**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS**

**ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA – ECMV**

**CURSO DE MEDICINA**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**ANÁLISE DA EXPRESSÃO DE RANK/RANKL NO CÂNCER DE MAMA: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Larissa Mota Ramos

 Nathália Machado Terra

Goiânia – GO

2023/1

**LARISSA MOTA RAMOS**

**NATHÁLIA MACHADO TERRA**

**ANÁLISE DA EXPRESSÃO DE RANK/RANKL NO CÂNCER DE MAMA: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola de Ciências Médicas e da Vida da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, no curso de Medicina, como requisito para avaliação na disciplina de TCC III, sob a orientação da Professora Dra. Vera Aparecida Saddi.

Goiânia – GO

2023/1

**RESUMO**

**Introdução:** O câncer de mama é a causa mais frequente de morte por câncer na população feminina mundial e a presença de metástase à distância apresenta grande impacto na sobrevida das pacientes, com destaque para as metástases ósseas. O sistema RANK/RANKL/OPG está envolvido na manutenção da homeostase óssea e no desenvolvimento da glândula mamária, entretanto, o potencial prognóstico da expressão desses biomarcadores no câncer de mama ainda é pouco discutido. **Objetivo**: Investigar, por meio de revisão sistemática da literatura, a associação entre a expressão de RANK e/ou RANKL e o prognóstico de pacientes com câncer de mama. **Metodologia**: Esta revisão sistemática da literatura foi baseada nas diretrizes metodológicas do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). O estudo foi registrado no PROSPERO (Registro Internacional Prospectivo de Revisões Sistemáticas) e a questão norteadora do estudo foi estabelecida por meio da estratégia PICO, ou seja, População, Intervenção/Exposição, Comparação e “*Outcome*”. Foram incluídos estudos que avaliaram a expressão de RANK e/ou RANKL, por meio de imuno-histoquímica, em relação às variáveis clínico-patológicas e prognósticas do câncer de mama. **Resultados**: Foram incluídos oito estudos que atenderam aos critérios propostos, totalizando uma amostra de 1.876 pacientes. Seis dos oito estudos demonstraram associações entre a expressão de RANK e determinantes prognósticos do câncer de mama, confirmando a importância do biomarcador nesta avaliação. A hiperexpressão de RANK foi associada com tumores mais agressivos, com potencial metastático, com o desenvolvimentod e metástases ósseas e, principalmente, com pior sobrevida. **Conclusão:** Os estudos incluídos nesta revisão confirmam a importância do prognóstica do biomarcador RANK na avaliação de pacientes com câncer de mama, reafirmando a necessidade de estudos mais robustos para a utilização adequada dos protocolos terapêuticos e preventivos que usam esse biomarcador como alvo terapêutico.

**Palavras-chave**: Ligante RANK; Proteína RANK; Metástases Neoplásicas; Câncer de Mama; Prognóstico; Sobrevida.

**ABSTRACT**

**Introduction:** Breast cancer is the most frequent cause of death from cancer in the female population worldwide, and the presence of distant metastasis has a great impact on patient survival, especially bone metastases. The RANK/RANKL/OPG system is involved in the maintenance of bone homeostasis and in the development of the mammary gland, however, the prognostic potential of the expression of these biomarkers in breast cancer is still discussed. **Objective:** To investigate, through a systematic review of the literature, the association between the expression of RANK and/or RANKL and the prognosis of patients with breast cancer. **Methodology:** This systematic literature review was based on the methodological guidelines of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). The study was registered in PROSPERO (International Prospective Systematic Reviews Registry) and the guiding question of the study was established through the PICO strategy, that is, Population, Intervention/Exposure, Comparison and “Outcome”. We included studies that evaluated the expression of RANK and/or RANKL, through immunohistochemistry, in relation to clinicopathological and prognostic variables of breast cancer. **Results:** Eight studies that met the proposed criteria were included, totaling a sample of 1,876 patients. Six of the eight studies demonstrated associations between RANK expression and prognostic determinants of breast cancer, confirming the importance of the biomarker in this assessment. RANK overexpression was associated with more aggressive tumors, with metastatic potential, with the development of bone metastases and, mainly, with worse survival. **Conclusion:** The studies included in this review confirm the importance of RANK biomarker prognosis in the evaluation of patients with breast cancer, reaffirming the need for more robust studies for the proper use of therapeutic and preventive protocols that use this biomarker as a therapeutic target.

**Keywords**: RANK Ligand; RANK Protein; Neoplasm Metastases; Breast Cancer; Prognosis; Survival.

**6. REFERÊNCIAS**

1. International Agency For Research On Cancer. Cancer Today. Lyon: WHO. 2020.

2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2023: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2023.

3. Hortobagyi GN, Connolly JL, D’Orsi CJ, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, et al. Breast. Em: AJCC Cancer Staging Manual [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 589–636. Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-40618-3\_48

4. Buitrago F, Uemura G, Sena MCF. Fatores prognósticos em câncer de mama. Comun ciênc saúde (2011): 69-81. 2011;69–81.

5. Silva I, Branco JC. Rank/Rankl/opg: literature review. Acta Reumatol Port. 2011;36(3):209–18.

6. Infante M, Fabi A, Cognetti F, Gorini S, Caprio M, Fabbri A. RANKL/RANK/OPG system beyond bone remodeling: Involvement in breast cancer and clinical perspectives. Vol. 38, Journal of Experimental and Clinical Cancer Research. BioMed Central Ltd.; 2019.

7. Abreu C, Gomes I, Casimiro S, Pacheco TR, De Sousa RT, Costa L. Exploring new pathways in endocrine-resistant breast cancer Ines Soares de Pinho1. Vol. 3, Exploration of Targeted Anti-tumor Therapy. Open Exploration Publishing Inc; 2022. p. 337–61.

8. Rang HP, Bs MB, Dphil MA, Fbpharmacols H, Frs F, Flower RJ, et al. Rang & Dale: Farmacologia - Oitava Edição. Rio de Janeiro; 2016.

9. Saad ED, Bromberg S, Katz A, Simon SD. Inibidores da aromatase no câncer de mama: da doença metastática ao tratamento adjuvante Aromatase inhibitors in breast cancer: from metastatic disease to adjuvant treatment.

10. Pfitzner BM, Branstetter D, Loibl S, Denkert C, Lederer B, Schmitt WD, et al. RANK expression as a prognostic and predictive marker in breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2014;145(2):307–15.

11. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: Updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. Vol. 372, The BMJ. BMJ Publishing Group; 2021.

12. Mamédio C, Santos C, Andrucioli De Mattos Pimenta C, Roberto M, Nobre C. THE PICO STRATEGY FOR THE RESEARCH QUESTION CONSTRUCTION AND EVIDENCE SEARCH A ESTRATÉGIA PICO PARA A CONSTRUÇÃO DA PERGUNTA DE PESQUISA E BUSCA DE EVIDÊNCIAS [Internet]. Disponível em: www.eerp.usp.br/rlae

13. Azim HA, Peccatori FA, Brohée S, Branstetter D, Loi S, Viale G, et al. RANK-ligand (RANKL) expression in young breast cancer patients and during pregnancy. Breast Cancer Research. 21 de fevereiro de 2015;17(1).

14. Ibrahim T, Sacanna E, Gaudio M, Mercatali L, Scarpi E, Zoli W, et al. Role of RANK, RANKL, OPG, and CXCR4 tissue markers in predicting bone metastases in breast cancer patients. Clin Breast Cancer. 2011;11(6):369–75.

15. Santini D, Schiavon G, Vincenzi B, Gaeta L, Pantano F, Russo A, et al. Receptor activator of NF-kB (rank) expression in primary tumors associates with bone metastasis occurrence in breast cancer patients. PLoS One. 2011;6(4).

16. Park HS, Lee A, Chae BJ, Bae JS, Song BJ, Jung SS. Expression of receptor activator of nuclear factor kappa-B as a poor prognostic marker in breast cancer. Em: Journal of Surgical Oncology. John Wiley and Sons Inc; 2014. p. 807–12.

17. Li R, Zhang K, Penedo TL, Kragel CP, Grizzle WE, Hameed O, et al. The RANK Pathway in Advanced Breast Cancer: Does Src Play a Role? [Internet]. 2015. Disponível em: http://www.r-project.org

18. Zhang L, Teng Y, Fan Y, Wang Y, Li W, Shi J, et al. The E3 ubiquitin ligase Cbl-b improves the prognosis of RANK positive breast cancer patients by inhibiting RANKL-induced cell migration and metastasis. Oncotarget. 8 de setembro de 2015;6(26):22918–33.

19. Zhang L, Teng Y, Zhang Y, Liu J, Xu L, Qu J, et al. Receptor activator for nuclear factor κ B expression predicts poor prognosis in breast cancer patients with bone metastasis but not in patients with visceral metastasis. J Clin Pathol. janeiro de 2012;65(1):36–40.

20. Kiesel L, Kohl A. Role of the RANK/RANKL pathway in breast cancer. Vol. 86, Maturitas. Elsevier Ireland Ltd; 2016. p. 10–6.