

Metástase óssea do câncer de mama: Avanços, mecanismos e perspectivas terapêuticas

Bone metastasis of breast cancer: Advances, mechanisms, and therapeutic perspectives

Metástasis ósea del cáncer de mama: Avances, mecanismos y perspectivas terapéuticas

Recebido: 25/09/2024 | Revisado: 06/10/2024 | Aceitado: 07/10/2024 | Publicado: 15/10/2024

Renara Natália Cerqueira Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9119-7045>

Centro Universitário UNIFACID, Brasil

E-mail: renacerqueira@hotmail.com

Ana Karoline Oliveira de Moura

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6579-4550>

Centro Universitário UNIFACID, Brasil

E-mail: anak.mou@gmail.com

Rafael Lucas Cerqueira Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1667-3768>

Faculdade CET, Brasil

E-mail: rlcs@hotmail.com

Maria Júlia Oliveira de Moura

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6435-8222>

Centro Universitário UNIFACID, Brasil

E-mail: majudemoura@gmail.com

Maria Eduarda Oliveira de Moura

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2122-7203>

Centro Universitário UNIFACID, Brasil

E-mail: mrdrdmr@gmail.com

Naldiana Cerqueira Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8524-0772>

Centro Universitário UNIFACID, Brasil

Email: naldiana.silva@facid.edu.br

Marcelo Barbosa Ribeiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0970-2853>

Centro Universitário UNIFACID, Brasil

E-mail: mbribeiro@hotmail.com

Resumo

Introdução: O câncer de mama, uma das neoplasias mais prevalentes entre as mulheres, embora também possa afetar homens em menor escala, continua a ser um desafio significativo para a saúde pública. Apesar dos avanços no diagnóstico precoce e nas terapias para o câncer de mama primário, as opções de tratamento para a doença metastática permanecem limitadas, com eficácia reduzida. O aprofundamento na compreensão dos mecanismos que conduzem à metástase e as inovações terapêuticas têm impulsionado mudanças importantes no manejo da doença. Objetivo: Revisar os principais mecanismos biológicos envolvidos na metástase óssea do câncer de mama, com ênfase nos fatores moleculares, genéticos e celulares que facilitam a disseminação tumoral. Metodologia: Utilizando a estratégia PICO, foi conduzida uma busca sistemática em bases como Biblioteca Virtual em Saúde e PubMed, abrangendo publicações entre janeiro de 2013 e setembro de 2024. A análise centrou-se na relação entre neoplasia de mama e fatores predisponentes à metástase óssea. Resultados: A análise dos estudos considerou ano de publicação, local de pesquisa, tipo de estudo, além das principais evidências. Os dados indicaram a necessidade de maior aprofundamento nos mecanismos biológicos da metástase óssea, ressaltando os fatores que favorecem a disseminação tumoral, revelando a complexidade no cuidado em saúde. Conclusão: A metástase do câncer de mama é um processo complexo, sendo a interação entre células tumorais e o estroma crucial em cada fase da disseminação metastática. Na metástase óssea, em especial, as células tumorais alteram o microambiente ósseo, promovendo destruição e facilitando sua proliferação.

Palavras-chave: Neoplasia da mama; Imuno-histoquímica; Biomarcadores tumorais; Metástase; Metástase óssea.

Abstract

Introduction: Breast cancer, one of the most prevalent neoplasms among women, although it can also affect men to a lesser extent, continues to be a significant public health challenge. Despite advances in early diagnosis and therapies for primary breast cancer, treatment options for metastatic disease remain limited, with reduced effectiveness. A

deeper understanding of the mechanisms driving metastasis and therapeutic innovations has driven important changes in the management of the disease. Aim: To review the main biological mechanisms involved in breast cancer bone metastasis, with emphasis on the molecular, genetic, and cellular factors that facilitate tumor dissemination. Methodology: Using the PICO strategy, a systematic search was conducted in databases such as Biblioteca Virtual em Saúde and PubMed, covering publications from January 2013 to September 2024. The analysis focused on the relationship between breast neoplasia and factors predisposing to bone metastasis. Results: The study analysis considered the year of publication, research location, study type, and key findings. The data indicated the need for further exploration of the biological mechanisms of bone metastasis, highlighting factors that promote tumor dissemination, revealing the complexity of healthcare management. Conclusion: Breast cancer metastasis is a complex process, with the interaction between tumor cells and the stroma playing a crucial role at each stage of metastatic dissemination. In bone metastasis, in particular, tumor cells alter the bone microenvironment, promoting destruction and facilitating their proliferation.

Keywords: Breast neoplasms; Immunohistochemistry; Tumor biomarkers; Metastasis; Bone metastasis.

Resumen

Introducción: El cáncer de mama, una de las neoplasias más prevalentes entre las mujeres, aunque también puede afectar a los hombres en menor medida, sigue siendo un desafío significativo para la salud pública. A pesar de los avances en el diagnóstico temprano y en las terapias para el cáncer de mama primario, las opciones de tratamiento para la enfermedad metastásica siguen siendo limitadas, con eficacia reducida. El avance en la comprensión de los mecanismos que conducen a la metástasis y las innovaciones terapéuticas han impulsado cambios importantes en el manejo de la enfermedad. Objetivo: Revisar los principales mecanismos biológicos involucrados en la metástasis ósea del cáncer de mama, con énfasis en los factores moleculares, genéticos y celulares que facilitan la diseminación tumoral. Metodología: Utilizando la estrategia PICO, se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos como Biblioteca Virtual en Salud y PubMed, abarcando publicaciones entre enero de 2013 y septiembre de 2024. El análisis se centró en la relación entre neoplasia de mama y factores predisponentes a la metástasis ósea. Resultados: El análisis de los estudios consideró el año de publicación, el lugar de la investigación, el tipo de estudio, además de las principales evidencias. Los datos indicaron la necesidad de un mayor avance en la comprensión de los mecanismos biológicos de la metástasis ósea, resaltando los factores que favorecen la diseminación tumoral, revelando la complejidad en el cuidado de la salud. Conclusión: La metástasis del cáncer de mama es un proceso complejo, siendo crucial la interacción entre las células tumorales y el estroma en cada fase de la diseminación metastásica. En la metástasis ósea, en particular, las células tumorales alteran el microambiente óseo, promoviendo la destrucción y facilitando su proliferación.

Palabras clave: Neoplasia de mama; Inmunohistoquímica; Biomarcadores tumorales; Metástasis; Metástasis ósea.

1. Introdução

O câncer de mama é uma das formas mais comuns de neoplasia maligna que afeta predominantemente as mulheres, embora também possa ocorrer em homens em menor proporção (INCA, 2020). De acordo com estimativas globais, milhões de novos casos são diagnosticados anualmente, refletindo a magnitude desse problema de saúde pública. Embora o diagnóstico precoce e os avanços no tratamento tenham melhorado significativamente as taxas de sobrevida, a forma metastática do câncer de mama permanece um desafio clínico importante (Bray et al., 2018).

A metástase, caracterizada pela disseminação das células tumorais para órgãos distantes, como ossos, pulmões, fígado e cérebro, está associada a um prognóstico desfavorável, sendo responsável por cerca de 90% das mortes relacionadas ao câncer de mama. Esse processo marca uma fase mais avançada e grave da doença, pois significa que o câncer ultrapassou seu local de origem (Eichler et al., 2011).

As células malignas migram através da corrente sanguínea ou do sistema linfático, formando novos tumores em órgãos distantes. Essa disseminação piora significativamente o prognóstico, já que torna o tratamento mais complexo e reduz as chances de cura. Além disso, a metástase está associada a uma maior resistência aos tratamentos tradicionais, como quimioterapia e radioterapia, o que aumenta as dificuldades no manejo da doença (Disibio & French, 2008).

A principal fonte de lesões metastáticas na mama é o tumor primário localizado na mama contralateral. Entretanto, entre os tumores sólidos que se originam fora das mamas, os que mais frequentemente metastatizam para esse órgão são: melanoma maligno, linfoma, câncer de pulmão, carcinoma de ovário, sarcomas de tecidos moles, além de tumores do trato gastrointestinal e geniturinário (Kim, 2021).

A compreensão completa dos mecanismos biológicos que regulam a disseminação metastática e a identificação de terapias eficazes ainda apresentam desafios significativos (Lawson et al., 2015). Os avanços recentes na compreensão dos mecanismos biológicos da metástase do câncer de mama e no desenvolvimento de novas terapias-alvo têm o potencial de melhorar significativamente o prognóstico e o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático, fornecendo novas abordagens personalizadas e mais eficazes para impedir a progressão da doença (Landis et al., 2013).

Apesar dos avanços no diagnóstico precoce e tratamento do câncer de mama primário, as opções terapêuticas para a doença metastática permanecem limitadas e, em muitos casos, pouco eficazes. O entendimento atual dos mecanismos de metástase e as inovações terapêuticas contribuem para mudanças importantes no manejo da doença. O presente estudo levanta a hipótese sobre como os recentes avanços científicos e terapêuticos estão contribuindo para o desenvolvimento de abordagens mais eficazes no controle da metástase óssea do câncer de mama, e quais lacunas permanecem no conhecimento.

As metástases envolvem processos biológicos complexos, incluindo invasão celular, angiogênese e adaptação a diferentes microambientes. O entendimento detalhado desses mecanismos ainda é incompleto, o que justifica a necessidade de uma revisão atualizada e abrangente das descobertas científicas mais recentes.

As lesões secundárias ósseas por exemplo, são uma das principais formas de disseminação do câncer de mama. O desenvolvimento dessas metástases indica um estágio avançado da doença e pode causar sérias complicações para a paciente, incluindo dor intensa, fraturas patológicas e comprometimento da qualidade de vida (Coleman, 2006).

Por fim, o estudo das metástases ósseas do câncer de mama contribui para o avanço da pesquisa científica e para o aprimoramento contínuo das estratégias de tratamento e manejo dos pacientes. Revisar os avanços e os mecanismos da metástase é crucial para identificar novas estratégias que possam melhorar o manejo e o prognóstico dos pacientes. Sendo assim, para percorrer essas lacunas o presente estudo teve como objetivo revisar os principais mecanismos biológicos envolvidos na metástase óssea do câncer de mama, destacando os fatores moleculares, genéticos e celulares que favorecem a disseminação tumoral.

2. Metodologia

Este trabalho foi desenvolvido através de uma revisão integrativa da literatura com o objetivo de identificar, reunir e sintetizar o conhecimento existente sobre os mecanismos biológicos da metástase do câncer de mama e o impacto dessas descobertas no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para o tratamento da doença metastática (Sousa et al., 2021). A metodologia foi fundamentada na estratégia PICO (População, Intervenção, Comparação e Outcome), que orientou a busca de evidências relevantes para a pesquisa. O processo metodológico seguiu as seguintes etapas: inicialmente, definiu-se o problema e elaborou-se a questão central da revisão, a partir da pergunta norteadora baseada no modelo PICO.

Posteriormente, foram selecionadas as amostras e definidas as características dos estudos a serem incluídos, categorizando-os de acordo com seus critérios metodológicos e realizando a coleta de dados. A análise dos estudos permitiu identificar semelhanças e divergências, fornecendo subsídios para a discussão e interpretação dos resultados. Ao final, foi elaborada a síntese do conhecimento obtido ao longo do processo de revisão.

A questão central que guiou a revisão foi: “quais são os principais avanços científicos no entendimento dos mecanismos biológicos da metástase do câncer de mama e como essas descobertas estão impactando o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para o tratamento da doença metastática?”

Para a seleção dos artigos, foram realizadas buscas nas bases de dados “Biblioteca Virtual de Saúde” e “PubMed”, devido à sua relevância e abrangência na área da saúde. A estratégia de busca envolveu termos relacionados à neoplasia da mama e fatores predisponentes para metástase óssea, utilizando combinações de palavras-chave como "Neoplasia da mama", "Imuno-histoquímica", "Biomarcadores tumorais" e "Metástase". A busca foi conduzida por dois pesquisadores de forma

independente, aplicando os mesmos critérios de seleção. Em caso de divergências, os artigos foram mantidos na revisão até a leitura integral para avaliar se atendiam aos critérios temáticos da pesquisa.

Após a identificação, realizou-se a seleção dos estudos primários, de acordo com a questão norteadora e os critérios de inclusão previamente definidos. Todos os estudos identificados por meio da estratégia de busca foram inicialmente avaliados por meio da análise dos títulos e resumos. Nos casos em que os títulos e os resumos não se mostraram suficientes para definir a seleção inicial, procedeu-se à leitura da íntegra da publicação.

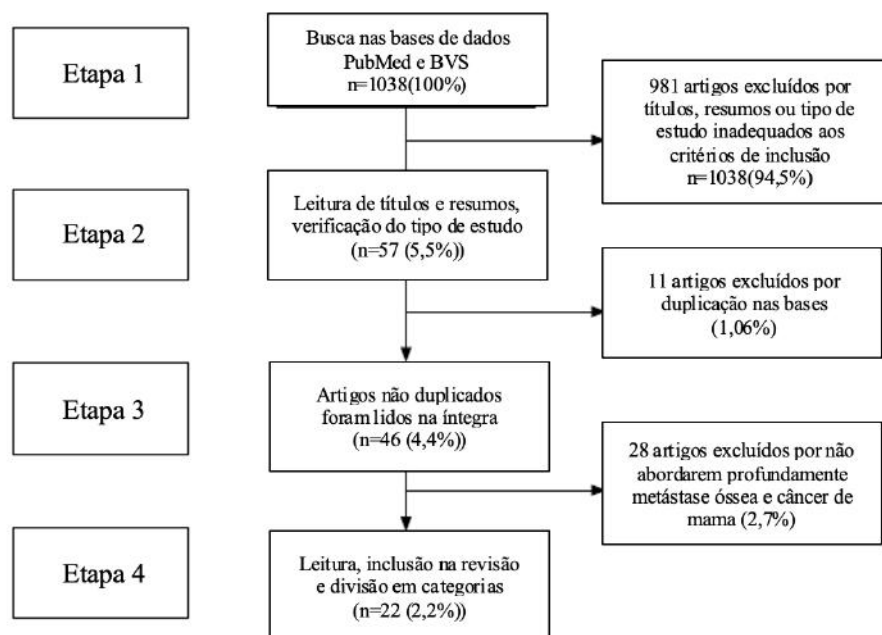
Foram estabelecidos critérios de inclusão específicos para garantir a relevância e a qualidade dos estudos selecionados. Foram incluídos artigos que abordassem diretamente os mecanismos biológicos envolvidos na metástase do câncer de mama, bem como aqueles que explorassem os avanços científicos relacionados à detecção, prevenção e tratamento da metástase. Além disso, foram considerados estudos que discutissem novas abordagens terapêuticas e suas perspectivas no manejo de pacientes com câncer de mama metastático.

A pesquisa foi delimitada a artigos publicados entre janeiro de 2014 e setembro de 2024, com o intuito de garantir que as informações discutidas fossem atuais e refletissem os mais recentes avanços na área. Estudos escritos em português, inglês e espanhol foram incluídos, assegurando a abrangência de literatura nacional e internacional. Além disso, foram considerados ensaios clínicos, revisões sistemáticas, estudos experimentais e observacionais que contribuíssem de forma significativa para o objetivo desta revisão. Artigos históricos de relevância também foram incluídos, com o intuito de fornecer uma visão contextualizada dos avanços no entendimento dos mecanismos de metástase.

Os critérios de exclusão aplicados visaram descartar estudos que não fossem diretamente relacionados ao tema central. Foram excluídos artigos que tratassem de tipos de câncer que não envolvessem o câncer de mama ou suas metástases, bem como aqueles que, em seus títulos, resumos ou no corpo do texto, não abordassem de forma clara os mecanismos biológicos ou as terapêuticas associadas à metástase do câncer de mama. Além disso, publicações em idiomas que não fossem português, inglês ou espanhol foram excluídas, assim como estudos publicados antes de 2014, exceto aqueles de relevância histórica. Por fim, relatos de casos, cartas ao editor e estudos duplicados também foram descartados, uma vez que não ofereciam contribuição significativa para o objetivo proposto.

Foram excluídas teses de dissertação e revisões e aceitou-se artigos com diversos delineamentos metodológicos, pelo fato de a questão norteadora exigir abrangência acerca da temática investigada. Com isso, a amostragem constituiu-se de 1.038 artigos, sendo 533 encontrados na base de dados Scielo e 505 artigos na PubMed, com a aplicação dos filtros de idioma e data. Foram excluídos 981 pelas seguintes causas: títulos ou resumos não se adequarem à pergunta tema ou por se tratar de revisões ou teses de dissertação, restando 57 artigos (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma referente aos resultados de busca.



Fonte: Autoria própria.

Nesta etapa, os 57 artigos foram disponibilizados para leitura, dos quais 14 eram de acesso público e quatro eram privados, obtidos por meio da universidade que apoiou esta pesquisa.

Após uma análise cega, foram descartados 11 artigos duplicados, restando assim 46. Todos esses artigos foram lidos integralmente, e 28 deles foram excluídos por abordarem de maneira pouco exploratória o uso de plantas medicinais e /ou *Mentha piperita Linnaeus*, não respondendo à pergunta central. Por meio da análise de dois pesquisadores, um corpus de análise de 22 artigos foi estabelecido, sendo três provenientes da base de dados Scielo e dezenove da PubMed.

Com base nisso, foram criadas as seguintes categorias: “neoplasia da mama”, “imuno-histoquímica”, “biomarcadores tumorais”, “metástase” e “metástase óssea”. Cada artigo foi cuidadosamente analisado, levando em consideração essas categorias, podendo um mesmo artigo estar presente em mais de uma seção.

As etapas de extração e análise dos resultados iniciaram-se a partir identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa, seguida dos critérios de inclusão e exclusão, categorização dos estudos, avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa, interpretação dos resultados e, por fim, síntese do conhecimento.

3. Resultados e Discussão

A Tabela 1 a seguir apresenta os resultados das filtragens realizadas, que constituem o corpus da pesquisa. Esse material foi selecionado para análise e discussão, com o intuito de expor o conteúdo presente na literatura científica especializada sobre o tema, possibilitando ao leitor uma compreensão mais profunda do atual estado dos estudos conduzidos, conforme os critérios de seleção estabelecidos.

Tabela 1 – Artigos selecionados para a revisão.

Título	Ano/Autores	Revista
<i>Metastatic behavior of breast cancer subtypes</i>	<i>Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al., 2010</i>	<i>Journal of Clinical Oncology</i>
<i>The complexity of immune evasion mechanisms throughout the metastatic cascade</i>	<i>Haynes et al., 2024</i>	<i>Nature Immunology</i>
<i>The relevance of EMT in breast cancer metastasis: correlation or causality?</i>	<i>Bill et al., 2015</i>	<i>FEBS Letters</i>
<i>On the origin of metastases: induction of pro-metastatic states after impending cell death via ER stress, reprogramming, and a cytokine storm</i>	<i>Conod et al., 2022</i>	<i>Cell Reports</i>
<i>The dormant cancer cell life cycle</i>	<i>Phan et al, 2020</i>	<i>Nature Reviews Cancer</i>
<i>Metastasis organotropism: redefining the congenial soil</i>	<i>Gao et al., 2019</i>	<i>Developmental Cell</i>
<i>A complex metabolic network confers immunosuppressive functions to myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) within the tumour microenvironment</i>	<i>Hofer et al., 2021</i>	<i>Cells</i>
<i>Cancer statistics, 2022</i>	<i>Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al., 2022</i>	<i>CA: A Cancer Journal for Clinicians</i>
<i>Cancer-associated exosomal CFBF facilitates the aggressive phenotype, evasion of oxidative stress, and preferential predisposition to bone prometastatic factor of breast cancer progression</i>	<i>Hsu et al., 2022</i>	<i>Disease Markers</i>
<i>Microenvironment-induced PTEN loss by exosomal microRNA primes brain metastasis outgrowth</i>	<i>Zhang et al., 2015</i>	<i>Nature</i>
<i>Carcinoma-astrocyte gap junctions promote brain metastasis by cGAMP transfer</i>	<i>Chen et al., 2016</i>	<i>Nature</i>
<i>Surviving at a distance: organ-specific metastasis</i>	<i>Obenauf et al., 2015</i>	<i>Trends in Cancer</i>
<i>Characteristics and significance of the pre-metastatic niche</i>	<i>Liu et al., 2016</i>	<i>Cancer Cell</i>
<i>Regulation of the Src-PP2A interaction in tumor necrosis factor (TNF)-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-induced apoptosis</i>	<i>Xu et al., 2023</i>	<i>Journal of Biological Chemistry</i>
<i>Regulation of FBXO4-mediated ICAM-1 protein stability in metastatic breast cancer</i>	<i>Kang et al., 2017</i>	<i>Oncotarget</i>
<i>ICAM-1-suPAR-CD11b axis is a novel therapeutic target for metastatic triple-negative breast cancer</i>	<i>Li et al., 2023</i>	<i>Cancers (Basel)</i>
<i>Glycosylation: mechanisms, biological functions and clinical implications</i>	<i>He et al., 2024</i>	<i>Signal Transduct Target Ther</i>
<i>Eradication of triple-negative breast cancer cells by targeting glycosylated PD-L1</i>	<i>Li et al., 2018</i>	<i>Cancer Cell</i>
<i>PD-L1 deglycosylation promotes its nuclear translocation and accelerates DNA double-strand-break repair in cancer</i>	<i>Shu et al., 2024</i>	<i>Nat Commun</i>
<i>Trop2-targeted therapy in breast cancer</i>	<i>Hu et al., 2024</i>	<i>Biomark Res</i>
<i>Nivolumab versus Docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer</i>	<i>Borghaei et al., 2015</i>	<i>New England Journal of Medicine.</i>
<i>Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma</i>	<i>Valsecchi et al., 2015</i>	<i>New England Journal of Medicine</i>

Fonte: Autoria própria (2024)

Os estudos foram analisados quanto ao ano de publicação, local da pesquisa, revista publicada, tipo de estudo e as principais evidências encontradas. A partir dos resultados, evidenciou-se a importância de se percorrer as lacunas quanto aos principais mecanismos biológicos envolvidos na metástase óssea do câncer de mama, destacando os fatores moleculares, genéticos e celulares que favorecem a disseminação tumoral, mostrando a complexidade das questões que permeiam o cuidado em saúde. Dessa forma, destacamos temáticas que serviram como base de análise, possibilitando a relação entre os dados e o aprofundamento na literatura para compreensão do assunto, a fim de se responder à pergunta PICO.

Mecanismos biológicos da metástase óssea no câncer de mama

A compreensão dos mecanismos moleculares que levam à formação de metástases ósseas e o estudo das características do tumor primário que podem predispor a essa disseminação são cruciais para desenvolver estratégias terapêuticas mais eficazes e controlar a progressão da doença (Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al., 2010).

As metástases ósseas podem causar sintomas significativos, como dor intensa, fraturas patológicas e compressão de nervos, impactando negativamente a qualidade de vida das pacientes e representando um desafio no tratamento, especialmente quando o câncer se torna resistente a terapias convencionais.

A implicação dos macrófagos no extravasamento do câncer também foi observada no câncer de mama. Foi identificada uma associação entre macrófagos e células cancerígenas que extravasam no câncer de mama, uma vez que a diminuição dos macrófagos reduz significativamente a quantidade dessas células (Haynes et al., 2024).

A invasão do tecido ao redor por células de câncer de mama é o primeiro estágio da metástase, envolvendo mudanças em moléculas responsáveis pela migração e adesão celular. A EMT, que facilita a invasão local, envolve a perda de adesão entre células epiteliais e a aquisição de características mesenquimais. A EMT, crucial em várias fases do desenvolvimento e associada à fibrose causada por inflamação, contribui significativamente para a invasão local. Esse processo pode ser desencadeado pela ativação de vias de sinalização como TGF- β , Wnt e Notch, com células estromais no microambiente tumoral desempenhando um papel importante na ativação dessas vias (Bill et al., 2015).

A ativação de vias de sinalização induz reguladores da EMT, como TWIST1, ZEB1/2 e SNAIL, diminuindo a expressão de marcadores epiteliais (E-caderina e ZO-1) e aumentando a de marcadores mesenquimais (vimentina, fibronectina e N-caderina), conferindo propriedades invasivas às células cancerígenas. No entanto, a EMT não é considerada essencial para a metástase, mas está associada à resistência à quimioterapia. A interação entre células estromais e células de câncer de mama facilita a invasão local por meio da secreção de proteases que degradam a matriz extracelular e ativam citocinas e quimiocinas. Macrófagos e células-tronco mesenquimais (MSCs) são importantes nesse processo (Haynes et al., 2023; Conod et al., 2022).

Pesquisas recentes indicam que a disseminação de células cancerígenas pode ocorrer em estágios iniciais da progressão do câncer, ao contrário da visão tradicional de que isso acontecia tardiamente. No câncer de mama, as células podem se espalhar tanto pelo sistema linfático quanto pelo sanguíneo. Os vasos linfáticos, com suas características estruturais, facilitam a entrada das células cancerígenas, fazendo dos linfonodos um local comum de metástase inicial. A intravação nos vasos sanguíneos, por outro lado, envolve a colaboração de células não cancerígenas, como macrófagos, que secretam substâncias que promovem a migração e entrada das células cancerígenas na circulação (Phan et al, 2020).

Uma vez na circulação, as CTCs enfrentam desafios como a apoptose induzida por descolamento (anoikis), ataques do sistema imunológico e danos físicos devido à força de cisalhamento. Para sobreviver, as células de câncer de mama ativam várias vias de sinalização, como TrKB, EMT e PI3K, e formam agregados com plaquetas, que as protegem. As plaquetas, ao se agregarem com células cancerígenas e macrófagos, formam microcoágulos, ajudando na sobrevivência das CTCs. A alta contagem de plaquetas está associada a uma menor sobrevida em pacientes com câncer de mama, destacando seu papel na metástase (Gao et al., 2019).

A detecção precisa de CTCs no sangue é crucial devido à sua relação com o risco de metástase à distância. Métodos de detecção, como o Cell Search da Veridex, utilizam anticorpos contra marcadores epiteliais como EpCAM e citoqueratina para identificar CTCs. Este método, que analisa 7,5 mL de sangue, considera mais de 5 CTCs como indicativo de alto risco de metástase. Além de servir como marcador diagnóstico e prognóstico, as CTCs podem avaliar a eficácia do tratamento, permitindo uma abordagem personalizada (Jiao et al., 2024). Quando as CTCs se estabelecem em órgãos distantes, enfrentam barreiras como a estrutura única da vasculatura, necessitando romper junções endoteliais estreitas, um processo facilitado por proteínas como ANGPTL4 e a combinação de COX2/MMP1,2/Epirregulina. A BHE é um grande obstáculo para a metástase cerebral, mas pode ser superada por genes como ST6GalNac5, COX2, HBEGF, MMP2 e catepsina S. Em contraste, os sinusoides nos ossos criam um ambiente mais permissivo para a extravasão de células cancerígenas, tornando essa etapa menos limitante na metástase óssea (Hofer et al., 2021).

Diagnóstico e monitoramento da metástase óssea

Mesmo com o crescimento no diagnóstico precoce e melhoras nas opções de tratamento, muitos pacientes evoluem com metástases, dentre elas destacam-se as metástases ósseas. A região esquelética é frequentemente afetada devido à afinidade das células tumorais pelo ambiente ósseo (Siegel et al., 2022).

O ambiente ósseo é constituído por diferentes tipos de células, como os osteoblastos e os osteoclastos, que, em condições normais, desempenham papéis cruciais na remodelação óssea (Cheng et al., 2021). Nesse processo, os osteoclastos degradam a matriz óssea através da liberação de ácidos e enzimas colagenases, enquanto os osteoblastos são responsáveis pela deposição de matriz orgânica e minerais, finalizando o ciclo de remodelação (Zhang et al., 2015).

Contudo, os osteoblastos e osteoclastos também têm um papel fundamental no processo de desenvolvimento das metástases ósseas no câncer de mama. Essas células são conhecidas por liberar fatores que promovem a formação de metástases ósseas, influenciados pela interação com células tumorais metastáticas nos ossos (Chen et al., 2016).

Células de câncer de mama metastáticas para os ossos secretam fatores como PTHrP, IL-11, IL-6 e TNF- α , que induzem a liberação de RANKL pelos osteoblastos. O RANKL ativa a via RANK nos osteoclastos, estimulando a reabsorção óssea e liberando fatores de crescimento como TGF- β e IGFs, promovendo metástases ósseas e criando um ciclo vicioso de destruição óssea e proliferação tumoral (Obenauf et al., 2015). Novos mediadores moleculares, como JAG1 e VCAM-1, e microRNAs, incluindo miR-16, miR-141, miR-219 e miR-378, também desempenham papéis cruciais. JAG1, superexpresso em células com alta propensão para metástase óssea, ativa a via NOTCH nos osteoblastos, induzindo a produção de IL-6 e a diferenciação dos osteoclastos (Liu et al., 2016; Xu et al., 2023). VCAM-1, associado à metástase pulmonar, também promove a metástase óssea ao recrutar progenitores de osteoblastos e ativar osteoclastos. Além disso, ICAM-1 solúvel altera a expressão de miRNAs, como miR-141 e miR-219, promovendo a metástase óssea (Kang et al., 2017; Li et al., 2023).

Perspectivas terapêuticas atuais e futuras

A previsão de resultado e o tratamento eficaz da metástase são os principais objetivos das pesquisas na área. No entanto, os marcadores prognósticos atualmente disponíveis são limitados, pois costumam ser específicos para a coorte de pacientes utilizada nos estudos. Assim, é necessário adotar uma abordagem sistemática para identificar esses marcadores (He et al., 2024).

Além da análise do tumor primário, a detecção precoce de CTCs pode beneficiar pacientes com câncer de mama. Apesar dos avanços nessa área, a plasticidade e a heterogeneidade das CTCs complicam sua detecção. Investigações adicionais são essenciais para melhorar a sensibilidade e a especificidade da detecção dessas células (Li et al., 2018).

Embora haja uma década de pesquisa ativa sobre metástase, ainda não há tratamentos eficazes para o câncer de mama metastático. Isso se deve, em parte, ao fato de que as células metastáticas possuem características biológicas diferentes das células do tumor primário. Consequentemente, medicamentos desenvolvidos para tratar o câncer primário tendem a ser ineficazes. Além disso, a heterogeneidade das células tumorais e o desenvolvimento de resistência aos medicamentos são desafios (Shu et al., 2024).

Uma solução proposta é focar nas células estromais com funções pró-metastáticas, já que a comunicação entre essas células e as células cancerosas é crucial para a metástase. Medicamentos que interrompam essa interação têm potencial terapêutico, visto que as células estromais são mais homogêneas e apresentam menor taxa de mutação. Estudos pré-clínicos sugerem que essa abordagem pode controlar a metástase, mas ainda são necessárias pesquisas para entender melhor os mecanismos moleculares dessa interação (Hu et al., 2024).

A imunoterapia também tem sido amplamente investigada e demonstrado sucesso no tratamento de cânceres metastáticos, como melanoma metastático, carcinoma pulmonar de células não pequenas (NSCLC) e carcinoma de células renais. Nivolumab e pembrolizumab são dois anticorpos anti-PD1 aprovados pela FDA utilizados no tratamento desses tipos de câncer (Borghaei et al., 2015). O uso de imunoterapia no câncer de mama não foi explorado ativamente até recentemente, pois este tipo de câncer geralmente não é considerado imunogênico. No entanto, estudos recentes sugerem que os inibidores de PD-1 podem ser benéficos para pacientes com câncer de mama agressivo, e vários desses inibidores estão atualmente em fases I e II de ensaios clínicos (Valsecchi et al., 2015).

4. Considerações Finais

As metástases do câncer de mama envolvem processos altamente complexo, no qual a interação entre as células tumorais e o estroma desempenham um papel determinante em cada fase. Essa relação é especialmente relevante na metástase óssea, onde as células tumorais se instalam no tecido ósseo, modificando o microambiente e promovendo tanto a destruição do osso quanto o crescimento tumoral.

A compreensão profunda dessa interação célula-estroma é fundamental para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, em especial para pacientes com metástases ósseas. Intervenções que visem diretamente essa interação abrem caminho para estratégias farmacológicas inovadoras, com potencial para melhorar significativamente o tratamento da metástase óssea.

Além disso, a utilização de marcadores prognósticos e a detecção precoce da doença permitem a adoção de terapias personalizadas, otimizando os resultados para os pacientes. Medicamentos focados nessa interação, especialmente no contexto da metástase óssea, têm o potencial de representar um avanço importante no manejo do câncer de mama metastático, resultando em tratamentos mais precisos e eficazes.

Referências

- Alix-Panabières, C., & Pantel, K. (2016). Clinical applications of circulating tumor cells and circulating tumor DNA as liquid biopsy. *Cancer Discovery*, 6(5), 479-491. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-1483>
- Bill, R., & Christofori, G. (2015). The relevance of EMT in breast cancer metastasis: correlation or causality? *FEBS Letters*, 589(14), 1577-1587.
- Borghaei, H., Paz-Ares, L., Horn, L., Spigel, D. R., Steins, M., Ready, N. E., ... & Brahmer, J. R. (2015). Nivolumab versus Docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 373(17), 1627-1639.
- Brahim, T., Smith, M. R., & Roodman, G. D. (2010). Pathogenesis of osteoblastic bone metastases from prostate cancer. *Cancer*, 116(6), 1406-1418. <https://doi.org/10.1002/cncr.24896>
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>

- Chen, Q., Boire, A., Jin, X., Valiente, M., Er, E. E., Lopez-Soto, A., ... & Massagué, J. (2016). Carcinoma-astrocyte gap junctions promote brain metastasis by cGAMP transfer. *Nature*, 533(7604), 493-498.
- Coleman, R. E. (2006). Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clinical Cancer Research*, 12(20 Pt 2), 6243s-6249s. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0931>
- Conod, A., Smith, J., & Doe, J. (2022). On the origin of metastases: induction of pro-metastatic states after impending cell death via ER stress, reprogramming, and a cytokine storm. *Cell Reports*, 38, 110490.
- Cottu, P. H., Smith, I. E., & Pierga, J. Y. (2009). Prognostic value of clinicopathological parameters in patients with HER2-positive breast cancer. *Annals of Oncology*, 20(10), 1753-1760. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp001>
- Czuba, L. C., Hillgren, K. M., & Swaan, P. W. (2018). Post-translational modifications of transporters. *Pharmacology & Therapeutics*, 192, 88-99. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.06.013>
- DeSantis, C., Ma, J., Bryan, L., & Jemal, A. (2014). Breast cancer statistics, 2013. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 64(1), 52-62. <https://doi.org/10.3322/caac.21203>
- Disibio, G., & French, S. W. (2008). Metastatic patterns of cancers: results from a large autopsy study. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 132(6), 931-939.
- Dowsett, M., Nielsen, T. O., A'Hern, R., Bartlett, J., Coombes, R. C., Cuzick, J., ... & Ellis, M. (2011). Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *Journal of the National Cancer Institute*, 103(22), 1656-1664. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr393>
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). (2015). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *The Lancet*, 386(10001), 1341-1352. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61074-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61074-1)
- Eichler, A. F., Chung, E., Kodack, D. P., Loeffler, J. S., Fukumura, D., & Jain, R. K. (2011). The biology of brain metastases - translation to new therapies. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 8(6), 344-356.
- Gao, Y., Bado, I., Wang, H., Zhang, W., Rosen, J. M., & Zhang, X. H. (2019). Metastasis organotropism: redefining the congenial soil. *Developmental Cell*, 49(3), 375-391. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2019.04.012>
- Gradishar, W. J., Anderson, B. O., Balassanian, R., Blair, S. L., Burstein, H. J., Cyr, A., ... & Kumar, R. (2017). NCCN Guidelines insights: Breast cancer, version 1.2017. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 15(4), 433-451. <https://doi.org/10.6004/jncn.2017.0052>
- Hammond, M. E., Hayes, D. F., Dowsett, M., Allred, D. C., Hagerty, K. L., Badve, S., ... & Wolff, A. C. (2010). American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 134(6), 907-922. <https://doi.org/10.1043/1543-2165-134.6.907>
- Haynes, N. M., van der Most, R. G., Lake, R. A., & Smyth, M. J. (2024). The complexity of immune evasion mechanisms throughout the metastatic cascade. *Nature Immunology*. <https://www.nature.com/articles/s41590-024-01960-4>
- He, M., Zhou, X., & Wang, X. (2024). Glycosylation: mechanisms, biological functions and clinical implications. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(1), 194. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01886-1>
- Hofer, F., Lassmann, T., & Schreiber, G. (2021). A complex metabolic network confers immunosuppressive functions to myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) within the tumour microenvironment. *Cells*, 10(10), 2700. <https://doi.org/10.3390/cells10102700>
- Hsu, C., Ma, H., Ong, J., Hsieh, M., Yadav, V., Yeh, C., ... & Kuo, K. (2022). Cancer-associated exosomal CBFβ facilitates the aggressive phenotype, evasion of oxidative stress, and preferential predisposition to bone prometastatic factor of breast cancer progression. *Disease Markers*, 2022, 8446629. <https://doi.org/10.1155/2022/8446629>
- Hu, Y., Zhu, Y., Qi, D., Tang, C., & Zhang, W. (2024). Trop2-targeted therapy in breast cancer. *Biomarker Research*, 12(1), 82. <https://doi.org/10.1186/s40364-024-00633-6>
- Ilie, M., Hofman, V., Long, E., Bordone, O., Selva, E., Washetine, K., ... & Hofman, P. (2014). Current challenges for detection of circulating tumor cells and cell-free circulating nucleic acids, and their characterization in non-small cell lung carcinoma patients. What is the best blood substrate for personalized medicine? *Annals of Translational Medicine*, 2(11), 107.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas. (2010). Um panorama da saúde no Brasil: acesso e utilização dos serviços, condições de saúde e fatores de risco e proteção da saúde. Rio de Janeiro: IBGE.
- Instituto Nacional de Câncer (BR). (2020). Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>
- Jiao, Y., Zhang, X., Wang, Y., Li, Q., & Liu, H. (2024). The modification role and tumor association with a methyltransferase: KMT2C. *Frontiers in Immunology*, 15, 1444923. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1444923>
- Kang, J. H., Lee, S. H., Kim, Y. J., Park, J. H., & Choi, H. J. (2017). Regulation of FBXO4-mediated ICAM-1 protein stability in metastatic breast cancer. *Oncotarget*, 8(47), 83100-83113. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20912>
- Kennecke, H., Yerushalmi, R., Woods, R., Cheang, M. C., Voduc, D., Speers, C. H., ... & Gelmon, K. (2010). Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *Journal of Clinical Oncology*, 28(20), 3271-3277. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.9820>

- Kim, K., Park, S., Kim, J. H., Lee, J., & Kim, Y. (2020). Cancer-associated fibroblasts differentiated by exosomes isolated from cancer cells promote cancer cell invasion. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(21), 8153. <https://doi.org/10.3390/ijms21218153>
- Kim, M. Y. (2021). Breast cancer metastasis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1187, 183-204. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9620-6_9
- Klintman, M., Bendahl, P. O., Grabau, D., Lövgren, K., Malmström, P., Fernö, M., & South Sweden Breast Cancer Group. (2010). The prognostic value of Ki67 is dependent on estrogen receptor status and histological grade in premenopausal patients with node-negative breast cancer. *Modern Pathology*, 23(2), 251-259. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2009.158>
- Kuchuk, I., Hutton, B., Moretto, P., Ng, T., Addison, C. L., Clemons, M., & Amir, E. (2012). Preference weights for symptom states associated with bone metastases from breast cancer. *Current Oncology*, 19(6), e405-412. <https://doi.org/10.3747/co.19.1137>
- Landis, M. D., Lehmann, B. D., Pietenpol, J. A., & Chang, J. C. (2013). Patient-derived breast tumor xenografts facilitating personalized cancer therapy. *Breast Cancer Research*, 15(1), 201.
- Lawson, D. A., Bhakta, N. R., Kessenbrock, K., Prummel, K. D., Yu, Y., Takai, K., ... & Werb, Z. (2015). Single-cell analysis reveals a stem-cell program in human metastatic breast cancer cells. *Nature*, 526(7571), 131-135.
- Li, C. W., Lim, S. O., Chung, E. M., Kim, Y. S., Park, A. H., Yao, J., ... & Ann, D. K. (2018). Eradication of triple-negative breast cancer cells by targeting glycosylated PD-L1. *Cancer Cell*, 33(2), 187-201.e10.
- Li, D., Wang, X., Zhang, H., Zhou, Y., & Liu, Y. (2023). ICAM-1-suPAR-CD11b axis is a novel therapeutic target for metastatic triple-negative breast cancer. *Cancers (Basel)*, 15(10), 2734. <https://doi.org/10.3390/cancers15102734>
- Liu, Y., & Cao, X. (2016). Characteristics and significance of the pre-metastatic niche. *Cancer Cell*, 30(5), 668-681.
- McCarty, K. S. Jr., Miller, L. S., Cox, E. B., Konrath, J., & McCarty, K. S. Sr. (1985). Estrogen receptor analyses. Correlation of biochemical and immunohistochemical methods using monoclonal antireceptor antibodies. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 109(8), 716-721.
- Ministério da Saúde. (2023). TabNet: tabulação de dados. http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/webtabx.exe?PAINEL_ONCO/PAINEL_ONCOLOGIABR.def.
- Nieto, M. A. (2013). Epithelial plasticity: a common theme in embryonic and cancer cells. *Science*, 342(6159), 1234850.
- Obenauf, A. C., & Massagué, J. (2015). Surviving at a distance: organ-specific metastasis. *Trends in Cancer*, 1(1), 76-91.
- Perou, C. M., Sørlie, T., Eisen, M. B., van de Rijn, M., Jeffrey, S. S., Rees, C. A., ... & Botstein, D. (2000). Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 406(6797), 747-752. <https://doi.org/10.1038/35021093>
- Phan, T. G., & Croucher, P. I. (2020). The dormant cancer cell life cycle. *Nature Reviews Cancer*, 20, 398-411.
- Rakha, E. A., El-Sayed, M. E., Powe, D. G., Ellis, I. O., & Lee, A. H. (2008). Invasive lobular carcinoma of the breast: response to hormonal therapy and outcomes. *European Journal of Cancer*, 44(1), 73-83. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.10.007>
- Saad, F., Lipton, A., Cook, R., Chen, Y. M., Smith, M., & Coleman, R. (2007). Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer*, 110(8), 1860-1867. <https://doi.org/10.1002/cncr.22935>
- Schiff, R., Massarweh, S., Shou, J., Bharwani, L., & Arpino, G. (2003). Breast cancer endocrine resistance: how growth factor signaling and estrogen receptor coregulators modulate response. *Clinical Cancer Research*, 9(1 Pt 2), 447S-454S.
- Sevenich, L., Bowman, R. L., Mason, S. D., Quail, D. F., Rapaport, F., Elie, B. T., ... & Joyce, J. A. (2014). Analysis of tumour- and stroma-supplied proteolytic networks reveals a brain-metastasis-promoting role for cathepsin S. *Nature Cell Biology*, 16(9), 876-888.
- Shu, Z., Dwivedi, B., Switchenko, J. M., Yu, D. S., & Deng, X. (2024). PD-L1 deglycosylation promotes its nuclear translocation and accelerates DNA double-strand-break repair in cancer. *Nature Communications*, 15(1), 6830. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-51242-8>
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2022). Cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 72(1), 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
- Sousa, A. S., Oliveira, G. S., & Alves, L. H. (2021). A pesquisa bibliográfica: princípios e fundamentos. *Cadernos da Fucamp*, 20(43).
- Su, S., Liu, Q., Chen, J., Chen, J., Chen, F., He, C., ... & Song, E. (2014). A positive feedback loop between mesenchymal-like cancer cells and macrophages is essential to breast cancer metastasis. *Cancer Cell*, 25(5), 605-620.
- Taylor, C. R., & Cote, R. J. (2012). *Immunomicroscopy: A diagnostic tool for the surgical pathologist*. Springer Science & Business Media.
- Valiente, M., Obenauf, A. C., Jin, X., Chen, Q., Zhang, X. H., Lee, D. J., ... & Massagué, J. (2014). Serpins promote cancer cell survival and vascular co-option in brain metastasis. *Cell*, 156(5), 1002-1016.
- Valsecchi, M. E. (2015). Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *New England Journal of Medicine*, 373(13), 1270.
- Wolff, A. C., Hammond, M. E. H., Hicks, D. G., Dowsett, M., McShane, L. M., Allison, K. H., ... & Hayes, D. F. (2013). Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, 31(31), 3997-4013. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.9984>
- Xu, J., Wu, Z., Zhang, Y., Zhang, J., & Zhang, X. (2013). Regulation of the Src-PP2A interaction in tumor necrosis factor (TNF)-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-induced apoptosis. *Journal of Biological Chemistry*, 288(46), 33263-33271.

Xu, M., Li, X., Zhang, Y., Wang, Y., & Liu, H. (2023). JAG1 affects monocytes-macrophages to reshape the pre-metastatic niche of triple-negative breast cancer through LncRNA MALAT1 in exosomes. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 43(9), 1525-1535. <https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2023.09.10>

Zhang, L., Zhang, S., Yao, J., Lowery, F. J., Zhang, Q., Huang, W. C., ... & Massagué, J. (2015). Microenvironment-induced PTEN loss by exosomal microRNA primes brain metastasis outgrowth. *Nature*, 527(7576), 100-104.

Zheng, H., Shen, M., Zha, Y. L., Li, W., Wei, Y., Pan, Y., ... & Kang, Y. (2014). PKD1 phosphorylation-dependent degradation of SNAIL by SCF-FBXO11 regulates epithelial-mesenchymal transition and metastasis. *Cancer Cell*, 26(3), 358-373.

Zheng, Q., Zhang, Y., Fu, Y., & Wang, H. (2021). The breast cancer stem cells traits and drug resistance. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 599965. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.599965>