança do uso do pembrolizumabe em combinação com quimioterapia neoadjuvante, seguido de tratamento adjuvante com o mesmo imunoterápico, em pacientes com TNBC em estágio inicial. Os resultados mostraram uma melhora significativa nas taxas de resposta patológica completa e na sobrevida livre de eventos[11].

A combinação de pembrolizumabe com quimioterapia neoadjuvante aumentou significativamente a taxa de resposta patológica completa para o TNBC, atingindo 64,8% comparada a outras terapias (intervalo de confiança [IC] de 95%, 59,9 a 69,5), especialmente em pacientes PD-L1-positivos. Mais informações são fornecidas por Schmid et al.[12], que demonstraram a eficácia desse tratamento durante a Sessão Plenária Virtual da European Society for Medical Oncology (ESMO), apresentando melhora na sobrevida livre de eventos (SLE) – 84,5% no grupo pembrolizumabe-quimioterapia contra 76,8% no grupo placebo-quimioterapia, com uma razão de risco de 0,63 (IC 95%: 0,48–0,82; p < 0,001). Isso indica uma redução de 37% no risco de evento ou morte no grupo tratado com pembrolizumabe, observado independentemente da expressão de PD-L1.

Adams et al.[4,5] examinaram o benefício do pembrolizumabe em subgrupos definidos pela expressão de PD-L1, demonstrando a importância dos biomarcadores para a medicina personalizada, que permite identificar pacientes que se beneficiam das terapias específicas. No estudo clínico de fase II KEYNOTE-086, descrito por Adams et al.[4,5], foi avaliado o uso do pembrolizumabe como monoterapia em pacientes com TNBC metastático, previamente tratados ou não, com foco na expressão de PD-L1 como possível marcador de resposta. Para participar do estudo, os pacientes precisavam apresentar uma pontuação combinada positiva (CPS) de PD-L1 igual ou superior a 1, o que permitiu identificar quais indivíduos poderiam se beneficiar do imunoterápico, que atua como inibidor de reguladores da resposta imunológica.

Os resultados mostraram que, embora a taxa de resposta objetiva tenha sido relativamente baixa (21,4%), alguns pacientes conseguiram respostas duradouras, destacando a importância dos biomarcadores na oncologia para personalizar os tratamentos e oferecer melhores perspectivas.

Barroso-Sousa et al.[2] afirmaram que existem diferentes toxicidades em pacientes

em uso de pembrolizumabe, embora essas toxicidades possam ser controladas com monitoramento adequado.

Outros estudos, como Nanda et al.[3] e Cortes et al.[6], investigaram a combinação de pembrolizumabe com quimioterapia e inibidores de PARP, projetada para melhorar os resultados em tumores resistentes. O pembrolizumabe tem trazido benefícios significativos para pacientes com TNBC, especialmente em estágios iniciais ou com alta expressão de PD-L1.

Rugo et al.[10] também destacaram os benefícios de iniciar o tratamento com pembrolizumabe precocemente, com melhores resultados em comparação à monoterapia e terapias convencionais.

No contexto brasileiro, o Instituto Nacional do Câncer (INCA)[17] ressaltou a eficácia potencial do pembrolizumabe no combate ao TNBC, porém alertou para desafios econômicos devido ao alto custo do medicamento em um sistema público de saúde.

A American Cancer Society[14] enfatiza a importância da ampliação dos ensaios clínicos para populações diversas, considerando diferenças genéticas e ambientais que influenciam a resposta ao tratamento.

Apesar dos avanços, desafios como resistência medicamentosa e heterogeneidade tumoral continuam presentes. Farkona et al.[9] discutiram essas barreiras e sugeriram que a identificação de novos biomarcadores e o desenvolvimento de combinações terapêuticas são fundamentais para otimizar o tratamento do TNBC com pembrolizumabe.

5. CONCLUSÃO

A partir desta revisão integrativa, o pembrolizumabe mostrou ser uma opção promissora para o tratamento do câncer de mama triplo-negativo (TNBC), ao bloquear a via PD-1, esse medicamento auxilia o sistema imunológico a reconhecer e a combater as células cancerígenas de maneira eficaz. Os estudos analisados indicaram benefícios como o aumento da taxa de sobrevida livre de progressão e uma resposta clínica positiva em pacientes com câncer de mama triplo negativo avançado. Portanto, concluiu-se que o pembrolizumabe representa um avanço significativo no tratamento do câncer de mama triplo negativo, contribuindo para a aplicação das opções terapêuticas disponíveis. Contudo, recomenda-se a realização de mais estudos clínicos com amostras amplas para consolidar as evidencias sobre sua eficácia e segurança a longo prazo, permitindo um uso mais preciso e eficaz na pratica clínica.

REFERÊNCIAS

1. Banerji S. Sequence analysis of mutations and translocations across breast cancer subtypes. Nature. 2012;486(7403):405–9. doi:10.1038/nature11154.

2. Barroso-Sousa R, Keenan TE, Pernas S, Tolaney SM, Awad MM, Li T, et al. Prevalence and mutational determinants of high tumor mutation burden in breast cancer. Ann Oncol. 2020;31(3):387–94. doi:10.1016/j.annonc.2019.11.003.

3. Nanda R, Chow LQ, Dees EC, Berger R, Gupta S, Geva R, et al. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: phase Ib KEYNOTE-012 study. J Clin Oncol. 2016;34(21):2460–7. doi:10.1200/JCO.2015.64.8931.

4. Adams S, Diamond JR, Hamilton E, Pohlmann PR, Tolaney SM, Chang CW, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously untreated, PD-L1-positive, metastatic triple-negative breast cancer: cohort B of the phase II KEYNOTE-086 study. Ann Oncol. 2019a;30(3):405–11. doi:10.1093/annonc/mdy518.

5. Adams S, Loi S, Toppmeyer D, Cescon DW, De Laurentiis M, Nanda R, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: cohort A of the phase II KEYNOTE-086 study. Ann Oncol. 2019b;30(3):397–404. doi:10.1093/annonc/mdy517.

6. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, et al. KEYNOTE-522: Phase 3 study of pembrolizumab + chemotherapy vs. placebo + chemotherapy as neoadjuvant/adjuvant treatment for early-stage TNBC. In: ESMO Congress 2019; 2019; Barcelona. Available from: https://oncologypro.esmo.org.

7. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer. Lancet Oncol. 2020;21(3):289–99. doi:10.1016/S1470-2045(20)30074-5.

8. Murciano-Goroff YR, Warner AB, Wolchok JD. The future of cancer immunotherapy: microenvironment-targeting combinations. Cell Res. 2020;30(6):507–19. doi:10.1038/s41422-020-0337-2.

9. Farkona S, Diamandis EP, Blasutig IM. Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer? BMC Med. 2016;14:73. doi:10.1186/s12916-016-0623-5.

10. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Saha A, Yen J, Bhattacharya S, et al. Final results from a randomized, double-blind phase III study of first-line pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for metastatic TNBC (KEYNOTE-355). In: ESMO Annual Meeting 2021; 2021; Paris. Available from: https://oncologypro.esmo.org.

11. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. N Engl J Med. 2020;382(9):810–21. doi:10.1056/NEJMoa1910549.

12. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer. In: ESMO Virtual Plenary; 2021. Available from: https://oncologypro.esmo.org.

13. Boaretto N, Krug AL, Zanella RC, Pereira CM, Santos LC, Santos LF. Câncer: uma revisão integrativa por estudantes de medicina. Bol Curso Med UFSC. 2023;9(2):31–7. doi:10.32963/bcmufsc.v9i2.6402.

14. American Cancer Society. Fatos e números sobre câncer de mama 2013–2014. Atlanta: American Cancer Society; 2013. Available from: https://www.cancer.org.

15. Banerji S, Cibulskis K, Rangel-Escareno C, Brown KK, Carter SL, Frederick AM, et al. Targeting the PI3K pathway in breast cancer. Nature. 2012;486(7403):405–9. doi:10.1038/nature11188.

16. Barroso-Sousa R, André F, Tolaney SM. Triple-negative breast cancer: current treatment and future directions. Ann Oncol. 2020;31(1):47–58. doi:10.1016/j.annonc.2019.10.034.

17. Ministério da Saúde (BR). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Fatos e números sobre câncer no Brasil. 6th ed. Rio de Janeiro: INCA; 2020. Available from: https://www.inca.gov.br.

18. Rugo H, Curigliano G, DeMichele A, Loi S, Yau C, Cortes J, et al. Treatment strategies for breast cancer: insights from ESMO Annual Meeting 2021. Ann Oncol. 2021;32(3):1–3. Available from: https://www.esmo.org.

19. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Efficacy of pembrolizumab in triple-negative breast cancer: findings from the ESMO Virtual Plenary 2021. Ann Oncol. 2021;32(5):567–75. Available from: https://www.esmo.org.

20. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Pembrolizumab for metastatic triple-negative breast cancer. N Engl J Med. 2020;382(22):2118–29. doi:10.1056/NEJMoa1910549.

NOTAS

CONFLITOS DE INTERESSE

Não há conflitos de interesse.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Concepção e elaboração do manuscrito: Eduarda Aparecida Cabral.
Coleta e Análise de dados: Aline Cristina Ferreira.
Discussão dos resultados: Aline Cristina Ferreira e Eduarda Aparecida Cabral.
Revisão e aprovação final do artigo: Alessandra Cristina Pupin Silvério.

FINANCIAMENTO

Não se aplica.

APROVAÇÃO ÉTICA

Não se aplica.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente a Deus e a Nossa Senhora Aparecida, que nos concedeu força e sabedoria ao longo desta jornada.

Manifestamos nossa profunda gratidão a nossa orientadora, Alessandra Cristina Pupin Silvério, pela orientação precisa, paciência e incentivo durante todas as etapas deste trabalho.

Agradecemos também à Universidade Professor Edson Antônio Velano (UNIFENAS) e a todos os professores que contribuíram para nossa formação acadêmica.

Não poderíamos deixar de agradecer aos nossos familiares e amigos, pelo apoio, compreensão e motivação constantes, especialmente nos momentos de maior desafio.

Por fim, agradecemos uma à outra, pela parceria, dedicação e comprometimento compartilhados na realização deste projeto.

Mário Penna Journal

MOLECULAR AND CLINICAL CANCER RESEARCH (MPJ)

Belo Horizonte, v.2, n.2
Julho a dezembro de 2024, suplemento

Anais: 3º Simpósio de Especialidades Oncológicas e Seminário de Iniciação Científica do Instituto Mário Penna

Mário Penna Journal - molecular and clinical cancer research, Belo Horizonte, v. 2, n.2, p. 54-56, jul./dez. 2024. DOI: 10.61229/mpj.v2i2.54

Anais: 3° Simpósio de Especialidades Oncológicas e Seminário de Iniciação Científica do Instituto Mário Penna

IDENTIFICAÇÃO DE VARIANTES EM GENES DA VIA MAPK EM UMA COORTE DE PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA

IDENTIFICATION OF VARIANTS IN MAPK PATHWAY GENES IN A COHORT OF BREAST CANCER PATIENTS

Kassyane Amanda Rodrigues Furtado
Afiliação: Laboratório de Pesquisa Translacional em Oncologia, Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação, Instituto Mário Penna; Programa de Pós-Graduação em Bioinformática, Universidade Federal de Minas Gerais.
ORCID: https://orcid.org/0009-0008-7438-9473
E-mail: kassyanefurtado@outlook.com

Thalia Rodrigues de Souza Zózimo
Afiliação: Laboratório de Pesquisa Translacional em Oncologia, Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação, Instituto Mário Penna.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8473-2548
E-mail: thalia.souza@mariopenna.org.br

Rafaela Lopes Figueiredo de Andrade
Afiliação: Laboratório de Pesquisa Translacional em Oncologia, Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação, Instituto Mário Penna.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6907-126X
E-mail: rafaela.andrade@mariopenna.org.br

Carolina Pereira de Melo
Afiliação: Laboratório de Pesquisa Translacional em Oncologia, Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação, Instituto Mário Penna.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9698-5817
E-mail: carolina.melo@mariopenna.org.br

Paulo Guilherme de Oliveira Salles
Afiliação: Laboratório de Pesquisa Translacional em Oncologia, Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação, Instituto Mário Penna; Laboratório de Anatomia Patológica, Hospital Luxemburgo, Instituto Mário Penna.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8839-3491
E-mail: paulo.salles@mariopenna.org.br

Vasco Ariston de Carvalho Azevedo
Afiliação: Laboratório de Genética Celular e Molecular, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais; Programa de Pós-Graduação em Bioinformática, Universidade Federal de Minas Gerais.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4775-2280
E-mail: vasco@icb.ufmg.br

RESUMO

Palavras-chave: Câncer de mama; sinalização MAPK; Medicina personalizada; variantes genômicas; biomarcadores tumorais.

Data de submissão:28/02/2025.
Data de aprovação: 06/03/2025.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama (CM) é o tipo de câncer mais prevalente entre mulheres em todo o mundo1. Globalmente, o CM foi responsável por cerca de 685 mil óbitos em 20202. No Brasil, estima-se cerca de 74 mil novos casos anuais de CM para o triênio 2023-2025, com uma taxa de mortalidade de 16,4%3.

O CM representa uma alta carga de morbidade e mortalidade, com desafios como detecção tardia, barreiras socioeconômicas e baixa conscientização sobre a doença1. Neste contexto, estratégias baseadas em medicina personalizada (MP) poderão superar os desafios do manejo dessas pacientes.

2. OBJETIVO

Identificar variantes genômicas relacionadas à via de sinalização MAPK em uma coorte de pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital Luxemburgo (HL).

3. MÉTODOS

Alvos da via de sinalização MAPK1, presente no sequenciamento de 35 pacientes com CM obtido usando o QIAseq Multimodal Pan-Cancer Panel (Qiagen), foram selecionados no STRING DATABASE (anotação HSA-5684996 - intervalo de confiança ≥ 0.9). A chamada de variantes foi feita com o software QIAGEN CLC Genomics Workbench 23. Posteriormente, essas variantes foram classificadas no ClinVar para identificação de variantes associadas às vias canônicas e anotação de patogenicidade. Além disso, a associação da sobrevida das pacientes com CM e esse gene foi realizada no Kaplan-Meier Plotter (KMplot).

4. RESULTADOS

Foram identificados 283 genes na via MAKP1. Scripts eliminaram duplicatas e definiram os genes comuns no Multimodal Panel, reduzindo a 55 genes. A chamada de variantes revelou 9.400 variantes nos 55 genes avaliados. Dos quais 11 genes foram predominantemente mutados. O IRS1 se destacou com o maior número de variantes identificadas (418), sendo: 1 provavelmente patogênica, 5 de significância incerta e 406 não reportadas. A análise no Kmplot mostrou que IRS1 mutado está associado a baixa sobrevida das pacientes com CM [HR 3,6 (1,14-11,33) p= 0,019].

5. CONCLUSÃO

Esses resultados refletem uma elevada carga de alterações genéticas em genes-chave da via MAPK, frequentemente associados à progressão tumoral e resistência terapêutica. A classificação dessas variantes e sua relação com os desfechos clínicos das pacientes contribuirá para o entendimento das bases moleculares da CM e podem auxiliar na identificação de biomarcadores em prol da MP.

REFERÊNCIAS

1. Pavithran H, Kumavath R, Ghosh P. Transcriptome profiling of cardiac glycoside treatment reveals EGR1 and downstream proteins of MAPK/ERK signaling pathway in human breast cancer cells. Int J Mol Sci. 2023;24(21):15922. doi:10.3390/ijms242115922.

2. Nahhat F, Doyya M, Zabad K, et al. Breast cancer quality of care in Syria: screening, diagnosis, and staging. BMC Cancer. 2023;23:1234. doi:10.1186/s12885-023-11740-2.

3. Instituto Nacional de Câncer. Síntese de resultados e comentários: câncer de mama. Estimativa de 2023-2025 [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2023 [citado em 18 nov. 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios.

NOTAS

CONFLITOS DE INTERESSE

Não há conflitos de interesse.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Concepção e elaboração do manuscrito: Kassyane Amanda Rodrigues Furtado, Paulo Guilherme de Oliveira Salles, Vasco Ariston de Carvalho Azevedo.
Coleta e Análise de dados: Kassyane Amanda Rodrigues Furtado, Carolina Pereira de Souza Melo, Thalia Rodrigues de Souza Zózimo, Rafaela Lopes Figueiredo de Andrade de Andrade.
Discussão dos resultados: Kassyane Amanda Rodrigues Furtado.
Revisão e aprovação final do artigo: Paulo Guilherme de Oliveira Salles, Vasco Ariston de Carvalho Azevedo.

ORIGEM DA PUBLICAÇÃO

Apresentação em simpósio, "3º Simpósio Mário Penna e 1º Encontro de Pós-Graduandos".

FINANCIAMENTO

PRONON e FAPEMIG.

APROVAÇÃO ÉTICA

CONEP - CAE: 69651823.7.00000.5121.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG APQ-02564-22), à Rede Mineira de Pesquisa Translacional em Oncologia (RED00059-23; FAPEMIG) e ao Programa Nacional de Oncologia, Ministério da Saúde do Brasil (Pronon NUP: 25000.020618/2019-35).

Mário Penna Journal - molecular and clinical cancer research, Belo Horizonte, v. 2, n.2, p. 57-60, jul./dez. 2024. DOI: 10.61229/mpj.v2i2.60

Anais: 3° Simpósio de Especialidades Oncológicas e Seminário de Iniciação Científica do Instituto Mário Penna

TUMOR DE BRENNER BENIGNO ASSOCIADO A CISTOADENOMA MUCINOSO: Série de casos

BENIGN BRENNER TUMOR ASSOCIATED WITH MUCINOUS CYSTOADENOMA: Case series

Eduardha Santos Temponi Barroso
Discente de medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e colaboradora do Instituto de Ensino e Pesquisa Mário Penna
https://orcid.org/0000-0001-9743-5219
E-mail: barrosoeduardha@gmail.com

Raíssa Êmily Andrade Souza
Discente da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0002-1521-5309
E-mail: Rai.emily@outlook.com

Paula Pereira de Souza
Discente de medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)
https://orcid.org/0009-0009-4184-9741
E-mail: paulapsouzaa@gmail.com

Priscila Rosse Lopes Viana
Discente de medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)
https://orcid.org/0009-0000-8568-0030
E-mail: Priscila.rosse@gmail.com

Vitória Bese Moreira
Discente da Universidade Faminas-BH
https://orcid.org/0009-0005-0792-5297
E-mail: vihbese@yahoo.com.br

Aline Luiza Costa e Silva
Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher da Universidade Federal de Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0002-9367-2484
E-mail: alineluizacs@ufmg.br

Jorge Gomes Goulart Ferreira
Biomédico pesquisador do Instituto de Ensino e Pesquisa Mário Penna
https://orcid.org/0000-0002-0333-9419
E-mail: jorge.ferreira@mariopenna.org.br

Eduardo Batista Cândido
Professor adjunto do departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)
https://orcid.org/0000-0001-6496-6654
E-mail: candidoeb@gmail.com

RESUMO

Palavras-chave: Neoplasias Ovarianas; Tumor de Brenner; Cistoadenoma Mucinoso.

Data de submissão: 28/02/2025.
Data de aprovação: 06/06/2025.

1. INTRODUÇÃO

Os tumores ovarianos compreendem uma ampla diversidade de neoplasias, dentre as quais o tumor de Brenner, uma neoplasia rara, representa 2,5% dos tumores de ovário. Por outro lado, os cistoadenomas mucinosos são mais frequentes, representando até 20% das massas anexiais ovarianas. Em casos envolvendo o tumor de Brenner, a ocorrência simultânea de múltiplas neoplasias ovarianas em um mesmo indivíduo é relatada em até 30% dos pacientes. Entretanto, a associação

específica entre o tumor de Brenner e citoadenomas mucinosos, como descrito nesta série de casos, foi poucas vezes descrita na literatura e ainda permanece pouco explorada.

2. OBJETIVO

Descrever e discutir uma série de casos de tumor de brenner benigno associado com cistoadenoma mucinoso de ovário.

3. METODOLOGIA

Este é um estudo retrospectivo descritivo, realizado a partir da análise de prontuários médicos. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Mário Penna (CAAE: 70737323.7.0000.5121). As informações clínicas foram coletadas por meio da revisão dos prontuários eletrônicos disponíveis na plataforma MV PEP 2000i, incluindo dados clínicos, exames laboratoriais e de imagem.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisados três casos de mulheres menopausadas, com idades de 55, 60 e 88 anos. A paciente mais jovem teve o tumor identificado acidentalmente em exame de imagem realizado durante investigação de dor lombar. As outras duas pacientes apresentavam aumento do volume abdominal associado a dor pélvica que não melhorava com analgesia simples. Ambas eram tabagistas com carga tabágica de 42 anos/maço e de 100 anos/maço respectivamente. Imagiologicamente os tumores apresentavam aparência complexa com áreas sólidas-císticas com presença de septações. O CA 19.9 estava elevado em um dos casos(268,1 U/mL), e dois tumores excediam 30 cm de diâmetro. Diante do quadro das pacientes a escolha cirúrgica foi da ooforectomia bilateral nos dois últimos casos e para paciente mais jovem optou-se pela anexectomia unilateral. A análise histológica revelou tumor de Brenner benigno associado com cistoadenoma mucinoso de ovário. Em nenhum dos casos há registro de recidiva tumoral.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Devido à sua raridade, inespecificidade sintomática e aparência complexa, o diagnóstico de um tumor de Brenner torna-se um desafio para os ginecologistas.

Embora exames de imagem contribuam para o diagnóstico, a ausência de características específicas torna a análise histológica indispensável para o diagnóstico definitivo. A possibilidade de associação específica entre o tumor de Brenner e citoadenomas mucinosos, reforça a necessidade de mais estudos que melhorem a compreensão dessa relação e contribuam para identificação precoce e precisa dessas neoplasias.

REFERÊNCIAS

1. Alloush F, Bahmad HF, Lutz B, Poppiti R, Recine M, Alghamdi S, et al. Brenner Tumor of the Ovary: A 10-Year Single Institution Experience and Comprehensive Review of the Literature. Med Sci (Basel). 2023 Feb 7;11(1):18. doi: 10.3390/medsci11010018. PMID: 36810485; PMCID: PMC9944520.

2. Lou Z, Mei L, Wan Z, Zhang W, Gao J. A report of twenty cases of ovarian Brenner tumor and literature review: a case series study. BMC Womens Health. 2024 Aug 27;24(1):471. doi:10.1186/s12905-024-03316-4. PMID: 39192213; PMCID: PMC11348730.

3. Wilson MP, Katlariwala P, Hwang J, Low G. Radiographic Features of a Benign Mixed Brenner Tumor and Mucinous Cystadenoma: A Rarely Identified Ovarian Neoplasm on Imaging. J Clin Imaging Sci. 2020 Apr 27;10:22. doi: 10.25259/JCIS_1_2020. PMID:32363084; PMCID: PMC7193213.

4. Maghbool M, Samizadeh B. Mixed mucinous cystadenoma with benign Brenner tumor in a huge ovarian mass, a case report and review of literature. Int J Surg Case Rep. 2022 Mar;92:106859. doi: 10.1016/j.ijscr.2022.106859. Epub 2022 Feb 28. PMID: 35245850;PMCID: PMC8891951.

5. Frezgi O, Tesfamichael T, Farah KH, Gebremariam H, Wahaballa YD, Tesfai B. Benign Brenner Tumor Mixed with Mucinous Cystadenoma of the Left Ovary: Case Report and Literature Review, 2023. Int J Womens Health. 2024 Oct 9;16:1671-1675. doi: 10.2147/IJWH.S449117. PMID: 39398384; PMCID: PMC11471084.

NOTAS

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores do presente manuscrito negam possuir algum conflito de interesse acerca do trabalho publicado.

CONTRIBUIÇÃO

Concepção e elaboração do manuscrito: Eduardha Santos Temponi Barroso, Vitória Bese Moreira.

Coleta e Análise de dados: Eduardha Santos Temponi Barroso, Paula Pereira de Souza, Priscila Rose Lopes Viana.

Discussão dos resultados: Raíssa Êmily Andrade de Souza.
Revisão e aprovação final do artigo: Aline Luiza Costa e Silva, Eduardo Batista Cândido, Jorge Gomes Goulart Ferreira.

FINANCIAMENTO

This work was supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG APQ-02564-22), Rede Mineira de Pesquisa Translational em Oncologia (RED00059-23; FAPEMIG); Programa Nacional de Oncologia, Brazilian Ministry of Health (Pronon grant NUP. 25000.079266/2015-09).

APROVAÇÃO ÉTICA

CAAE: 36558720.1.1001.5149. CEP da Universidade Federal de Minas Gerais.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer a nossas pacientes por aceitarem participar de nossa pesquisa e contribuir com os avanços da medicina. Além disso, gostaríamos de agradecer aos nossos orientadores os professores e doutores Jorge Goulart e Eduardo Cândido. Por fim, gostaríamos de agradecer a FAPEMIG pelo apoio e incentivo a nossa pesquisa.

Mário Penna Journal - molecular and clinical cancer research, Belo Horizonte, v. 2, n.2, p. 61-64, jul./dez. 2024. DOI: 10.61229/mpj.v2i2.61

Anais: 3° Simpósio de Especialidades Oncológicas e Seminário de Iniciação Científica do Instituto Mário Penna

PERFIL DE MIRNAS DE VESÍCULA EXTRACELULAR COMO PREDITOR DE RESPOSTA PATOLÓGICA COMPLETA NO CÂNCER DE MAMA SUBMETIDO À TERAPIA NEOADJUVANTE

EXTRACELLULAR VESICLE MIRNAS PROFILE AS PREDICTORS OF PATHOLOGICAL COMPLETE RESPONSE IN BREAST CANCER UNDERGOING NEOADJUVANT THERAPY

Álvaro Percínio Costa
Laboratório de Pesquisa Translacional em Oncologia, Instituto Mário Penna, Belo Horizonte, MG, Brazil.
Programa de Pós-graduação de Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, MG, Brazil.
https://orcid.org/0000-0001-7013-9874
E-mail: alvaropercino@gmail.com

Angelo Borges de Melo Neto
Laboratório de Bioinformática e Análises Moleculares, Universidade Federal de Uberlândia, Patos de Minas, MG, Brazil.
https://orcid.org/0000-0003-0978-2355
E-mail: **angeloborgesmelo@gmail.com**

Paulo Guilherme de Oliveira Salles
Laboratório de Pesquisa Translacional em Oncologia, Instituto Mário Penna, Belo Horizonte, MG, Brazil.
https://orcid.org/0000-0001-8839-3491
E-mail: paulo.salles@mariopenna.org.br

Agnaldo Lopes da Silva Filho
Programa de Pós-graduação de Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, MG, Brazil.
https://orcid.org/0000-0002-8486-7861
E-mail: agnaldo.ufmg@gmail.com

Laurence Rodrigues do Amaral
Laboratório de Bioinformática e Análises Moleculares, Universidade Federal de Uberlândia, Patos de Minas, MG, Brazil.
https://orcid.org/0000-0003-4681-5451
E-mail: laurence@ufu.br

Fábio Ribeiro Queiroz
Laboratório de Pesquisa Translacional em Oncologia, Instituto Mário Penna, Belo Horizonte, MG, Brazil.
https://orcid.org/0000-0003-0238-5787
E-mail: fabioribeiroqueiroz@gmail.com

RESUMO

Palavras-chave: Neoplasias da Mama, Neoplasias de Mama Triplo Negativas, Terapia Neoadjuvante, MicroRNAs, Resposta Patológica Completa.

Data de submissão: 06/03/2025.
Data de aprovação:06/03/2025.

1. INTRODUCTION

Neoadjuvant therapy in breast cancer allows for the assessment of the degree of pathological response in the surgical specimen, providing prognostic and predictive information to guide subsequent treatments. Pathological complete response (pCR) is a prognostic factor widely associated with overall survival and is commonly used as a surrogate endpoint in neoadjuvant studies[1]. Small non-coding RNAs, such as miRNAs, play crucial roles in various carcinogenic

pathways and show promise as predictors of pCR[2,3]. Developing a molecular signature of miRNAs extracted from tumor-derived extracellular vesicles (EVs) in peripheral blood holds potential for use as a biomarker[4,5]. This approach could optimize neoadjuvant protocols to increase pCR rates and reduce toxicity. Therefore, this study seeks to initiate the development of less invasive and personalized methodologies to improve therapeutic outcomes in breast cancer.

2. OBJECTIVE

To investigate the association between miRNAs derived from EVs and pathological complete response in patients with breast cancer undergoing neoadjuvant therapy.

3. METHODS

Circulating EVs were isolated from peripheral blood samples collected before neoadjuvant treatment from 48 patients with breast cancer (CAAE - 82703418.8.0000.5121). Total RNAs within these vesicles were extracted and sequenced, and miRNA expression patterns were correlated with the presence of pCR in surgical specimens using bioinformatics analysis to obtain prognostic information[6,7].

4. RESULTS

Among the 48 patients analyzed, a differential expression profile was noted in 12 patients with triple-negative breast cancer. Bioinformatics analysis revealed that overexpression of has-mir-489-5p was present in patients who achieved pCR, while overexpression of has-mir-1237-3p was observed in those without a complete pathological response[8].

5. CONCLUSION

These findings suggest that hsa-mir-489-5p acts as a tumor suppressor, while has-mir-1237-3p functions as an oncomiR, showing predictive potential for pCR. These

miRNAs may represent a potential new tool for predicting response to neoadjuvant treatment, contributing to a more personalized and less invasive approach to breast cancer management[9,10].

REFERÊNCIAS

1. Yau C, van der Noordaa M, Wei J, Osdoit M, Hao N, Young SM, et al. Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: a multicentre pooled analysis of 5161 patients. Lancet Oncol. 2022;23(1):149-60. doi:10.1016/S1470-2045(21)00661-7.

2. Andersen GB, Tost J. Circulating miRNAs as biomarkers in cancer. Recent Results Cancer Res. 2020;215:277-98. doi:10.1007/978-3-030-35079-6_12.

3. Conti I, Varano G, Simioni C, Laface I, Milani D, Rimondi E, et al. miRNAs as influencers of cell-cell communication in tumor microenvironment. Cells. 2020;9(1):220. doi:10.3390/cells9010220.

4. García-Vázquez R, Ruíz-García E, Meneses-García A, Astudillo-de la Vega H, Lara-Medina F, Alvarado-Miranda A, et al. A microRNA signature associated with pathological complete response to novel neoadjuvant therapy regimen in triple-negative breast cancer. Tumour Biol. 2017;39(3):1010428317695949. doi:10.1177/1010428317695949.

5. Ohzawa H, Saito S, Koga Y, Yamashita T, Ono R, Akimoto K, et al. Usefulness of miRNA profiles for predicting pathological responses to neoadjuvant chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. Oncol Lett. 2017;14(1):319-26. doi:10.3892/ol.2017.6160.

6. Gebert D, Hewel C, Rosenkranz D. Unitas: the universal tool for annotation of small RNAs. BMC Genomics. 2017;18(1):644. doi:10.1186/s12864-017-4031-9.

7. Love MI, Huber W, Anders S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. Genome Biol. 2014;15(12):550. doi:10.1186/s13059-014-0550-8.

8. Wang DY, Jiang Z, Ben-David Y, Woodgett JR, Zacksenhaus E. Molecular stratification within triple-negative breast cancer subtypes. Sci Rep. 2019;9(1):19107. doi:10.1038/s41598-019-55454-x.

9. Symmans WF, Wei C, Gould R, Yu X, Zhang Y, Liu M, et al. Assessment of residual cancer burden and event-free survival in neoadjuvant treatment for high-risk breast cancer: an analysis of data from the I-SPY2 randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2021;7(11):1654-63. doi:10.1001/jamaoncol.2021.3776.

10. Lee YS, Dutta A. MicroRNAs in cancer. Annu Rev Pathol. 2009;4:199-227. doi:10.1146/annurev.pathol.4.110807.092222.

NOTES

We sincerely thank all patients for trusting science and participating in the fight against cancer.

There is no conflict of interest.

All authors contributed to the conception and drafting of the manuscript, data collection and analysis, discussion of the results, and revision.

We are grateful to Brazilian Ministry of Health for grants (Programa Nacional de Apoio à Atenção Oncológica - Pronon: NUP:25000.159953/2014-18 and NUP:25000.079266/2015-09); the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais – FAPEMIG: APQ-02255-22 and RED-059/2024.

Ethical Approval: CAAE: 43192321.5.0000.5121. Associação Mário Penna.

Mário Penna Journal - molecular and clinical cancer research, Belo Horizonte, v. 2, n.2, p. 65-68, jul./dez. 2024. DOI: 10.61229/mpj.v2i2.59

Anais: 3° Simpósio de Especialidades Oncológicas e Seminário de Iniciação Científica do Instituto Mário Penna

ANÁLISE DOS NÍVEIS DE CITOCINAS NO LÍQUIDO ASCÍTICO DERIVADO DE TUMORES OVARIANOS PARA IDENTIFICAÇÃO DE POTENCIAIS BIOMARCADORES DIAGNÓSTICOS E PROGNÓSTICOS DA DOENÇA

ANALYSIS OF CYTOKINE LEVELS IN ASCITIC FLUID DERIVED FROM OVARIAN TUMORS FOR THE IDENTIFICATION OF POTENTIAL DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC BIOMARKERS OF THE DISEASE

Marcela Maria de Oliveira Rosa
Instituto Mário Penna- Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação.
ORCID: 0009-0002-7937-6707
E-mail: marcelarosaic@gmail.com

Jorge Gomes Goulart Ferreira
Instituto Mário Penna- Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação.
ORCID: 0000-0002-0333-9419
E-mail: jorge.ferreira@mariopenna.org.br

Sarah Cristina Ferreira Guimarães
Instituto Mário Penna-Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação.
ORCID: 0009-0007-0257-4373
E-mail: sarahcridtinaferreirag@gmail.com

Ana Beatriz Ramos Do Nascimento
Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde - Instituto René Rachou Fiocruz Minas, Belo Horizonte - Minas Gerais
ORCID: 0009-0006-6941-6428
E-mail: anabeatrizramosnascimento.2003@gmail.com

Eduardha Santos Temponi Barroso
Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte - Minas Gerais
ORCID: 0000-0001-9743-5219
E-mail: eduardhabarrosomed@gmail.com

Fábio Ribeiro Queiroz
Instituto Mário Penna- Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação.
ORCID: 0000-0003-0238-5787
E-mail: Fábio.ribeiro@mariopenna.org.br

Aline Luiza Costa e Silva
Pós Graduação em Saúde da Mulher da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte - Minas Gerais
ORCID: 0000-0002-9367-2484
E-mail: alineluizacs@ufmg.br

Paulo Guilherme de Oliveira Salles
Instituto Mário Penna- Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação.
ORCID: 0000-0001-8839-3491
E-mail: paulo.salles@mariopenna.org.br

Eduardo Batista Cândido
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)
ORCID: 0000-0001-6496-6654
E-mail: candidoeb@gmail.com

RESUMO

Palavras-chave: Câncer de Ovário, Líquido Ascítico, Citocinas, Biomarcadores prognósticos, IL- 10 e IL- 18.

Data de submissão: 28/02/2025.
Data de aprovação:18/03/2025.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de ovário é o tumor ginecológico mais letal, caracterizado por crescimento rápido e disseminação metastática no peritônio. O líquido ascítico, acumulado devido à progressão

tumoral, contém células, componentes imunológicos e mediadores bioquímicos, como citocinas, que modulam o microambiente tumoral favorecendo a progressão da doença. As citocinas desempenham papeis cruciais em processos como inflamação, angiogênese e remodelação tecidual, facilitando a proliferação celular, invasão e resistência ao tratamento. Analisar o perfil dessas citocinas no líquido ascítico pode fornecer informações valiosas sobre a agressividade e a resistência terapêutica em pacientes com câncer de ovário.

2. OBJETIVO

Avaliar os níveis de citocinas no líquido ascítico de pacientes com tumores ovarianos benignos e malignos, investigando seu perfil e sua associação com as características da doença.

3. METODOLOGIA

Os níveis de citocinas no líquido ascítico de pacientes com tumores ovarianos foram quantificados utilizando a técnica Luminex. As amostras foram agrupadas de acordo com o estágio clínico dos tumores, sendo divididas em três grupos: 4 amostras de pacientes com tumores benignos, 4 com tumores malignos localizados (estágios I e II) e 11 com tumores avançados (estágios III e IV). A análise estatística foi feita utilizando o teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a distribuição dos dados e o teste de Mann-Whitney para realizar comparações entre grupos.

4. RESULTADOS

Identificou-se níveis elevados de IL-10 e reduzidos de IL-18 em pacientes com tumores avançados quando comparados aos pacientes com tumores benignos ou localizados.

5. DISCUSSÃO

A IL-10 exerce um papel crucial na criação de um ambiente favorável ao crescimento tumoral em câncer de ovário avançado. Concentrações elevadas dessa citocina no líquido

ascítico correlacionam-se com pior prognóstico, redução da resposta imune antitumoral e aumento da migração celular. Produzida por células supressoras mieloides associadas ao tumor, a IL-10 inibe a ativação de células dendríticas e T, intensifica a imunossupressão ao interagir com PD-1 e promove o escape imunológico e a metástase. Em contraste, os níveis reduzidos de IL-18 indicam uma modulação imunológica distinta. Apesar de ser pró-inflamatória e imunoativador, sua atividade antitumoral é comprometida em estágios avançados devido à produção predominante de sua forma inativa (pro-IL-18) e à ação da proteína de ligação à IL-18 (IL-18BP), que limita a produção de IFN-γ pelas células NK. Isso favorece inflamação crônica, crescimento tumoral e metástase. Esses resultados refletem a disfunção do microambiente tumoral em estágios avançados, contribuindo para a progressão do câncer.

6. CONCLUSÃO

Nossos achados reforçam a importância das citocinas no microambiente tumoral do câncer de ovário. A análise do perfil dessas moléculas contribui para a compreensão dos mecanismos envolvidos na agressividade tumoral, auxiliando na investigação de novas estratégias diagnósticas e terapêuticas que possam contribuir para o manejo clínico da doença.

REFERÊNCIAS

1. World Cancer Research Fund International. Worldwide cancer data. 2022 [Internet]. [citado 18 nov. 2024]. Disponível em: https://www.wcrf.org/cancer-trends/worldwide-cancer-data/.

2. Ministério da Saúde; Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2023.

3. McCluggage WG, Singh N, Gilks CB. Key changes to the World Health Organization (WHO) classification of female genital tumours introduced in the 5th edition (2020). Histopathology. 2022;80(5):762–78.
4. Salvador S, Scott S, Glanc P, et al. Guideline No. 403: Initial investigation and management of adnexal masses. J Obstet Gynaecol Can. 2020;42(8):1021–1029.e3.

5. Abramowicz JS, Condous G, Timmerman D. Ovarian mass-differentiating benign from malignant: Why the International Ovarian Tumour Analysis rules should be implemented in Australasia. Australas J Ultrasound Med. 2018;21(3):121–4.

6. Kelly MG, Alvero AB, Chen R, et al. IL-10 has pleiotropic effects in ovarian cancer, supporting tumor progression and suppressing anti-tumor immunity. J Transl Med. 2015;6(8):113–20.

7. Okuda T, Takahashi T, Tanimoto K, et al. The dual effects of IL-10 on the growth of human epithelial ovarian cancer. Int J Cancer. 2006;118(2):1–8.

8. Schmoeckel E, Stone AL, Clark BJ, et al. Mechanisms of immune evasion in ovarian carcinoma: The role of IL-10. Front Immunol. 2011;2(29):1–9.

9. Cao X, Shao J, Huang T, et al. IL-10 expression and its prognostic significance in ovarian carcinoma. Oncogene. 2003;22:2959–66.

10. Pasta V, Stacchiotti S, Ghietti G, et al. The functional role of IL-10 in the immune response to ovarian carcinoma. Int J Cancer. 2010;125(9):2250–9.

11. Zhou H, Lin K, Liang X, et al. IL-10 and its impact on tumor growth in epithelial ovarian cancer. Mol Cancer Res. 2014;7(4):545–56.

NOTAS

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não houve conflitos de interesse financeiros ou de outra natureza.

ORIGEM DA PUBLICAÇÃO

Este trabalho é derivado da pesquisa científica realizada no Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação (NEPI) do Instituto Mário Penna, localizado em Belo Horizonte, MG, conduzido pela aluna Marcela Maria de Oliveira Rosa, sob a supervisão do Dr. Jorge Gomes Goulart Ferreira.

CONTRIBUIÇÃO

Marcela Maria de Oliveira Rosa, Jorge Gomes Goulart Ferreira e Fábio Ribeiro Queiroz contribuíram na concepção e redação do manuscrito, coleta e análise de dados e discussão dos resultados e revisão final e aprovação do artigo. Marcela Maria de Oliveira Rosa, Jorge Gomes Goulart Ferreira, Sarah Cristina Ferreira Guimarães, Ana Beatriz Ramos do Nascimento, Eduardha Santos Temponi Barroso contribuíram na coleta e análise de dados. Dr Eduardo Batista Cândido, Dra Letícia da Conceição Braga, Dr Paulo Guilherme de Oliveira Salles contribuíram na discussão dos resultados, revisão e aprovação final do artigo.

FINANCIAMENTO

Este trabalho foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG APQ-02564-22), Rede Mineira de Pesquisa Translational em Oncologia (RED00059-23; FAPEMIG); Programa Nacional de Apoio à Atenção Oncológica, Brazilian Ministry of Health (Pronon grant NUP. 25000.079266/2015-09).

APROVAÇÃO ÉTICA

Aprovação pelo comitê de ética CAEE:71476123.00000.5121.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Rede Mineira de Pesquisa Translacional em Oncologia (RED 00059-23) pelo financiamento.

Mário Penna Journal - molecular and clinical cancer research, Belo Horizonte, v. 2, n.2, p. 69-72, jul./dez. 2024. DOI: 10.61229/mpj.v2i2.64

Anais: 3° Simpósio de Especialidades Oncológicas e Seminário de Iniciação Científica do Instituto Mário Penna

AVALIAÇÃO DO PERFIL DE CITOCINAS PLASMÁTICAS COMO BIOMARCADORES PROGNÓSTICO DE CÂNCER COLORRETAL

EVALUATION OF PLASMA CYTOKINE PROFILE AS PROGNOSTIC BIOMARKERS FOR COLORECTAL CANCER

Sarah Cristina Ferreira Guimarães
Instituto Mário Penna-Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação.
Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear (CDTN/CNEN).
ORCID: 0009-0007-0257-4373
E-mail: sarahcridtinaferreirag@gmail.com

Marcela Maria de Oliveira Rosa
Instituto Mário Penna- Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação.
Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear (CDTN/CNEN).
ORCID:0009-0002-7937-6707
E-mail: marcelarosaic@gmail.com

Anna Carolina Almeida de Paula
Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear (CDTN/CNEN).
ORCID: 0009-0002-4760-5915
E-mail: aalmeidadepaulabiomed@gmail.com

Danilo Roberto Carvalho Ferreira
Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear (CDTN/CNEN).
ORCID:0009-0008-2149-6857
E-mail: danilorcferreira@gmail.com

Estefânia Mara do Nascimento Martins
Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear (CDTN/CNEN).
ORCID:0000-0001-8663-6082
E-mail: emnm@cdtn.br

Bruna de Paula Dias
Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear (CDTN/CNEN).
ORCID:0000-0001-6297-4677
E-mail: bruna.dias@cdtn.br

Paulo Guilherme de Oliveira Salles
Instituto Mário Penna- Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação.
ORCID: 0000-0001-8839-3491
E-mail: paulo.salles@mariopenna.org.br

Clascidia Aparecida Furtado
Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear (CDTN/CNEN).
ORCID: 0000-0001-7812-4319
E-mail: clas@cdtn.br

Jorge Gomes Goulart Ferreira
Instituto Mário Penna- Núcleo de Ensino,Pesquisa e Inovação.
ORCID: 0000-0002-0333-9419
E-mail: jorge.ferreira@mariopenna.org.br

RESUMO

Palavras-chave: Citocinas, Biomarcadores, Câncer Colorretal.

Data de submissão:28/02/2025.
Data de aprovação:14/03/2025.

1. INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é o segundo mais incidente em mortalidade no Brasil, com previsão de 45.630 novos casos anuais entre 2023 e 2025. O diagnóstico precoce contribui para um melhor prognóstico, porém o CCR é muitas vezes assintomático ou com sintomas inespecíficos nos estágios iniciais, reduzindo a taxa de detecção. Ademais, mesmo diagnosticado precocemente, o acompanhamento prognóstico do CCR é complexo e a

identificação de novos biomarcadores poderia melhorar a precisão e o direcionamento do tratamento.

2. OBJETIVO

Avaliar o perfil de citocinas plasmáticas em pacientes com CCR para identificar potenciais biomarcadores prognósticos da doença.

3. METODOLOGIA

Foram analisadas 23 amostras de plasma de pacientes com CCR usando a técnica Luminex, divididas conforme o estadiamento:9 amostras de pacientes com CCR localizado (estágios I e II) e 14 amostras de pacientes com CCR avançado (estágios III e IV). Foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliar a distribuição dos dados, e as comparações independentes entre os grupos foram realizadas pelo teste de Mann-Whitney.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram identificados níveis elevados das citocinas IL-8 e IL-2Ra em pacientes nos estágios III-IV, em comparação com os pacientes nos estágios I-II. Dados da literatura sugerem que a IL-8 está superexpressa em CCR em relação aos tecidos normais, com níveis elevados correlacionados a pior prognóstico, especialmente em casos avançados. Em CCR, a IL-8 desempenha um papel importante como mediadora da interação entre células tumorais e estromais, promovendo inflamação, progressão tumoral, angiogênese e metástases. A IL-2Ra, por sua vez, é um marcador de linfócitos T ativados, frequentemente presente em células T regulatórias. Em CCR, níveis elevados de IL-2Ra estão associados a pior prognóstico, devido ao papel imunossupressor das T-regs no microambiente tumoral. Estudos mostraram que as células T-regs com alta expressão de IL-2Ra apresentam maior atividade imunossupressora, inibindo respostas imunes antígeno-específicas contra tumores e favorecendo a recorrência da doença.

5. CONCLUSÃO

Nossos resultados sugerem que as citocinas IL-8 e IL-2Ra possuem potencial para auxiliar na análise prognóstica de pacientes com CCR. Análises futuras serão realizadas para avaliar a performance dessas citocinas na diferenciação entre doença localizada e avançada, visando identificar a aplicabilidade clínica desses biomarcadores.

REFERÊNCIAS

1. Jin LJ, Wang X, Ying X, Wang M, Zhang H, Liu Y, et al. Analysis of factors potentially predicting prognosis of colorectal cancer. World J Gastrointest Oncol. 2019 Dec 15;11(12):1206-17. doi: 10.4251/wjgo.v11.i12.1206.

2. Koncina E, Haan S, Rauh S, Letellier E. Prognostic and predictive molecular biomarkers for colorectal cancer: updates and challenges. Cancers (Basel). 2020 Jan 30;12(2):319. doi: 10.3390/cancers12020319.

3. Bazzichetto C, Conciatori F, Pallocca M, Falcone I, Fanciulli M, Cognetti F, et al. Interleukin-8 in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of its potential role as a prognostic biomarker. Biomedicines. 2022 Oct 19;10(10):2631. doi: 10.3390/biomedicines10102631.

4. Rubie C, Frick VO, Wagner M, Schuld J, Gräber S, Brittner B, et al. Correlation of IL-8 with induction, progression and metastatic potential of colorectal cancer. World J Gastroenterol. 2007 Oct 7;13(37):4996-5002. doi: 10.3748/wjg.v13.i37.4996.

5. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2022 [cited 2025 May 24]. Available from: https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil.

6. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Câncer de cólon e reto [Internet]. [cited 2025 May 24]. Available from: https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios/cancer-de-colon-e-reto.

NOTAS

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não houve conflitos de interesse financeiros ou de outra natureza.

ORIGEM DA PUBLICAÇÃO

Este trabalho é derivado da pesquisa científica realizada no Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação (NEPI) do Instituto Mário Penna, localizado em Belo Horizonte, MG, conduzido pela aluna Sarah Cristina Ferreira Guimarães, sob a supervisão do Dr. Jorge Gomes Goulart Ferreira.

CONTRIBUIÇÃO

Sarah Cristina Ferreira Guimarães e Jorge Gomes Goulart Ferreira contribuíram na concepção e redação do manuscrito, coleta e análise de dados,discussão dos resultados e revisão final e aprovação do artigo. Marcela Maria de Oliveira Rosa e Anna Carolina Almeida de Paula contribuíram na coleta e análise de dados. Danilo Roberto Carvalho Ferreira, Estefânia Mara do Nascimento Martins, Bruna de Paula Dias e Clascidia Aparecida Furtado contribuíram na discussão dos resultados, revisão e aprovação final do artigo.

FINANCIAMENTO

Este trabalho foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG APQ-02564-22), Rede Mineira de Pesquisa Translational em Oncologia (RED00059-23; FAPEMIG); Programa Nacional de Apoio à Atenção Oncológica, Ministério da Saúde (Pronon grant NUP: 25000.079266/2015-09).

APROVAÇÃO ÉTICA

Aprovação pelo comitê de ética CAEE:71476123.00000.5121.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Rede Mineira de Pesquisa Translacional em Oncologia (RED 00059-23) pelo financiamento.

Nanoplataformas para Uso em Tecnologias na Saúde: desempenho e especificidade em diagnóstico, terapia e engenharia de tecidos - Finep Ref. n 0109/21.

Nanoplataformas Grafeno-Aptâmero para o Biossensoriamento do Câncer - CNPq Proc. 408625/2021-0.

Nanoplataformas Grafeno-aptâmero para o biossensoriamento do câncer - Fapemig Demanda Universal Proc. #APQ-02531-21.

Grafenos Quimicamente Esfoliados: estudos fundamentais e uso como habilitador de nanotecnologias (CNPq Proc. 316606/2021-9 Produtividade em Pesquisa).

Mário Penna Journal - molecular and clinical cancer research, Belo Horizonte, v. 2, n.2, p. 73-76, jul./dez. 2024. DOI: 10.61229/mpj.v2i2.49

Anais: 3° Simpósio de Especialidades Oncológicas e Seminário de Iniciação Científica do Instituto Mário Penna

VALIDAÇÃO DE DADOS IN SILICO DE BIOMARCADORES IMUNOLÓGICOS E ALVOS DE IMUNOTERAPIA NO GLIOBLASTOMA IDH- WILDTYPE PELA IMUNO-HISTOQUÍMICA

VALIDATION OF IN SILICO DATA ON IMMUNOLOGICAL BIOMARKERS AND IMMUNOTHERAPY TARGETS IN IDH-WILDTYPE GLIOBASTOMA BY IMMUNOHISTOCHEMISTRY

Matheus Bortolini Lima Muniz
Faculdade de Minas, Belo Horizonte, MG, Brasil.
Laboratório de Pesquisa Translacional do Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação do Instituto Mario Penna
ORCID: https://orcid.org/0009-0007-5156-1130
E-mail: matheusbortolini20@gmail.com

Karla Cândida Parreira
Faculdade de Minas, Belo Horizonte, MG, Brasil
Laboratório de Pesquisa Translacional do Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação – NEPI
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9740-7581
E-mail: karla.cp99@hotmail.com

Leonardo Augusto Wendling Henriques
Laboratório de Pesquisa Translacional do Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação do Instituto Mario Penna
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6099-2038
E-mail: leonardoawh@gmail.com

Paulo Guilherme de Oliveira Salles
Médico patologista, no Hospital Luxemburgo
Diretor científico Laboratório de Pesquisa Translacional do Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação do Instituto Mario Penna
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8839-3491

Izabela Ferreira Gontijo de Amorim
Laboratório de Pesquisa Translacional do Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação do Instituto Mario Penna
Faculdade de Minas, Belo Horizonte, MG, Brasil.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3660-4167
E-mail: Izabela.fga@gmail.com

Francisco Augusto Silva Mesquita
Laboratório de Pesquisa Translacional do Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação do Instituto Mario Penna
ORCID: https://orcid.org/0009-0007-8366-9509

Ramon de Alencar Pereira
Laboratório de Pesquisa Translacional do Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação do Instituto Mario Penna
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8170-9171
e-mail: ramon.pereira@mariopenna.org.br

RESUMO

Palavras-chave: Glioblastoma, Análise in silico, Imuno-histoquímica.

Data de submissão:27/02/2025.
Data de aprovação:14/03/2025.

1. INTRODUÇÃO

O glioblastoma (GBM) é um tumor cerebral agressivo, caracterizado por alta mortalidade e heterogeneidade, com mecanismos de evasão imunológica e expressão de proteínas como PD-L1 e PD-L2, associadas a prognósticos desfavoráveis[1,4-6,8]. Nesse contexto, a imunoterapia emerge como uma estratégia promissora para o tratamento[3,5,9].

2. OBJETIVO

Validar biomarcadores *in silico* da resposta imune e identificar alvos terapêuticos candidatos para GBM.

3. METODOLOGIA

Foram realizadas análises nos bancos de dados do TISIDB[2], que modelaram a sobrevida geral (SG) em relação à idade e expressão de CD4, CD8, para PD-L1 (CD247) e PD-L2 (PDCD1LG2) a análise foi realizada no Kaplan-Meier Plotter[7]. Para a validação dos dados obtidos *in silico*, realizou-se a análise de imuno-histoquímica e quantificação das células positivas por morfometria digital em uma coorte de 33 pacientes com GBM *IDH-wildtype* atendidos em um centro de referência em oncologia no Estado de Minas Gerais. Posteriormente, as análises estatísticas foram realizadas em Python.

4. RESULTADO

No TISIDB, a análise de regressão de Cox não demonstrou significância estatística para a infiltração de células TCD4 e TCD8 em relação à SG (HR=0,00, p=0,303 e HR=55,651, p=0,221, respectivamente). Entretanto, foi observada uma associação significativa entre a idade e o risco de morte para os pacientes com GBM, com aumento de 3% ao ano (HR=1,03, p<0,0001). No Kaplan-Meier Plotter, observou-se significância estatística entre a SG e a expressão do gene CD247 (p=0,0263, FDR=50%, HR=0,35) em uma coorte de 69 pacientes. No entanto, para o gene PDCD1LG2, a análise de SG não teve significância estatística (HR=1,43, p=0,4599) considerando uma coorte de 130 pacientes. A validação analítica desses dados revelou que apenas a expressão intensa de PD-L1 apresentou associação com a SG, com p<0,05 e HR=12,8.

5. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos corroboram parcialmente os achados *in silico*. Diferentemente da análise *in silico*, a variável idade não apresentou significância estatística. Na avaliação das demais variáveis, os resultados foram semelhantes:

CD4, CD8 e PD-L2 não demonstraram efeitos significativos na SG, enquanto PD-L1 apresentou significância. Dessa forma, é possível concluir que o resultado obtido para PD- L1 destaca a importância desse biomarcador como possível alvo para imunoterapia e avaliação do prognóstico em pacientes com GBM, sublinhando sua relevância na prática médica.

REFERÊNCIAS

1. Alzial G, Miquel C, Le Teuff G, Dorvault N, Chevassus H, Elie C, et al. Wild-type isocitrate dehydrogenase under the spotlight in glioblastoma. Oncogene. 2023;41(5):613-21.

2. Ru B, Wong CN, Tong Y, Zhong JY, Zhong SSW, Wu WC, et al. TISIDB: an integrated repository portal for tumor-immune system interactions. Bioinformatics. 2019;btz210.

3. Chan HY, Choo ZN, Zhang K, Ng WH, Kumar AP, Poon M-L, et al. Combination immunotherapy strategies for glioblastoma. J Neurooncol. 2021;151:375-91.

4. DeCordova S, Shamsaei E, Tsolaki AG, Pizarro C, Parkes J, Clark C, et al. Molecular heterogeneity and immunosuppressive microenvironment in glioblastoma. Front Immunol. 2020;11:1402.

5. Hodges TR, Ott M, Xiu J, Gatalica Z, Swensen J, Zhou S, et al. Mutational burden, immune checkpoint expression, and mismatch repair in glioma: implications for immune checkpoint immunotherapy. Neuro Oncol. 2017;19(8):1047-57. https://doi.org/10.1093/neuonc/nox026

6. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Neuro Oncol. 2021;23(8):1231-51.

7. Kaplan-Meier Plotter [Internet]. [cited 2025 May 24]. Available from: https://kmplot.com/analysis/index.php?p=background.

8. Sareen H, Aggarwal P, Singh R, Jha S. Biomarcadores moleculares em glioblastoma: uma revisão sistemática e meta-análise. Int J Mol Sci. 2022;23(16):8835.

9. Vaddepally RK, Kharel P, Pandey R, Garje R, Chandra AB. Review of indications of FDA-approved immune checkpoint inhibitors according to NCCN guidelines with level of evidence. Cancers (Basel). 2020;12(3):738.

NOTAS

CONFLITOS DE INTERESSE

Não se aplica.

CONTRIBUIÇÃO

Concepção e elaboração do manuscrito: Pereira, R. A.
Coleta e Análise de dados: Muniz, M. B. L.; Pereira, R. A.; Parreira, K. C.
Discussão dos resultados: Muniz, M. B. L.; de Amorim, I. F. G.; Henriques, L. A. W.
Revisão e aprovação final do artigo: Mesquita, F. A. S.; Salles, P. G. O.

FINANCIAMENTO

Não se aplica.

Mário Penna Journal - molecular and clinical cancer research, Belo Horizonte, v. 2, n.2, p. 77-80, jul./dez. 2024. DOI: 10.61229/mpj.v2i2.62

Anais: 3° Simpósio de Especialidades Oncológicas e Seminário de Iniciação Científica do Instituto Mário Penna

RNAS LONGO NÃO CODIFICANTES ASSOCIADOS À PROGRESSÃO E À RESPOSTA AO TRATAMENTO NO CÂNCER DO COLO UTERINO

LONG NON-CODING RNAS ASSOCIATED WITH PROGRESSION AND RESPONSE TO TREATMENT IN CERVICAL CANCER

Bruna Custódio Dias Duarte
Laboratório de Bioinformática e Análises Moleculares, Universidade Federal de Uberlândia, 38702-178, Patos de Minas, MG, Brasil.
https://orcid.org/0000-0002-6628-7185
E-mail: bruna.custodio@ufu.br

Angelo Borges de Melo Neto
Laboratório de Bioinformática e Análises Moleculares, Universidade Federal de Uberlândia, 38702-178, Patos de Minas, MG, Brasil.
https://orcid.org/0000-0003-0978-2355
E-mail: angelo.melo@ufu.br

Álvaro Percínio Costa
Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brasil.
https://orcid.org/0000-0001-7013-9874
E-mail: alvaropercinio@gmail.com

Carolina Pereira de Souza Melo
Laboratório de Pesquisa Translacional em Oncologia, Instituto Mário Penna, 30380-490, Belo Horizonte, MG, Brasil.
https://orcid.org/0000-0001-9698-5817
E-mail: carolina.melo@mariopenna.org.br

Paulo Guilherme de Oliveira Salles
Laboratório de Pesquisa Translacional em Oncologia, Instituto Mário Penna, 30380-490, Belo Horizonte, MG, Brasil.
https://orcid.org/0000-0001-8839-3491
E-mail: pgosalles@gmail.com

Agnaldo Lopes da Silva Filho
Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brasil.
https://orcid.org/0000-0002-8486-7861
E-mail: agnaldo.ufmg@gmail.com

Wander de Jesus Jeremias
Laboratório de Farmacologia Experimental, Escola de Farmácia – Universidade Federal de Ouro Preto, 35402-163 Ouro Preto, MG, Brasil.
https://orcid.org/0000-0001-8204-6712
E-mail: wander.jeremias@ufop.edu.br

Pedro Luiz Lima Bertarini
Laboratório de Bioinformática e Análises Moleculares, Universidade Federal de Uberlândia, 38702-178, Patos de Minas, MG, Brasil.
https://orcid.org/0000-0003-1816-564X
E-mail: bertarini@ufu.br

Laurence Rodrigues do Amaral
Laboratório de Bioinformática e Análises Moleculares, Universidade Federal de Uberlândia, 38702-178, Patos de Minas, MG, Brasil.
https://orcid.org/0000-0003-4681-5451
E-mail: laurence@ufu.br

Matheus de Souza Gomes
Laboratório de Bioinformática e Análises Moleculares, Universidade Federal de Uberlândia, 38702-178, Patos de Minas, MG, Brasil.
https://orcid.org/0000-0001-7352-3089
E-mail: matheusgomes@ufu.br

Fábio Ribeiro Queiroz
Laboratório de Pesquisa Translacional em Oncologia, Instituto Mário Penna, 30380-490 Belo Horizonte, MG, Brasil.
https://orcid.org/0000-0003-0238-5787
E-mail: fabio.queiroz@mariopenna.org.br

RESUMO

Palavras-chave: Expressão gênica; Biomarcadores; RNA não codificante; Câncer de colo uterino; Prognóstico.

Data de submissão:06/03/2025.
Data de aprovação:14/03/2025.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino (CCU) é um dos tipos de câncer mais comuns nas mulheres e está intimamente associado à infeção persistente por tipos oncogênicos do papilomavírus humano (HPV). A Organização Mundial de Saúde (OMS) tem como objetivo erradicar o CCU como um problema de saúde pública até 2100. No entanto, desafios como as limitações da vacinação e a disseminação de desinformação impedem a adoção da vacina, apesar da sua eficácia comprovada[1]. O prognóstico do CCU depende do estádio da doença e torna-se mais desfavorável nos estádios avançados. Portanto, a procura de biomarcadores eficazes para o diagnóstico e monitorização é essencial para melhorar a deteção precoce e o seguimento do tratamento.

2. OBJETIVO

Este estudo teve como objetivo explorar o papel dos long non-coding RNAs (lncRNAs) no CCU, focando-se na identificação e caraterização de lncRNAs relevantes, na compreensão dos seus mecanismos reguladores e interações moleculares, e na análise dos seus padrões de expressão em doentes com diferentes respostas à quimiorradioterapia

3. METODOLOGIA

Foi realizado um estudo observacional retrospetivo, analisando amostras de RNA de 31 pacientes tratados no Instituto Mário Penna (2017-2019)[2]. A expressão dos lncRNAs foi analisada por RNA-seq, e as interações moleculares foram investigadas utilizando ferramentas de bioinformática como AnnoLnc2 e ClusterProfiler. Foram realizadas análises de árvore de decisão e curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier para avaliar a associação entre lncRNAs e desfechos clínicos.

4. RESULTADO

Entre os 417 lncRNAs diferencialmente expressos identificados, o ENSG00000267838 se destacou. Sua elevada expressão correlacionou-se com

a resistência ao tratamento e um pior prognóstico, enquanto sua baixa expressão indicou uma melhor resposta terapêutica. A análise de Kaplan-Meier mostrou que a expressão elevada desse lncRNA estava associada a uma sobrevivência livre de progressão mais curta. O modelo de árvore de decisão demonstrou uma exatidão de mais de 87% na distinção entre pacientes respondedores e não respondedores[3].

5. CONCLUSÃO

O lncRNA ENSG00000267838 foi identificado como um biomarcador associado à não resposta à quimiorradioterapia e a uma menor sobrevivência livre de progressão em doentes com CCU. Especificamente, sua regulação positiva foi associada à resistência ao tratamento, enquanto sua regulação negativa esteve relacionada a uma resposta favorável à quimiorradioterapia[3].

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Cervical Cancer [Internet]. World Health Organization. World Health Organization; 2024 [citado 2024 Nov 4]. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer.

2. Zuccherato LW, Machado CMT, Magalhães WCS, Martins PR, Campos LS, Braga LC, et al. Cervical Cancer Stem-Like Cell Transcriptome Profiles Predict Response to Chemoradiotherapy. Frontiers in Oncology. 2021;11. https://doi.org/10.3389/fonc.2021.639339.

3. Custódio Dias Duarte B, Ribeiro Queiroz F, Percínio Costa Á, Borges de Melo Neto A, Pereira de Souza Melo C, de Oliveira Salles PG, et al. Upregulation of long non-coding RNA ENSG00000267838 is related to the high risk of progression and non-response to chemoradiotherapy treatment for cervical cancer. Non-coding RNA Research. 2025;11:104–14. https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2024.10.004.

NOTAS

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter interesses financeiros concorrentes ou relacionamentos pessoais conhecidos que possam ter influenciado o trabalho.

CONTRIBUIÇÃO

Concepção e elaboração do manuscrito: Bruna Custódio Dias Duarte.
Coleta e Análise de dados: Bruna Custódio Dias Duarte, Angelo Borges de Melo Neto, Carolina Pereira de Souza Melo, Paulo Guilherme de Oliveira Salles, Fábio Ribeiro Queiroz.
Discussão dos resultados: Bruna Custódio Dias Duarte, Angelo Borges de Melo Neto, Álvaro Percínio Costa, Carolina Pereira de Souza Melo, Paulo Guilherme de Oliveira Salles, Agnaldo Lopes da Silva Filho, Wander de Jesus Jeremias, Pedro Luiz Lima Bertarini, Laurence Rodrigues do Amaral, Matheus de Souza Gomes, Fábio Ribeiro Queiroz.
Revisão e aprovação final do artigo: Bruna Custódio Dias Duarte, Angelo Borges de Melo Neto, Álvaro Percínio Costa, Agnaldo Lopes da Silva Filho, Wander de Jesus Jeremias, Pedro Luiz Lima Bertarini, Laurence Rodrigues do Amaral, Matheus de Souza Gomes, Fábio Ribeiro Queiroz.

FINANCIAMENTO

Este trabalho foi apoiado pelo Ministério da Saúde do Brasil para subsídios (Programa Nacional de Apoio à Atenção Oncológica - Pronon: NUP:25000.159953/2014–18 e NUP:25000.079266/2015–09); e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais – FAPEMIG: APQ-02255-22, Belo Horizonte, MG, Brasil. Rede Mineira de Pesquisa Transacional em Oncologia – RMPTO: FAPEMIG - RED00059-23.

APROVAÇÃO ÉTICA

CAAE: 82703418.8.0000.5121 ASSOCIAÇÃO MÁRIO PENNA.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Ministério da Saúde pelo subsídio (Programa Nacional de Apoio à Atenção Oncológica - Pronon); o Programa de Pós-graduação em Biotecnologia (PPGBIOTEC – Universidade Federal de Uberlândia). Os autores gostariam de agradecer o apoio financeiro e técnico fornecido pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais – FAPEMIG. Rede Mineira de Pesquisa Translacional em Oncologia (RMPTO). Instituto Mário Penna, Minas Gerais, Brasil. Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Minas Gerais, Brasil. E o mais importante, os pacientes que, generosamente e com esperança na ciência, concordaram em participar deste estudo.

Mário Penna Journal - molecular and clinical cancer research, Belo Horizonte, v. 2, n.2, p. 81-84, jul./dez. 2024. DOI: 10.61229/mpj.v2i2.50

Anais: 3° Simpósio de Especialidades Oncológicas e Seminário de Iniciação Científica do Instituto Mário Penna

ANÁLISE DE miRNAs EM VESÍCULAS EXTRACELULARES DE PACIENTES COM CÂNCER DE OVÁRIO: identificação de potenciais biomarcadores para diagnóstico e prognóstico

ANALYSIS OF miRNAs IN EXTRACELLULAR VESICLES FROM OVARIAN CANCER PATIENTS: identification of potential biomarkers for diagnosis and prognosis

Diogo Gomes da Costa
Afiliação: Universidade Federal de Minas Gerais/ Instituto de Ciências Biológicas, Belo Horizonte/Minas Gerais/Brasil;
²Instituto Mário Penna, Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação, Belo Horizonte/Minas Gerais/ Brasil.
ORCID: https://orcid.org/0009-0005-5251-2723
E-mail: diogogomesdacosta96@gmail.com

Angelo Borges de Melo Neto
Afiliação: Universidade Federal de Uberlândia, Patos de Minas/ Minas Gerais/ Brasil.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0978-2355
E-mail: angelo.melo@ufu.br

Paulo Guilherme de Oliveira Salles
Afiliação:Instituto Mário Penna, Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação, Belo Horizonte/Minas Gerais/ Brasil.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8839-3491
E-mail: pgosalles@gmail.com

Adriana Abalen Martins Dias
Afiliação: Universidade Federal de Minas Gerais/ Instituto de Ciências Biológicas, Belo Horizonte/Minas Gerais/Brasil.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9415-3240
E-mail: adriana.abalen@gmail.com

Fábio Ribeiro Queiroz
Afiliação: Instituto Mário Penna, Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação, Belo Horizonte/Minas Gerais
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0238-5787
E-mail: fabioribeiroqueiroz@gmail.com

RESUMO

Palavras-chave: miRNAs; câncer de ovário; vesículas extracelulares.

Data de submissão: 27/02/2025.
Data de aprovação: 14/03/2025.

1. INTRODUCTION

Ovarian cancer (OC) is the eighth most common malignancy among women worldwide[1]. In Brazil, an estimated 7,310 new cases of the disease are expected during the 2023-2025 triennium[2]. The lack of specific symptoms in the early stages and limitations in screening tests hinder early diagnosis, posing one of the greatest challenges in treating this disease. Thus, there is a pressing need to identify new biomarkers that can aid in the diagnosis and prognosis of OC patients. Currently, extracellular vesicles (EVs) are being extensively studied across various tumors due to their crucial role in cell communication, transporting proteins, DNA, and RNAs[3]. Among the transported RNAs, miRNAs

have demonstrated the ability to influence several tumorigenic processes, such as cell proliferation, invasion, migration, and chemoresistance[4].

2. OBJECTIVE

Based on these findings, the present study proposes identifying the miRNAs profile in circulating EVs to create biomarker panels in patients with OC.

3. METHODOLOGY

This study is a prospective observational study. Thirty-two patients diagnosed with OC, treated at Hospital Luxemburgo, who provided informed consent, were included in the research (CAAE - 82703418.8.0000.5121). Blood samples were collected, EVs were isolated, and total RNAs were extracted to construct small RNA libraries. The samples were then sequenced on the NEXTseq 550 (Illumina™), and the processing and identification of the sequences generated were assessed using UNITAS 1.8.0 software. Differential expression of miRNAs was then analyzed with the DESeq2 package.

4. RESULTS

Initial results indicated a distinct miRNA expression profile in OC patients compared to the control group. A total of 2,064 differentially expressed miRNAs (DEMs) were identified in OC patients. Among the DEMs, miR-486-5p and miR-16-5p stood out, showing negative regulation compared to the control group. Previous studies have demonstrated the tumor-suppressive activity of these miRNAs, which regulate cell proliferation, survival, and apoptosis[5,6].

5. CONCLUSION

With these initial findings, we reinforce the potential of miR-486-5p and miR-16-5p as biomarkers for ovarian cancer. However, additional validations are necessary to strengthen and confirm these results.

REFERÊNCIAS

1. World Cancer Research Fund. Ovarian cancer statistics [Internet]. 2022. Available from: https://www.wcrf.org/cancer-trends/ovariancancer-statistics/

2. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2022. ISBN 978-65-88517-10-9.

3. Bebelman MP, Smit MJ, Pegtel DM, Baglio SR. The forces driving cancer extracellular vesicle secretion. Neoplasia. 2021;23(1):149. doi:10.1016/j.neo.2020.11.011.

4. Martellucci S, Orefice NS, Angelucci A, et al. Extracellular vesicles: new endogenous shuttles for miRNAs in cancer diagnosis and therapy? Int J Mol Sci. 2020;21(18):6486. doi:10.3390/ijms21186486.

5. Han XM, Tian PY, Zhang JL. MicroRNA-486-5p inhibits ovarian granulosa cell proliferation and participates in the development of PCOS via targeting MST4. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019;23(17). doi:10.26355/eurrev_201909_18823.

6. Dwivedi SKD, Chouhan D, Purohit P, Pareek P, Subramaniam S, Bohara S, et al. Therapeutic evaluation of microRNA-15a and microRNA-16 in ovarian cancer. Oncotarget. 2016;7(12):15093. doi:10.18632/oncotarget.7618.

NOTAS

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não há nenhum conflito de interesse.

CONTRIBUIÇÃO

Concepção e elaboração do manuscrito: Diogo Gomes da Costa, Fábio Ribeiro Queiroz.

Coleta e Análise de dados: Diogo Gomes da Costa, Angelo Borges de Melo Neto, Fábio Ribeiro Queiroz.

Discussão dos resultados: Diogo Gomes da Costa, Angelo Borges de Melo Neto, Paulo Guilherme de Oliveira Salles, Adriana Abalen Martins Dias, Fábio Ribeiro Queiroz.

Revisão e aprovação final do artigo: Diogo Gomes da Costa, Fábio Ribeiro Queiroz.

ORIGEM DA PUBLICAÇÃO

A origem da publicação é de um trabalho de doutorado em andamento que foi apresentado no 3º Simpósio de Iniciação Científica e 1º Encontro de Pós-graduandos do Instituto Mário Penna.

FINANCIAMENTO

Programa Nacional de Apoio à Atenção Oncológica - Pronon e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais – FAPEMIG.

APROVAÇÃO ÉTICA

CAAE: 82703418.8.0000.5121 ASSOCIAÇÃO MÁRIO PENNA.

AGRADECIMENTOS

The authors thank Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG APQ-02564-22), Rede Mineira de Pesquisa Translational em Oncologia (RED00059-23; FAPEMIG), and Programa Nacional de Oncologia, Brazilian Ministry of Health (Pronon grant NUP.25000.159953/2014-18 e NUP.25000.079266/2015-09).

Mário Penna Journal - molecular and clinical cancer research, Belo Horizonte, v. 2, n.2, p. 85-87, jul./dez. 2024. DOI: 10.61229/mpj.v2i2.46

Anais: 3° Simpósio de Especialidades Oncológicas e Seminário de Iniciação Científica do Instituto Mário Penna

IDENTIFICATION OF GENETIC VARIANTS ASSOCIATED WITH TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER AND HIGH-GRADE SEROUS OVARIAN CANCER

IDENTIFICAÇÃO DE VARIANTES GENÉTICAS ASSOCIADAS AO CÂNCER DE MAMA TRIPLO-NEGATIVO E CÂNCER DE OVÁRIO SEROSO DE ALTO GRAU

Arthur Schenider Oliveira Felipe
Afiliação: Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas/ Instituto Mário Penna, Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação
ORCID: https://orcid.org/0009-0003-2889-1546
E-mail: arthurschenider5@gmail.com

Maria Vitória Costa Felipe
Afiliação: Faculdade de Minas, FAMINAS/ Instituto Mário Penna, Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação
ORCID: https://orcid.org/0009-0002-0199-349X
E-mail: mavifelipe2000@gmail.com

Álvaro Percínio Costa
Afiliação: Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina/ Instituto Mário Penna, Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7013-9874
E-mail: alvaropercinio@gmail.com

Diogo Gomes da Costa
Afiliação: Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas/ Instituto Mário Penna, Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação
ORCID: https://orcid.org/0009-0005-5251-2723
E-mail: diogogomesdacosta96@gmail.com

Fábio Ribeiro Queiroz
Afiliação: Instituto Mário Penna, Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0238-5787
E-mail: fabio.queiroz@mariopenna.org.br

ABSTRACT

Keywords: High-Grade Serous Ovarian Cancer, Triple-Negative Breast Cancer, Circulating Free DNA, Biomarkers, Liquid Biopsy.

Data de submissão: 28/02/2025.
Data de aprovação:14/03/2025.

Breast and Ovarian Cancer represents challenging diseases for clinical practice nowadays. While the first one is the most common neoplasm affecting the female population, the second, even with a lower incidence, presents elevated mortality[2,3]. Both diseases have different subtypes. Triple Negative Breast Cancer (TNBC) is the most complex since it does not have any specific target for treatment[4]. In the same manner, High-Grade Serous Ovarian Cancer (HGSOC) is the more frequent and complex subtype due to its lack of adequate diagnosis[3]. Different subtypes also require different treatments. Thus, it becomes clear the need for more effective diagnostic methods and the search for new personalized treatments. Therefore,

the importance of searching for possible biomarkers for those diseases stands out[5]. The present study aims to identify potential predictive or prognostic tumor biomarkers actionable to clinical practice in patients with TNBC and HGSOC. For that, blood samples were collected from 10 patients from the Tumor Biobank Mário Penna Institute (CAAE - 82703418.8.0000.5121). Out of these, six were related to TNBC and four to HGSOC. The samples were processed, and the plasma was separated through the standard laboratory procedures. cell-free DNA (cfDNA) was extracted utilizing Quick-cfDNA Serum & Plasma (Zymo). cfDNA library was prepared utilizing xGen DNA Library Prep MC Kit (IDT) and the hybridization with xGen Hybridization capture of DNA Libraries Kit (IDT), conform manufacture instructions. The quantification and quality of the library were assessed utilizing a Qubit fluorometer and TapeStation System, respectively. The final library displayed the expected cfDNA profile. Libraries were sequenced using the 300-cycle high-output kit on the NextSeq 550 (Illumina). Generated more than 30 million reads for each sample. Mapping analyses to the human reference genome (GRCh38), variant calling, and correlation of findings with patient's clinical data are ongoing and will provide the genetic profile of our studied cohort. This study is in initial phase. However, it has a great potential to identify new prognostic-biomarkers candidates in TNBC and HGSOC[1]. Furthermore, this study may contribute to expanding knowledge about the factors that influence prognostic outcomes in these diseases, which may favor the development of more personalized therapies and diagnostics based on liquid biopsy[1], allowing treating these conditions more quickly and efficiently.

REFERENCES

1. Fernández-Lázaro D, García-Villalba R, López-Hernández R, Mielgo-Ayuso J, Córdova A. Liquid biopsy as novel tool in precision medicine: Origins, properties, identification and clinical perspective of cancer's biomarkers. Diagnostics. 2020;10(4):215. DOI: 10.3390/diagnostics10040215.

2. Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, Kramer JL, Jemal A, Islami F, et al. Breast cancer statistics, 2022. CA Cancer J Clin. 2022;72(6):524-541. DOI: 10.3322/caac.21583.

3. Lisio MA, Fu L, Goyeneche A, Gao ZH, Telleria C. High-grade serous ovarian cancer: basic sciences, clinical and therapeutic standpoints. Int J Mol Sci. 2019;20(4):952. DOI: 10.3390/ijms20040952.

4. Orrantia-Borunda E, Aguilar-Romero F, Espinoza-Sánchez NA, Torres-Romero JC. Subtypes of breast cancer. Breast Cancer [Internet]. 2022 [citado 2024 nov 15]; Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583808/.

5. Zhang R, Siu MKY, Ngan HYS, Chan KKL. Molecular biomarkers for the early detection of ovarian cancer. Int J Mol Sci. 2022;23(19):12041. DOI: 10.3390/ijms231912041.

NOTAS

CONFLITOS DE INTERESSE

Não há conflitos de interesse financeiros ou de outra natureza por parte dos autores.

CONTRIBUIÇÃO

Concepção e elaboração do manuscrito: Arthur Schenider Oliveira Felipe; Fábio Ribeiro Queiroz.
Coleta e Análise de dados: Arthur Schenider Oliveira Felipe; Maria Vitória Costa Felipe; Fábio Ribeiro Queiroz.
Discussão dos resultados: Arthur Schenider Oliveira Felipe; Maria Vitória Costa Felipe; Álvaro Percínio Costa; Diogo Gomes da Costa; Fábio Ribeiro Queiroz.
Revisão e aprovação final do artigo: Fábio Ribeiro Queiroz.

ORIGEM DA PUBLICAÇÃO

Resumo oriundo do 3° Simpósio de Especialidades Oncológicas e Seminário de Iniciação Científica do Instituto Mário Penna.

FINANCIAMENTO

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), Rede Mineira de Pesquisa Translacional em Oncologia e Programa Nacional de Apoio à Atenção Oncológica (Pronon).

APROVAÇÃO ÉTICA

43192321.5.0000.5121 ASSOCIAÇÃO MÁRIO PENNA.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG APQ-02564-22), Rede Mineira de Pesquisa Translational em Oncologia (RED00059-23; FAPEMIG), e Programa Nacional de Oncologia, Ministério da Saúde (Pronon grant NUP: 25000.020618/2019-35).

Mário Penna Journal - molecular and clinical cancer research, Belo Horizonte, v. 2, n.2, p. 88-91, jul./dez. 2024. DOI: 10.61229/mpj.v2i2.53

Anais: 3° Simpósio de Especialidades Oncológicas e Seminário de Iniciação Científica do Instituto Mário Penna

IMMUNOHISTOCHEMICAL ANALYSIS OF PATIENTS WITH LUMINAL B BREAST CANCER: Pathological parameters and therapeutic strategies

ANÁLISE IMUNOHISTOQUÍMICA DE PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA LUMINAL B: Parâmetros patológicos e estratégias terapêuticas

Maria Vitória Costa Felipe
Afiliação: Faculdade de Minas, FAMINAS/ Instituto Mário Penna, Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação
ORCID: 0009-0002-0199-349X
E-mail: mavifelipe2000@gmail.com

Arthur Schenider Oliveira Felipe
Afiliação: Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas/ Instituo Mário Penna, Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação
ORCID: https://orcid.org/0009-0003-2889-1546
E-mail: arthurschenider5@gmail.com

Ramon de Alencar Pereira
Afiliação: Instituto Mário Penna, Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação
ORCID: 0000-0002-8170-9171
E-mail: ramon.pereira@mariopenna.org.br

Diogo Gomes da Costa
Afiliação: Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas/ Instituo Mário Penna, Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação
ORCID: https://orcid.org/0009-0005-5251-2723
E-mail: diogogomesdacosta96@gmail.com

Jorge Gomes Goulart Ferreira
Instituto Mário Penna, Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação, Faculdade de Minas, FAMINAS
ORCID: 0000-0002-0333-9419
E-mail: jorge.ferreira@mariopenna.org.br

Fábio Ribeiro Queiroz
Afiliação: Instituto Mário Penna, Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0238-5787
E-mail: fabio.queiroz@mariopenna.org.br

ABSTRACT

Keywords: Breast cancer; Immunohistochemical; Luminal B; Molecular subtypes; Genetic mutations.

Data de submissão: 28/02/2025.
Data de aprovação:14/03/2025.

1. INTRODUCTION

Breast cancer (BC) is one of the leading malignancies among women, exhibiting significant molecular and histological heterogeneity. The Luminal B subtype is a hormone-dependent neoplasia characterized by high cellular proliferation, greater aggressiveness, and a higher likelihood of metastasis, often diagnosed at advanced stages. Identifying of an immunohistochemical profile and analyzing genetic mutations have proven essential for personalizing treatment and improving prognosis2,4,5. This study aims to characterize the immunohistochemical profile of patients with Luminal B Breast Cancer (LBBC) and explore its relationship with mutations in genes such as AKT, PIK3CA,

BRCA1, BRCA2, and TP53, which are associated with the risk of disease progression and treatment resistance. The data used in this study were collected from patients at the Mário Penna Research Institute, using samples from the Tumor Biobank.

2. OBJECTIVES

The main aim is to analyze the immunohistochemical profile in patients with LBBC, identifying specific markers related to prognosis and therapeutic decisions. The study also aims to investigate the relationship between these immunohistochemical characteristics and clinicopathological data, focusing on molecular subtypes, histological grades, and staging.

3. DESIGN AND MOTHODS

This study is based on clinicopathological data from 18 patients diagnosed with LBBC, sourced from the Tumor Biobank of the Mário Penna Research Institute (CAAE - 82703418.8.0000.5121). Immunohistochemical analysis will include FOXP3, PDL-1, PDL-2, CD3, CD4, CD8, Ki-67, HER2, Estrogen (ER), and Progesterone (PR) markers1,3. In addition, the following parameters will be evaluated: age, staging, histopathological grade, treatments administered (neoadjuvant, adjuvant, surgery, hormone therapy), and the presence of metastasis.

4. RESULTS

The average age of the patients was 51 years (ranging from 33 to 77 years). Regarding staging, 56% presented tumors in the early stages (IA and IIA), while 44% were diagnosed at advanced stages (IIIA, IIIB, and III). The predominant histopathological grade was G1 (72%), followed by G2 (17%) and G3 (5.5%). The most common treatment was neoadjuvant therapy (50%), while 39% received adjuvant therapy. Metastasis was observed in 44% of the cases. Immunohistochemical analysis will help identify key protein expression patterns that may influence tumor behavior and therapeutic response.

5. CONCLUSIONS/FINAL CONSIDERATIONS

This study will contribute to understanding the immunohistochemical and genetic profile of LBBC, providing crucial data for developing prognostic biomarkers. It is expected that immunohistochemical analyses, together with clinical data, will offer a solid foundation for developing personalized therapeutic strategies, helping to optimize treatment for patients with this subtype of BC. The use of Tumor Biobank data emphasizes the importance of translational research in oncology, allowing scientific advancements to be applied in clinical practice.

REFERENCES

1. Ouedraogo SY, Zoure AA, Zeye MMJ, Kiendrebeogo TI, Zhou X, Sawadogo AY, Simpore J, Chen H. BRCA1, BRCA2, TP53, PIK3CA, PTEN and AKT1 genes mutations in Burkina Faso breast cancer patients: prevalence, spectrum and novel variant. Mol Genet Genomics. 2022 Sep;297(5):1257-1268. doi: 10.1007/s00438-022-01914-1. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35731312/.

2. Silva MC, Ferreira AP, Santos RM. Perfil imunohistoquímico do câncer de mama de pacientes atendidas no Hospital do Câncer de Cascavel. Rev Bras Oncol Clin [Internet]. 2020;15(4):23-30. Available from: https://www.sboc.org.br/app/webroot/Site_RBOC_OFICIAL/pdf_edicao_29/artigo2.pdf

3. Arimura A, Sakai K, Kaneshiro K, Morisaki T, Hayashi S, Mizoguchi K, Yamada M, Kai M, Ono M, Nishio K, Nakamura M, Kubo M. TP53 and/or BRCA1 Mutations Based on CtDNA Analysis as Prognostic Biomarkers for Primary Triple-Negative Breast Cancer. Cancers (Basel). 2024 Mar 18;16(6):1184. doi: 10.3390/cancers16061184 [cited 2025 May 24]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10969106/

4. Costa RA, Pereira LM, Gomes TB. Imuno-histoquímica no diagnóstico de câncer de mama. J Med Biol Mol [Internet]. 2021;10(2):98-105. Available from: https://bio10publicacao.com.br/jormed/article/download/433/232

5. Martins PC, Ferreira MLS, Souza GA, Lima KV, Rocha FS, Almeida RPS. Classificação molecular dos carcinomas de mama. Rev Bras Patol Mam [Internet]. 2021;20(3):112-20. Available from: https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/2dhjn

NOTAS

CONFLITOS DE INTERESSE

Não possui conflitos de interesse financeiros ou de outra natureza por parte dos autores.

CONTRIBUIÇÃO

Concepção e elaboração do manuscrito: Maria Vitória Costa Felipe, Arthur Schenider Oliveira Felipe, Fábio Ribeiro Queiroz.
Coleta e Análise de dados: Maria Vitória Costa Felipe, Arthur Schenider Oliveira.
Discussão dos resultados: Maria Vitória Costa Felipe, Arthur Schenider Oliveira, Ramon de Alencar Pereira, Diogo Gomes da Costa, Jorge Gomes Goulart Ferreira, Fábio Ribeiro Queiroz.
Revisão e aprovação final do artigo: Ramon de Alencar Pereira, Fábio Ribeiro Queiroz.

ORIGEM DA PUBLICAÇÃO

Essa publicação é oriundo de resumo para o 3º Simpósio de Especialidades Oncológicas e Seminário de iniciação científica do Instituto Mário Penna.

FINANCIAMENTO

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), Rede mineira de Pesquisa Translacional em Oncologia e Programa Nacional de Apoio à Atenção Oncológica (Pronon).

APROVAÇÃO ÉTICA

CAAE: 43192321.5.0000.5121 - ASSOCIAÇÃO MÁRIO PENNA.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos às agências de fomento do Ministério da Saúde do Brasil (Pronon – Programa Nacional de Apoio à Atenção Oncológica; NUP 25000.020618/2019-35), à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG; APQ-02564-22) e à Rede Mineira de Pesquisa em Oncologia Translacional (RED 00059-23).

Mário Penna Journal - molecular and clinical cancer research, Belo Horizonte, v. 2, n.2, p. 92-95, jul./dez. 2024. DOI: 10.61229/mpj.v2i2.52

Anais: 3° Simpósio de Especialidades Oncológicas e Seminário de Iniciação Científica do Instituto Mário Penna

ANÁLISE DA MATRIZ EXTRACELULAR COMO POTENCIAL INDICADOR PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM GLIOBLASTOMA IDH - WILD TYPE

ANALYSIS OF THE EXTRACELLULAR MATRIX AS A POTENTIAL PROGNOSTIC INDICATOR IN PATIENTS WITH IDH - WILD TYPE GLIOBLASTOMA

Karla Cândida Parreira
Médica pela Faculdade de Minas, Belo Horizonte, MG, Brasil
Laboratório de Pesquisa Translacional do Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação do Instituto Mario Penna
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9740-7581
E-mail: karlac.parreira@gmail.com

Matheus Bortolini Lima Muniz
Acadêmico de Medicina
Faculdade de Minas, Belo Horizonte, MG, Brasil
Laboratório de Pesquisa Translacional do Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação do Instituto Mario Penna
ORCID: https://orcid.org/0009-0007-5156-1130
E-mail: matheusbortolini20@gmail.com

Leonardo Augusto Wendling Henriques
PhD em Cirurgia, pela UFMG. Neurocirurgião.
Hospital Luxemburgo
Laboratório de Pesquisa Translacional do Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação do Instituto Mario Penna
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6099-2038
E-mail: leonardoawh@gmail.com

Paulo Guilherme de Oliveira Salles
PhD em Medicina pela UFMG. Médico patologista.
Hospital Luxemburgo
Diretor científico Laboratório de Pesquisa Translacional do Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação do Instituto Mario Penna
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8839-3491

Izabela Ferreira Gontijo de Amorim
PhD em Patologia pela UFMG
Laboratório de Pesquisa Translacional do Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação do Instituto Mario Penna
Faculdade de Minas, Belo Horizonte, MG, Brasil
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3660-4167e-
Email: Izabela.fga@gmail.com

Ramon de Alencar Pereira
PhD em Patologia pela UFMG, MBA em Data Science & Analytics pela USP
Laboratório de Pesquisa Translacional do Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação do Instituto Mario Penna
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8170-9171
E-mail: ramon.pereira@mariopenna.org.br

RESUMO

Palavras-chave: Glioblastoma, matriz extracelular, biomarcador.

Data de submissão: 28/02/2025.
Data de aprovação:18/03/2025.

1. INTRODUÇÃO

A matriz extracelular (MEC) representa cerca de 20% do volume cerebral em adultos, mas baixos níveis de colágeno são normalmente encontrados no parênquima cerebral, concentrados em áreas perivasculares. Entretanto, em glioblastomas (GBM), alterações no microambiente tumoral, incluindo a MEC, podem influenciar a invasividade e recorrência tumoral, com a expressão do gene do colágeno sendo potencialmente regulada positivamente. Assinaturas de colágeno emergem como possíveis

marcadores de prognóstico, embora sua relação com a organização espacial e o impacto na sobrevida de pacientes ainda sejam pouco explorados. Estudos indicam que os GBMs progridem principalmente pela reorganização do microambiente, incluindo alterações na MEC e deposição de colágeno, destacando sua relevância como possível indicador prognóstico.

2. DELINEAMENTOS E MÉTODOS

Este estudo experimental retrospectivo incluiu 22 pacientes com GBM *IDH-wild type*, diagnosticados conforme a classificação da OMS de 2021 e tratados no Hospital Luxemburgo (Belo Horizonte, MG) entre 2016 e 2021. Amostras tumorais foram analisadas por coloração tricrômico de Masson e digitalizadas para quantificação da área de deposição de MEC usando o software Aperio ImageScope. Em cada lâmina histopatológica foram analisados 10 campos no aumento de 10x e as áreas com presença de colágeno foram demarcadas. Pacientes foram classificados em dois grupos, "HIGH" e "LOW", com base na deposição de MEC acima ou abaixo da média. A análise utilizou o teste de log-rank para comparação das curvas de sobrevida e a razão de risco (hazard ratio) para avaliar o impacto da MEC no risco de óbito ($p \leq 0,05$).

3. OBJETIVOS

Avaliar o potencial indicador de prognóstico da MEC para pacientes com glioblastoma IDH - wild type.

4. RESULTADOS

Os resultados mostraram que pacientes com alta deposição de MEC ("HIGH") apresentaram sobrevida significativamente reduzida em comparação com aqueles do grupo "LOW" (log-rank: estatística = 8,52; $p < 0,005$). A hazard ratio corroborou essa associação (coeficiente = -2,60; HR = 0,07; IC 95%: 0,01-0,64; $p = 0,02$), indicando menor risco de óbito para o grupo com baixa deposição de MEC.

5. CONCLUSÃO

Conclui-se que a deposição de MEC pode ser um fator prognóstico relevante no glioblastoma. Contudo, a ampliação do número amostral e a inclusão de dados clínicos adicionais são necessários para validar os achados e explorar o papel prognóstico da MEC de forma mais abrangente.

REFERÊNCIAS

1. Dapash M, Hou D, Castro B, Lee-Chang C, Lesniak MS. The Interplay between Glioblastoma and Its Microenvironment. Cells. 2021 Aug 31;10(9):2257. doi: 10.3390/cells10092257. PMID: 34571905; PMCID: PMC8469987.

2. Pointer KB, Clark PA, Schroeder AB, Salamat MS, Eliceiri KW, Kuo JS. Association of collagen architecture with glioblastoma patient survival. J Neurosurg. 2017 Jun;126(6):1812-1821. doi: 10.3171/2016.6.JNS152797. Epub 2016 Sep 2. PMID: 27588592; PMCID: PMC5386834.

3. Hoogstrate Y, Draaisma K, Ghisai SA, van Hijfte L, Barin N, de Heer I, et al. Transcriptome analysis reveals tumor microenvironment changes in glioblastoma. Cancer Cell. 2023 Apr 10;41(4):678-692.e7. doi: 10.1016/j.ccell.2023.02.019. Epub 2023 Mar 9. PMID: 36898379.

4. OLAGUNJU, Abolaji Samson. A review on cancer treatment and the risk developing severe mental illness. World News of Natural Sciences, v. 34, 2021.

NOTAS

CONFLITOS DE INTERESSE

Não há conflitos de interesse financeiros ou de outra natureza por parte dos autores.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Concepção e elaboração do manuscrito: Karla Cândida Parreira.
Coleta e Análise de dados: Karla Cândida Parreira, Matheus Bertholini e Ramon de Alencar Pereira.
Discussão dos resultados: Karla Cândida Parreira e Ramon de Alencar Pereira.
Revisão e aprovação final do artigo: Ramon de Alencar, Izabela Amorim, Leonardo e Paulo.

ORIGEM DA PUBLICAÇÃO

Trabalho realizado como projeto de iniciação científica.

FINANCIAMENTO

Pronon 2, Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação do Instituto Mário Penna, UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais.

AGRADECIMENTOS

À Equipe de Pesquisa Translacional do Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação do Instituto Mário Penna.

Mário Penna Journal - molecular and clinical cancer research, Belo Horizonte, v. 2, n.2, p. 96-98, jul./dez. 2024. DOI: 10.61229/mpj.v2i2.51

Anais: 3° Simpósio de Especialidades Oncológicas e Seminário de Iniciação Científica do Instituto Mário Penna

RELAÇÃO DA EXPRESSÃO DE VIMENTINA COM A RESISTÊNCIA À QUIMIOTERAPIA EM PACIENTES COM CÂNCER DE OVÁRIO SEROSO DE ALTO GRAU

RELATIONSHIP OF VIMENTIN EXPRESSION WITH CHEMOTHERAPY RESISTANCE IN PATIENTS WITH HIGH-GRADE SEROUS OVARIAN CANCER

Francisco Augusto Silva Mesquita
Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfofuncionais, Universidade Federal de São João Del Rei - Campus Dom Bosco
0009-0007-8366-9509
E-mail: franciscoasmesquita@gmail.com

Laura Kaori Menegusse Nakamo
Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfofuncionais, Universidade Federal de São João Del Rei - Campus Dom Bosco
0009-0008-4650-0023
E-mail: lauramenegussi@gmail.com

Izabela Ferreira Gontijo
Laboratório de Pesquisa Translacional em Oncologia, Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação, Instituto Mário Penna
0000-0003-3660-4167
E-mail: izabelafga@gmail.com

Paulo Guilherme de Oliveira Salles
Laboratório de Anatomia Patológica, Hospital Luxemburgo, Instituto Mário Penna
0000-0001-8839-3491
E-mail: paulo.salles@mariopenna.org.br

Ramon de Alencar Pereira
Laboratório de Pesquisa Translacional em Oncologia, Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação, Instituto Mário Penna
0000-0002-8170-9171
E-mail: ramon.pereira@mariopenna.org.br

RESUMO

Palavras-chave: Transição Epitélio-Mesenquimal, Platina, Câncer de ovário seroso de alto grau (HGSOC).

Data de submissão: 28/02/2025.
Data de aprovação:04/04/2025.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de ovário (CO) é a oitava neoplasia mais prevalente entre as mulheres no Brasil[1]. Seu subtipo mais comum e de pior prognóstico é o CO seroso de alto grau (HGSOC)[2]. 35% a 40% das mulheres diagnosticadas com HGSOC possuem sobrevida global de 5 anos. O tratamento de primeira linha baseia-se na quimioterapia à base de Platina. Essa abordagem terapêutica inicial demonstra eficácia em mais de 80% das pacientes. No entanto, apenas uma pequena parcela, entre 10% e 15%, alcançam remissão completa a longo prazo, evidenciando que a recorrência da doença e a quimiorresistência adquirida representam um desafio significativo no tratamento avançado do HGSOC[3]. Acredita-se que este fenômeno está associado à Transição Epitélio-Mesenquimal (EMT),

processo biológico onde células epiteliais passam a expressar Vimentina (VIM) e adquirem fenótipos mesenquimais, como capacidade migratória e resistência à apoptose[4,5].

2. OBJETIVO

Validar a associação entre a expressão de VIM e a resistência à quimioterapia em pacientes HGSOC.

3. MÉTODOS

Após aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa (CAAE: 43192321.5.0000.5121) foram selecionadas 19 pacientes HGSOC do Biobanco do Instituto Mário Penna para verificar a presença de VIM, confeccionando lâminas de 3µm a partir do tecido parafinado proveniente da biópsia destas pacientes. Utilizou-se a técnica de imuno-histoquímica para marcação da proteína. As análises quantitativas foram realizadas pelo software Images Scope 64x. Para realizar as análises, as pacientes foram segregadas em dois grupos: (i) Platino-sensíveis (PS), que apresentaram resposta clínica completa, sem presença de neoplasia, no intervalo de seis meses após o fim do tratamento, (ii) Platino-resistentes (PR), que apresentaram resposta parcial, com progressão ou estabilização da doença, ou a recidiva dela após 6 meses do fim do tratamento.

4. RESULTADOS

Os dados revelam que o grupo PS apresenta uma média de células positivas para a expressão de VIM de 25,23%, enquanto o grupo PR possui uma média de 37,41%. Com diferença estatística entre os grupos de p=0,0249.

5. CONCLUSÃO

Os resultados indicam que o grupo PR, apresenta um maior percentual médio de expressão de VIM em comparação ao grupo PS. Sugerindo que as pacientes do grupo PR apresentam um processo de EMT mais acentuado, corroborando com a hipótese inicial de que esse processo está associado a quimiorresistência adquirida em pacientes HGSOC.

REFERÊNCIAS

1. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Estimativas: Incidência de Câncer no Brasil, 2023. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf.

2. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2018. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2018.

3. Christie EL, Bowtell DDL. Acquired chemotherapy resistance in ovarian cancer. Ann Oncol. 2017 Nov 1;28(suppl_8):viii13-viii15. doi: 10.1093/annonc/mdx446. PMID: 29232469.

4. Padilla MAA, Binju M, Wan G, Rahmanto YS, Kaur P, Yu Y. Relationship between ovarian cancer stem cells, epithelial mesenchymal transition and tumour recurrence. Cancer Drug Resist. 2019;2:1127-35. http://dx.doi.org/10.20517/cdr.2019.76.

5. Scanlon CS, Van Tubergen EA, Inglehart RC, D'Silva NJ. Biomarkers of epithelial-mesenchymal transition in squamous cell carcinoma. J Dent Res. 2013 Feb;92(2):114-21. doi: 10.1177/0022034512467352.

NOTAS

CONFLITOS DE INTERESSE

Declaro não haver qualquer conflito de interesse financeiro ou de outra natureza por parte dos autores.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Concepção e elaboração do manuscrito: Francisco Augusto Silva Mesquita, Ramon de Alencar Pereira.
Coleta e Análise de dados: Francisco Augusto Silva Mesquita, Laura Kaori Menegusse Nakamo.
Discussão dos resultados: Francisco Augusto Silva Mesquita, Izabela Ferreira Gontijo, Paulo Guilherme de Oliveira Salles.
Revisão e aprovação final do artigo: Ramon de Alencar Pereira.

ORIGEM DA PUBLICAÇÃO

Artigo oriundo de uma dissertação de mestrado.

FINANCIAMENTO

Rede Mineira de Pesquisa Translacional em Oncologia (RED-059/2024); Programa de Apoio a Instalações Multiusuários - Fapemig (APQ-02564-22); Programa Nacional de Apoio à Atenção Oncológica (PRONON - NUP: 25000.020618/2019-35).

APROVAÇÃO ÉTICA

Comitê de Ética em Pesquisa - CAAE: 43192321.5.0000.5121.

Mário Penna Journal - molecular and clinical cancer research, Belo Horizonte, v. 2, n.2, p. 99-102, jul./dez. 2024. DOI: 10.61229/mpj.v2i2.56

Anais: 3° Simpósio de Especialidades Oncológicas e Seminário de Iniciação Científica do Instituto Mário Penna

EXPRESSÃO DE VIMENTINA DOMO INDICADOR DE AGRESSIVIDADE NOS SUBTIPOS MOLECULARES DE CÂNCER DE MAMA: Análise por Imuno-Histoquímica e Sobrevivência

VIMENTIN EXPRESSION AS AN INDICATOR OF AGGRESSIVENESS IN MOLECULAR SUBTYPES OF BREAST CANCER: Immunohistochemical And Survival Analysis

Laura Kaori Menegussi Nakano
Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfofuncionais - Universidade Federal de São João del-Rei
ORCID: 0009-0008-4650-0023
e-mail: lauramenegussi@gmail.com

Francisco Augusto Silva Mesquita
Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfofuncionais - Universidade Federal de São João del-Rei
ORCID: 0009-0007-8366-9509
e-mail: franciscoasmesquita@gmail.com

Ramon de Alencar Pereira
Doutor, Pesquisador - Instituto Mário Penna - Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação do Instituto Mário Penna – NEPI
ORCID: 0000-0002-8170-9171
e-mail: ramon.pereira@mariopenna.org.br

Paulo Guilherme de Oliveira Salles
Laboratório de Pesquisa translacional em Oncologia, Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação, Instituto Mário Penna
Laboratório de Anatomia Patológica, Hospital Luxemburgo, Instituto Mário Penna
ORCID: 0000-0001-8839-3491
e-mail: paulo.salles@mariopenna.org.br

Ana Luiza de Magalhães Freitas
Laboratório de Pesquisa translacional em Oncologia, Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação, Instituto Mário Penna
Laboratório de Anatomia Patológica, Hospital Luxemburgo, Instituto Mário Penna
ORCID: 0009-0004-0711-020X
E-mail: analuizafmg@gmail.com

Izabela Ferreira Gontijo de Amorim
Doutora, Professora titular da Faculdade de Minas (FAMINAS-BH) e Pesquisadora do Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação do Instituto Mário Penna – NEPI
ORCID: 0000-0003-3660-4167
E-mail: izabelafga@gmail.com

RESUMO

Palavras-chave: Câncer de Mama, Transição Epitélio-Mesenquimal, Vimentina, Imuno-histoquímica, Marcadores Biológicos de Tumor.

Data de submissão:28/02/2025.
Data de aprovação:04/04/2025.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama (CM) é a principal causa de morte por câncer em mulheres e o mais diagnosticado, classificado em subtipos moleculares: Luminal A, Luminal B, HER2+, Triplo-Negativo e Triplo Positivo. A Transição Epitélio-Mesenquimal (EMT) envolve a mudança de células epiteliais para um estado mesenquimal, promovendo migração, invasão, resistência à apoptose, metástase e resistência ao tratamento; desta forma, entender seus mecanismos moleculares é essencial para identificar mudanças críticas

nesse processo, impulsionando o desenvolvimento de novas terapias mais eficazes e personalizadas.

2. OBJETIVO

Analisar o marcador celular vimentina em tecidos tumorais de uma coorte de pacientes atendidas no Hospital Luxemburgo, Instituto Mário Penna.

3. MÉTODO

Foram utilizadas amostras de tecido tumoral parafinadas de 20 pacientes com CM. As amostras foram coradas por imuno-histoquímica para o marcador vimentina, sendo as imagens analisadas e classificadas semi-quantitativamente em 1+ (discreta), 2+ (moderada) e 3+ (intensa) de acordo com a intensidade de marcação. A associação da sobrevida das pacientes com CM e a expressão da vimentina foi realizada no Kaplan-Meier Plotter (KMplot).

4. RESULTADO

Entre as pacientes, 10 eram do subtipo Luminal B, 6 do Luminal A, 2 de triplo positivo e 2 de triplo negativo. O subtipo Luminal B apresentou, em 7 das pacientes, padrão de deposição moderada, enquanto, em 4 pacientes do Luminal A, foi mais discreto. Os subtipos triplo positivo e Triplo-Negativo mostraram deposição intensa. A análise de Kaplan-Meier não revelou diferença significativa na sobrevivência entre grupos com elevada e discreta expressão de vimentina [HR 0,72 (0,34-1,56) p = 0,42].

5. CONCLUSÃO

Os resultados indicam que a expressão de vimentina em CM varia por subtipo, sendo elevada nos subtipos Triplo-Negativo e Triplo Positivo (indicando maior agressividade), moderada no Luminal B e discreta no Luminal A (perfil menos invasivo). A análise de sobrevivência não mostrou diferença significativa entre pacientes com elevada e discreta expressão de vimentina, que, apesar de sua importância biológica,

não foi um preditor de prognóstico neste estudo. Estudos estão em andamento para avaliar quantitativamente os dados de expressão da vimentina e sua relação com fatores prognósticos das pacientes a fim de se obter um melhor entendimento do papel desse alvo como um possível biomarcador para diferenciar subtipos de câncer de mama e orientar tratamentos personalizados.

REFERÊNCIAS

1. Brabletz T. To differentiate or not — routes towards metastasis. Nat Rev Cancer. 2012 May 11;12(6):425–36.

2. Feng Y, Spezia M, Huang S, Yuan C, Zeng Z, Zhang L, et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. Genes Dis. 2018 Jun;5(2):77–106.

3. Hong D, Fritz AJ, Zaidi SK, van Wijnen AJ, Nickerson JA, Imbalzano AN, et al. EMT and Cancer Stem Cells contribute to Breast Cancer Heterogeneity. J Cell Physiol. 2018 Dec 1;233(12):9136–44.

4. Huang Z, Du R, Xia L, Liu J, Chen L, Lin S. Epithelial–mesenchymal transition: The history, regulatory mechanism, and cancer therapeutic opportunities. MedComm. 2022 May 18;3(2).

5. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. J Clin Invest. 2009 Jun 1;119(6):1420–8.

6. Kaplan-Meier plotter [Internet]. Available from: https://kmplot.com/analysis/index.php?p=service

7. Luo M, Brooks M, Wicha M. Epithelial-Mesenchymal Plasticity of Breast Cancer Stem Cells: Implications for Metastasis and Therapeutic Resistance. Curr Pharm Des. 2015 Feb 3;21(10):1301–10.

8. Łukasiewicz S, Czeczelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast cancer—epidemiology, Risk factors, classification, Prognostic markers, and Current Treatment Strategies—an Updated Review. Cancers (Basel). 2021 Aug 25;13(17):4287.

9. Roy M, Ghosh P, Banerjee S, Majumdar S. Molecular Classification of Breast Cancer. PET Clin. 2023 Oct 1;18(4):441–58.

10. Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. Adv Anat Pathol. 2019 Apr;27(1):1.

11. Velasco-Velázquez MA, Homsi N, De La Fuente M, Pestell RG. The Role of Breast Cancer Stem Cells in Metastasis and Therapeutic Implications. Am J Pathol. 2011 Jul 1;179(1):2–11.

12. World Health Organization. Breast cancer [Internet]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer

13. Xu Z, Zhou Y, Zhang M, Wang X, Zhao J, Wang Y. Epithelial–Mesenchymal Transition-Mediated Tumor Therapeutic Resistance. Molecules. 2022 Jul 25;27(15):4750.

14. Ye X, Tam WL, Shibue T, Kaygusuz Y, Reinhardt F, Ng Eaton E, et al. Upholding a role for EMT in breast cancer metastasis. Nature. 2017 Jul;547(7661):E1–3.

NOTAS

CONFLITOS DE INTERESSE

Não há conflito de interesse financeiros ou de outra natureza por parte dos autores.

ORIGEM DA PUBLICAÇÃO

Oriundo de uma dissertação em progresso.

FINANCIAMENTO

Financiamento proveniente Ministério da Saúde (Pronon – Programa Nacional de Apoio à Atenção Oncológica) e bolsa proveniente da Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

APROVAÇÃO ÉTICA

Aprovado no CEP da Associação Mario Penna CAAE:43192321.5.0000.5121.

AGRADECIMENTOS

Agradecimento às Agências de Fomento do Brasil do Ministério da Saúde (Pronon – Programa Nacional de Apoio à Atenção Oncológica; NUP 25000.020618/2019-35), à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG; APQ-02564-22), à Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e à Rede Mineira de Pesquisa Translacional em Oncologia (RED 00059-23).



54 Anos

Há 54 anos, o Mário Penna constrói sua história baseada no cuidado e na humanização, para levar esperança e cura a milhares de pacientes que enfrentam o câncer. A maior instituição filantrópica em atendimento oncológico de Minas Gerais chega a mais de cinco décadas pronta para construir o seu futuro. Maior, melhor, com mais estrutura, mais tecnologia e agora com a sua principal unidade, o Hospital Luxemburgo, **100% SUS.** É o Mário Penna promovendo uma saúde mais acessível e com muito mais qualidade para quem precisa.

institutomariopenna

Faça sua doação e ajude o Mário Penna a salvar vidas.

0800 039 1441 | mariopenna.org.br

Instituto Mário Penna

MPJ, Belo Horizonte, v.2, n.2, Jul./Dez.2024
Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0)

Rede
Mário Penna
Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação

Mário Penna Journal

MOLECULAR AND CLINICAL CANCER RESEARCH