

**UNIVERSIDADE DE RIO VERDE (UniRV)
FACULDADE DE FARMÁCIA**

STELA LUANA DE OLIVEIRA SOUZA

**AVANÇOS DA TERAPIA MODERNA NO TRATAMENTO DO CÂNCER
DE MAMA**

RIO VERDE, GO

2016

STELA LUANA DE OLIVEIRA SOUZA

**AVANÇOS DA TERAPIA MODERNA NO TRATAMENTO DO CÂNCER
DE MAMA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Examinadora do Curso de Farmácia da Universidade de Rio Verde (UniRV) como exigência parcial para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia

Orientadora: Prof^a Ms. Carmen Weber Dalazen

RIO VERDE, GO

2016

Ficha catalográfica

S718a Souza, Stela Luana de Oliveira.

Avanços na terapia moderna no tratamento do câncer de mama / Stela Luana de Oliveira Souza - 2016.

54f. : ils. figs, tabs.

Orientadora: Profª. Ms. Carmen Weber Dalazen.

Monografia (Graduação em Farmácia) – Faculdade de farmácia, da Universidade de Rio Verde - UniRV – Campus Rio Verde, 2016.

Não inclui Biografia.

Inclui índice de figuras.

1. Câncer de mama. 2. Terapia alvo. 3. Tratamento. I. Título. II. Autor. III. Orientador.

CDD: 615.6

Bibliotecária responsável: Izaura Ferreira Neta – CRB1:2771

STELA LUANA DE OLIVEIRA SOUZA

**AVANÇOS DA TERAPIA MODERNA NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE
MAMA**

Monografia apresentada à Banca Examinadora do Curso de Farmácia da Universidade de Rio Verde (UniRV) como exigência parcial para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Rio Verde, GO, 02 de dezembro de 2016.

BANCA EXAMINADORA

.....
Prof.^a Ma Carmen Weber Dalazen – Orientador(a)
Universidade de Rio Verde (UniRV)

.....
Prof.^a Nayana Wohnrath Pereira
Universidade de Rio Verde (UniRV)

.....
Prof. Ms Hindenburg Cruvinel Guimaraes Costa
Universidade de Rio Verde (UniRV)

Dedico este trabalho a Deus por ter me possibilitado estar firme durante toda essa trajetória, caminho esse que irá me levar à realização dos meus sonhos e aos meus pais, irmãos, familiares e amigos que de muitas formas me incentivaram e ajudaram para que fosse possível a concretização deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todas as pessoas do meu convívio que acreditaram e contribuíram, mesmo que indiretamente, para a conclusão deste curso.

Aos meus pais, Euripedes e Silvia pelo amor incondicional e pela paciência. Por terem feito o possível e o impossível para me oferecerem a oportunidade de estudar em Rio Verde, longe deles, acreditando e respeitando minhas decisões e nunca deixando que as dificuldades acabassem com os meus sonhos. Obrigada por cada incentivo e orientação, pelas orações em meu favor, pela preocupação para que estivesse sempre andando pelo caminho correto e por estarem sempre ao mesmo lado nas horas alegres e tristes de minha vida.

A minha irmã Stefany, meu cunhado e meus avós por todo amor e carinho. Aos meus tios Sirlene e Jerônimo que sempre estiveram presentes de braços abertos, me dando força e me acolhendo de forma tão carinhosa, com paciência e amor.

À minha orientadora Carmen Weber Dalazen que, com muita paciência e atenção, dedicou do seu valioso tempo para me orientar em cada passo deste trabalho, contribuindo na minha vida acadêmica e também na minha futura vida profissional.

Aos amigos da turma pelas agradáveis lembranças que serão eternamente guardadas no coração, muito obrigado.

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”

Arthur Schopenhauer

RESUMO

O câncer de mama é o segundo tipo mais frequente no mundo, e cerca de 25% das pacientes são do tipo HER-2 positivo. As células desse tipo de câncer caracterizam-se por apresentarem um número anormal de genes HER-2. A realização do teste HER-2 é fundamental para um diagnóstico preciso e rápido, por meio dos testes de imuno-histoquímica e hibridização *in situ*. Portanto, objetiva-se, por meio de revisão de literatura, descrever as características do câncer de mama HER-2 positivo e seu tratamento com os anticorpos monoclonais trastuzumabe e lapatinibe. Foi demonstrado que o uso destes medicamentos promove uma redução no risco de recidiva da ordem entre 25 a 52% em pacientes. O trastuzumabe bloqueia a porção extracelular dos receptores, impedindo a ligação destes com os fatores de crescimento e inibindo as vias de sinalização intracelular. Com base nos dados da literatura, o trastuzumabe é altamente eficaz no tratamento do câncer de mama HER-2 positivo, desde que seja diagnosticado precocemente. Assim, como os outros agentes antitumorais o trastuzumabe também causa efeitos adversos, sendo a cardiotoxicidade o mais importante. Já o lapatinibe é uma droga que bloqueia mais de uma via (EGFR e HER-2) e está sendo estudado isoladamente ou concomitante ao trastuzumabe e à quimioterapia na adjuvância e neoadjuvância.

Palavras-chave: Câncer de mama. Terapia Alvo. Trastuzumabe. Lapatinibe. Tratamento.

ABSTRACT

Breast cancer is the second most common type in the world, and about 25% of patients are HER-2 positive. The cells of this cancer type is characterised by experiencing an abnormal number of genes HER-2. Testing HER-2 is critical for an accurate diagnosis and fast, by means of tests immunohistochemistry and in situ hybridization. Therefore, the objective is to,through literature review, describe the characteristics of the breast cancer HER-2 positive and her treatment with the monoclonal antibodies trastuzumab and lapatinibe. It has been demonstrated that the use of these drugs promotes a reduction in the risk of recurrence of the order of between 25 to 52% in patients. The trastuzumab blocks the portion of the extracellular receptor, preventing the binding of these growth factors, and inhibiting multiple intracellular signaling pathways. Based on the literature data, the trastuzumab is highly effective in the treatment of breast cancer HER-2 positive, provided that it is diagnosed early. Thus, like the other agents, antitumor the trastuzumab also causes adverse effects, the radiation induced the most important. Already the lapatinibe is a drug that blocks more than one pathway (EGFR and HER-2) and is being studied in isolation or concurrent with trastuzumab and chemotherapy in adjuvância and neoadjuvância.

Keywords: breast Cancer. Therapy Target. Trastuzumab. Lapatinibe. Treatment.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | | |
|----------|---|----|
| FIGURA 1 | Principais marcadores celulares do câncer de mama..... | 23 |
| FIGURA 2 | Técnica de hibridização celular somática..... | 38 |
| FIGURA 3 | Processo de humanização..... | 39 |
| FIGURA 4 | Tipos de anticorpos monoclonais..... | 40 |
| FIGURA 5 | Mecanismo de ação, principais sistemas orgânicos alvo dos principais efeitos colaterais e interações medicamentosas dos anticorpos monoclonais..... | 43 |

LISTA DE SIGLAS

AJCC - American Joint Committee em Câncer

UICC - União Internacional de Controle do Câncer

DNA - Ácido desoxirribonucléico

RNA - Ácido ribonucléico

RH - Receptor hormonal

RE - Receptores de estrogênio

RP- Receptores de progesterona

IHC - Imuno-histoquímica

PCNA - antígeno nuclear de proliferação celular

TTN - Tumores triplo-negativos

ADCC - Citotoxicidade celular anticorpo-dependente

CDC- Citotoxicidade complemento-dependente

HER-2, HER-2/neu ou c-erbB2- Fator de crescimento epidérmico humano tipo 2

AM- Anticorpo monoclonal

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 13 |
| 2. REVISÃO DA LITERATURA | 14 |
| 2.1. DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER DE MAMA | 14 |
| 2.2. FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER DE MAMA | 15 |
| 2.3. DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA..... | 16 |
| 2.4. FISIOPATOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA | 17 |
| 2.5. ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE MAMA..... | 20 |
| 2.6. MARCADORES MOLECULARES PARA O CÂNCER DE MAMA..... | 22 |
| 2.6.1. Método Imuno-Histoquímico e Receptores Hormonais..... | 24 |
| 2.6.2. Marcador Oncogene c-erbB-2 | 25 |
| 2.6.3. Marcador Catepsina D | 27 |
| 2.6.4. Marcadores MIB-1 e PCNA | 28 |
| 2.6.5. Marcador Proteína p53 | 28 |
| 2.7. CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR DO CARCINOMA DE MAMA | 29 |
| 2.8. CLASSIFICAÇÃO DAS DROGAS QUIMIOTERÁPICAS..... | 31 |
| 2.8.1. Mecanismo de ação das drogas no tratamento do câncer de mama | 32 |
| 2.8.1.1. Agentes alquilantes..... | 32 |
| 2.8.1.2. Agentes antimetabólitos | 33 |
| 2.8.1.3. Produtos naturais | 34 |
| 2.8.1.4. Drogas hormonais no tratamento do câncer de mama..... | 34 |
| 2.9. ANTICORPOS MONOCLONAIS | 37 |
| 2.9.1. Aplicações dos Anticorpos Monoclonais..... | 40 |

| | |
|--|-----------|
| 2.9.2.Mecanismo de ação, efeitos colaterais e interações medicamentosas dos AM..... | 41 |
| 2.9.3.Agentes anticorpos monoclonais essenciais no câncer de mama HER2 positivo..... | 43 |
| 2.9.3.1 Trastuzumabe..... | 43 |
| 2.9.3.2 Lapatinibe..... | 45 |
| 2.9.3.3 Lapatinibe x trastuzumabe..... | 47 |
| 3.CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 48 |
| REFERÊNCIAS..... | 49 |

INTRODUÇÃO

O câncer da mama é o tipo de câncer que mais acomete as mulheres em todo o mundo. O câncer de mama apresenta incidências e mortalidade em grandes proporções, o que pode ser explicado a uma maior exposição a fatores de risco durante a vida da mulher.

Em muitos casos as mulheres não percebem que podem estar com um câncer se manifestando, e o diagnóstico precoce é um dos fatores que supostamente estão envolvidos no sucesso do tratamento. Quanto mais rápido for diagnosticado o câncer, maior poderá ser a sobrevida das mulheres, resultando em taxas menores de mortalidade e conseqüentemente melhorando a qualidade de vida destas mulheres.

A quimioterapia antineoplásica é o emprego de substâncias químicas, isoladas ou combinadas, utilizadas no tratamento de tumores malignos, e tem se mostrado promissora no seu objetivo. Apesar dos avanços conquistados nessa área nos últimos anos, ainda hoje a quimioterapia causa muitos efeitos colaterais aos usuários que são submetidos a esse tipo de tratamento e não é diferente no caso das mulheres, quando em tratamento de câncer. Queda dos cabelos, fadiga intensa, perda de peso e vômitos são sintomas frequentes relatados por pacientes que passam por essa fase do plano de cuidado e que, conseqüentemente, têm a sua vida social também afetada. Devido há isto se pergunta: porque utilizar a terapia alvo no tratamento do câncer de mama em detrimento de outras classes quimioterápicas?

Muito embora o tratamento do câncer tenha apresentado suas evoluções, grande parte de suas modalidades terapêuticas, em especial, a quimioterapia e a radioterapia causam efeitos colaterais nos portadores da doença, tanto em suas células cancerosas quanto nas suas células normais, fato este, que determina a busca de ações terapêuticas que sejam menos agressivas ao paciente, e de forma mais eficiente que atinja apenas as células tumorais, causando assim menores danos à saúde do mesmo. Entre os medicamentos com este perfil, destacam-se os anticorpos monoclonais.

Objetiva-se, portanto este estudo fazer uma revisão de literatura sobre a eficácia e segurança do uso dos anticorpos monoclonais em pacientes com câncer de mama. Recorreu-se a diversas referências teóricas que foram publicadas por meio eletrônico e impressos como livros, artigos científicos, páginas de web sites.

REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER DE MAMA

De acordo, com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), o Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células que invadem os tecidos e órgãos e que podem espalhar-se por diversas partes do corpo. São células muito agressivas e que se dividem rapidamente de forma desordenada e incontrolável, determinando a formação de tumores ou neoplasias malignas.

Existem diferentes tipos de câncer que correspondem aos vários tipos de células do corpo. Se o câncer tem início em tecidos epiteliais tais como a pele ou mucosas ele é denominado carcinoma. Se começa em tecidos conjuntivos como osso, músculo ou cartilagem é chamado de sarcoma. Se acaso as células apresentarem uma grande velocidade de multiplicação e capacidade de invadir tecidos e órgãos distantes é o que se chama de metástases.

Mundialmente, a estimativa realizada no ano de 2012, pelo projeto Globocan apontou que dos 14 milhões de casos novos de câncer mais de 60% ocorreram em países desenvolvidos e que os tipos de câncer mais incidentes no mundo foram de pulmão, mama, próstata e intestino. São mais frequentes no homem, o câncer de pulmão (16,7%), próstata (15,0%), intestino (10,0%), estômago (8,5%) e fígado (7,5%). Já em mulheres, o tipo de câncer frequentemente encontrado é o de mama (25,2%), seguido pelo câncer de intestino (9,2%), pulmão (8,7%), colo de útero (7,9%) e estômago (4,8%) (INCA 2016).

O projeto Globocan estimou que só em 2012, houve ocorrência de novos casos de câncer de próstata (152 mil) e de câncer de mama (152 mil) em mulheres.

Segundo estimativas do INCA, até o final do ano de 2014, surgiram 57 120 novos casos de câncer no Brasil. Já em 2016, são esperados 57 960 casos novos de câncer de mama, com um risco estimado de 56,20 casos a cada 100 mil mulheres.

No Brasil, segundo o INCA (2015) estima-se que para o ano de 2016 -2017, a ocorrência seja de cerca de 600 mil novos casos de cânceres. Com exceção de 180 mil novos casos de câncer de pele não melanoma, acredita-se que ocorrerá cerca de 420 mil casos novos

de cânceres, destacando-se o câncer de próstata (61 mil) e mama (58 mil) em mulheres, assemelhando-se ao perfil epidemiológico destacado pelo Projeto Globocan.

Como relatado anteriormente, o câncer de mama é o câncer que mais acomete as mulheres no mundo, sendo atualmente um dos problemas que vêm se destacando com maior atenção na saúde pública mundial.

2.2 FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER DE MAMA

A origem do câncer de mama resulta em uma interação de diversos fatores de risco, o que dificulta um estudo mais adequado, pela dificuldade em se isolar um único fator e calcular sua verdadeira contribuição.

“Os fatores de risco são multifatoriais e responsáveis por uma reprodução celular descontrolada e a um rápido crescimento das células cancerígenas na mama, o que muitas vezes tem relação direta com os hábitos de vida das pacientes” (SANTOS; ARAÚJO 2012, pg. 64).

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de mama relacionam-se com idade avançada, características reprodutivas, história familiar e pessoal, hábitos de vida e influências ambientais e fatores de risco genéticos. As características reprodutivas de risco se dão porque a doença é estrogênio-dependente, e compreende a menarca precoce, a menopausa tardia, a primeira gestação após os 30 anos e a esterilidade feminina. A influência da amamentação, do uso de contraceptivos e da terapia de reposição hormonal após a menopausa ainda são controversas (SILVA; RIUL, 2011).

Para Dugno et al. (2014) muitos fatores de risco têm sido levantados, entretanto, não existem medidas específicas de prevenção primária do câncer de mama aplicáveis à população. Diversos estudos têm sugerido que a prevenção do tabagismo, alcoolismo, obesidade e sedentarismo e o incentivo ao aleitamento materno reduzem o risco de câncer de mama. No entanto, os avanços tecnológicos mais importantes têm sido direcionados para o diagnóstico precoce e para o tratamento.

2.3 DIAGNÓSTICO PARA O CÂNCER DE MAMA

Para se descobrir um câncer de mama o paciente ou médico deve encontrar alterações ao se fazer o exame físico, onde serão solicitados exames adicionais. Uma vez detectada qualquer alteração, o médico mastologista deverá solicitar uma biopsia na qual dirá se a alteração é ou não um câncer.

Os meios mais eficazes para a detecção de câncer de mama são o exame clínico de mamas e a mamografia, pois o auto-exame de mamas detecta a doença geralmente em estágio avançado, sendo, portanto responsável por cerca de 80% dos casos descobertos de cânceres de mama (SILVA, RIUL, 2011).

Na avaliação da mama por métodos de imagem tem-se a mamografia, a ultra-sonografia e a ressonância magnética como sendo os principais métodos que desenvolvem o melhor papel na detecção e diagnóstico de doenças relacionadas à mama. Muitas outras tecnologias foram estudadas dentre elas destaca-se a (PET) Tomografia por Emissão de Pósitrons, também a espectroscopia, a tomografia computadorizada, ultra-sonografia de contraste, entre outras, porém são métodos que necessitam de mais estudos.

Na forma de diagnóstico utilizando-se a ultra-sonografia das mamas que ajuda na caracterização diferencial das lesões, pode-se observar como é sua forma, orientação, margem, tecido circunjacente, ecotextura entre outras. Esta forma é o principal método associado a mamografia e ao exame físico na detecção e no diagnóstico das doenças mamárias, em que seu uso vem crescendo ao longo dos anos na prática clínica (CHALA; BARROS, 2007).

“A ultra-sonografia é o exame de escolha para mulheres com menos de 35 anos de idade, sendo também utilizada em mamas densas, nódulos palpáveis com ou sem mamografia negativa, processos inflamatórios e grávidas com sintomas mamários” (SILVA; RIUL, 2011, pg. 1017).

A ultra-sonografia é indicada como método complementar da mamografia no rastreamento do câncer de mama em mulheres com mamas densas e que apresentam “lesões ocultas no exame clínico e na mamografia, porém não deve ser utilizada como uma alternativa a mamografia, devido suas limitações na detecção” (CHALA; BARROS 2007; pg. 5).

A ressonância magnética da mama é o método de imagem mais sensível para detectar carcinoma de mama invasivo atualmente. É um dos métodos que também está sendo utilizada associada à mamografia e a ultra-sonografia na detecção do câncer de mama devido a sua

elevada sensibilidade e para lesões ocultas não encontradas nos exames físicos (CHALA; BARROS, 2007).

Uma das técnicas mais importantes de imagem para as mamas é a mamografia, pois se trata do método de escolha mais utilizado para o rastreamento populacional do câncer de mama em mulheres assintomáticas. “O rastreamento mamográfico reduz a mortalidade pelo câncer de mama em mulheres assintomáticas” (CHALA; BARROS, 2007; pg. 4).

O Ministério da Saúde publicou em 2004 e segue até então, um documento de Consenso “Controle do Câncer de mama”, no qual sugere a faixa etária entre 50 a 69 anos para o rastreamento populacional no Brasil de mulheres assintomáticas, que não apresentam sinais ou sintomas de câncer de mama. Além disso, mulheres que não apresentam alterações no exame físico, podem apresentar alteração que podem ser detectadas na mamografia de rotina e que devem ser realizadas em mulheres assintomáticas com idade a partir de 40 anos, de acordo com a literatura.

Conforme revisão das Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama, publicada em 2015, a mamografia é o método preconizado para rastreamento na rotina da atenção integral à saúde da mulher, sendo o único exame cuja aplicação em programas de rastreamento apresenta eficácia comprovada na redução da mortalidade do câncer de mama.

Existe também a mamografia diagnóstica realizada em mulheres que apresentam sinais ou sintomas do câncer de mama sendo os sintomas mais frequentes: nódulos, espessamento, descarga papilar entre outras.

2.4. FISIOPATOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA

A gênese do câncer ou carcinogênese é uma série de eventos que transformam a célula normal em câncer. Geralmente ocorre lentamente, podendo levar vários anos para que uma célula cancerosa prolifere e dê origem a um tumor (PAPA et al., 2013).

Os cânceres e tumores são resultados de uma divisão celular descontrolada, que é regulada por diversos fatores que induzem as células a se dividir e até mesmo em alguns casos a se diferenciar.

Alguns fatores de crescimento estimulam apenas a divisão de células que apresentam receptores apropriados, já outros fatores possuem efeito mais geral. Caso eventualmente haja algum defeito na síntese, na regulação ou no reconhecimento dos fatores de crescimento podem levar ao desencadeamento do câncer (NELSON, 2002).

É possível descrever três estágios principais para a carcinogênese da mama: iniciação, promoção e progressão. A iniciação se caracteriza por mutações devido à exposição das células aos carcinógenos. Já a promoção se caracteriza pela expansão dos clones celulares que sofreram iniciação envolvendo, portanto, a alteração da expressão do gene. Na progressão as células transformadas têm autonomia para proliferar, perdem a coesão e a mobilidade e se tornam invasivas (PAPA et al., 2013).

A iniciação é a primeira etapa da oncogênese química que consiste de um fator carcinogênico que causa um dano ou uma mutação celular. Pode ocorrer primordialmente nos lóbulos mamários, logo após a puberdade, cheio de células tronco devido a exposição a carcinógenos que alteram de modo irreversível a composição ou a estrutura básica do componente nuclear do DNA desenvolvendo assim o câncer. Os agentes carcinogênicos mais conhecidos são: erros na duplicação gênica, agentes químicos, vírus e radiação (PAPA et al., 2013).

Na promoção ocorre a estimulação do crescimento da célula que sofreu mutação podendo ocorrer a qualquer momento após a transformação celular inicial. Este estágio tem características de reversibilidade, ao contrário da iniciação e progressão. Os fatores de promoção podem ser agentes químicos, processo inflamatório, hormônios esteróides, fatores de crescimento, etc (PAPA et al., 2013).

O estágio da progressão é a última etapa, onde nela ocorre a multiplicação descontrolada e irreversível da célula alterada (PAPA et al., 2013).

As alterações genéticas que causam o desenvolvimento do câncer podem ocorrer através de genes que regulam o crescimento e que estão presentes nas células normais (PAPA et al., 2013).

“Essas mutações são aquelas que tornam o gene afetado hiperativo. Essas mutações têm efeito dominante, somente uma cópia do gene precisa estar mutada para que o dano ocorra, e o gene mutante é denominado oncogene” (ALBERTS et al., 2011).

Os oncogenes foram originalmente descritos em genoma retroviral causadores de tumores. Estes genes foram chamados de oncogenes virais. Descobriu-se que os oncogenes

apresentavam sequências muito semelhantes ao DNA das células normais, ou seja, eram muito semelhantes ou derivados de genes presentes em células hospedeiras animais, chegando-se a conclusão que os vírus provocavam mudanças na sequência de DNA da célula normal que foram infectadas, codificando proteínas reguladoras do crescimento, sendo denominados proto-oncogenes. Durante a infecção viral, o gene pode tornar-se defeituoso por uma mutação. Se acaso, o oncogene viral for expresso em sua célula hospedeira durante uma infecção subsequente, a proteína anormal interfere na regulação do crescimento celular, resultando às vezes em um tumor (NELSON, 2002).

Os proto-oncogenes podem tornar-se oncogenes sem um intermediário viral. As mutações que os oncogenes produzem são geneticamente dominantes; se qualquer um dos pares de cromossomos contém um gene defeituoso, esse produto gênico envia o sinal para se dividir, o que levará a um tumor. O defeito oncogênico pode estar em qualquer uma das proteínas envolvidas na comunicação do sinal de dividir (NELSON, 2002).

Os genes supressores de tumores codificam proteínas que normalmente restringem a divisão celular. “Normalmente essas mutações são recessivas, as duas cópias do gene devem ser perdidas ou inativadas para que seu efeito se manifeste” (ALBERTS et al., 2011).

Os proto-oncogenes e os genes supressores de tumor podem ser de diversos tipos, o que poderá corresponder a diversos erros de comportamento que as células cancerosas apresentam. Esses genes podem se codificar para fatores de crescimento, receptores ou para componentes das vias de sinalização intracelular que são responsáveis por ativar os fatores de crescimento. Já outros genes podem se codificar para proteínas de reparo do DNA, também para mediadores da resposta a danos no DNA, como o gene p53, ou para reguladores do ciclo celular ou apoptose. Ainda, existem genes que codificam para moléculas de adesão celular, tais como as caderinas (ALBERTS et al., 2011).

O gene p53, é um dos genes responsáveis pela integridade do código genético, sendo ativado pelo surgimento de DNA alterado, por meio de mecanismos ainda não esclarecidos (LOPES et al., 2002).

“A proteína p53, entre as suas várias funções, auxilia o início da apoptose; sua inativação, por mutação, reduz a chance de células geneticamente danificadas serem eliminadas, iniciando um processo carcinogênico” (RIVOIRE, 2006, pg. 449).

“Caso o reparo do DNA seja completo, o gene p53 é inativado e a célula retorna ao estado normal. Caso não haja reparo satisfatório, a célula permanece impedida de replicar e é induzida a apoptose” (LOPES et al., 2002; pg. 4).

O gene supressor p53, encontra-se mutado em cerca de metade de todos os cânceres humanos, devido a seu envolvimento no controle do ciclo celular, na apoptose e na manutenção da estabilidade genética. Esses são aspectos fundamentais da proteína p53 na proteção do organismo contra danos e desorganização das células (ALBERTS et al., 2011).

A célula eucariótica apresenta períodos esses que podem ser divididos em duas etapas, a interfase e o período de divisão celular. O ciclo celular corresponde ao tempo de geração da célula, ou seja, ao período entre duas reproduções celulares. A duração do ciclo celular varia de acordo com a função do tipo da célula. “O ciclo celular é o principal mecanismo pelo qual todos os seres vivos se reproduzem. Os detalhes do ciclo celular variam de organismo para organismo em diferentes momentos na vida de um determinado organismo” (ALBERTS et al., 2011; pg. 609).

Tem-se então que a função mais básica do ciclo celular é duplicar de forma correta uma quantidade de DNA nos cromossomos e dessa forma distribuir de forma precisa as cópias para as células filhas (ALBERTS et al., 2011).

2.5 ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

O estadiamento é um processo que busca determinar a extensão, ou seja, o avanço que o câncer está causando no corpo de uma pessoa e onde ele pode estar localizado (INSTITUTO ONCOGUIA, 2015).

Pode-se dizer que o estadiamento é de súbita importância para os médicos, pois ao determinar a extensão da doença e a sua localização é possível escolher a melhor opção de tratamento e determinar o prognóstico do paciente. Portanto, um câncer em estágio inicial pode ser tratado com radioterapia ou até mesmo cirurgia, já um câncer mais avançado deve ser tratado com quimioterapia. Porém nem todos os cânceres podem ser estadiados, como por exemplo, a leucemia que se espalha por todo organismo. Portanto, são estadiados apenas cânceres que formam tumores.

No estadiamento existe um sistema de classificação chamado TNM, onde A American Joint Committee em Câncer (AJCC) e a União Internacional de Controle do Câncer (UICC), utilizam esse sistema como uma ferramenta de auxílio para os médicos estadiarem diferentes tipos de cânceres, com base em determinadas normas. Este sistema é atualizado a cada 6 a 8 anos, onde incluem os avanços do câncer (INSTITUTO ONCOGUIA, 2015).

Neste sistema de classificação a cada tipo de câncer é atribuído uma letra ou um número, que descreve um tumor, linfonodos ou uma metástase. A letra T representa um tumor primário, a letra N representa os linfonodos e a letra M seria a disseminação do câncer para diversos órgãos e tecidos distantes do corpo, ou seja, uma metástase.

Existem também parâmetros que recebem graduações geralmente de T0 a T4, de N0 a N3 e de M0 a M1, respectivamente (INCA, 2016).

De acordo com o Instituto Oncoguia (2015), a categoria T fornece informações sobre aspectos de um tumor primário, tais como tamanho e como se desenvolveu no órgão no qual se originou e como invadiu os tecidos adjacentes. Portanto, têm-se as seguintes graduações:

1. Tx - significa um tumor que não pode ser avaliado.
2. T0 - significa que um tumor não pode ser encontrado, pois não há evidências de um tumor.
3. Tis - significa que as células cancerosas estão se desenvolvendo em tecidos superficiais sem invadir tecidos profundos. Caracterizam em um pré - câncer ou câncer *in situ*.

Os números que aparecem após o T (T1, T2, T3 e T4), descrevem o tamanho do tumor ou a disseminação da doença. Quanto maior o número de T maior será o tumor ou sua disseminação para tecidos próximos.

Já na categoria N, o câncer se espalha para os linfonodos vizinhos. Destacando-se as graduações:

1. Nx - significa que os linfonodos não podem ser avaliados.
2. N0 – linfonodos vizinhos não apresentam câncer.
3. N1, N2 e N3 – descreve o tamanho, a localização e também a quantidade de linfonodos com doença.

A categoria M determina o câncer que se espalha para locais distantes do corpo, caracterizando-se em uma metástase. Tem-se, portanto:

1. M0 – significa que nenhuma disseminação foi encontrada.

2. M1 - o câncer disseminou para tecidos e órgãos distantes (INSTITUTO ONCOGUIA, 2015).

A categoria T e N apresentam sub-categorias em graduação alfabética sendo a, b e c. Tanto as graduações alfabéticas, quanto as numéricas expressam o nível de evolução do tumor e dos linfonodos quando comprometidos (NUNES, 2013).

Existem dois tipos de estadiamento: o clínico e o patológico. O estadiamento clínico refere-se à dados de exames físicos e complementares que dizem respeito à extensão da doença. Já o estadiamento patológico ou estadiamento cirúrgico do câncer baseia-se tanto nos exames físicos e complementares como também nos exames observados durante a cirurgia. Em certos casos faz-se a retirada de tumores e linfonodos próximos, porém em alguns casos a cirurgia é feita apenas para analisar a progressão da doença nos tecidos e retirar amostras do tecido para biópsia. O estadiamento patológico pode ou não ser diferente do estadiamento clínico e não é aplicável a todos os tumores. Para um estadiamento ser bem sucedido deve levar a condutas terapêuticas aplicadas de forma totalmente correta (INCA, 2016).

2.6 MARCADORES MOLECULARES PARA O CÂNCER DE MAMA

“Os marcadores tumorais são macromoléculas presentes no tumor, no sangue ou em outros líquidos biológicos, cujo aparecimento e/ou alterações em suas concentrações estão relacionados com a gênese e o crescimento de células neoplásicas” (ALMEIDA, et al, 2007, pg. 305).

Tais substâncias funcionam como indicadores da presença de câncer, e podem ser produzidas diretamente pelo tumor ou pelo organismo, em resposta à presença do tumor. Os marcadores tumorais, em sua maioria, são proteínas ou pedaços de proteínas, incluindo antígenos de superfície celular, proteínas citoplasmáticas, enzimas e hormônios. Esses marcadores podem ser úteis no manejo clínico dos pacientes com câncer, auxiliando nos processos de diagnóstico, estadiamento, avaliação de resposta terapêutica, detecção de recidivas e prognóstico, além de auxiliar no desenvolvimento de novas modalidades de tratamento (ALMEIDA et al.,2007, pg. 305).

“A utilização dos marcadores tumorais na avaliação do prognóstico do câncer de mama tem crescido muito nos últimos anos” (EISENBERG; KOIFMAN, 2001 pg. 378).

Muitos desses marcadores podem ser caracterizados ou quantificados por meios bioquímicos ou localizados em cortes de tecido pelo uso da imuno-histoquímica ou da hibridização *in situ* nos tecidos ou no sangue, e por testes genéticos para pesquisas de oncogenes, genes supressores de tumores e alterações genéticas (ALMEIDA et al., 2007; EISENBERG, KOIFMAN, 2001).

Os principais marcadores tumorais que, segundo a literatura, são importantes em prever o prognóstico do câncer de mama são: receptores hormonais (receptores de estrogênio e receptores de progesterona); c-erbB-2; catepsina D; MIB-1; PCNA, p53, entre outros, que se encontram relacionados no Quadro 1.

Quadro 1. Principais marcadores celulares do câncer de mama.

| Marcadores | Autores |
|--|--|
| <i>p53</i> | Silva et al. (2002); Eisenberg e Koifman (2001); Bolásell et al. (2000); Abreu e Koifman (2002); Marinho et al. (2008); Dutra et al. (2009) |
| Catepsina D | Eisenberg e Koifman (2001); Almeida et al. (2007); Oliveira e Fonseca (2011); Abreu e Koifman (2002) |
| PCNA | Eisenberg e Koifman (2001); Oliveira e Fonseca (2011) |
| MCA | Almeida et al. (2007) |
| <i>C-erbB-2</i> | Almeida et al. (2007); Silva et al. (2002); Dutra et al. (2009); Oliveira e Fonseca (2011); Bolásell et al. (2000); Petrarca (2010); Abreu e Koifman (2002); Marinho et al. (2008); Eisenberg e Koifman (2001) |
| RE | Dutra et al. (2009); Bolásell et al. (2000); Petrarca (2010); Abreu e Koifman (2002); Marinho et al. (2008); Eisenberg e Koifman (2001) |
| RP | Dutra et al. (2009); Abreu e Koifman (2002); Marinho et al. (2008); Petrarca (2010); Eisenberg e Koifman (2001) |
| CK5, CK14, <i>p63</i> | Dutra et al. (2009) |
| <i>Bcl-2</i> | Petrarca (2010); Derossi et al. (2003) |
| <i>PDE, ETs1, Ciclina D1</i> <i>Survivina</i> | Petrarca (2010) |
| <i>C-MYC</i> | Faria e Rabenhorst (2006) |
| Ki67 | Marinho et al. (2008); Eisenberg e Koifman (2001) |
| E-caderina | Marinho et al. (2008) |
| CA 15.3 | Almeida et al. (2007); Oliveira e Fonseca (2011); |
| CA 27.29 | Almeida et al. (2007) |

Obs.: PCNA= Antígeno nuclear de proliferação celular, MCA= Antígeno mucóide associado ao carcinoma, C-erb-B-2= receptor de fator de crescimento epidérmico 2, RE= receptor de estrogênio, RP= receptor de progesterona, Ck5= Citoqueratina 5, Ck14= Citoqueratina 14, Bcl-2= proto-

2.6.1 Método imuno-histoquímico e receptores hormonais

O método imuno-histoquímico (IHC) é o processo de detecção da expressão de proteínas que se localizam nas células dos tecidos utilizando o princípio antígeno/anticorpo, e sendo largamente utilizado no diagnóstico e prognóstico do câncer de mama, utilizando material parafinado oferecendo algumas vantagens sobre o bioquímico como

- a) possibilidade de trabalhar com material de arquivo;
- b) detectar receptor hormonal (RH) em espécimes pequenos;
- c) permitir análise visual das células positivas para RH (se ela é neoplásica ou não neoplásica ou se é lesão *in situ* ou invasora);
- d) é o método mais econômico (SANTOS, 2008; EISENBERG, KOIFMAN, 2001).

De acordo com Eisenberg, Koifman (2001, pg. 378) “Os receptores hormonais (RH) são proteínas que se ligam aos hormônios circulantes, mediando seus efeitos celulares. Os mais estudados em carcinomas de mama são os receptores de estrogênio (RE) e os receptores de progesterona (RP)”.

Na segunda metade dos anos 70, a condição dos receptores de estrogênio (RE) e progesterona (RP) começa a ter sua significância prognóstica estabelecida. A partir da introdução do método IHC – que possibilita a utilização de tecido fixado, material de biópsia por agulha além de apresentar um custo reduzido, o método ganha popularidade e é reconhecido como uma alternativa válida para o bioquímico e se universaliza (ABREU, E.D; KOIFMAN, S., 2002, pg 125).

O estrógeno e a progesterona são hormônios femininos circulantes que se ligam a receptores hormonais respectivos, para desenvolver suas funções sexuais e gestacionais. Perante o diagnóstico de câncer, especialistas analisam o tecido tumoral retirado durante a biópsia para averiguar se as células cancerígenas do tecido possuem receptores para um desses hormônios, através da técnica de imuno-histoquímica. Mulheres cujo câncer é positivo para receptores de estrógeno ou progesterona parecem ser as que mais se beneficiam da terapia hormonal e tem um prognóstico mais favorável (CARVALHO, 2010).

A presença de receptores específicos para o estrogênio em tumores mamários e a terapia desse hormônio tem produzido remissão clínica em pacientes com câncer de mama. Portanto, os tumores que respondem à terapia hormonal expressam níveis altos de receptores de estrogênio, já os tumores que não respondem têm níveis baixos ou indetectáveis (EISENBERG, KOIFMAN, 2001).

2.6.2 Marcador Oncogene c-erbB-2

Outro marcador importante que merece grande atenção, e que também se impõe na prática diária, é o oncogene c-erbB-2, pois determina a produção de uma proteína chamada Her-2. Diante disto, estudos demonstram que tumores que apresentam um alto nível deste oncogene respondem muito mal ao tratamento quimioterápico, o que possivelmente pode estar relacionado a um mecanismo desconhecido de resistência aos agentes quimioterápicos (BRITO et al., 2007).

O proto-oncogene c-erbB-2 ou HER2/neu é um membro da família erbB. Em aproximadamente 30% dos tumores de mama esse gene tem-se mostrado amplificado. Ele produz uma glicoproteína de 185kD, que se expressa em baixos níveis nas células epiteliais normais do tecido mamário, e pode estar amplificado em células tumorais. Ao se ligar na célula, essa proteína ativa a cascata da tirosina-quinase, levando a um aumento da divisão e da diferenciação das células tumorais (BACHA et al., 2004, pg. 31).

Este oncogene está localizado no cromossomo 17, e apresenta atividade intrínseca na ação da tirosina-quinase, sendo um marcador agressivo do câncer mama (PETRARCA, 2010).

O c-erbB-2 é amplificado ou superexpresso em 20% a 30% dos carcinomas ductais e em 40% a 70% das lesões intraductais sendo uma rotina usada na prática clínica para selecionar pacientes candidatas ao uso de terapia anti-HER-2, desde 2005. A finalidade do uso de fármacos com esta alta efetividade pela proteína, é reduzir o risco de recidiva e morte neste grupo de pacientes (OLIVEIRA et.al., 2004; PETRARCA, 2010). Sua imunoexpressão foi avaliada em pequenas séries de hiperplasias ductais, com ou sem atipias e nas neoplasias intraductais aos diferentes subtipos histológicos, avaliando à presença de necrose, aos diferentes graus nucleares; à apoptose e à recorrência (OLIVEIRA et al.,2004).

Para Bacha et al. (2004), a utilidade clínica, prognóstica e preditiva desse oncogene vem sendo pesquisada, e correlacionada a uma maior agressividade da doença, sendo relacionado com maior recorrência em tumores T1N0M0 e portanto, tendo forte associação com tumores inflamatórios da mama e tem sido associado com grande resposta a antracíclicos e resistindo a terapias endócrinas, além de ser alvo de terapêutica específica com anticorpos monoclonais.

O método imuno-histoquímico é atualmente o método mais empregado para a detecção de c-erbB-2, sendo mais conveniente que outras análises, não somente porque a técnica é mais fácil, mas também porque existem evidências de que a despeito da alta correlação entre a amplificação do gene e a expressão aumentada de c-erbB-2, esta última pode estar presente sem a amplificação do gene (EISENBERG; KOIFMAN, 2001, pg. 380).

Ainda para Eisenberg; Koifman (2001, pg. 381) “Ao se investigar a expressão aumentada de c-erbB-2 por imuno-histoquímica, a coloração da membrana deve ser considerada como um sinal confiável dessa expressão aumentada”.

Segundo Delmonico; Alves; Amaral (2015) acredita-se que cerca de aproximadamente 20% dos tumores mamários são HER2 positivo e respondem ao uso de anticorpo monoclonal como sendo a primeira linha de tratamento para os tumores mamários. O anticorpo age sob a porção extracelular da proteína e inibe a progressão do tumor, auxiliando no tratamento dos cânceres HER2 positivos, porém ainda são constantes as mudanças na clínica para determinar com segurança qual tumor seria propriamente positivo. A heterogeneidade do tumor traz discordâncias quanto à sua marcação e nem sempre a primeira linha do tratamento promove a sensibilidade dos receptores hormonais.

A relação entre o c-erbB-2 e o prognóstico do câncer de mama tem sido extensivamente examinado, com considerável atenção à recidiva tumoral e à sobrevida das pacientes. Vários autores encontraram que a expressão aumentada de c-erbB-2 é um indicador de prognóstico ruim. De acordo com alguns investigadores, as pacientes cujos tumores exibem expressão aumentada de c-erbB-2 apresentam uma sobrevida livre de doença menor e também uma sobrevida geral menor. Entretanto, outros autores, na análise multivariada falharam em encontrar uma associação significativa entre a sobrevida geral, a sobrevida livre de doença e o c-erbB-2 (EISENBERG; KOIFMAN 2001, pg. 381).

Tais fatores prognósticos desempenham um papel importante no tratamento do câncer de mama, principalmente no controle de tumores com axila negativa. O c-erbB-2 é, portanto, um dos marcadores mais promissores neste sentido. O estudo do c-erbB-2 em pacientes com câncer de mama, pode tornar-se importante para uma posterior quimioterapia de acordo com o ponto de vista clínico. Ou seja, pacientes cujos tumores exibem um nível alto de c-erbB-2 podem ter um maior benefício com altas doses de quimioterapia, se beneficiando deste marcador (EISENBERG; KOIFMAN 2001).

2.6.3. Marcador Catepsina D

Para Almeida et al. (2007, pg 310); Eisenberg; Koifman (2001, pg. 382) “A catepsina D é uma endoprotease lisossomal ácida, encontrada em praticamente todas as células dos mamíferos e é um marcador tumoral muito estudado em câncer de mama”.

A catepsina D, tende a se apresentar com ampla distribuição nos vários tipos de células humanas, porém existem diferenças quantitativas na sua distribuição tecidual. Sendo assim, a função fisiológica da catepsina D se torna desconhecida, mas pode estar envolvida na degradação das proteínas teciduais, tanto em condições normais quanto patológicas (EISENBERG; KOIFMAN, 2001).

Acredita-se que o papel da catepsina D na carcinogênese é estar associado à estimulação da síntese de DNA e a mitose durante a regeneração tecidual e, devido ao seu poder proteolítico, facilitar a disseminação tumoral, por digestão de proteoglicanos da matriz intersticial e membrana basal. Estas evidências levam à elaboração da hipótese de que a secreção da catepsina D pelas células tumorais facilitaria assim a iniciação e progressão do processo metastático (EISENBERG; KOIFMAN, 2001).

Existem dois métodos empregados na detecção da catepsina D, o método bioquímico e o imuno-histoquímico. O método imuno-histoquímico é superior ao bioquímico, pois, além de ser um método mais simples, fornece dados mais preditivos em relação ao prognóstico e necessita de quantidades mínimas de material e este pode ser fixado em formol e embebido em parafina. Já o método bioquímico há necessidade de uma boa quantidade de o tecido a fresco ou estar congelado à -70°C (EISENBERG; KOIFMAN, 2001).

De acordo com Almeida et al., (2007, pg. 310):

Alguns estudos têm demonstrado que altos níveis de catepsina D associam-se com pior prognóstico de câncer de mama, e a maioria dos autores não encontrou associação entre o alto grau histológico e a positividade para catepsina. A associação entre a expressão aumentada de catepsina D e a sobrevida livre de doença é controversa.

2.6.4 Marcadores MIB-1 e PCNA

No caso da imuno-histoquímica, vários são os marcadores que estão sendo testados, dentre eles pode-se encontrar o MIB-1 e o PCNA.

O MIB-1 é um antígeno expresso por células em proliferação, ou seja, indica o estado de proliferação das células e sua expressão ocorre em células normais ou neoplásicas que não estão na fase Go (EISENBERG; KOIFMAN, 2001).

O PCNA é antígeno nuclear de proliferação celular, auxilia nos mecanismos de reparo do DNA danificado durante a fase de síntese do ciclo celular. A detecção da proteína PCNA pela técnica de imuno-histoquímica é de grande valia na análise de células em fase proliferativa (CARVALHO, 2013).

O PCNA é uma proteína de 36 kD e aparece no núcleo da célula da fase G1 tardia à fase S do ciclo celular. O MIB-1 é um anticorpo direto contra partes do antígeno Ki-67. Uma alta proporção de células tumorais coradas pelo MIB-1 ou pelo Ki-67 e pelo PCNA associa-se com alto grau de diferenciação tumoral e indica um pior prognóstico (EISENBERG; KOIFMAN, 2001, pg. 383).

2.6.5 Marcador Proteína p53

De acordo com FETT-CONTE; SALLES (2002, pg. 85) “o gene p53, é considerado como o “guardião do genoma”, dentre todos aqueles reconhecidamente envolvidos nos processos de carcinogênese, é o de maior importância”.

O gene supressor de tumor p53, localizado no cromossomo 17, codifica uma fosfoproteína denominada proteína p53, que desempenha um importante papel no controle do ciclo celular e previne o aparecimento de câncer. A proteína p53 tem o papel de bloquear a divisão celular em células que sofreram injúrias no seu DNA, dando tempo para a sua reparação. A perda da função desse gene pode estar relacionada tanto à iniciação quanto à progressão tumoral (ALMEIDA et. al., 2007, pg. 312- 313).

Deve-se observar que a expressão aumentada da proteína p53 imuno-histoquimicamente ocasionalmente pode não estar relacionada à mutação do gene p53, porém a mutação do gene p53 pode ocorrer sem a expressão aumentada do p53 (EISENBERG; KOIFMAN, 2001).

Em muitos tumores humanos, a expressão aumentada do p53 está associada a parâmetros biológicos e histológicos de agressividade. Vários investigadores têm sugerido um possível valor prognóstico para a expressão imuno-histoquímica do p53 em carcinomas de mama. Entretanto, os resultados desses estudos em carcinomas de mama são, pelo menos em parte, conflitantes, e é difícil de se comparar os resultados obtidos, devido às diversas metodologias e técnicas utilizadas (EISENBERG; KOIFMAN, 2001, pg. 384).

Embora o gene p53 seja considerado um gene supressor de tumor, a maioria das mutações leva à perda de função, o p53 quando sofre alguns tipos de mutações pode exercer um efeito negativo dominante, induzindo o câncer e atuando, portanto, como um oncogene. No entanto, algumas substâncias carcinogênicas podem induzir mutações específicas em p53 (FETT-CONTE; SALLES, 2002).

2.7 CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR DO CARCINOMA DE MAMA

O câncer de mama é uma doença de grande complexidade, apresentando alta heterogeneidade clínica, morfológica e biológica, fato este que pode ser justificado pela existência de diversas formas moleculares. Sendo assim, diferentes perfis de expressão gênica foram caracterizados, possibilitando a identificação de diversos subtipos moleculares para o carcinoma mamário. Portanto, tumores mamários com histologia e clínica semelhantes podem apresentar diferentes prognósticos e atingindo especificamente diferentes alvos terapêuticos (CIRQUEIRA, 2011).

Segundo Schmitt (2008, pg. 44):

Subsequentes análises mais refinadas foram realizadas em modelos propostos por outros pesquisadores, e foi possível distinguir os subtipos tumorais e os atuais conceitos em que se baseia a classificação molecular, correlacionando os subtipos de carcinoma de mama com parâmetros clínicos relevantes, como o tempo de sobrevida e o tempo livre de doença.

Pesquisadores avaliaram a expressão de centenas de genes simultaneamente, sendo identificados cinco subtipos moleculares de carcinomas mamários. Os 5 subtipos moleculares são: luminal A, luminal B, superexpressão de HER2, basal-símile ou basalóides e normal-like ou mama-normal. Cada um desses subtipos constitui um grupo de neoplasias com semelhanças no que se refere aos genes que estão alterados e que, portanto determinam

características imuno-histoquímicas, prognósticas e terapêuticas distintas (CIRQUEIRA 2011; SCHMITT, 2008).

O subtipo molecular luminal A, que representa cerca de 60% dos casos dos carcinomas de mama, apresenta em relação aos demais um melhor prognóstico. O subtipo luminal A, é o mais frequente, sendo composto por tumores que apresentam alta expressão de receptor de estrogênio e progesterona e baixo grau histológico (CIRQUEIRA, 2011).

O subtipo luminal A, cujo fenótipo é RE positivo e HER2 negativo, foi caracterizado pela elevada expressão de genes representados pelas células epiteliais luminais, como, por exemplo, as citoqueratinas 7, 8, 18 e 19. Este fenótipo está associado à assinatura de melhor prognóstico e responde à terapêutica com antiestrogênicos (SCHMITT 2008, pg. 44).

O segundo subtipo é luminal B, que são tumores que exibem, em sua maioria, receptores hormonais positivos, são expressos em baixos níveis e não raramente apresentam alto índice proliferativo. São caracterizados por expressarem genes associados ao HER2 e a um maior número de genes de proliferação celular, que de certa forma incluem a expressão de genes MKI67 (Ki-67), CCNB1 e MYBL2. O maior índice de proliferação celular do subtipo luminal B, traz consigo um pior prognóstico em relação aos tumores luminais A7,24. A expressão de receptores de estrogênios (RE), receptores de progesterona (RP), HER2 e mais recentemente a utilização do índice do Ki-67, distinguem o subtipo luminal A do luminal B16 (CIRQUEIRA, 2011).

O subtipo luminal B, cujo fenótipo é RE positivo e HER2 positivo, foi caracterizado por baixa ou moderada expressão de genes expressos pelas células epiteliais luminais, como, por exemplo, as citoqueratinas 7, 8, 18 e 19. Este fenótipo está associado a pior prognóstico, sendo particularmente relacionado à recidiva tumoral, por apresentar possíveis similaridades com os tumores RE negativos (subtipos superexpressão do HER2 e basal) (SCHMITT, 2008 pg. 44).

O subtipo luminal B foi associado a um maior risco de recorrência e a uma menor sobrevida livre da doença específica em todas as categorias de tratamento adjuvante sistêmico, demonstrando se beneficiar mais do que o subtipo luminal A de quimioterapia hormonal associada a antiestrogênicos (CIRQUEIRA, 2011).

O subtipo superexpressão de HER2 possui fenótipo RE negativo e uma elevada expressão da oncoproteína HER2. Pacientes com diagnóstico primário de carcinoma de mama

e com superexpressão de HER2 possuem um pior prognóstico em relação aos pacientes que não apresentam essa amplificação gênica. Assim sendo, a amplificação do oncogene HER2 e, a superexpressão de sua proteína, é atualmente implicada como um biomarcador importante para o prognóstico do carcinoma de mama. Portanto, estes tumores apresentam boas respostas a drogas que bloqueiam a atividade do HER2, entretanto, a utilização de terapia alvo-específica, melhora acentuadamente o prognóstico dessas pacientes (CIRQUEIRA, 2011; SCHMITT, 2008).

De acordo com Robbins e Cotran (2010) o subtipo basal-símile ou basalóides é negativo para HER2, receptores de estrogênios e receptores de progesterona e expressa genes tipicamente expressos pelas células basais e mioepiteliais da glândula mamária normal.

Devido à ausência de imunomarcagem de RE, RP e HER2, tumores basaloides são ainda chamados por alguns autores de “tumores triplo-negativos” (TTN), no entanto, sabe-se que parte dos tumores triplo-negativos não se equivalem aos basaloides, podendo ser mais bem descritos como “tumores triplo-negativos não basaloides” A partir da adição de marcadores imuno-histoquímicos aos perfis “triplo-negativos” como a citoceratina 5 ou 5/6 e o EGFR, segundo alguns autores, pode-se fenotipicamente se estimar um perfil gênico do subtipo basalóide (CIRQUEIRA, 2011, pg. 502).

Para Cirqueira (2011, pg. 502) “o subtipo “normal-like” ou “mama-normal símile” demonstra elevação na expressão de genes comuns às células epiteliais normais da mama, às células adiposas e a outras células do estroma”.

Cirqueira (2011) ainda completa que esse subtipo se apresenta negativo para os marcadores tumorais usuais e que possivelmente representam apenas uma contaminação com o tecido mamário normal durante a realização das análises de perfil de expressão gênica.

2.8 CLASSIFICAÇÃO DAS DROGAS QUIMIOTERÁPICAS

Segundo o INCA (2013), os agentes utilizados no tratamento do câncer atacam tanto as células normais como também as células neoplásicas, porém eles acarretam maior dano às células malignas do que às dos tecidos normais, por apresentarem diferenças quantitativas entre os processos metabólicos dessas duas classes celulares. As diferenças existentes entre o

crescimento das células normais e os das células neoplásicas e também as pequenas diferenças bioquímicas entre estas células combinam-se para produzir efeitos específicos.

Portanto, o DNA age como modelador na produção de formas específicas de RNA transportador, RNA ribossômico e RNA mensageiro e, determina qual enzima irá ser sintetizada pela célula. Estas enzimas são responsáveis pela maioria das funções celulares, e a interferência nesses processos poderá afetar a função e a proliferação tanto das células normais como também das neoplásicas.

A grande parte das drogas que são utilizadas na quimioterapia antineoplásica interfere de algum modo no mecanismo da célula, tanto no DNA como no dos diferentes tipos de funções dos RNA. Portanto, a melhor compreensão do ciclo celular normal levou a uma definição dos mecanismos de ação da maioria das drogas antineoplásicas. Podem-se classificar os quimioterápicos conforme a sua atuação sobre o ciclo celular em:

- Ciclo-inespecíficos - Quimioterápicos que atuam nas células que estão ou não no ciclo proliferativo.
- Ciclo-específicos - Quimioterápicos que atuam somente nas células que se encontram em proliferação.
- Fase-específicos - Quimioterápicos que atuam em determinadas fases do ciclo celular (INCA, 2013).

2.8.1 Mecanismo de ação das drogas no tratamento do câncer de mama

2.8.1.1 Agentes alquilantes

Os primeiros fármacos antineoplásicos descobertos, mais antigos e mais usados foram os agentes alquilantes, usados na Segunda Guerra Mundial especialmente através das mostardas nitrogenadas. Os agentes alquilantes interagem quimicamente com o DNA e não são ativos somente no processo de divisão celular (ALMEIDA et al., 2005).

Os agentes alquilantes são largamente empregados como quimioterápicos para o combate ao câncer. São compostos reativos que agem no DNA, RNA e em certas enzimas. Seus usos originais foram observados durante a II Guerra Mundial, onde indivíduos eram asfixiados com o gás mostarda, bis (2- cloroetil) sulfeto e como consequência tinham a medula óssea e o tecido linfócito danificado (dos SANTOS et al. 2007, pg. 166).

Estes medicamentos têm como principal alvo o ciclo celular, em que interrompem etapas importantes da proliferação celular e por consequência levam as células que estão em duplicação à morte. Segundo Almeida et al. (2005), os agentes alquilantes formam ligações cruzadas com os filamentos de DNA, o que impede sua replicação e com isso passa a destruir as células que estão na fase de repouso ou em processo de divisão ativa, e por consequência há a formação de citotoxicidade pela reação cruzada com a outra fita de DNA.

Os agentes alquilantes utilizados no tratamento do câncer de mama pertencem a duas subclasses dos agentes alquilantes que são:

1. Mostardas Nitrogenadas – como ciclofosfamida, ifosfamida e melfalano (L-sarcolisina).
2. Etileniminas e metilmelaminas – como tiotepa.

2.8.1.2 Agentes antimetabólitos

Os agentes antimetabólitos exercem seus efeitos principalmente por bloquearem bioquimicamente a síntese do DNA, ou seja, o antimetabólito compete com o metabólito e, portanto inibe a função normal da célula, sendo restritos à fase S do ciclo celular (ALMEIDA et al., 2005).

Os agentes antimetabólitos pertencem a três tipos diferentes de bases nucleicas na formação do DNA:

1. Análogos do ácido fólico - Como exemplo destaca-se o metotrexato, utilizado no tratamento de diversos cânceres, entre eles o câncer de mama.
2. Antagonistas das pirimidinas- Destacam -se a 5-fluorouracil, gencitabina, citarabina, entre outros. Os antagonistas das pirimidinas são utilizados no tratamento de muitos cânceres, no entanto a 5-fluorouracil e a floxuridina são utilizadas no tratamento do câncer de mama.
3. Análogo das purinas - Como exemplo tem-se a mercaptopurina, tioguanina, fludarabina, pentostatina e cladribina, entre outros, utilizados nos demais tipos de cânceres (CHABNER et al., 2006).

2.8.1.3 Produtos naturais

Os produtos naturais são produtos extraídos da natureza, e que possibilitam interromper o crescimento de células. Podem-se citar como pertencentes a esta classe as drogas, que são utilizados no tratamento do câncer de mama, os alcalóides da vinca, os taxanos e os antibióticos antitumorais.

Os alcalóides da vinca são agentes antimetabólicos, ou seja, exercem ação pela inibição do fuso mitótico, ligando-se às proteínas microtubulares e, conseqüentemente, interrompendo a divisão celular na metáfase. Cita-se como exemplo a vimblastina e a vincristina (ALMEIDA et al., 2005).

De acordo com Chabner et al. (2006) a vimblastina é utilizada no tratamento de doenças como a Doença de Hodgkin, linfomas não-Hodgkin, câncer de mama e testículos.

Os taxanos, tais como o paclitaxel e o docetaxel são fármacos que apresentam mecanismo de ação semelhante aos alcalóides da vinca, portanto esses fármacos agem sobre a enzima topoisomerase, ou se ligam a tubulina e bloqueia a capacidade da proteína de polimerizar-se em microtúbulos, inibindo a mitose ou a formação do DNA (CHABNER et al., 2006).

Já os antibióticos antitumorais são drogas que inibem e combatem o desenvolvimento do tumor. Destacam-se, portanto no tratamento do câncer de mama a doxorrubicina e a mitomicina, entre outras.

2.8.1.4 Drogas hormonais no tratamento do câncer de mama

A hormonioterapia é a classe terapêutica mais efetiva no tratamento de pacientes que apresentam tumores que tenham a expressão dos receptores hormonais. Estes receptores são chamados de receptores de estrogênio e de progesterona, e sua presença é determinada pela avaliação do tumor através da técnica denominada imuno-histoquímica (KALIKS, 2015).

Assim, todo tumor de mama deve ser avaliado quanto à presença ou ausência desses receptores. A presença destes receptores, ou de apenas um deles, indica um benefício da utilização da hormonioterapia como parte do tratamento em qualquer fase da doença, seja na

adjuvância ao tratamento cirúrgico no caso de doença localizada, seja no caso de doença metastática (KALIKS, 2015).

Para Liedke (2006), a resposta do câncer de mama à hormonioterapia foi classificada em três categorias:

1. Resposta endócrina: quando as células tumorais apresentam uma expressividade para receptores hormonais esteroidais para o estrogênio e progesterona;
2. Resposta endócrina incerta: quando existe alguma expressão de receptores hormonais, porém ela é relativamente baixa;
3. Resposta endócrina ausente: quando não há expressão de receptores hormonais pelas células do tumor.

No organismo humano são produzidos vários tipos de hormônios em situações normais que são responsáveis pelo crescimento dos mais diversos tipos de células. Um desses hormônios é o estrogênio, responsável pelo desenvolvimento feminino, com multiplicação celular sistemática e organizada (LIEDKE, 2006).

A terapia hormonal geralmente é o primeiro tratamento para pacientes com câncer de mama avançado que apresentam positividade para receptores hormonais. Estes medicamentos bloqueiam o estrogênio e freiam a progressão do tumor. Pois, nem todas as células tumorais crescem a partir de um estímulo hormonal, sendo apenas aquelas que possuem receptores para estrógeno ou progesterona em sua superfície (INSTITUTO ONCOGUIA, 2014).

Existem muitos tipos de drogas com ações hormonais que podem ser utilizados no tratamento do câncer de mama, tais como estrogênios, antiestrogênio, progestagênios e androgênios.

Os estrogênios são indicados no tratamento do câncer mamário em mulheres na pós-menopausa e também no tratamento do câncer avançado de próstata.

Os estrogênios e progestagênios são hormônios endógenos que exercem diversas ações fisiológicas. Muitos aspectos, da constituição corporal feminina, são influenciados por esses hormônios. Mais recentemente, alguns estudos demonstram que os estrogênios desempenham também ações importantes no homem, incluindo efeitos nos ossos, na espermatogênese e no seu comportamento (MITCHELL; STANCE, 2006).

As indicações terapêuticas, mais comuns, dos estrógenos e progestágenos são na terapia de reposição hormonal para mulheres na pós-menopausa e a anticoncepção, mas os

compostos específicos e as posologias utilizadas nessas duas situações são significativamente diferentes. Embora os anticoncepcionais orais sejam usados, principalmente, para evitar gravidez, tais fármacos também exercem efeitos benéficos significativos para a saúde, além da contracepção. Também existem antagonistas dos receptores de estrogênios e progestagênios. A indicação principal dos antiestrogênicos é o tratamento do câncer de mama sensível aos hormônios (MITCHELL; STANCE, 2006).

Um dos primeiros estrogênios não esteroides sintetizados foi o dietilestilbestrol ou DES, estruturalmente semelhante ao estradiol quando examinado em sua conformação trans (MITCHELL; STANCE, 2006).

Os moduladores seletivos dos receptores de estrogênio cujas drogas são o tamoxifeno, raloxifeno e fulvestranto, se ligam aos receptores de estrogênio (ER) alfa ou beta (α ou β). Os complexos ER-ligante se liga a sequências promotoras regulatórias específicas de genes-alvos, levando à iniciação ou supressão da transcrição gênica. Segundo Liedke (2006, pg. 24):

O uso adjuvante de tamoxifeno em pacientes com expressão de receptores hormonais claramente reduz a recorrência e a mortalidade independentemente da idade e estadiamento axilar. O uso de tamoxifeno pelo período de 5 anos leva a um ganho absoluto, em 15 anos, de 11,3 % em termos de redução de recorrência e de 9,3 % em redução de mortalidade.

Tem-se ainda os inibidores de aromatase que são considerados padrão para o tratamento adjuvante de mulheres com câncer de mama com receptores hormonais positivos, como terapia inicial ou administração em sequência após o tamoxifeno.

Os inibidores da aromatase bloqueiam o processo enzimático adrenal responsável pela síntese de estrógeno, levando a uma supressão de 98% do estrógeno circulante nas mulheres pós menopáusicas. Esta classe de medicamentos tem sido utilizada de forma isolada, desde o início do tratamento, ou sequencialmente ao tamoxifeno, com resultados importantes em termos de redução de recidiva e, recentemente, aumento de sobrevida global das pacientes. Por estas razões, este grupo de medicações foi definitivamente incorporado às recomendações internacionais para tratamento de câncer de mama precoce (LIEDKE, 2006, pg. 25).

O tratamento hormonal adjuvante desta neoplasia baseia-se na expressão de receptores hormonais para estrogênio e progesterona, bem como no status menstrual da paciente.

2.9 ANTICORPOS MONOCLONAIS

Os anticorpos monoclonais são imunoproteínas capazes de reconhecer e ligar-se a antígenos tumorais específicos, promovendo respostas imunológicas, ou seja, os anticorpos monoclonais poupam as células normais e provocam efeitos menos tóxicos que a quimioterapia tradicional (DEL DEBBIO; TONON; SECOLI, 2007).

Os anticorpos monoclonais são anticorpos advindos de um único linfócito B que é selecionado artificialmente e replicado inúmeras vezes como um clone, sendo, portanto, idênticos em relação às suas propriedades físico-químicas e biológicas. Em função disso, os mesmos só se ligam a um epítipo de uma única forma, que promove especificidade e característica relevante no tratamento de câncer. Tal procedimento foi descrito pela primeira vez em 1975, em artigo publicado na revista *Nature* pelos cientistas César Milstein e Georges Köhler. Por esse feito, ambos dividiram o Prêmio Nobel de Medicina no ano de 1984 com o dinamarquês Niels Kaj Jerne (CORDEIRO et al., 2014).

Esses agentes são efetivos através de vários mecanismos, podendo, por exemplo, bloquear receptores ou fatores de crescimento essenciais à célula, induzir apoptose, ligar-se a alvos celulares e recrutar funções, como citotoxicidade celular anticorpo-dependente (ADCC) ou citotoxicidade complemento-dependente (CDC), ou distribuir partículas citotóxicas como os radioisótopos e as toxinas (DEL DEBBIO; TONON; SECOLI, 2007, pg. 134).

Del Debbio; Tonon; Secoli (2007) complementam ainda que o alvo ideal para os anticorpos monoclonais deve ser seletivo e altamente expresso por células tumorais e não por células normais; se apresentar de forma estável na superfície celular para que possam ser reconhecidos e expressos pela maioria das células tumorais, em vários tipos tumorais e estar funcionalmente envolvido no processo tumoral. Deste modo, tem-se nesses anticorpos uma grande capacidade de redução de reações adversas para o paciente, juntamente com a perspectiva de sucesso para o tratamento de doenças como o câncer

Os anticorpos monoclonais para Cordeiro et al. (2014), apresentam diversas aplicações clínicas direcionados ao tratamento de doenças de grande importância na medicina como câncer, artrite reumatóide, asma, síndrome da imunodeficiência adquirida, na prevenção de infecções bacterianas e na rejeição de transplante de órgãos. Ainda se mostram de forma relevante no tratamento do câncer, entre outras.

Ainda para Cordeiro et al. (2014), a produção de anticorpos monoclonais inicia-se com a imunização do animal com o antígeno que irá induzir a produção de anticorpos de interesse. Posteriormente tem-se a retirada dos linfócitos B do baço do animal que produziram o anticorpo desejado, para em seguida haver a fusão com células de mieloma. Como resultados desta fusão surgem os hibridomas imortalizados, que são células que apresentam características genéticas de ambas as células utilizadas na fusão.

Para a seleção é utilizado um meio de cultura que permite o crescimento apenas dos hibridomas, onde são colocados em placas de cultura, com densidades diferentes por poço fazendo com que as células de cada poço sejam clone de apenas um hibridoma. Assim é possível produzir os anticorpos de interesse em grande quantidade, sendo observado na figura 1.

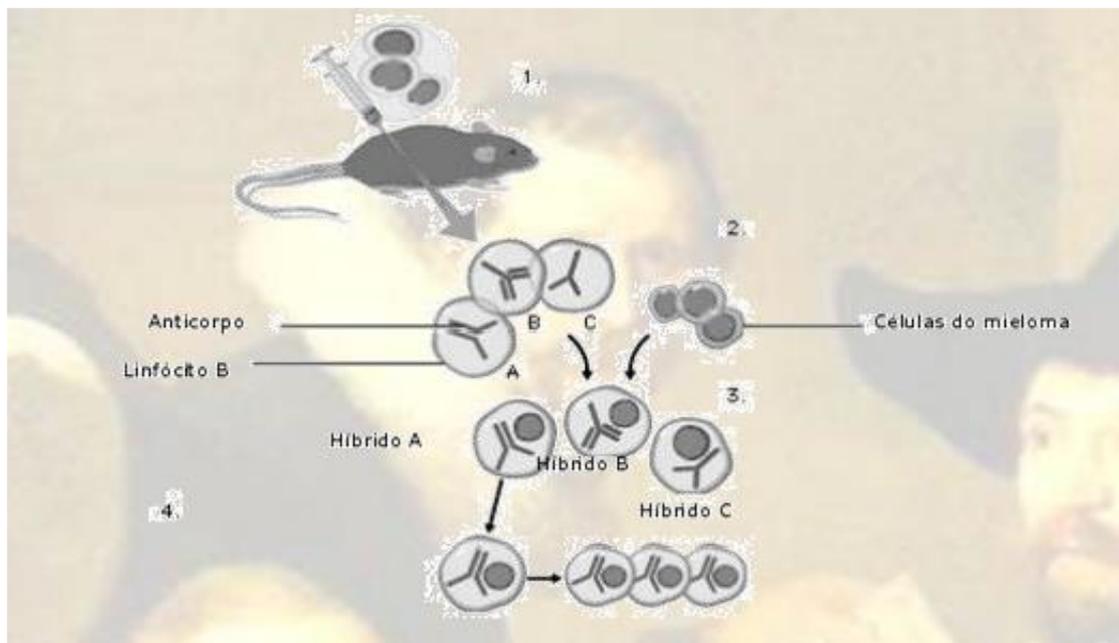


FIGURA 1: Técnica de hibridização celular somática

Fonte: CORDEIRO et al. (2014, pg. 255).

Os anticorpos monoclonais podem subdividir-se em três classes, os murinos, quiméricos e humanizados.

Os anticorpos monoclonais de camundongos recebem a nomenclatura de murinos e são vistos pelo sistema imune como estranhos e o organismo humano produz HAMA (anticorpos humanos anti anticorpos de camundongo) causando rápida eliminação destes anticorpos pelo hospedeiro e lesão nos rins devido a formação de complexos imunes.

A engenharia genética passou a produzir anticorpos híbridos humano-camundongo na tentativa de minimizar o problema do HAMA, substituindo algumas regiões das cadeias dos

anticorpos por cadeias humanas para constituírem então, os anticorpos quiméricos e posteriormente, os humanizados (CORDEIRO et al.,2014).

O anticorpo quimérico, segundo Cordeiro et al. (2014), é o anticorpo que apresenta combinação da região variável do anticorpo de camundongo com a região constante do anticorpo humano. Porém essas moléculas ainda eram imunogênicas e geravam reação imunológica aos seres humanos. Portanto, com o objetivo de eliminar ou minimizar ao máximo essas respostas imunológicas no hospedeiro propôs-se a humanização dos anticorpos.

Assim, o anticorpo humanizado apresenta somente as regiões hiper variáveis do anticorpo de camundongo e o restante da molécula de anticorpo humano, conforme figura 2. Dessa forma, tem-se uma molécula que apresenta as características humanas possíveis sem que haja a perda da sua atividade biológica original e de interesse (CORDEIRO et al.,2014).

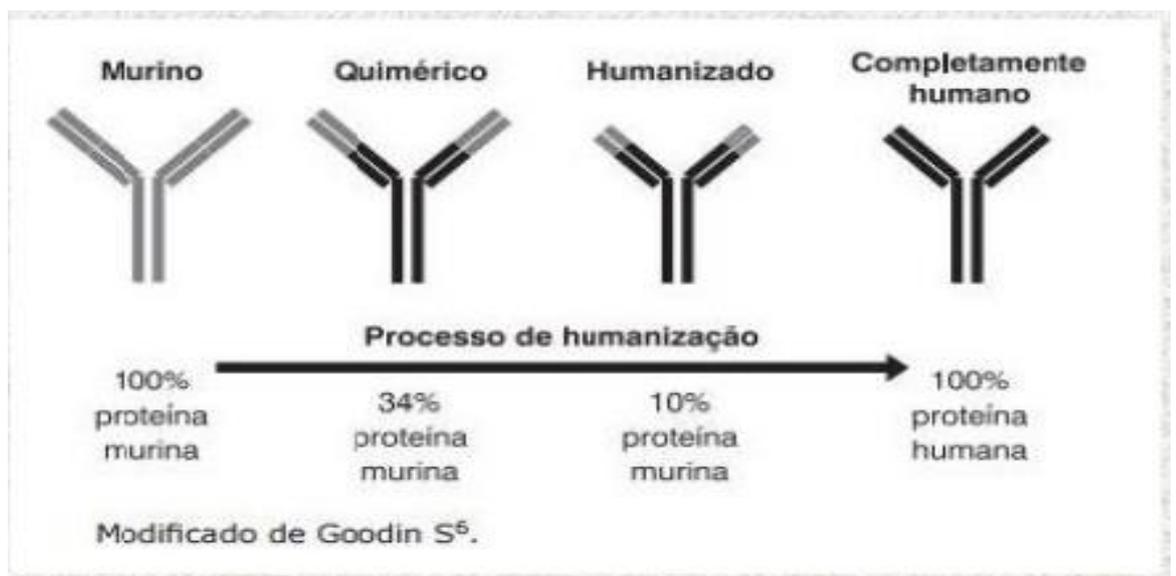


Figura 2: Processo de humanização

Fonte:Cordeiro et. al (2014)

O primeiro anticorpo monoclonal humano foi produzido em 1985. Os genes que codificam a região variável das imunoglobulinas em camundongos foram combinados com os genes que codificam a região constante dos seres humanos. Os genes recombinantes obtidos foram posteriormente inseridos em mielomas que produziram anticorpos monoclonais, com um componente humano e outro componente do camundongo, conforme figura 3 (COELHO, 2014).

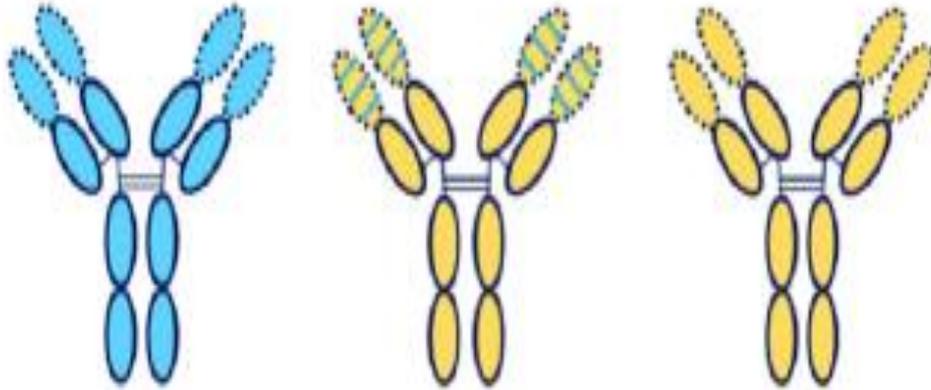


Figura 3. Tipos de anticorpos monoclonais. Esquerda: anticorpo monoclonal de ratinho; Centro: anticorpo monoclonal humanizado com porções de ratinho (azul) e porções humanas (amarelo); Direita: anticorpo monoclonal totalmente humano.

(adaptado de Both et al., 2013).

2.9.1 Aplicações dos Anticorpos Monoclonais

Os anticorpos monoclonais, como terapia alvo, apresentam uma alta especificidade com poucos efeitos colaterais e é o foco de muitas pesquisas nas doenças que necessitam de tratamento clínico ou cirúrgico agressivo. Anticorpos monoclonais estão também sendo empregados para diagnóstico de tumores e terapia (DOS SANTOS et al.2006). Pode-se citar como anticorpo monoclonal o trastuzumabe, que é utilizado no tratamento de pacientes com câncer de mama metastático.

Os anticorpos monoclonais podem ser aplicados intactos ou acoplados a outra molécula, por exemplo, um átomo fortemente radioativo, como o I131, este com o objetivo de destruir uma célula alvo. Alguns anticorpos monoclonais têm sido introduzidos na medicina para suprimir o sistema imune (como Muromomab-CD3, Omalizumab) e para destruir ou inibir células malignas (por exemplo, Rituxima, Alemtuzumab) (DOS SANTOS et al., 2006, pg 79).

Pode-se citar como anticorpo monoclonal o trastuzumabe, que é utilizado no tratamento de pacientes com câncer de mama metastático e o lapatinibe que é um inibidor de tirosina quinase, sendo de uma classe de medicamentos que tem como alvo enzimas importantes para as funções celulares.

2.9.2 Mecanismo de ação, efeitos colaterais e interações medicamentosas dos AM

Os anticorpos monoclonais possuem diferentes mecanismos de ação e alvos celulares para garantir a especificidade e eficácia.

O rituximabe e os imunoconjugados I-tositumomabe131 e ibritumomabe tiuxetana interagem com o CD20 e causam lise celular. O CD20 é uma molécula que se encontra expressa em mais de 90% da superfície de linfócitos B do Linfoma não-Hodgkin, mas não nas células tronco do sistema hematopoiético (DEL DEBBIO; TONON; SECOLI, 2007).

O alemtuzumabe produz ação por meio da ligação ao CD52, um antígeno não modulatório que são expressos nos linfócitos T e B, monócitos, macrófagos, subpopulações de granulócitos e células natural killer (NK) e do tecido reprodutivo masculino (DEL DEBBIO; TONON; SECOLI, 2007). Com o uso do alemtuzumabe foram observados efeitos como diarreia, febre, cefaleia, soluço, náusea e vômito, calafrios e respiração ofegante, anorexia, arritmias, taquicardia, edema periférico (DEL DEBBIO; TONON; SECOLI, 2007).

Os efeitos colaterais provenientes do uso dos AM, a despeito de apresentarem diferenças quanto à incidência, afetam basicamente os sistemas digestório (SD) (100%), sistema hematopoiético (SH) (87,5%), cardiovascular (SCV) (50,0%) e nervoso central (SNC) (50,0%). Devido ao grande número de efeitos indesejados descritos, foram destacados aqueles de maior incidência, os que necessitam de terapia específica e que persistem por longo período ou afetam a qualidade de vida do paciente (DEL DEBBIO; TONON; SECOLI, 2007, pg 136).

O rituximabe é utilizado em certos tipos de linfomas e, inclui como efeitos de relevância como febre e calafrios e, também reações de hipersensibilidade como broncoespasmo, hipotensão e angioedema que ocorrem nos primeiros 30 minutos até 2h, durante a primeira infusão. Pode aparecer também arritmia cardíaca, insuficiência renal, ansiedade, depressão, fadiga, dor abdominal, anorexia, náusea, vômito, diarreia, entre outras (DEL DEBBIO; TONON; SECOLI, 2007).

O gentuzumabe ozogamicina é um AcMo humanizado IgG4 que almeja as células CD33+ (antígeno expresso nas LMA) e é ligado a um fármaco citotóxico, ozogamicina. Usado para o tratamento da leucemia mieloide aguda (LMA) recidivada refratária. Causam vários efeitos adversos como calafrios, febre, dispneia, cefaleia, hiperglicemia, hiper ou hipotensão, hipóxia, náusea e vômito. Outros efeitos de importância são anafilaxia, astenia, eventos hemorrágicos, hipocalcemia, hepatotoxicidade, mielodepressão, manifestações respiratórias como infiltração pulmonar, hipóxia, síndrome da angústia respiratória aguda e infecções (DEL DEBBIO; TONON; SECOLI, 2007).

Já para o cetuximabe foram identificadas reações como astenia, desidratação, diarreia, doença pulmonar intersticial, embolia pulmonar, febre, toxicidade dermatológica, alteração da função renal, dor abdominal, náusea e vômitos e sepses (DEL DEBBIO; TONON; SECOLI, 2007).

Os efeitos adversos descritos para o I- tositumomabe incluem as reações como calafrios, febre, dispneia, broncoespasmo, hiperssensibilidade no local da injeção, prurido, desidratação, derrame pleural, pneumonia, náuseas entre outras (DEL DEBBIO; TONON; SECOLI, 2007).

Os eventos adversos associados ao uso do bevacizumabe, que são dose limitante, compreendem episódios hemorrágicos com hemorragias gástrica, intestinal e no SNC, perfuração gastrointestinal, crises hipertensivas, síndrome nefrótica e insuficiência cardíaca congestiva, entre outras (DEL DEBBIO; TONON; SECOLI, 2007).

No Quadro 2 estão alguns representantes dos anticorpos monoclonais e especificados seu mecanismo de ação, moléculas alvo, sistema orgânico alvo e possibilidades de interação medicamentosa.

Quadro 2 - Mecanismo de ação, principais sistemas orgânicos alvo dos principais efeitos colaterais e interações medicamentosas dos anticorpos monoclonais.

| Nome genérico | Molécula alvo | Mecanismo de ação | Sistema orgânico alvo | Interações medicamentosas |
|-------------------------------|---------------|--|---|---|
| Rituximabe | CD20 | Liga-se ao alvo, e promove a lise da célula leucêmica, por meio da ADCC e da CDC. | Cardiovascular. Digestório. Hematopoiético. Nervoso Central. Respiratório | Anti-hipertensivos. Cisplatina. Vacinas. |
| Trastuzumabe | HER2 | Inibição do alvo, que é mediador da proliferação e migração celular do tumor. | Cardiovascular. Digestório. Hematopoiético. Nervoso Central. | Ciclofosfamida, Doxorubicina, Epirubicina, Paclitaxel. |
| Gemtuzumabe ozogamicina | CD33 | A ligação do AM ao alvo causa liberação do antibiótico antineoplásico calicheamicin, que nas células leucêmicas promove a quebra do DNA, resultando em apoptose. | Digestório. Hematopoiético. Respiratório. | Depressores da medula óssea. Fármacos que causam discrasia sanguínea. Vacinas. |
| Alemtuzumabe | CD52 | Liga-se ao alvo, e promove a lise da célula leucêmica, por meio da ADCC e da CDC. | Cardiovascular. Digestório. Hematopoiético. Nervoso Central. | Antihipertensivos, Fármacos que causam discrasia sanguínea. Depressores da medula óssea. Vacinas. |
| Ibritumomabe tiuxetana | CD20 | A interação do AM ao alvo causa liberação de radiação citotóxica, promove ADCC, CDC e apoptose. | Digestório. Hematopoiético. Nervoso Central. | Fármacos que causam discrasia sanguínea. Depressores da medula óssea. Vacinas. |
| I-tositumomabe ¹³¹ | CD20 | A interação do AM ao alvo causa liberação de radiação citotóxica, promove ADCC, CDC e apoptose. | Digestório. Hematopoiético. Músculo-Esquelético. | Fármacos que causam discrasia sanguínea. Depressores da medula óssea. Vacinas. |
| Bevacizumabe | VEGF | Inibição do alvo – potente indutor da angiogênese. | Cardiovascular. Digestório. Hematopoiético. | Beta-bloqueadores. Bloqueadores de canais de cálcio. Diuréticos. Inibidores da ECA. |
| Cetuximabe | EGFR | Inibição do receptor do fator de crescimento epidérmico. | Digestório. Respiratório. Renal. | Até o momento, não há evidências de interações |

Fonte: DEL DEBBIO; TONON; SECOLI, (2007, pg. 136).

2.9.3 Agentes anticorpos monoclonais essenciais no câncer de mama HER2 – positivo

2.9.3.1 Trastuzumabe

Diante dos avanços genéticos e da crescente compreensão das bases moleculares do câncer, foram desenvolvidas novas opções terapêuticas, dentre as quais as chamadas terapias-alvo, que apresentam ação em sítios específicos nas células tumorais (HADDAD, 2010).

O primeiro anticorpo a ser aplicado com sucesso no câncer de mama foi o trastuzumabe, utilizado primeiramente no câncer mamário metastático e, hoje, também no câncer em estágios iniciais. Trata-se de um anticorpo monoclonal humanizado, que apresenta ação no sítio extracelular do receptor para o fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 também conhecido como HER-2, HER-2/neu ou c-erbB2. Aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), em setembro de 1998 para pacientes com câncer de mama invasivo que superexpressam o HER-2 (HADDAD, 2010).

Segundo Haddad, 2010, pg. 74. “A superexpressão do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER-2) e/ou a amplificação do gene HER-2 ocorre em 20 a 30% dos carcinomas mamários invasivos”.

“O modo de ação do trastuzumabe envolve o bloqueio do receptor do fator de crescimento epidérmico humano HER2 e que se encontra superexpresso em 25-30% dos cânceres de mama, aumentando a agressividade do tumor” (DEL DEBBIO; TONON; SECOLI, 2007, pg. 136).

O trastuzumabe, na porção extracelular dos receptores, age bloqueando a ligação destes com os fatores de crescimento. Assim, inibem-se as vias de sinalização intracelulares que determinam a proliferação celular, atingindo um efeito citostático e também citotóxico.

Como agente único, o trastuzumabe pode produzir taxas de resposta superiores a 35% em casos de câncer mamário metastático. Em adição à quimioterapia, os resultados e benefícios se elevam. Seu uso adicionado aos agentes citotóxicos comumente usados no manejo do câncer de mama metastático vem demonstrando possível efeito sinérgico e melhora substancial nos principais objetivos de estudo – tempo para progressão, taxa de resposta, duração da resposta e sobrevida (HADDAD, 2010, pg 75).

A utilização do trastuzumabe no tratamento adjuvante de mulheres com câncer de mama HER-2 positivo está baseada em evidências científicas onde foi demonstrado que o uso deste medicamento promove uma redução no risco de recidiva da ordem de 25% a 52% nestas pacientes

O trastuzumabe demonstrou suprimir a ação do HER-2, resultando em benefícios significativos no tratamento do câncer de mama HER-2 positivo. O anticorpo é uma IgG que contém trechos humanos que se ligam ao HER-2 e é produzido em laboratórios, tendo origens humana, murina ou mista. Em alguns tumores sólidos há receptores para EGF (SILVEIRA et al., 2008).

A monoterapia com trastuzumabe em mulheres com câncer de mama metastático com superexpressão do HER-2 resultou em sobrevida mediana de 13 meses. Por isso este é bastante utilizado em combinação com outros antitumorais (paclitaxel, doxorubicina, docetaxel e ciclofosfamida), reduzindo o risco de recorrência do câncer em 50% em comparação com a quimioterapia isoladamente (ANELLI; CUBERO, 2004).

A posologia recomendada do medicamento é dose inicial de ataque de 8 mg/kg de peso corpóreo, seguida por 6 mg/kg de peso corpóreo 3 semanas depois e então 6 mg/kg repetidos a intervalos de 3 semanas, por até no máximo 52 semanas. No caso de ocorrer recorrência da doença durante a vigência do tratamento, o medicamento deverá ser descontinuado. O trastuzumabe deve ser administrado por infusão intravenosa por aproximadamente 90 minutos

Assim como outros agentes antitumorais o trastuzumabe também causa efeitos adversos, porém estes não estão associados com os que ocorrem normalmente com a quimioterapia, tais como alopecia, mielossupressão, náuseas e vômitos. A cardiotoxicidade é o efeito adverso mais importante, ocorrendo em torno de 1,4 % das mulheres que receberam a monoterapia com o trastuzumabe, e já em quadro metastático.

A Portaria SCTIE-MS N.º 18, de 25 de julho de 2012, torna pública a decisão de incorporar o medicamento trastuzumabe no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento do câncer de mama localmente avançado (BRASIL, 2011).

2.9.3.2 Lapatinibe

O lapatinibe pertence a uma classe de tratamento do câncer denominada terapia alvo dirigida, destinada a intervir em diversos processos celulares ou mecanismos da doença, encontrados no câncer (DEMOLINER; CORTE, 2010).

O lapatinibe é um inibidor de tirosina quinase, sendo de uma classe de medicamentos que tem como alvo enzimas importantes para as funções celulares. Estes medicamentos exercem a função de bloquear as enzimas tirosina quinase (INSTITUTO ONCOGUIA, 2014).

O lapatinibe foi aprovado pelo FDA em 13 de março de 2007 para o tratamento do câncer de mama com amplificação do HER2, em mulheres que já fizeram quimioterapia e usaram trastuzumabe, em associação com o análogo fluoropirimidina, a capecitainba, podendo aumentar a sobrevida, em comparação com a quimioterapia isolada em mulheres com câncer de mama avançado HER2/neu+. Foi aprovado no Brasil para tratamento de câncer de mama em outubro de 2009 (INSTITUTO ONCOGUIA, 2014).

Estudos mostram que o lapatinibe combinado com o inibidor da aromatase letrozol pode aumentar o intervalo para a doença se disseminar comparado com o uso isolado de letrozol em mulheres com receptores hormonais positivos. Já outros estudos mostraram que o uso do lapatinibe combinado com trastuzumabe pode aumentar o intervalo de tempo para a disseminação da doença em comparação com o uso de trastuzumabe isolado em mulheres com câncer de mama avançado HER2/neu+ (INSTITUTO ONCOGUIA, 2014).

O lapatinibe é promissor para o câncer de mama HER2/neu+ que apresentam metástases cerebrais, já que este consegue atravessar a barreira hematoencefálica, podendo reduzir ou retardar o crescimento de metástases cerebrais (INSTITUTO ONCOGUIA, 2014).

O lapatinibe, uma 4-anilinoquinazolina, é um inibidor do receptor da tirosina cinase no domínio intracelular, de ambos o EGFR (ErbB1) e HER2 (ErbB2) com um abrandamento da taxa a partir destes receptores. O lapatinibe tem como ação inibir o crescimento das células tumorais associadas a ErbB *in vitro* e em vários modelos animais (DEMOLINER; CORTE, 2010).

As doses da droga por via oral, geralmente, são próximas a 1250mg/dia com meia vida média em torno de 14 horas. Mas, quando a droga é administrada associada à outras as dosagens são diferentes, podendo ser diminuídas ou aumentadas conforme a droga que compõe o tratamento (INSTITUTO ONCOGUIA, 2014).

As principais reações adversas são a diarreia, que pode estar associada à várias causas, síndrome mão-pé, causando, descamação da pele e formigamento ou dormência na palma das mãos e sola dos pés, náuseas, normalmente precedidas do vômito, aparecimento de manchas na pele; vômitos, geralmente com salivação excessiva, taquicardia ou bradicardia e

diminuição da pressão arterial e a hepatotoxicidade, com possível modificação da funções hepática (DEMOLINER; CORTE, 2010).

No caso do lapatinibe, ele é metabolizado principalmente pela enzima CYP3A4 no fígado. Assim sendo, os inibidores e os indutores dessa enzima podem alterar a farmacocinética do lapatinibe. A administração concomitante de lapatinibe com inibidores de CYP3A4 conhecidos deve ser conduzida com cautela, e a resposta clínica e os eventos adversos devem ser cuidadosamente monitorados (DEMOLINER; CORTE, 2010, pg 8).

2.9.3.3 Lapatinibe x trastuzumabe

A associação do lapatinibe com trastuzumabe pode oferecer mecanismos de ação complementares assim como a possibilidade de não sobreposição de mecanismos de resistência. Os efeitos inibitórios do lapatinibe sobre o crescimento foram avaliados em linhas celulares condicionadas pelo trastuzumabe. O lapatinibe manteve uma atividade significativa *in vitro* contra linhas celulares HER2 amplificadas do câncer de mama selecionadas por crescimento de longo termo em meio contendo trastuzumabe e foi sinérgico em associação com trastuzumabe nestas linhas celulares (TYVERB, 2013).

A dose recomendada de lapatinibe é 1000 mg uma vez por dia de forma contínua. A dose recomendada de trastuzumabe é 4 mg/kg administrada como dose inicial intravenosa (IV), seguida de 2 mg/kg IV semanalmente. (TYVERB, 2013).

No lapatinibe habitualmente a bolsa de ligação do ATP e no meio interno e, no trastuzumabe o sítio de ligação é externo. O lapatinibe também inibe uma forma truncada do receptor HER2 que carece de um domínio de ligação do trastuzumabe. Tais diferenças explicam a atividade do lapatinibe em pacientes resistentes ao trastuzumabe.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de mama é considerado o segundo tipo de câncer mais frequente entre as mulheres, perdendo somente para o câncer de pele não melanoma. Devido à ocorrência de diversos efeitos adversos ocasionados pela quimioterapia tradicional, a partir da engenharia genética, um novo tratamento denominado de terapia-alvo, os anticorpos monoclonais destacam-se no sentido de diminuir estes efeitos adversos. Nos últimos anos os anticorpos monoclonais passaram a ser uma terapia de primeira linha para uma variedade de condições patológicas que incluem desde infecções virais, distúrbios inflamatórios e as neoplasias, tornando essas drogas uma arma valiosa.

A terapia anti-HER-2 constitui modalidade essencial na busca de um modelo terapêutico ideal para pacientes cujo câncer de mama é HER-2 positivo. Os estudos envolvendo o bloqueio do HER-2 através do trastuzumabe vêm demonstrando eficácia e aplicabilidade no câncer de mama metastático e inicial. O trastuzumabe é altamente eficaz no tratamento do câncer de mama HER2 positivo, desde que seja diagnosticado precocemente como os demais tipos de câncer.

Mas, diante da agressividade do câncer, o trastuzumabe também é bastante eficaz após o tratamento convencional com quimioterapia, quando grande parte das células já foi eliminada, e o trastuzumabe é capaz de eliminar as células remanescentes, evitando a metástase celular. Por outro lado, o lapatinibe, droga administrada de forma oral com ação intracelular, vem ganhando espaço em ensaios clínicos como próxima linha de tratamento adjuvante, cujo medicamento pode atravessar a barreira hematoencefálica, reduzindo ou retardando o crescimento de metástases cerebrais.

REFERÊNCIAS

- ABREU, E.D; KOIFMAN, S. *Fatores prognósticos no câncer da mama feminina. Rev. bras. cancerol*, 2002, 48.1: 113-131.
- ALBERTS, B. et al. *Biologia Molecular da Célula*. 3ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.
- ALMEIDA, J RC , et al. *Marcadores tumorais: revisão de literatura. Rev. bras. cancerologia*, 2007, 53.3: 305-316. Disponível em: < http://www.inca.gov.br/rbc/n_53/v03/pdf/revisao1.pdf > Acesso: 16 de maio de 2016
- ALMEIDA, VL et al. *Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. Quim. Nova*, Vol. 28, No. 1, 118-129, 2005 Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422005000100021 > Acesso: 29 de maio de 2016
- ANELLI, A; CUBERO, D. I. G. *Terapia antineoplásica direcionada a alvos moleculares. Pratica Hospitalar*, ano 6, n.34, 2004.
- BACHA, O.M, et al. *Associação do c-erbB-2 com Linfonodos Axilares e Outros Fatores Prognósticos no Câncer de Mama. Rev. Bras. Oncologia Clínica* 2004 . Vol. 1 . N.º 3 (Set/Dez) 31-34 Disponível em: < <http://sboc.org.br/revista-sboc/pdfs/3/artigo3.pdf> > Acesso: 27 de maio de 2016
- Both, L., et al. (2013). *Monoclonal antibodies for prophylactic and therapeutic use against viral infections. Vaccine*, 31, pp. 1553-1559.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. *Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil/Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: INCA, 2011. 118 p.: li. color. tab.; 21 cm.*
- BRITO, N. M.B, et al. *Características clínicas de mulheres com carcinoma mamário ductal invasivo submetidas à quimioterapia neoadjuvante. Revista Paraense de Medicina*, 2007, 21.4: 37-41. Disponível em: < http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-59072007000400006 > Acesso: 08 de maio de 2016
- CARVALHO, G. C; ALVES, F. *Principais marcadores moleculares para os cânceres de pele e mama major molecular markers for cancers of the breast and skin* <http://dx.doi.org/10.15601/2238-1945/pcnb.v4n7p11-17>. *NBC-Periódico Científico do Núcleo de Biociências*, 2014, 4.07: 11-17. Disponível em: < <http://www.bibliotekevvirtual.org/revistas/Methodista-IH/PCNB/v04n07/v04n07a03.pdf> > Acesso: 04 de maio de 2016

CARVALHO, J.E.Q. *Determinação da frequência de expressão de marcadores biológicos em amostras de carcinoma epidermóide de esôfago pelo método de imuno-histoquímica*. Tese para postular título de doutor em Medicina e Ciências da Saúde. Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Rio grande do Sul. Nº de p. 99. 2013. Disponível em: < <http://www2.ghc.com.br/gepnet/publicacoes/carvalho.pdf>> Acesso: 04 de junho de 2016

CARVALHO, M. T. *Avaliação de fatores prognósticos em tumores de mama nos estádios 2A e 3B e sua correlação com sobrevida*. Tese de doutorado. Universidade de São Paulo. 2010. Disponível em:< www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5155/tde.../SolangeMariaTorchiaCarvalho.pdf> Acesso: 27 de abril de 2016

CHABNER, B.A, et al. *Agentes Antineoplásicos*. In: Goodman LS, Gilman A. As Bases farmacológicas de terapêutica. 11 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil; 2006.

CHALA, L.F; BARROS, N. (2007) - *Avaliação das mamas com métodos de imagem*. Editorial. Disponível em < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842007000100001>. Acesso em 04 de abril de 2016.

CIRQUEIRA, M. B, et al. *Subtipos moleculares do câncer de mama*. *Femina*, 2011, 39.10. Disponível em: < <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2011/v39n10/a2965.pdf>> Acesso: 04 de junho de 2016

COELHO, João Tomás Albuquerque. *Anticorpos monoclonais*. 2014. PhD Thesis. [sn].

Controle do Câncer: uma proposta de integração ensino-serviço. 2 ed. rev. atual. - Rio de Janeiro: Pro-Onco. 1993. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=101> Acesso: 27 de abril de 2016

CORDEIRO, Maria Lúcia da Silva, et al. *Anticorpos monoclonais: implicações terapêuticas no câncer*. *Revista Saúde & Ciência Online*, 2014, 3.3: 253-265.

DEL DEBBIO, C. B; TONON, Lenita Maria, SECOLI, Silvia Regina. *Terapia com anticorpos monoclonais: uma revisão de literatura*. *Revista Gaúcha de Enfermagem* 2007;28(1):133-42. Disponível em: < <http://www.seer.ufrgs.br/Revista%20GauchadeEnfermagem/article/viewFile/4709/2627>> Acesso: 09 de maio de 2016

DELMONICO, L; ALVES, G; DO AMARAL, L.F.P. *A biologia do câncer de mama e testes moleculares de prognóstico*. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*, 2015, 14. Disponível em: < http://revista.hupe.uerj.br/detalhe_artigo.asp?id=538> Acesso: 09 de junho de 2016

DEMOLINER, Luciana Pickler; CORTE, Temis Weber Furlanetto. *Atenção Farmacêutica para pacientes usuários de Lapatinibe*. *Revista da Graduação*, 2010, 3.2. Disponível em: < <http://revistaseletronicas.pucrs.br/fo/ojs/index.php/graduacao/article/view/7907/5592>> Acesso: 09 de outubro de 2016

DUGNO, M. L. G, et al. *Perfil do câncer de mama e relação entre fatores de risco e estadiamento clínico em hospital do Sul do Brasil*. Vol-<Revista Brasileira de Oncologia Clínica, 2014, 10.36. Disponível em: < <http://sboc.org.br/revista-sboc/pdfs/36/artigo3.pdf>> Acesso: 09 de junho de 2016

EISENBERG, A. L. A.; KOIFMAN, S. *Câncer de mama: marcadores tumorais*. *Rev Bras Cancerologia*. 47(4):377-88, 2001. Disponível em: < http://www.inca.gov.br/rbc/n_47/v04/pdf/artigo1.pdf> Acesso em: 08 de maio de 2016

Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro: INCA, 2015. Disponível em: < <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>> Acesso em: 08 de março de 2016

FETT-CONTE, A. C, SALLES A. B. C. F, *A importância do gene p53 na carcinogênese humana*. *Rev.bras.hematol.hemoter.*,2002,24(2):85-89 Disponível em < <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v24n2/a04v24n2.pdf>>. Acesso em 04 de Junho de 2016.

HADDAD, Cássio Furtini. *Trastuzumab no câncer de mama*. FEMMA, Lavras-MG, v.38, n.2, Fev. 2010. Disponível em: < <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2010/v38n2/a001.pdf> >. Acesso em: 15 de Outubro de 2016

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). *Controle do Câncer de mama*. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_controle_cancer_mama/conceito_magnitude >. Acesso em: 08 de março de 2016

_____. *Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil*. Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/livro_deteccao_precoce_final.pdf>. Acesso em: 24 de abril de 2016

_____. *Estadiamento*. Disponível em: < http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?ID=54>. Acesso em: 13 de março de 2016

_____. *O que é câncer?* Disponível em: < http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322 >. Acesso em: 08 de março de 2016

INSTITUTO ONCOGUIA. *Estadiamento do câncer*. Disponível em: < <http://www.oncoguia.org.br/mobile/conteudo/estadiamento/4795/1/>> Acesso em: 13 de março de 2016

_____. *Terapia Alvo para o câncer de mama avançado*. Disponível em: < <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/terapia-alvo-para-cancer-de-mama-avancado/6250/811/>> Acesso em: 13 de outubro de 2016

INSTITUTO ONCOGUIA. *Terapia Hormonal para Câncer de Mama Avançado*. Disponível em: < <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/terapia-hormonal-para-cancer-de-mama-avancado/6248/811/>> Acesso em: 13 de Junho de 2016

KALIKS, R. Hospital Israelita Albert Einstein. *Terapia Hormonal Contra o Câncer*, 2015.

LIEDKE, P.E.R. Hormonioterapia Adjuvante em Câncer de Mama. | Rev. Bras. Oncologia Clínica 2006 . Vol. 3 . N.º 8 (Mai/Ago) 23-27 Disponível em: < <http://sboc.org.br/revista-sboc/pdfs/8/artigo5.pdf>> Acesso em: 13 de maio de 2016

LOPES, Aline A. et al. *Principais genes que participam da formação de tumores*. *Revista de Biologia e Ciências da Terra*, 2002; 2: Disponível em: < <http://joaootavio.com.br/bioterra/workspace/uploads/artigos/genes-5155ede25ad0c.pdf>>. Acesso em: 13 de maio de 2016

MITCHELL, DSL; STANCE,GM, *Estrogênios e progestogênios*. In: Goodman LS, Gilman A. *As Bases farmacológicas de terapêutica*. 11 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil; 2006. p.1201

NELSON, D.L.; COX, M, M. *Lehninger Princípios de Bioquímica*. 3ª ed. São Paulo: Servier, 2002.

NUNES. F. *Estadiamento o retrato do tumor*. Disponível em: <<http://www.einstein.br/einstein-saude/bem-estar-e-qualidade-de-vida/Paginas/estadiamento-o-retrato-do-tumor.aspx>>. Acesso em: 13 de março de 2016

OLIVEIRA, A.B et al. *Imunoexpressão do c-erbB-2 nas lesões epiteliais proliferativas intraductais da mama de mulheres*. *Rev Assoc Med Bras*, 2004, 50.3: 324-9. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v50n3/21668.pdf>>. Acesso em: 16 de maio de 2016

PAPA, A. M. et al. *Carcinogênese mamária*. In: FIGUEIREDO, E.; MONTEIRO, M.; FERREIRA, A. *Tratado de oncologia*. Rio de Janeiro: Revinter, 2013. p. 985-98.

PETRARCA, C.R. *Expressão de marcadores moleculares preditivos de resposta à terapêutica neoadjuvante em câncer de mama em amostras tumorais*. Dissertação para postular título de mestre em clínica médica. Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Rio grande do Sul. Nº de p. 73. 2010. . Disponível em: < <http://meriva.pucrs.br:8080/dspace/bitstream/10923/4394/1/000424761-Texto%2bCompleto-0.pdf>>. Acesso em: 18 de maio de 2016

RIVOIRE W.A, et al. *Bases Biologia molecular do câncer cervical*. Rev BRAS de Saúde Materno Infantil 2006; 4: 179-84. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rbsmi/v6n4/12.pdf>>. Acesso em: 16 de maio de 2016

ROBBINS & COTRAN. *Patologia: Bases patológicas das doenças*. 8ª Edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 1458

DOS SANTOS, Rosaly V., et al. *Aplicações terapêuticas dos anticorpos monoclonais*. Rev. bras. alerg. imunopatol, 2006, 77

DOS SANTOS, V.M.R., et al. *Compostos organofosforados pentavalentes: histórico, métodos sintéticos de preparação e aplicações como inseticidas e agentes antitumorais*. *Quim Nova*, 2007, 30: 159-170. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/%0D/qn/v30n1/27.pdf>>. Acesso em: 16 de maio de 2016

SANTOS A.B; ARAÚJO M.C. *Fatores de risco em mulheres com câncer de mama atendidas no centro de diagnóstico*. Nossa Senhora do Rosário em Santa Maria-RS1. Disc. Scientia. Série: Ciências da Saúde, Santa Maria, v. 13, n. 1, p. 63-70, 2012. Disponível em: < <http://sites.unifra.br/Portals/36/CSAUDE/2012/06.pdf>>. Acesso em: 29 de maio de 2016

SCHMITT, F.C.L. *Carcinoma de mama: novos conceitos na classificação*. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2008, 30.1: 42-7. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v30n1/a08v30n1.pdf>>. Acesso em: 25 de maio de 2016

SILVA, P.A da; RIUL, S.S. *Câncer de mama: fatores de risco e detecção precoce*. *Rev. bras. enferm*, 2011, 64.6: 1016-1021 Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/reben/v64n6/v64n6a05.pdf>>. Acesso em: 16 de maio de 2016

SILVEIRA, Luis Alberto. *Princípios dos agentes antineoplásicos* In: GUIMARÃES, J. R. Q. Manual de oncologia, 3ª Ed. São Paulo: BBS, 2008. Cap.14.

TYVERB: *lapatinib*. Glaxo Group Limited [2013] Bula de remédio. Disponível em: < http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000795/WC500044957.pdf>. Acesso em: 16 de outubro de 2016