



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

*FARMACOTERAPIA NO CANCRO DA MAMA*

**Célia Luísa dos Santos Apolinário**

**Dissertação**

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:

Professor Doutor Bruno Sepodes

**2012**

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

*FARMACOTERAPIA NO CANCRO DA MAMA*

**Célia Luísa dos Santos Apolinário**

Dissertação

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:

Professor Doutor Bruno Sepodes

**2012**

# *FARMACOTERAPIA NO CANCRO DA MAMA*

## Declaração da autoria do trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

## Copyright

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

# Agradecimentos

---

Gostaria de agradecer aos meus pais e à minha irmã por todo o apoio e incentivo dado ao longo destes cinco anos de estudos superiores pois sem eles não seria possível estar a finalizar o meu curso.

Estar longe do conforto de casa durante cinco anos não é fácil, mas as pessoas que conheci e com os quais fui criando uma forte amizade foram tornando a minha “segunda casa” mais acolhedora. Por todo o apoio que eles me deram sem esperar nada em troca, registo aqui o meu grande obrigado.

Por último, mas não com menos valor, agradeço ao meu professor orientador Dr. Bruno Sepodes por se ter disponibilizado de imediato em me ajudar na realização deste trabalho. A ajuda recebida pelo Centro de Informação do Medicamento (CIM) da Ordem dos Farmacêuticos também foi muito importante para a execução desta dissertação.

# Resumo

---

A mama é um órgão complexo e específico da classe dos mamíferos. Este órgão adquire uma importância muito significativa na mulher por se tratar do órgão produtor do alimento para a amamentação do seu descendente. A incidência deste cancro é muito maior na mulher do que no homem.

Esta doença sempre existiu, porém só a partir dos anos 80 do século passado é que se conseguiu associar as mortes ao cancro da mama com maior precisão. Tal, deve-se ao aparecimento da mamografia no auxílio do diagnóstico, que até então tratava-se de um diagnóstico empírico. O desenvolvimento das tecnologias tem trazido um enorme benefício para a detecção precoce. O prognóstico de cura é tanto maior quanto mais cedo for detetado o cancro.

Esta doença tanto pode ter início por razões hereditárias ou surgir espontaneamente por acumulação de mutações. Muitos são os fatores que influenciam estas mutações, podem ser fatores ambientais ou mesmo a idade da menarca e até a densidade mamária podem provocar o cancro da mama.

É importante ter conhecimento do tipo de cancro para poder otimizar a terapêutica a adotar, pois existem diversos tipos e até mesmo subtipos de cancro da mama. As possíveis abordagens de terapêutica também são muito variadas havendo a cirurgia, a radioterapia, a hormonoterapia, a quimioterapia e a imunoterapia. A estratégia terapêutica não passa por utilizar apenas um método de tratamento mas sim utilizar vários que se complementem umas às outras de forma a otimizar este.

A farmacogenómica tem sido uma área muito estudada para tirar o maior partido dos fármacos. Trata-se de fármacos com uma janela terapêutica bastante estreita, pelo que convém que o seu efeito seja máximo e previsível para controlar os efeitos secundários.

É de extrema importância que a ciência médica e tecnológica se combinem para aumentar cada vez mais a taxa de cura.

**Palavras chave:** cancro da mama, etiologia, quimioterapia, imunoterapia, farmacogenómica

# Abstract

---

The breast is a complex and specific organ belonging to mammals. This organ acquires a very significant importance in women because of its function in breastfeeding as a source of feeding to descendents. The incidence of breast cancer is much higher in women than in men.

This disease has always existed. However, death has only been accurately associated to breast cancer since the 80s from last century. That's due to the appearance of mammography as a diagnosis tool. Before, the diagnosis was empiric. The development of new technologies has been very beneficial to the early detection. The prognosis of cure is as better as earlier is the detection of cancer.

This disease can start for hereditary reasons or appear spontaneously by the accumulation of genetic mutations. There are a lot of factors that influence these mutations such as environmental factors, the age of menarche or even the breast density can cause breast cancer.

It is important to know the type of cancer to optimize the chosen therapy because there are varied types and even subtypes of breast cancer. The therapeutic possibilities are also varied such as radiotherapy, hormonal therapy, chemotherapy and immunotherapy. The therapeutic strategy is not based only on one method. The methods should complement each other in order to optimize the treatment.

Pharmacogenomics has been a much studied subject to take the best from drugs. Because these drugs have a short therapeutic window, there's the need for its effect to be maximal and predictable in order to control side effects.

It is extremely important that science and technology work together to increase even more the rate of cure.

**Key-words:** breast cancer, etiology, chemotherapy, immunotherapy, pharmacogenomics

# Índice de matérias

---

1. Introdução.....	1
2. Anatomia e fisiologia da mama.....	3
3. O cancro – Como se desenvolve? .....	6
3.1. Carcinogénese.....	7
3.2. Processo de metastização.....	9
3.2.1. Invasão local.....	9
3.2.2. Difusão das células neoplásicas.....	11
4. Doença maligna da mama .....	12
4.1. Incidência e epidemiologia .....	12
4.1.1. Incidência e mortalidade mundial.....	13
4.1.2. Incidência e mortalidade europeia.....	15
4.1.3. Incidência e mortalidade portuguesa .....	17
4.1.4. Epidemiologia.....	18
4.2. Etiologia.....	20
4.2.1. Etiologia do cancro.....	20
4.2.2. Etiologia do cancro da mama .....	22
4.3. Classificação dos carcinomas .....	29
4.3.1. Tipos de cancro da mama .....	29
4.3.2. Subtipos de cancro da mama .....	35
5. Métodos técnicos de auxílio ao diagnóstico.....	39
5.1. Mamografia.....	39
5.2. Ecografia.....	40
5.3. Elastografia .....	41
5.4. Citologia aspirativa.....	42
5.5. Biopsia .....	42
5.6. Valores clínicos analíticos .....	42
6. Terapêutica associada ao cancro da mama.....	44
6.1. Tipos de tratamento .....	45
6.1.1. Cirurgia.....	45
6.1.2. Radioterapia.....	45

6.1.3.	Quimioterapia .....	46
6.1.4.	Hormonoterapia .....	46
6.1.5.	Terapêutica biológica ou imunoterapia .....	46
6.2.	Fármacos desenvolvidos em quimioterapia, hormonoterapia e imunoterapia....	46
6.2.1.	Fármacos utilizados em quimioterapia e hormonoterapia.....	47
a)	<i>Antraciclinas e derivados</i> .....	48
b)	<i>Agentes alquilantes</i> .....	49
c)	<i>Alcalóides vinca</i> .....	50
d)	<i>Taxanos</i> .....	51
f)	<i>Derivados de platina</i> .....	53
g)	<i>Anti-hormonas</i> .....	53
6.2.2.	Fármacos utilizados em imunoterapia .....	55
a)	<i>Trastuzumab</i> .....	55
b)	<i>Bevacizumab</i> .....	57
c)	<i>Lapatinib</i> .....	58
d)	<i>Everolimus</i> .....	59
6.2.3.	Outros antineoplásicos.....	59
6.3.	Recomendações nacionais para o tratamento do cancro da mama .....	62
6.3.1.	Terapêutica do cancro da mama metastizado .....	63
6.4.	Potenciador .....	64
6.5.	Associações benéficas de fármacos .....	69
6.5.1.	Associação para RE negativo .....	69
6.5.2.	Associações para HER2 positivo.....	70
6.6.	Custo versus efetividade dos novos tratamentos .....	74
7.	Farmacogenómica .....	80
7.1.	Inibidores da aromatase e os polimorfismos de CYP19A1 .....	81
7.2.	Tamoxifeno e CYP2D6 .....	83
8.	Conclusão .....	89
9.	Bibliografia.....	92

# Índice de figuras

---

<b>Figura 2.1.</b> As várias estruturas da mama. 1-Caixa torácica;2- Músculo peitoral; 3- Lóbulos;4- Abertura dos ductos para o exterior; 5-Aréola; 6-Ductos; 7-Tecido adiposo; 8-Pele. (Fonte: <a href="http://umdesafioavencer.blogspot.pt/2010/06/cancro-da-mama.html">http://umdesafioavencer.blogspot.pt/2010/06/cancro-da-mama.html</a> ).....	4
<b>Figura 2.2.</b> Ilustração demonstrando a localização dos ligamentos de Cooper. (Fonte: <a href="http://theperfectfitbg.wordpress.com/2010/08/02/what-is-a-cooper-ligament/">http://theperfectfitbg.wordpress.com/2010/08/02/what-is-a-cooper-ligament/</a> )...	4
<b>Figura 2.3.</b> Ilustração do sistema linfático da mama. 1- Gânglios da cadeia axilar; 2- Gânglios da cadeia mamária interna; 3- Gânglios da cadeia supraclavicular. (Fonte: <a href="http://www.doencadamama.com/mama_detalhe.php?i=3">http://www.doencadamama.com/mama_detalhe.php?i=3</a> ) .....	5
<b>Figura 3.1.</b> Demonstração do poder de metastização das células tumorais malignas. (Fonte: Portal de Oncologia Português, 2012) .....	7
<b>Figura 3.2.</b> Esquematização do processo de carcinogénese. (Fonte: Portal de Oncologia Português, 2012).....	9
<b>Figura 4.1.</b> Estimativa da incidência do cancro da mama por 100.000 pessoas (considerando todas as idades) a nível mundial. (Fonte: United Nations, 2008) .....	14
<b>Figura 4.2.</b> Estimativa da mortalidade provocada pelo cancro da mama por 1000.000 pessoas (considerando todas as idades) a nível mundial. (Fonte: United Nations, 2008) .....	14
<b>Figura 4.3.</b> Incidência do cancro da mama na Europa por 100.000 pessoas. (Fonte: Jacques, Lortet-Tieulent, & Steliarova-Foucher, 2010) .....	16
<b>Figura 4.4.</b> Índice de mortalidade na Europa por 100.000 pessoas. (Fonte: Jacques, Lortet-Tieulent, & Steliarova-Foucher, 2010).....	16
<b>Figura 4.5.</b> Estimativa da incidência do cancro da mama por 100.000 habitantes em Portugal. (Fonte: Jacques, Lortet-Tieulent, & Steliarova-Foucher, 2010) .....	17
<b>Figura 4.6.</b> Incidência versus mortalidade em diferentes grupos de população. (Fonte: Ferlay, Shin, Bray, Forman, & DM., 2010) .....	19
<b>Figura 4.7.</b> Identificação dos genes <i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i> nos seus cromossomas. (Fonte: <a href="http://www.medichecks.com/index.cfm?s=2&amp;d=21&amp;test=BRCA">http://www.medichecks.com/index.cfm?s=2&amp;d=21&amp;test=BRCA</a> ).....	23
<b>Figura 4.8.</b> Ilustração esquemática da diferença entre um ducto normal e um ducto com CDIS. (Fonte: Portal de Oncologia Português, 2012) .....	30
<b>Figura 4.9.</b> Corte histológico de um ducto com CDIS. (Fonte: <a href="http://en.wikipedia.org/wiki/Mammary_ductal_carcinoma">http://en.wikipedia.org/wiki/Mammary_ductal_carcinoma</a> ) .....	30
<b>Figura 4.10.</b> Representação esquemática da comparação de um lóbulo normal e de um CLIS. (Fonte: Portal de Oncologia Português, 2012).....	31

<b>Figura 4.11.</b> Fotografia de um CLIS no corte histológico. (Fonte: <a href="http://www.Breast-cancer.ca/staging/lobularcarcinoma-classification.htm">http://www. Breast-cancer.ca/staging/lobularcarcinoma-classification.htm</a> ) .....	31
<b>Figura 4.12.</b> Representação esquemática da diferença entre um ducto normal, um carcinoma ductal in situ e um carcinoma ductal invasivo. ( Fonte: <a href="http://www.cosmeticsurgeryforums.com/breast_reconstruction_cancer_stages.htm">http://www. cosmeticsurgeryforums.com/breast_reconstruction_cancer_stages.htm</a> ) .....	32
<b>Figura 4.13.</b> Visualização das células anormais indicadas pelas setas num corte histológico de tecido mamário. (Fonte: <a href="http://www.breastpathology.info/Special%20Types.html">http://www.breastpathology.info/Special%20Types.html</a> ) .....	32
<b>Figura 4.14.</b> Corte histológico de um tecido mamário com carcinoma mucinoso. (Fonte: <a href="http://www.breastpathology.info/Special%20Types.html">http://www.breastpathology.info/Special%20Types.html</a> ).....	33
<b>Figura 4.15.</b> Corte histológico de um carcinoma papilar. (Fonte: <a href="http://www.breast-cancer.ca/type/papillary-carcinoma.htm">http://www.breast-cancer.ca/type/papillary-carcinoma.htm</a> ).....	34
<b>Figura 4.16.</b> Ilustração da invasão das células neoplásicas nos tecidos vizinhos (corte histológico). (Fonte: <a href="http://www.webpathology.com/image.asp?case=651&amp;n=9">http://www.webpathology.com/image.asp?case=651&amp;n=9</a> ).....	34
<b>Figura 4.17.</b> Fotografia onde se observa a inflamação da mama esquerda. (Fonte: <a href="http://www.cancernetwork.com/breast-cancer/content/article/10165/61633">http://www.cancernetwork.com/breast-cancer/content/article/10165/61633</a> )....	35
<b>Figura 4.18.</b> Demonstração do mecanismo envolvendo o HER2. (Fonte: Roche, 2012) .....	36
<b>Figura 4.19.</b> Demonstração da sobre-expressão de HER2 na membrana celular. (Fonte: <a href="http://curetoday.com/index.cfm/fuseaction/media.showSectionArtwork/section_id/4306">http://curetoday.com/index.cfm/fuseaction/media.showSectionArtwork/section_id/4306</a> ).....	36
<b>Figura 5.1.</b> Mamografia demonstrando um nódulo na mama. (Fonte: <a href="http://weinsteinimaging.com/page.php?pg=Mammography">http://weinsteinimaging.com/page.php?pg=Mammography</a> ).....	40
<b>Figura 5.2.</b> Ecografia da mama. (Fonte : <a href="http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0210-48062010000300013&amp;script=sci_arttext">http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0210-48062010000300013&amp;script= sci_arttext</a> ).....	41
<b>Figura 5.3.</b> Detecção de microcalcificações na mama (pontos brancos). (Fonte: <a href="http://www.science direct.com/science/article/pii/S0378603X12000654">http://www.science direct.com/science/article/pii/S0378603X12000654</a> ) .....	41
<b>Figura 6.1.</b> Número de células tumorais em função do tempo em que o tumor é detetável e a morte. (Fonte: Portal de Oncologia Português, 2012).....	44
<b>Figura 6.2.</b> Estrutura molecular do trastuzumab. (Fonte: <a href="http://en.wikipedia.org/wiki/Trastuzumab">http://en.wikipedia.org/wiki/Trastuzumab</a> ) .....	55
<b>Figura 6.3.</b> Ilustração do mecanismo de ação do trastuzumab. (Fonte: Pohlmann, Mayer, & Mernaugh, 2009).....	56
<b>Figura 6.4.</b> Visualização dos vários domínios do anticorpo monoclonal. (Fonte: Pohlmann, Mayer, & Mernaugh, 2009).....	56

<b>Figura 6.5.</b> Ilustração do mecanismo de ação de bevacizumab. (Fonte:Rini & Small, 2005).....	58
<b>Figura 6.6.</b> Análise de Kaplan-Meier dos dados de atualização da sobrevida global. (Fonte: Resumo das Características do Medicamento, 2011) .....	61
<b>Figura 6.7.</b> Propriedades anti-proliferativas do propranolol, <i>in vitro</i> . (Fonte:Pasquier, et al., 2011).....	65
<b>Figura 6.8.</b> Estudo da combinação dos fármacos quimioterapêuticos com propranolol na proliferação celular, <i>in vitro</i> . (Fonte:Pasquier, et al., 2011) .....	65
<b>Figura 6.9.</b> Estudo da associação de 5-fluorouracilo com propranolol na angiogênese, <i>in vitro</i> . (Fonte:Pasquier, et al., 2011) .....	66
<b>Figura 6.10.</b> Estudo da associação de paclitaxel com propranolol na angiogênese, <i>in vitro</i> . (Fonte:Pasquier, et al., 2011) .....	67
<b>Figura 6.11.</b> Estudo da associação de paclitaxel com propranolol, <i>in vivo</i> . (Fonte:Pasquier, et al., 2011).....	68
<b>Figura 6.12.</b> Sobrevivência em função do tempo em tratamento de quimioterapia com e sem trastuzumab. (Fonte: Bernard-Marty, Azambuja, & Piccart-Gebhart, 2007) .....	71
<b>Figura 6.13.</b> A-Sobrevida sem progressão da doença com e sem capecitabina ao longo do tempo. B- Tempo de progressão da doença sujeita a tratamento com e sem capecitabina. (Fonte: Wardley, et al., 2010).....	73
<b>Figura 6.14.</b> Comparação das reações adversas entre os dois tratamentos. HTX: docetaxel + trastuzumab +capecitabina. HT:docetaxel+trastuzumab. (Fonte: Wardley, et al., 2010).....	73
<b>Figura 6.15.</b> Esquematização do tratamento adotado no estudo. ....	77
<b>Figura 7.1.</b> Vias de metabolização do tamoxifeno. (Fonte: Yan Jin, 2005).....	84
<b>Figura 7.2.</b> Concentração plasmática de tamoxifeno e seus metabolitos passados 1 mês e 4 meses desde o início do tratamento com tamoxifeno. (Fonte: Yan Jin, 2005).....	85
<b>Figura 7.3.</b> Concentração plasmática de endoxifeno vs genótipos de CYP2D6. (Fonte: Yan Jin, 2005) .....	86
<b>Figura 7.4.</b> Concentração plasmática de tamoxifeno vs o genótipo de CYP2D6 e a presença ou ausência de ISRS. (Fonte: Yan Jin, 2005).....	87

# Índice de tabelas

---

<b>Tabela 4.1.</b> Idade da mulher no momento do diagnóstico do cancro da mama dado em percentagem (tabela adaptada de estudos realizados em mulheres da população dos Estados Unidos da América) (Fonte: Howlader, et al., 2012).....	13
<b>Tabela 4.2.</b> Idade média da morte de uma mulher com cancro da mama em percentagem. (Fonte: Howlader, et al., 2012). .....	15
<b>Tabela 4.3.</b> Incidência do cancro da mama por raça. (Fonte: Howlader, et al., 2012) .	18
<b>Tabela 4.4.</b> Mortalidade por raça. (Fonte: Howlader, et al., 2012) .....	18
<b>Tabela 4.5.</b> Distribuição da percentagem de incidência de cada tipo de cancro da mama na população. (Fonte: Adaptado de Mora & Campos, 2006).....	29
<b>Tabela 6.1.</b> Descrição dos fármacos mais utilizados em quimioterapia e hormonoterapia. (Fonte: Bernard-Marty, Azambuja, & Piccart-Gebhart, 2007) .....	48
<b>Tabela 6.2.</b> Apresentação dos fármacos mais utilizados em imunoterapia. ....	55
<b>Tabela 6.3.</b> Descrição dos tratamentos recomendados para cada sub-tipo de carcinoma da mama.....	62
<b>Tabela 6.4.</b> Média da sobrevida dos roedores em função do tratamento a que foram sujeitos. (Fonte:Pasquier, et al., 2011) .....	68
<b>Tabela 6.5.</b> Estadio de saúde e suas descrições. (Fonte: Macedo, Monteiro, Andrade, Cirrincione, & Ray, 2010) .....	75
<b>Tabela 6.6.</b> Enumeração dos diversos custos de seguimento no tratamento. (Fonte: Macedo, Monteiro, Andrade, Cirrincione, & Ray, 2010).....	78
<b>Tabela 6.7.</b> Resumo das consequências consideradas no modelo. (Fonte: Macedo, Monteiro, Andrade, Cirrincione, & Ray, 2010) .....	78
<b>Tabela 6.8.</b> Valores de custo-efetividade tendo em conta QALY e anos de vida ganhos. (Fonte: Macedo, Monteiro, Andrade, Cirrincione, & Ray, 2010).....	79
<b>Tabela 7.1.</b> Quantificação das frequências alélicas para cada polimorfismo estudado e a sua provável associação a AAIA. ....	82
<b>Tabela 7.2.</b> Frequência alélica de cada polimorfismo. (Fonte: Adaptado de Yan Jin, 2005).....	85
<b>Tabela 7.3.</b> Quantificação de endoxifeno de acordo com diferentes polimorfismos. (Fonte: Lim, et al., 2011).....	88

# 1. Introdução

---

O cancro da mama é uma doença dos nossos dias. Esta tem-se revelado cada vez mais fácil de surgir. Por afetar tantas pessoas, tem-se desenvolvido um “espírito” de busca, por parte dos investigadores, cada vez maior. Desta forma, as propostas de melhoramento ou de criação de novos fármacos é uma constante.

O grande “clic” para o início do crescente desenvolvimento das técnicas de diagnóstico e das estratégias de tratamento teve início nos anos 80 do século XX com o desenvolvimento da mamografia. A partir desta data, criaram-se muitas mais técnicas de auxílio ao diagnóstico precoce que forneceram mais conhecimento dos vários tipos de cancro. Com estes conhecimentos o ramo do desenvolvimento de fármacos também cresceu e surgiram várias estratégias possíveis para tratar o cancro da mama.

Em 1984, surgiram os primeiros relatos da utilização da quimioterapia no tratamento o cancro e quatorze anos mais tarde, em 1998, é aprovado pela Food and Drug Administration um anticorpo transformado a nível laboratorial. Só nesta amostra se consegue entender o crescimento do conhecimento científico em tão pouco tempo.

Devido à crise económica, uma das estratégias adotadas é a possibilidade de melhoramento de moléculas já criadas. Alguns fármacos já existentes são modificados ou, então, revelam ser efetivos noutras patologias.

Escolhi este tema porque me pareceu pertinente esclarecer o processo de tratamento do cancro da mama visto que se trata de uma doença que afeta muitos milhares de pessoas todos os anos. E, como tal, o conhecimento tanto tecnológico como médico e também farmacológico está constantemente a evoluir e, por vezes, não se consegue acompanhar este. Para aprofundar os meus conhecimentos e para perceber quais as vantagens da nova ciência utilizada, que é a imunoterapia, decidi trabalhar neste tema.

Esta revisão bibliográfica pretende contextualizar o cancro da mama nos dias de hoje a nível mundial e também em Portugal. Tem também o objetivo de clarificar as diferentes “frentes de ataque” ao cancro que até agora foram desenvolvidas e perceber quais os mais recentes métodos farmacológicos criados para melhorar o prognóstico do tratamento.

Esta monografia encontra-se dividida em oito capítulos. O primeiro e o último correspondem à introdução e à conclusão, respectivamente. O segundo capítulo propõe-se a descrever, de forma sucinta, a anatomia e a fisiologia da mama bem como a importância da irrigação sanguínea e do sistema linfático deste órgão. Passando para o terceiro capítulo, dá-se início ao tema do cancro explicando o processo de carcinogénese e de metastização. No processo de carcinogénese definiu-se quais os genes envolvidos no desenvolvimento de neoplasia e no processo de metastização encontra-se dividido nos diferentes tipos de invasão (invasão local e difusão das células pelo corpo). Todo o quarto capítulo recai na caracterização do cancro da mama. Primeiramente, descreve-se a incidência e mortalidade da doença a nível mundial, a nível europeu e a nível do nosso país e, de seguida caracteriza-se a sua epidemiologia. A etiologia do cancro e em particular do cancro da mama também é um tema importante, daí estar contemplado igualmente neste capítulo. O quinto capítulo refere quais os principais métodos de diagnóstico desenvolvidos para conseguir que este seja cada vez mais precoce e preciso. É no sexto capítulo que se encontram apresentados os diversos tipos de tratamento desenvolvidos até aos dias de hoje para curar esta doença. Porém, no desenvolvimento deste capítulo incidir-se-á nas áreas da quimioterapia, hormonoterapia e imunoterapia. O capítulo incide nestas áreas porque são nestas que o farmacêutico tem uma elevada relevância, nomeadamente no desenvolvimento dos fármacos. Por fim, o sétimo e penúltimo capítulo pretende evidenciar a importância cada vez maior da personalização da terapêutica. É explicado o significado da farmacogenómica e dados alguns exemplos em que a informação genética inter-individual pode influenciar a eficácia dos fármacos utilizados no esquema terapêutico aplicado ao doente.

## 2. Anatomia e fisiologia da mama

---

Para se iniciar qualquer estudo sobre o cancro da mama, é essencial ter conhecimentos da anatomia e da fisiologia da própria mama. Para uma total compreensão, é necessário adquirir conhecimentos sobre certos termos, daí ser apresentado um capítulo para este mesmo efeito.

A mama é um órgão complexo e muito específico, de tal modo que define a classe dos mamíferos. Nesta classe dos vertebrados, a mama adquire um papel importantíssimo no sexo feminino delineando a sua sexualidade e definindo o seu lugar a nível social. A importância deste órgão estende-se também à continuidade da espécie, pois proporciona todo o alimento necessário ao recém-nascido para se poder desenvolver de forma saudável. Sendo a mama um órgão tão importante, é natural deduzir que uma patologia neste tipo de órgão pode vir a trazer graves consequências. (Mora & Campos, 2006)

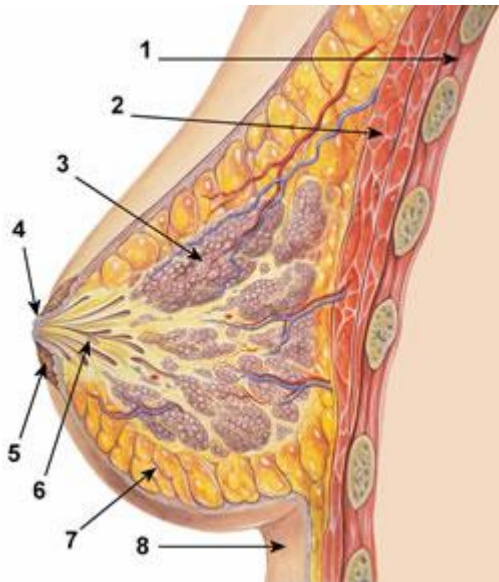
A mama é muito semelhante em ambos os sexos tanto a nível histológico como da sua funcionalidade, até chegar à puberdade. A partir desse período, dá-se uma diferenciação tal, que do ponto de vista funcional tornam-se órgãos completamente diferentes. Toda esta mudança deve-se há presença das hormonas sexuais. (Mora & Campos, 2006)

Anatomicamente, a mama é um órgão bilateral que se situa no espaço entre a segunda e a sexta costela. Esta resulta de uma diferenciação especializada das glândulas sudoríparas da pele que adquirem o nome de glândulas mamárias. A mama é constituída por elementos epiteliais, estroma fibroso e, depois da puberdade, o tecido adiposo também faz parte da sua constituição. (Mora & Campos, 2006)

A nível superficial, a mama apresenta uma saliência, designada por mamilo, rodeada por uma aréola arredondada e pigmentada. Esta aréola apresenta glândulas areolares superficiais. As secreções destas glândulas têm a função de proteger o mamilo durante a amamentação da possível irritação causada pela sucção do bebé. (Seeley, Stephens, & Tate, 2003)

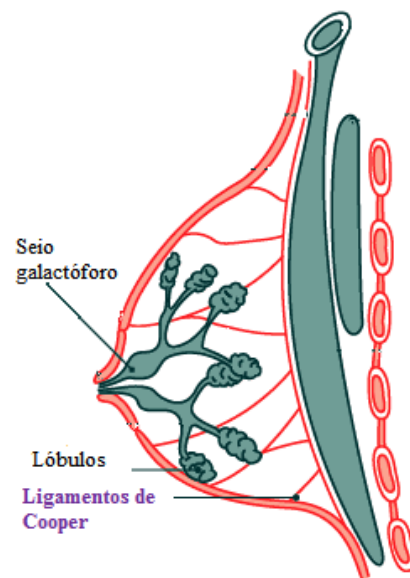
A nível interno, existem diversas estruturas. Cada glândula mamária, na idade adulta é constituída por 15 a 20 lobos que se apresentam rodeados por tecido adiposo. Estes lobos adquirem uma forma cónica onde o mamilo se encontra no vértice. Cada

lobo tem apenas um canal galactóforo que termina à superfície do mamilo independentemente dos outros canais galactóforos. Existe uma zona do canal galactóforo que dilata para armazenar o leite constituindo, assim, o seio galactóforo ou ampola galactófora. O canal que drena o lobo, ramifica-se de maneira a formar canais mais pequenos, que por sua vez drenam os lóbulos. (Seeley, Stephens, & Tate, 2003)



**Figura 2.1.** As várias estruturas da mama. 1-Caixa torácica;2- Músculo peitoral; 3-Lóbulos;4- Abertura dos ductos para o exterior; 5-Aréola; 6-Ductos; 7- Tecido adiposo; 8-Pele. (Fonte:<http://umdesafioavencer.blogspot.pt/2010/06/cancro-da-mama.html>)

A glândula mamária apresenta uma forma esférica que se prolonga em direção à axila, chamado prolongamento de Spencer. Os ligamentos de Cooper são umas estruturas fibrosas que mantêm a mama na sua posição. (Mora & Campos, 2006) Estes ligamentos estendem-se da face superficial do músculo grande peitoral até à pele que cobre as glândulas mamárias. (Seeley, Stephens, & Tate, 2003) Por vezes, os carcinomas invadem estes ligamentos provocando a sua retração. É esta



retração que provoca uma depressão na pele. Este tipo de anomalia pode ser um sinal visível da doença. (Mora & Campos, 2006)

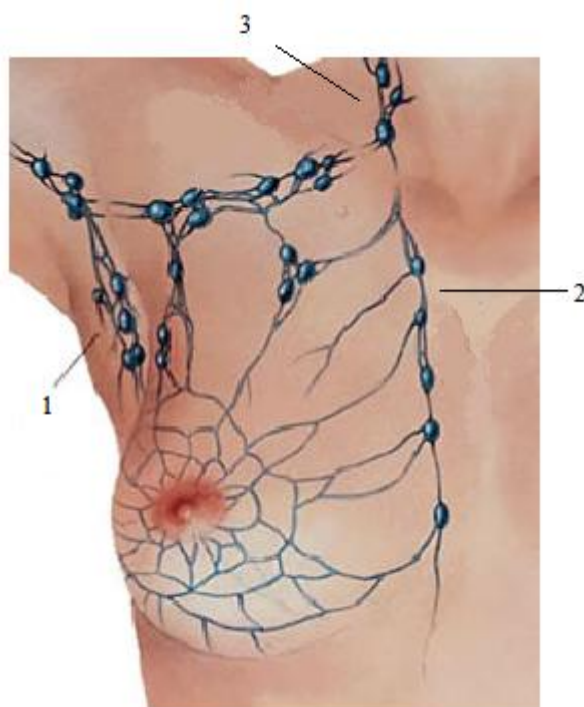
**Figura 2.2.** Ilustração demonstrando a localização dos ligamentos de Cooper. (Fonte:<http://theperfectfitbg.wordpress.com/2010/08/02/what-is-a-cooper-ligament/>)

Na zona da mama, a irrigação é bastante rica de forma a garantir todos os nutrientes necessários para manter um órgão saudável. A irrigação sanguínea é feita por

artérias que provém da zona axilar, mamária interna e intercostal. (Mora & Campos, 2006)

A rede linfática desta zona também é muito rica e complexa. A drenagem linfática é feita essencialmente para os gânglios axilares (75%) e para os gânglios da cadeia mamária interna (25%). Do ponto de vista patológico, quando existem metástases nos gânglios da cadeia mamária interna é porque já deve de existir metástases axilares, devido à frequência de drenagem para estes gânglios. (Mora & Campos, 2006)

Entrando em detalhe na constituição de cada um dos grupos de gânglios, sabe-se que a cadeia interna forma-se por quatro, ou por vezes cinco, gânglios de cada lado do esterno rodeados por tecido adiposo retrocostal. No que diz respeito aos gânglios axilares, estes já são aproximadamente 35 e subdividem-se em 3 níveis, sendo o nível 1 correspondente aos gânglios mais exteriores (mais perto da axila) e o nível 3 respeitante aos gânglios mais internos (mais perto do esterno). Geralmente, a metastização ganglionar axilar faz-se dos gânglios do nível 1 para os gânglios de nível 3. Porém, 2% dos casos, apenas existe invasão no nível 3, não sendo os níveis inferiores afetados. Esta informação tem influência tanto a nível do prognóstico, como a nível da terapêutica. (Mora & Campos, 2006)



**Figura 2.3.** Ilustração do sistema linfático da mama. 1- Gânglios da cadeia axilar; 2- Gânglios da cadeia mamária interna; 3- Gânglios da cadeia supraclavicular. (Fonte: [http://www.doencadamama.com/mama\\_detalhe.php?i=3](http://www.doencadamama.com/mama_detalhe.php?i=3))

### 3. O cancro – Como se desenvolve?

---

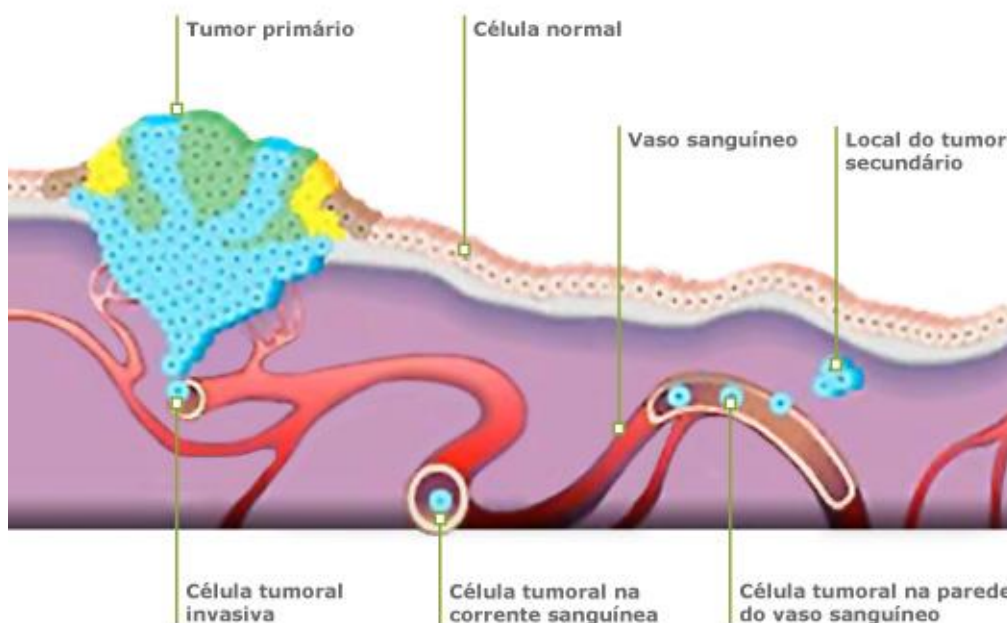
As palavras “neoplasia” e “cancro” são ambas utilizadas para dar nome à proliferação de células malignas no nosso organismo, daí serem tão temidas por todos nós. A palavra “neoplasia” tem origem grega e provém da aglutinação de *neos*-novo mais *plasia*-crescimento e a palavra “cancro” também provém do grego *karkinos* cujo significado é caranguejo. Esta personificação do cancro como sendo semelhante ao caranguejo deve-se à sua estrutura física, em que o corpo do caranguejo corresponde ao tumor primário e as patas dizem respeito às metástases. (Rabaça, 2007)

O nosso organismo é constituído por muitos milhares de células. Estas dividem-se pelo processo de mitose inúmeras vezes durante o seu tempo de vida. Como é de esperar, durante este processo de divisão, dá-se erros que posteriormente são corrigidos por mecanismos específicos de defesas da célula para estes erros de divisão. Quando os mecanismos de correção da célula estão comprometidos, deixa de haver “proteção” da célula e estes erros, chamados mutações, são transmitidos para as células-filhas (células resultantes de divisão) criando assim a neoplasia. Então, define-se de neoplasia um crescimento das células indefinido, descontrolado e excessivo das células em que a sua divisão ou proliferação não pode ser controlada devido à deficiência ou ausência dos mecanismos reguladores. (Rabaça, 2007)

A arquitetura e a dimensão de cada tecido encontra-se adaptado à necessidade do organismo através de mecanismos de regulação celular, tratando-se de mecanismos auto-reguladores e mecanismos reguladores das células vizinhas. Nestes mecanismos de regulação rigorosos, dá-se a programação das células envelhecidas (mecanismo de apoptose) que leva ao processo da sua morte para serem substituídas por células jovens. Então, para uma proporção correta de cada tecido no organismo é necessário um equilíbrio exato entre a divisão celular e a apoptose. Quando este equilíbrio desaparece, dá-se a formação do tumor. Este acontece quando, por um lado, há um aumento excessivo das células resultante de uma divisão celular descontrolada e, por outro lado, há um descontrolo da apoptose revelando-se na sua diminuição. (Rabaça, 2007)

Várias são as características das células neoplásicas que as distinguem das células saudáveis. As mais importantes são a capacidade de escaparem dos vários mecanismos de controlo, terem uma replicação descontrolada e excessiva tornando-se

autónomas, o poder de metastização, ou seja, a capacidade de deslocar-se do tecido de origem e espalhar-se pelo organismo, através do sistema sanguíneo ou linfático, podendo alojar-se noutra tecido e formar um tumor secundário e, por último têm a capacidade de se tornarem imortais. O envelhecimento das células é caracterizado pelo encurtamento dos telómeros a cada divisão. O processo de imortalização das células neoplásicas deve-se à contrariedade deste processo. Assim, nas células neoplásicas a telomerase (enzima que se liga especificamente aos telómeros eliminados secções a cada divisão celular) encontra-se ativada. Através deste mecanismo há preservação dos telómeros resultando numa replicação ilimitada. (Rabaça, 2007)



**Figura 3.1.** Demonstração do poder de metastização das células tumorais malignas. (Fonte: Portal de Oncologia Português, 2012)

### **3.1. Carcinogénese**

---

A carcinogénese ou transformação neoplásica consiste na transformação de uma célula saudável numa célula tumoral maligna. Este processo resulta da acumulação de mutações ao longo de vários anos. Para a célula se tornar maligna, estas mutações têm de ocorrer nos genes responsáveis pela regulação do ciclo celular. A origem destas mutações pode ser ambiental e posteriormente herdadas através das células germinativas ou pode ter outras origens. (Rabaça, 2007)

## *Genes implicados na carcinogénese*

Está cada vez mais claro que os genes envolvidos no processo de malignidade estão envolvidos direta ou indiretamente no controlo do ciclo celular. As mutações genéticas responsáveis pelas neoplasias são divididas em quatro classes de genes reguladores, são elas:

### *✧ Proto-oncogenes e oncogenes*

Os proto-oncogenes podem ser considerados de promotores de crescimento celular pois a sua função é de induzir a sua divisão. Um oncogene surge quando se dá uma mutação no proto-oncogene que vai alterar a sua estrutura proteica e assim ativá-lo. (Rabaça, 2007)

### *✧ Genes supressores de tumores*

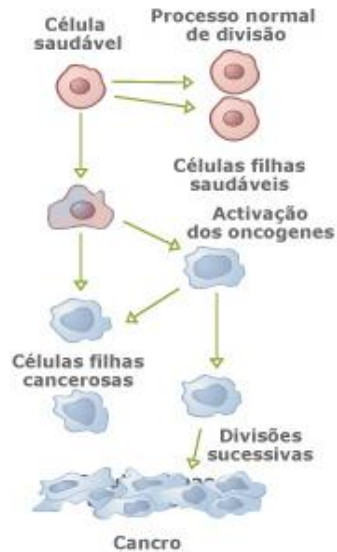
Os genes supressores de tumores têm por função inibir a divisão celular. Uma mutação nestes genes vai induzir a perda da sua função ou diminuir a produção das proteínas resultantes. Assim, é intuitivo pensar que estas mutações vão induzir a divisão celular, deixando de haver controlo na proliferação celular. (Rabaça, 2007)

### *✧ Genes reguladores da apoptose*

A apoptose é o processo de morte celular, se a sua atividade estiver comprometida por uma mutação, as células deixam de morrer. Existe dois genes identificados em que o seu equilíbrio regula a manutenção dos tecidos, são eles o gene *bcl-2* e *bax*. O *bcl-2* encontra-se com valores elevados da sua presença em alguns cancros porque a sua proteína inibe a apoptose e o gene *bax* é responsável pelo processo de apoptose. A transcrição do gene *bax* pode ser aumentada pela proteína p53, logo o gene p53 também pode ser considerado um gene indutor da morte celular programada. (Rabaça, 2007)

### *✧ Genes reparadores do ADN*

O processo de replicação do ADN é muito complexo, daí ser natural poder surgir mutações ocasionais. Numa célula saudável, estas mutações são detetadas e corrigidas pelas proteínas reparadoras do ADN. Uma vez que surjam lesões nestes genes reparadores, as lesões permanecem na células e, mais grave ainda, vai ser transmitida na linha germinativa. (Rabaça, 2007)



**Figura 3.2.** Esquemática do processo de carcinogênese. (Fonte: Portal de Oncologia Português, 2012)

### 3.2. Processo de metastização

---

Para um cancro conseguir se metastizar pelo corpo, precisa de se destacar do tumor primitivo e “atravessar” um longo caminho até se estabelecer num local secundário. (Rabaça, 2007) Porém, para se destacar, as células malignas necessitam de fatores favoráveis, nomeadamente do número de células malignas que entram em circulação. O número de células que se destacam está intimamente relacionado com as dimensões do tumor original, ou seja, apenas quando este atinge os 5 milímetros de diâmetro é que se criam as condições para haver uma metastização eficaz. (Mora & Campos, 2006) Mesmo reunindo-se estas condições, apenas uma em cada dez mil células neoplásicas irão “escapar” ao nosso sistema imunitário. (Rabaça, 2007)

É de grande importância perceber-se que a evolução do crescimento dos tumores depende do local. (Mora & Campos, 2006)

#### 3.2.1. Invasão local

A invasão local envolve quatro paços dependentes entre si:

### *1- Perda de adesividade local*

As células neoplásicas deixam de apresentar a forte aderência entre si e à matriz extracelular característica das células saudáveis. (Rabaça, 2007)

### *2- Degradação da matriz extracelular*

Durante o processo de metastização, as células neoplásicas têm de contactar com dois tipos de matriz extracelular: as membranas basais e o tecido conjuntivo intersticial. Desta forma, as células malignas necessitam de passar através da membrana basal dos epitélios, de seguida têm de passar pelo tecido conjuntivo e, por fim, chegar à circulação penetrando na membrana basal vascular. Para poderem penetrar tantas membranas, as células neoplásicas produzem enzimas proteolíticas que segregam compostos que degradam estas “barreiras”. Este processo é denominado de proteólise. (Rabaça, 2007)

### *3- Motilidade das células neoplásicas*

Para haver metastização, as células neoplásicas têm de apresentar motilidade própria. Então, estas apresentam motilidade amebóide com a formação de pseudópodes. (Rabaça, 2007)

### *4- Angiogénese*

A partir de 2 ou 3 milímetros de diâmetro, o crescimento do cancro necessita de induzir a formação de novos capilares para sua própria “alimentação”. A estimulação da angiogénese é feita pelo próprio cancro por meio de secreções de fatores angiogénicos libertados para a matriz extracelular. O aumento da vascularização circundante à neoplasia vai aumentar o aporte de oxigénio e de nutrientes necessários ao seu desenvolvimento. (Rabaça, 2007)

No caso do cancro da mama, a invasão local da circulação linfática inicia-se nos gânglios axilares que vão aumentando de volume e dureza. (Mora & Campos, 2006)

### 3.2.2. Difusão das células neoplásicas

O transporte das células metastáticas faz-se através da circulação sanguínea ou linfática. Entrando no sistema circulatório, as células malignas estão mais vulneráveis às restantes células presentes na circulação. Então, para se defender, elas segregam substâncias químicas que promovem a agregação plaquetar e a formação de fibrina de modo a formar um êmbolo ao seu redor. Esta proteção parece aumentar a probabilidade de sobrevivência neste ambiente até as células neoplásicas se implantarem no local final. (Rabaça, 2007)

Os locais mais frequentes de metástases do cancro da mama são o pulmão (65%) e o fígado e o osso (56%), mas também pode surgir no cérebro, peritoneu e pele. (Rabaça, 2007)

## 4. Doença maligna da mama

---

O cancro da mama, tornou-se uma doença da atualidade, uma vez que o número de novos casos tem vindo a aumentar de ano para ano. Como tal, a preocupação dos especialistas para este problema tem sido cada vez maior. A busca para a cura desta doença tem sido imparável por parte dos investigadores, de tal modo, que tem-se vindo a conseguir grandes avanços tecnológicos e de conhecimentos terapêuticos proporcionando cada vez mais casos de sucesso. Para se conseguir enquadrar o tratamento desenvolvido para esta doença, convém conhecê-la.

### *4.1. Incidência e epidemiologia*

---

Para se compreender a necessidade da urgência em desenvolver novos tratamentos cada vez mais eficazes para o tratamento do cancro da mama, é de extrema importância enquadrar a doença no seu impacto na população mundial. Como tal, o estudo da incidência e da epidemiologia do cancro da mama faz todo o sentido.

Segundo dados de “Surveillance Epidemiology and End Results” estima-se que 226.870 mulheres serão diagnosticadas com cancro da mama, das quais pressupõe-se que 39.510 irão falecer com esta patologia no ano de 2012. Esta mesma organização verificou, através de estudos, que a idade média no momento do diagnóstico ronda os 61 anos de idade. (Howlader, et al., 2012) Através da análise da tabela 3.1, confirma-se que a idade média no momento do diagnóstico situa-se no intervalo dos 55 anos aos 64 anos de idade tendo a percentagem mais elevada, com o valor de 24,8%. Se avaliarmos simultaneamente todos os valores da tabela 3.1., observa-se que a maior parte dos diagnósticos do cancro da mama ocorre desde os 45 anos até aos 74 anos de idade. Assim sendo, o diagnóstico antes dos 45 anos é mais escasso. Tais dados podem argumentar a hipótese das hormonas femininas terem um papel protetor deste tipo de patologias na mulher pois, a partir dos 45 anos, é quando se inicia o processo de menopausa no sexo feminino, ou seja, quando os níveis de estrogénios baixam.

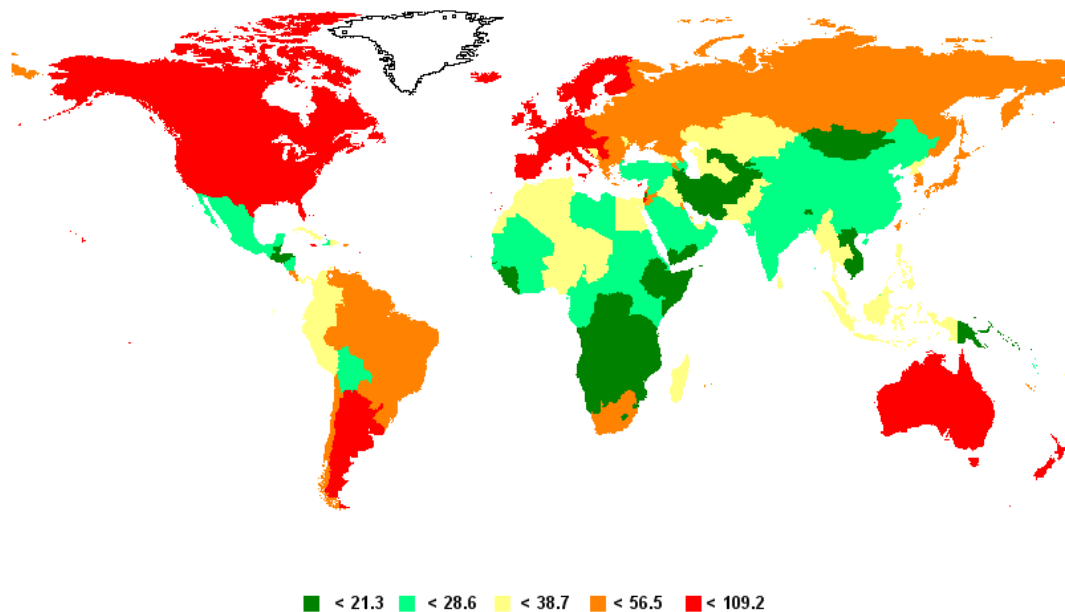
**Tabela 4.1.** Idade da mulher no momento do diagnóstico do cancro da mama dado em percentagem (tabela adaptada de estudos realizados em mulheres da população dos Estados Unidos da América) (Fonte: Howlader, et al., 2012).

Idade no momento do diagnóstico	Percentagem
<20 anos	≅ 0%
[20;34] anos	1,8%
[35;44] anos	9,9%
[45;54] anos	22,5%
[55;64] anos	24,8%
[65;74] anos	20,2%
[65;84] anos	15,1%
≥85 anos	5,7%

#### 4.1.1. Incidência e mortalidade mundial

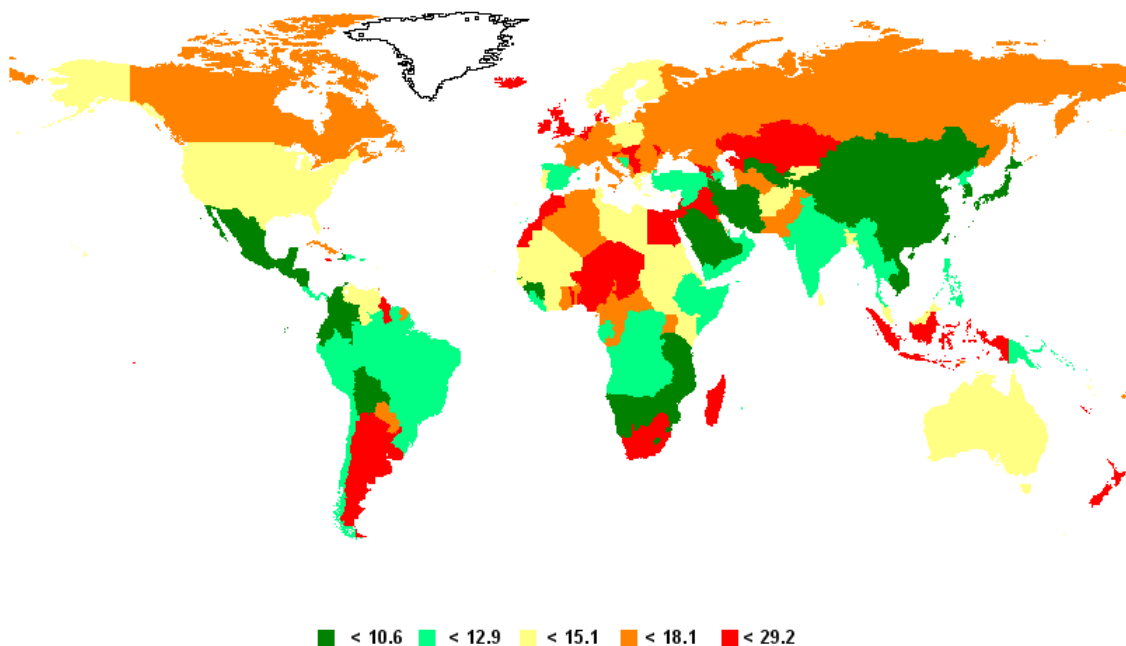
Após vários anos nas sombras, a incidência do cancro da mama em mulheres tem vindo a crescer. Esta tendência parece alarmante, porém este aumento tem sido em grande parte devido à triagem possibilitada pela inovação dos métodos de diagnóstico, nomeadamente a mamografia nos anos 80. Devido a esta descoberta, a partir dos anos 80, a incidência deste cancro aumentou bruscamente chegando a um aumento de 60-80%. (Lester, 2010)

Segundo a “Internacional Agency for Research on cancer”, a incidência do cancro da mama é bem marcada nos países mais desenvolvidos, tal como referido, trata-se de países onde os métodos de diagnóstico estão mais desenvolvidos. Tal se pode verificar com a incidência elevada presente na Europa, América do Norte e Austrália. Como se pode observar no mapa abaixo (figura 4.1), a África sendo um continente muito pouco desenvolvido devido à elevada pobreza, é dos continentes com menos estimativa de incidência. Este facto pode ser devido à precariedade dos sistemas de saúde destes locais, mais especificamente na precariedade dos métodos de diagnósticos desta doença, pois não tendo tecnologia de diagnóstico, é difícil a um profissional de saúde interpretar sintomas de modo a diagnosticar um carcinoma. (United Nations, 2008)



**Figura 4.1.** Estimativa da incidência do cancro da mama por 100.000 pessoas (considerando todas as idades) a nível mundial. (Fonte: United Nations, 2008)

Associado à mortalidade que se alia a este tipo de cancro, pode-se deduzir que os estados com mais capital para investir nos métodos de tratamento mais avançados apresentam um índice de mortalidade mais baixo. Tal se pode constatar pois temos o exemplo os Estados Unidos da América. Este país tem uma incidência das mais elevadas e apresenta dos mais baixos índices de mortalidade. O mesmo se observa na Austrália e em alguns países da Europa, como a Espanha. (United Nations, 2008)



**Figura 4.2.** Estimativa da mortalidade provocada pelo cancro da mama por 100.000 pessoas (considerando todas as idades) a nível mundial. (Fonte: United Nations, 2008)

Para ter uma noção de valores concretos, a “Surveillance Epidemiology and End Results”, que estuda a população norte-americana, estimou a mortalidade associada à idade. Analisando a tabela abaixo, verifica-se que é no intervalo entre os 55 anos e os 64 anos de idade que morre mais mulheres vítimas desta neoplasia. Curiosamente, trata-se do mesmo intervalo de idade que se mencionou anteriormente quando se analisou a idade média de diagnóstico da doença.

**Tabela 4.2.** Idade média da morte de uma mulher com cancro da mama em percentagem. (Fonte: Howlader, et al., 2012).

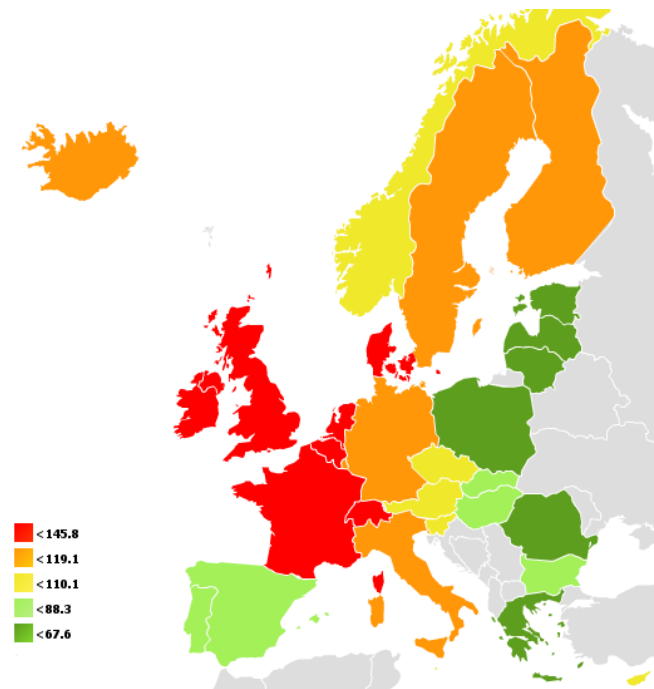
<b>Idade no óbito</b>	<b>Percentagem</b>
<20 anos	≅ 0%
[20;34] anos	0,9%
[35;44] anos	6%
[45;54] anos	14,8%
[55;64] anos	21,4%
[65;74] anos	19,9%
[65;84] anos	22,0%
≥85 anos	15,5%

#### **4.1.2. Incidência e mortalidade europeia**

Para ter uma noção mais real destes dois parâmetros em análise em Portugal, convém estudá-los numa população mais semelhante à população do nosso país, daí partir para a análise da Europa.

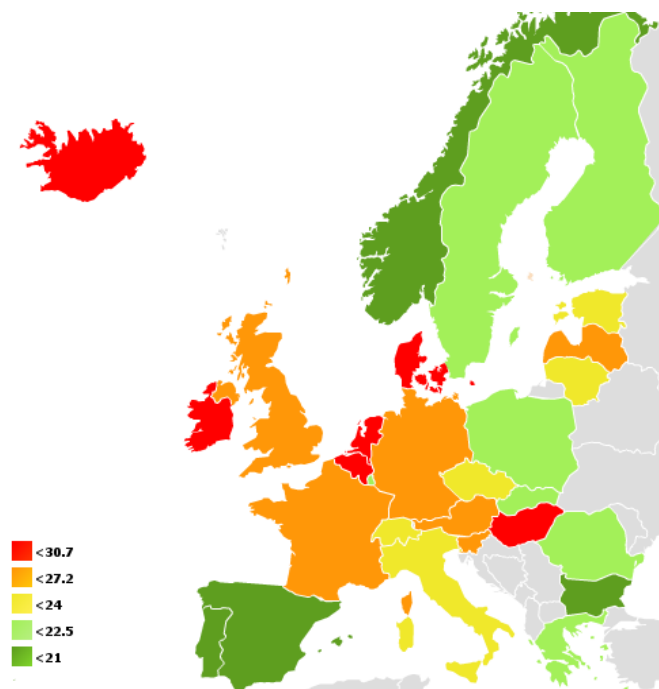
A nível europeu, Portugal não é dos países com maior incidência do cancro da mama, porém não se pode menosprezar tais valores, como se demonstra na figura 4.3..

Segundo esta estatística, Portugal apresenta uma incidência de cerca de 78,7 casos de cancro por 100.000 pessoas sendo a Bélgica o país com maior incidência com o valor de 145,81 por 100.00 pessoas. Também se pode observar que o valor máximo utilizado na escala (145,8/100.000) não varia muito do valor máximo utilizado na escala da incidência a nível mundial (109,2). Através deste resultado pode-se pensar que a Europa acompanha a tendência mundial.



**Figura 4.3.** Incidência do cancro da mama na Europa por 100.000 pessoas. (Fonte: Jacques, Lortet-Tieulent, & Steliarova-Foucher, 2010)

O que seria de esperar era o índice de mortalidade encontrar-se proporcional ao índice de incidência do cancro, mas tal não se verifica. Pode-se observar que alguns países com incidência maior, são os que apresentam um índice de mortalidade mais baixo, como é o caso da Finlândia. E mesmo a Bélgica, com uma estimativa de aparecimento da doença de 145,81 caso por 100.000 pessoas, a estimativa da mortalidade é de apenas de 30,69 óbitos por 100.000 pessoas.



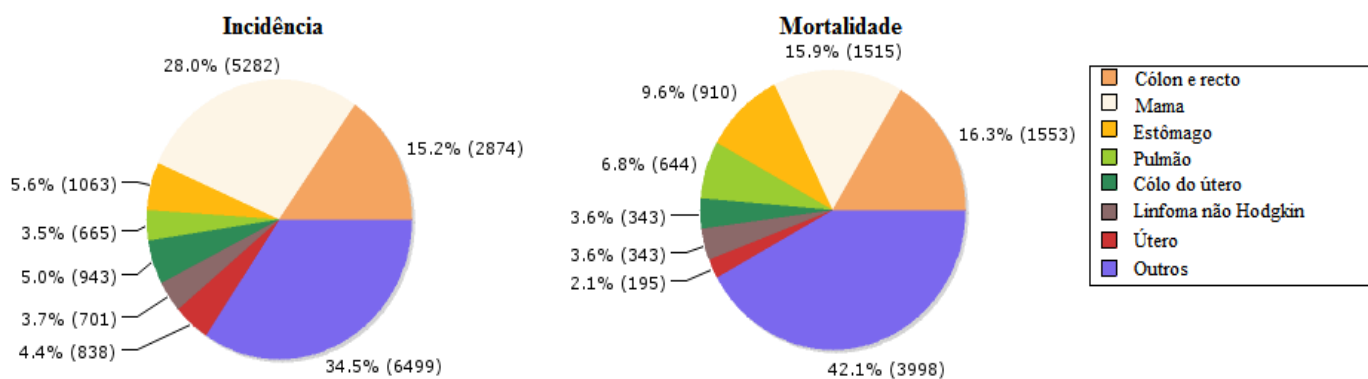
**Figura 4.4.** Índice de mortalidade na Europa por 100.000 pessoas. (Fonte: Jacques, Lortet-Tieulent, & Steliarova-Foucher, 2010)

Um outro estudo refere que a incidência e a mortalidade causada por esta doença são mais elevadas nos Estados- Membros do Norte como a Dinamarca, Países Baixos e Reino Unido do que nos países mediterrânicos como Portugal, Espanha e Grécia. (Mora & Campos, 2006)

#### 4.1.3. Incidência e mortalidade portuguesa

A incidência de cancro da mama na mulher é de grande relevância, como indicam os valores publicados pela “European Cancer Observatory”, onde se observa que o cancro da mama é a neoplasia com maior incidência no país sendo o valor de 28% e ainda com uma margem de cerca de 12% em relação ao cancro com segunda maior incidência no nosso país. (Jacques, Lortet-Tieulent, & Steliarova-Foucher, 2010)

Tendo em conta a mortalidade, esta equipara-se com o cancro do cólon e recto com os valores próximos de 16%. Este valor de mortalidade poderá revelar que o cancro do cólon e recto é mais agressivo que o cancro da mama ou, então, que o tratamento descoberto para este último é mais efetivo.



**Figura 4.5.** Estimativa da incidência do cancro da mama por 100.000 habitantes em Portugal. (Fonte: Jacques, Lortet-Tieulent, & Steliarova-Foucher, 2010)

Outros autores afirmam que em Portugal ocorre, aproximadamente, 3800 novo casos de cancro da mama por ano e estima-se que um terço destas pessoas vai morrer com esta doença. (Mora & Campos, 2006)

#### 4.1.4. Epidemiologia

Até agora tem-se enquadrado a incidência e a mortalidade do cancro da mama na população em geral, como um todo. Porém, já é um conhecimento adquirido que a raça é um fator de risco com grande relevância nestes estudos. Como tal, a “Surveillance Epidemiology and End Results” estudou, então, a população mundial em subgrupos de acordo com as raças existentes.

**Tabela 4.3.** Incidência do cancro da mama por raça. (Fonte: Howlader, et al., 2012)

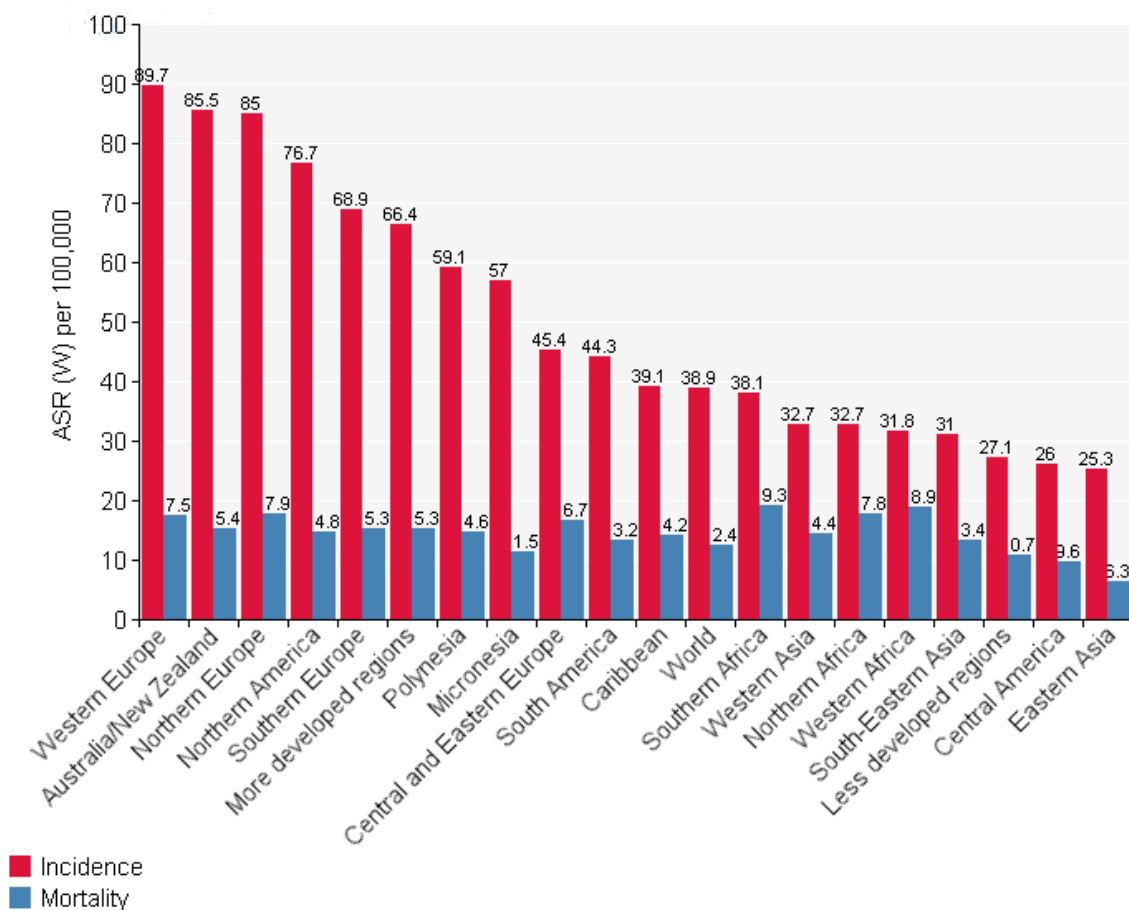
<b>Raça</b>	<b>Mulheres (por 100.000 mulheres)</b>
<b>Todas as raças</b>	124,7
<b>Branca</b>	127,3
<b>Negra</b>	121,2
<b>Asiática/Pacífico Irlandês</b>	94,5
<b>Índios Americanos/Nativos do Alasca</b>	80,6
<b>Hispânico</b>	92,7

Analisando a tabela acima, verifica-se que a raça com maior incidência do cancro da mama é a raça branca com 127,3 casos em 100.000 mulheres, seguindo-se da raça negra com 121,3 casos em 100.000 mulheres. Também se procedeu à análise da mortalidade nas diversas etnias. A mortalidade incide maioritariamente na raça negra com 31,6 mulheres com declaração de óbito em 100.000 mulheres.

**Tabela 4.4.** Mortalidade por raça. (Fonte: Howlader, et al., 2012)

<b>Raça</b>	<b>Mulheres (por 100.000 mulheres)</b>
<b>Todas as raças</b>	23,0
<b>Branca</b>	22,4
<b>Negra</b>	31,6
<b>Asiática/Pacífico Irlandês</b>	11,9
<b>Índios Americanos/Nativos do Alasca</b>	16,6
<b>Hispânico</b>	14,9

Segundo uma outra fonte (International Agency for Research on Cancer), subdividiu-se a população mundial em subgrupos diferentes, mas verifica-se que é a população africana que tem maior mortalidade em relação à incidência da doença. Os países que se encontram a este da Europa são os que apresentam maior incidência da doença com cerca de 89,7 casos por 100.000 mulheres, mas com uma relação incidência/mortalidade muito elevado pois apresentam um índice de mortalidade baixa. Portugal encontra-se no grupo do sul da Europa apresentando uma incidência de 68,9/100.000 mulheres e de 5,3 casos de morte em 100.000 mulheres. Tendo assim, uma diferença entre índices ainda elevada, sugere que apesar de a incidência ser elevada, os casos de óbito não são muitos, como é apresentado abaixo. (Ferlay, Shin, Bray, Forman, & DM., 2010)



**Figura 4.6.** Incidência versus mortalidade em diferentes grupos de população. (Fonte: Ferlay, Shin, Bray, Forman, & DM., 2010)

Ainda outro estudo revela que a incidência e a mortalidade são mais elevados nos Estados Unidos da América do que na Europa. Tal facto poderá dever-se à existência de mais população com ascendência africana nos Estados Unidos da América. (Mora & Campos, 2006)

## 4.2. Etiologia

---

### 4.2.1. Etiologia do cancro

A palavra “etiologia” deriva da palavra grega “aitiologia”. Esta é a ciência que estuda a causa, neste caso é a ciência que estuda a causa do cancro. (Brennan, 2011)

Hoje em dia, os cientistas já conhecem muito melhor as causas do cancro, porém as causas primárias dos tumores malignos ainda continuam a não estarem bem definidas. (Mora & Campos, 2006) A maioria dos tumores no ser humano não é apenas um erro geneticamente determinado, mas sim uma manifestação dos comportamentos humanos (por exemplo, culturais e/ou pessoais) impostos a uma susceptibilidade hereditária individual das pessoas. (Rabaça, 2007)

Os fatores responsáveis pelo cancro em geral, podem enquadrar-se em três grupos: os carcinogénios ambientais (químicos, físicos ou biológicos), as características hereditárias e a acumulação de mutações somáticas. (Rabaça, 2007)

#### *a) Fatores carcinogénicos*

##### *✧ Carcinogénios ambientais*

Os carcinogénios ambientais tanto podem induzir mutações nos genes que regulam a proliferação celular, como favorecer o crescimento das células tumorais. Nos países sub-desenvolvidos a elevada poluição e as infeções são as causas mais evidentes da elevada taxa de incidência do cancro, enquanto que nos países desenvolvidos quem tem essa responsabilidade é a alimentação (rica em gordura e açúcares e pobre em fibras e vegetais) e do tabagismo, sendo responsáveis por cerca de 65% dos cancros mortais. (Rabaça, 2007)

##### *✧ Carcinogénios químicos*

Já se sabe há muito tempo que substâncias químicas podem ser indutoras de tumores. Estes podem ser considerados genotóxicos, não genotóxicos ou ambos. Os carcinogénios genotóxicos apresentam uma elevada reatividade química ou então são metabolizados pelo organismo e esses metabolitos é que se tornam reativos para o

humano. Esse poder reativo pode causar lesões nos genes como deleções cromossómicas. Temos o exemplo das aflotoxinas, das aminas aromáticas, dos hidrocarbonetos policíclicos e outros produtos da combustão dos combustíveis fósseis. Outro aspeto importante é que, a exposição aos carcinogénios químicos tem de ser habitualmente prolongada para provocar lesões graves ao ponto de desenvolver um cancro. Assim, os cancros provocados por agentes químicos, surgem maioritariamente numa faixa etária mais avançada. (Rabaça, 2007)

O mesmo carcinogénio químico pode induzir diferentes cancros, tal facto deve-se à variabilidade interpessoal existente nas enzimas detoxificadoras e outros sistemas de defesa. (Rabaça, 2007)

#### ✧ *Carcinogénios físicos*

Os agentes físicos também são potenciais indutores de tumores.

A energia na forma de radiação ultravioleta (exposição ao Sol) ou na forma de radiação ionizante (fontes industriais ou médicas) pode potenciar a formação de lesões a nível do ADN. Assim, pessoas expostas ao Sol num grande e repetido período de tempo têm maior probabilidade de desenvolver um cancro. O mesmo acontece com profissionais expostos repetidamente aos raios-X, ou materiais radioativos na indústria nuclear ou em minas. (Rabaça, 2007)

#### ✧ *Carcinogénios biológicos*

A responsabilidade dos vírus no desenvolvimento dos cancros é significativa, sendo que um em cada sete cancros tem origem viral. Cerca de 80% destes casos, são devido ao papiloma vírus e ao vírus da hepatite B. Estes estão intimamente relacionados com o cancro do cólo do útero e com o hepatocarcinoma, respetivamente. (Rabaça, 2007)

#### *b) Hereditariedade genética*

Pode existir pessoas que nasçam com mutações que favorecem a proliferação das células e a sua transformação maligna ou então de mutações acrescidas. Porém, a seleção natural torna estas mutações raras, pois, por serem tão graves, os indivíduos morrem antes de deixar descendência. No entanto, há exceções, como é o caso da síndrome de cancro do cólon familiar (*poliposis coli*), o xeroderma *pigmentosum* e o

retinoblastoma. Cancros como o da mama, da próstata ou do pulmão são tumores em que a hereditariedade parece ser um fator de susceptibilidade. (Rabaça, 2007)

### *c) Acumulação de mutações somáticas*

Aproximadamente 25% dos casos de cancro devem-se à acumulação de mutações somáticas. Se as mutações não forem suprimidas ou corrigidas pelo organismo e a estas ainda se associarem, por exemplo, radicais livres de oxigénio, a susceptibilidade do cancro é muito elevada. (Rabaça, 2007)

## **4.2.2. Etiologia do cancro da mama**

Após diversos estudos, concluiu-se que as causas mais efetivas de desenvolvimento de cancro da mama são de origens hormonal e genética. Então, o carcinoma da mama pode ser dividido em casos esporádicos, probabilidade relativa à exposição hormonal e casos de hereditariedade. O estudo dos genes tem recebido uma grande atenção por parte dos investigadores na esperança de identificar mutações genéticas específicas que poderão ser uma das causas dos casos de cancro não familiar. (Lester, 2010)

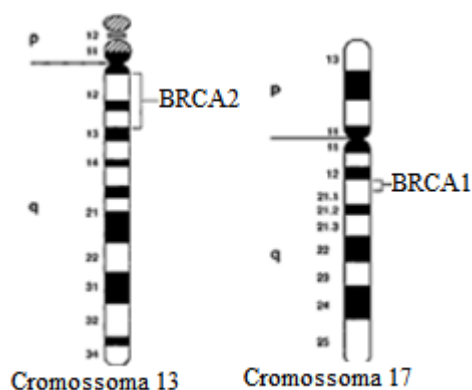
### *a) Cancro da mama hereditário*

A susceptibilidade genética herdada ou uma mutação genética são a causa do surgimento do cancro da mama em cerca de 12% dos casos. (Lester, 2010) Muitos estudos epidemiológicos têm demonstrado que a história familiar é um dos fatores de risco mais preditivos. Esta contribuição genética no cancro da mama é demonstrada por um aumento da incidência em mulheres com casos clínicos semelhantes na família. (Mora & Campos, 2006)

Esta predisposição genética é transmitida à descendência tanto pelo pai como pela mãe, tendo cada filho 50% de probabilidade de vir a ter o mesmo gene mutado. (Mora & Campos, 2006)

A identificação dos indivíduos com alto risco, infelizmente, tem pouca probabilidade de vir a ser feita precocemente, devido ao desconhecimento de marcadores específicos. (Mora & Campos, 2006)

Aproximadamente 60-80% dos carcinomas da mama estão relacionados com dois genes: *BRCA1* no cromossoma 17q e *BRCA2* no cromossoma 13q. (Mora & Campos, 2006) Nas células saudáveis, as proteínas BRCA1 e BRCA2 ajudam a assegurar a estabilidade do material genético no interior do núcleo e, também, evitam o crescimento descontrolado do crescimento celular. Uma mutação tanto pode ocorrer em cada um dos genes individualmente como ocorrer nos dois genes em simultâneo. Tal facto vai interferir na agressividade da doença, sendo que a mutação no gene *BRCA1* apresenta um fenótipo mais agressivo do que uma mutação no gene *BRCA2*. (Mora & Campos, 2006)



**Figura 4.7.** Identificação dos genes *BRCA1* e *BRCA2* nos seus cromossomas. (Fonte: <http://www.medichecks.com/index.cfm?s=2&d=21&test=BRCA>)

Mutações no gene *BRCA1* aumentam marcadamente o risco de vir a desenvolver o cancro do ovário. A mutação no gene *BRCA2* já confere um pequeno aumento no risco de desenvolver o cancro do ovário mas está mais associado ao cancro da mama no homem. A associação destes dois genes mutados tem um papel importante no aumento do risco em outros cancros epiteliais tais como o cancro da próstata e do pâncreas. (Lester, 2010) Ao que parece, *BRCA1* mutado é responsável por 45% das mulheres doentes com diferentes casos de cancro e em 90% de casos familiares com associação do cancro da mama e do ovário. As mutações no gene *BRCA2* representam 35% dos casos familiares de cancro da mama. (Mora & Campos, 2006)

Vários estudos têm constatado que os tumores derivados pela mutação do gene *BRCA2* são mais heterogêneos, sendo que a mutação no gene *BRCA1* tem um padrão histológico do tipo medular. (Lester, 2010)

Em suma, a frequência destas duas mutações que aumentam o risco da mama é baixa, chegando aos 0,2% da população geral. (Lester, 2010) Assim, representa “3% de todos os câncros da mama, 9% de câncros da mama em mulheres com menos de 40 anos, 5% dos câncros da mama no homem e 10% dos câncros do ovário”. (Mora & Campos, 2006)

Um estudo (Kadouri, et al., 2007), descobriu que a população judia (ashkenazi) tem uma incidência deste tipo de mutações mais elevada do que a população em geral, então decidiu estudar vários parâmetros.

Na observação dos resultados descobriu-se que a idade média do diagnóstico do cancro da mama em mulheres com uma mutação no gene *BRCA1* é de 41,7 anos, em mulheres com mutação no gene *BRCA2* é de 45,6 anos e em mulheres não portadoras é de 50,8 anos. Então, pode-se concluir que mutações no gene *BRCA1* manifestam-se mais cedo, denunciando a sua maior agressividade comparativamente à mutação no gene *BRCA2*. Também se observou taxas mais elevadas de diagnóstico de cancro do ovário em mutações em *BRCA1* (32,3%) do que em *BRCA2* (28%) e em não-portadores (6,3%).

Estes investigadores descobriram que o risco de desenvolvimento do cancro da mama e do cancro do ovário, nesta população, é 2,5 vezes mais alto na população portadora das duas mutações (*BRCA1/2*) do que em pessoas não portadoras. Pensando em outros tumores, também notaram que a mutação em *BRCA1* aumenta três vezes a probabilidade de vir a desenvolver cancro colonrectal do que mutações em *BRCA2*.

Desta forma, pode-se confirmar o que já foi dito acima, a mutação no gene *BRCA1* torna-se mais agressiva do que a mutação em *BRCA2*.

#### ✧ *Antecedentes familiares de cancro da mama*

A história familiar de uma mulher é muito importante para perceber se irá ter ou não predisposição para vir a desenvolver cancro da mama. Este risco é tanto maior quanto mais próximo for o grau de parentesco, isto é, se a mãe ou irmã da mulher (primeiro grau de parentesco) for diagnosticada com cancro de mama, a predisposição dessa pessoa será elevada. Ainda maior será o risco se as familiares desenvolverem

cancro da mama em idade precoce ou se for diagnosticado bilateral. (Mora & Campos, 2006)

### *b) Cancro da mama espontâneo*

São vários os riscos envolvidos no desenvolvimento do cancro da mama mas estão todos intimamente relacionados com a exposição hormonal. Esta exposição hormonal aumenta o número potencial de células expostas durante a puberdade, ciclo menstrual e gravidez. (Lester, 2010)

A estimulação particular aos estrogénios pode causar mutações ou gerar radicais livres com poder para danificar a cadeia dupla de ADN. (Lester, 2010)

#### *Fatores de risco*

##### *✘ Sexo*

O sexo é o fator de risco com maior relevância pois apenas 1% dos cancros da mama ocorrem no homem. (Lester, 2010)

##### *✘ Idade*

A idade também é um fator de risco pois não acontece de forma homogénea em todas as fases etárias, não sendo comum diagnosticar-se o cancro da mama em mulheres jovens. (Lester, 2010) É muito pouco frequente os cancros da mama surgirem antes dos 25 anos e há um aumento de risco 10 vezes superior a partir dos 50 anos. (Mora & Campos, 2006)

##### *✘ Idade na menarca*

A idade da pessoa na altura em que surge a menarca é de grande relevância. Em mulheres em que a sua menarca surge antes dos 11 anos têm um risco acrescido de 20 % de vir a desenvolver cancro da mama do que uma mulher que tem a sua menarca com 14 anos de idade. (Lester, 2010)

##### *✘ Idade da primeira gravidez*

Mulheres em que passam pelo período da gravidez antes dos 20 anos, têm uma redução de cerca de metade em relação ao risco de desenvolvimento deste cancro

comparativamente a mulheres que têm a sua primeira gravidez aos 35 anos de idade. (Lester, 2010) Tal evidência deve-se ao facto da gravidez precoce induzir a diferenciação das células produtoras de leite. A indução do epitélio mamário pela primeira gravidez pode ser estudada pelo perfil genómico específico que pode ser ainda identificado na mulher depois de ter passado por mais gravidezes e já na menopausa. Esta assinatura genómica tem sido de grande ajuda para identificar mulheres em risco podendo ser interpretado como um biomarcador. (J, GA, & IH, 2008)

#### ✧ *Amamentação*

As mulheres que amamentam os seus filhos têm uma ligeira redução de risco de vir a desenvolver o cancro da mama. Esta associação ainda permanece limitada e pouco sustentada mas não deixa de ser um fator de risco para as mulheres que não amamentam, apesar de não ser tão significativo quanto outros já descritos. (M. O. Bernier, 2000)

#### ✧ *Exposição aos estrogénios*

Entre os 40 e 50 anos o ciclo menstrual começa a ser irregular e a ovulação deixa de ocorrer, então estamos perante a menopausa. A causa deste novo ciclo do sistema reprodutor é a paragem do funcionamento dos ovários deixando de produzir estrogénios. (Hall, 2006) Estudos revelam que, tendo por comparação mulheres em que a menopausa surge aos 40 anos ou antes, há um aumento de risco relativo de 1,1 no grupo dos 40 aos 44 anos, de 1,2 no grupo dos 45 aos 49, de 1,4 dos 50 aos 53 anos e de 1,4 acima dos 53 anos de idade. Em suma, mulheres em que a menopausa surge aos 40 anos ou antes têm um risco relativo de desenvolvimento do cancro da mama inferior em comparação com mulheres em que a menopausa surge aos 53 anos. (Vecchia, et al., 1992)

#### ✧ *Densidade da mama*

A densidade mamária esta fortemente associada com o aumento do risco de desenvolvimento do cancro da mama. Porém, a densidade mamária varia com diversos fatores. Por exemplo, a densidade mamária diminui com o envelhecimento, com a menopausa e a gravidez em idade jovem também contribui. Já a gravidez numa idade avançada contribui para o aumento da densidade mamária. A compensação hormonal de

progesterona está associada a um aumento de densidade enquanto que a descontinuação desta hormona diminui a densidade da mama. (Kerlikowske, et al, 2005)

A densidade pode ser um factor de risco visto por outra perspectiva, isto é, a densidade mamária dificulta a visualização de uma possível neoplasia num estado precoce pela mamografia. (Lester, 2010)

### ✧ *Influência geográfica*

A incidência do cancro da mama é quatro a sete vezes mais elevada nos Estados Unidos da América e na Europa do que em outros países. Tal deve-se ao modo de vida da população destes países desenvolvidos. (Lester, 2010)

### ✧ *Dieta*

Vários estudos referenciam a dieta alimentar como um potencial fator de risco para o desenvolvimento do cancro da mama. (Lester, 2010)

Parece que a cafeína presente no café pode ter um potencial efeito redutor do risco de cancro da mama, podendo ter o efeito contrário noutros cancros. (Xiaofeng Yu, 2011) Já o consumo de álcool parece aumentar a probabilidade de desenvolver cancro da mama. (Lester, 2010)

### ✧ *Obesidade*

Em mulheres que já se encontram na menopausa, a obesidade tem sido descrito como um fator de risco para o cancro da mama. Um estudo recente revela que mulheres na menopausa têm um risco acrescido de desenvolver este cancro de 50% em relação a mulheres nas mesmas condições mas não obesas. Os resultados demonstraram que a obesidade na menopausa promove a angiogénese tumoral, contribuindo, assim, para a progressão do cancro. Possivelmente esta promoção deve-se ao aumento da massa do tecido adiposo e do fator de crescimento vascular endotelial (FCVE). (Jian-Wei Gu, 2011)

### ✧ *Exercício físico*

É já sabido que o exercício físico traz muitos benefícios para a saúde. Pensa-se que a atividade física moderada, por exemplo uma caminhada a um ritmo rápido, pode reduzir o risco de cancro da mama em mulheres na menopausa. (A. Heather Eliassen,

2011) Este facto pode estar associado à diminuição da obesidade, uma vez que o aumento do tecido adiposo nesta fase do ciclo reprodutor pode ser um fator de risco, como foi descrito anteriormente.

#### ✧ *Tabagismo*

São várias as tentativas dos investigadores, de descobrir mais fatores de risco para a incidência do cancro da mama.

Um estudo pressupõe que a resposta fenotípica da bleomicina (composto que provoca danos no ADN e diminui a capacidade de reparação deste) pode ser idêntica ao efeito cancerígeno do tabaco. Assim, realizou-se testes de sensibilidade com o agente mutagénico (bleomicina). Concluiu-se que mulheres com elevada sensibilidade para a bleomicina aumentam consideravelmente o risco relativo de vir a ter cancro da mama. Transpondo este resultado para fumadores, significa que tanto as mulheres fumadoras ativas como as fumadoras passivas estão em risco. Assim, a sensibilidade à bleomicina pode ser um biomarcador importante para detetar mulheres com potencial risco de desenvolvimento do cancro da mama. (Kosti, et al., 2010)

Existe outro estudo que relaciona o tabagismo das mulheres com a obesidade. Este estudo revela que a obesidade nas mulheres fumadoras pode ser um fator protetor para o desenvolvimento do cancro da mama comparativamente a mulheres fumadoras não obesas, em mulheres em menopausa. A razão que está na origem deste facto ainda está por descobrir. (Juhua Luo, 2011)

#### ✧ *Diabetes Mellitus tipo 2- Influência da insulina*

Vários estudos têm associado tanto a hiperinsulinémia como a diabetes *Mellitus* tipo 2 ao aumento do risco relativo de vir a sofrer desta patologia oncológica. Segundo uns investigadores, a insulina estimula a proliferação de algumas linhas celulares do cancro da mama, *in vitro*, e desta forma o tumor maligno torna-se mais agressivo e com maior potencial de invasão. O que é certo é que a retinopatia diabética surge de angiogénese patológica. Pode-se assim deduzir que a insulina estimula a angiogénese que pode contribuir para o crescimento do cancro da mama e, assim, se tornar um fator de risco. (DP & L., 2012)

### 4.3. Classificação dos carcinomas

---

#### 4.3.1. Tipos de cancro da mama

O tratamento e prognóstico deste tipo de patologias variam de doente para doente e, ainda, em função do tipo de tumor. Como tal, é de extrema importância conhecer os diferentes tipos de cancros da mama de forma a adequar da maneira mais correta a terapêutica. (Portal de Oncologia Português, 2012)

Mais de 95% das neoplasias da mama são adenocarcinomas que são divididos em carcinomas *in situ* e carcinomas invasivos. Carcinoma *in situ* refere-se à proliferação neoplásica que está limitada os ductos e aos lóbulos. As células neoplásicas do carcinoma invasivo têm potencial para invadir o sistema vascular e, assim, alcançar os nódulos linfáticos e locais distantes da sua origem. (Mora & Campos, 2006)

**Tabela 4.5.** Distribuição da percentagem de incidência de cada tipo de cancro da mama na população. (Fonte: Adaptado de Mora & Campos, 2006)

Tipo de carcinoma	Percentagem
<b>Carcinoma <i>in situ</i></b>	15-30
Carcinoma ductal <i>in situ</i>	80
Carcinoma lobular <i>in situ</i>	20
<b>Carcinoma invasivo</b>	70-85
Carcinoma ductal	79
Carcinoma lobular	10
Carcinoma tubular	6
Carcinoma mucinoso	2
Carcinoma medular	2
Carcinoma papilar	1

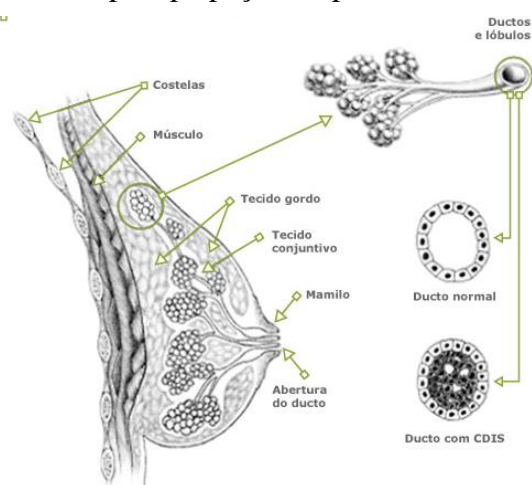
#### a) Carcinomas *in situ*

##### ✂ Carcinoma ductal *in situ* (CDIS)

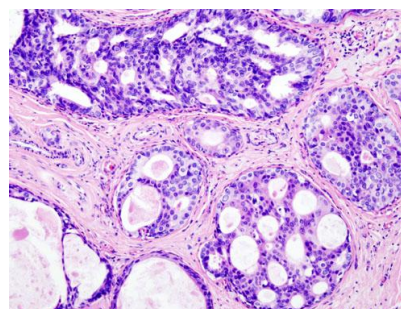
O carcinoma ductal *in situ* é o tipo mais comum de cancro da mama não invasivo. Este carcinoma restringe-se aos ductos. Os ductos são os “canais” que ligam os lóbulos (onde se produz o leite) ao mamilo. (BreastCancer.org, 2012) Praticamente

todas as mulheres com CDIS podem ter sucesso no tratamento. Mulheres com CDSI não correm risco de vida, porém, a presença desta patologia pode aumentar o risco de vir a desenvolver um cancro da mama invasivo posteriormente. A maioria das recidivas ocorrem entre 5 a 10 anos após o diagnóstico inicial, mas a possibilidade de vir a ter estas recidivas é inferior a 30%. (BreastCancer.org, 2012) Porém, não se pode menosprezar este carcinoma pois pode espalhar-se por todos os ductos produzindo extensas lesões envolvendo toda a mama. (Mora & Campos, 2006)

O carcinoma ductal *in situ* é, muitas vezes, detetado através da mamografia, mas também pela palpação do peito devido à sua calcificação. (Mora & Campos, 2006)



**Figura 4.8.** Ilustração esquemática da diferença entre um ducto normal e um ducto com CDIS. (Fonte: Portal de Oncologia Português, 2012)



**Figura 4.9.** Corte histológico de um ducto com CDIS. (Fonte: [http://en.wikipedia.org/wiki/Mammary\\_ductal\\_carcinoma](http://en.wikipedia.org/wiki/Mammary_ductal_carcinoma))

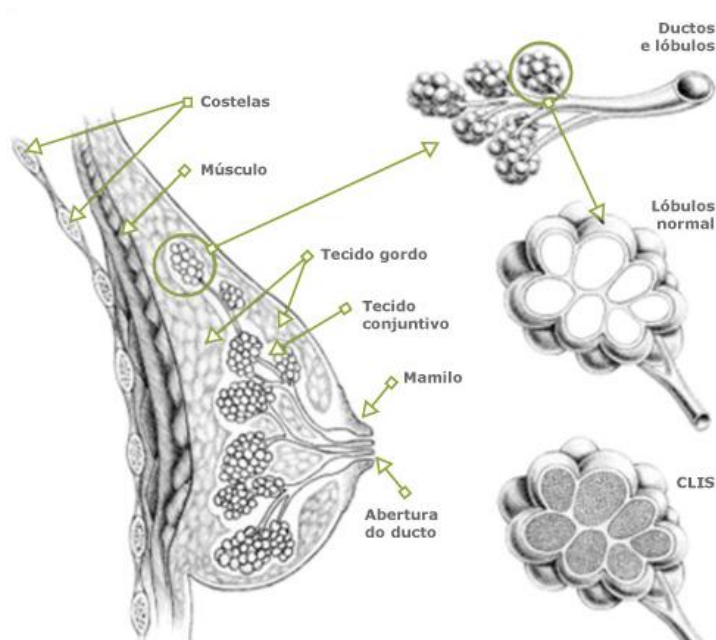
#### ✧ *Carcinoma lobular in situ (CLIS)*

O carcinoma lobular *in situ* é uma zona de crescimento anormal das células que aumenta o risco de uma pessoa desenvolver cancro da mama invasivo posteriormente. Este cancro desenvolve-se no interior dos lóbulos mamários e não se metastiza, daí se tratar de um carcinoma *in situ*. (BreastCancer.org, 2012)

Certos especialistas empregam o termo de “neoplasia lobular” por este não se tratar de uma neoplasia maligna. Trata-se, então, de uma indicação de que a pessoa portadora de CLIS tem maior probabilidade de vir a desenvolver um carcinoma da mama. (BreastCancer.org, 2012) Também se pode dizer que se trata de um marcador tumoral.

Este tipo de carcinoma, geralmente, tende a revelar-se em mulheres entre os 40 e 50 anos, portanto, mulheres que ainda não chegaram à menopausa (BreastCancer.org, 2012) (80% dos casos). (Mora & Campos, 2006) Em média, CLIS é bilateral entre 20% e 40% dos casos. (Mora & Campos, 2006)

As células deste cancro podem não apresentar recetores de estrogénios e ter alguma sobre-expressão HER2/neu. (Mora & Campos, 2006)



**Figura 4.11.** Fotografia de um CLIS no corte histológico. (Fonte: <http://www.Breast-cancer.ca/staging/lobularcarcinoma-classification.htm>)

**Figura 4.10.** Representação esquemática da comparação de um lóbulos normal e de um CLIS. (Fonte: Portal de Oncologia Português, 2012)

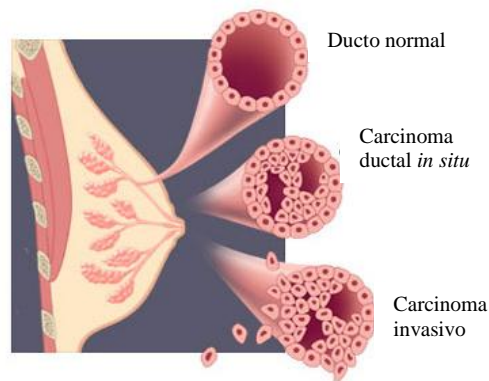
## *b) Carcinomas invasivos*

### ✧ *Carcinoma ductal invasivo (CDI)*

O carcinoma ductal invasivo é o tipo de cancro invasor da mama mais frequente. (Portal de Oncologia Português, 2012) Tem origem nos ductos e invade os tecidos vizinhos. Nesta fase algumas, células cancerígenas podem disseminar-se através dos vasos linfáticos ou do sangue, atingindo outros órgãos. (Portal de Oncologia Português, 2012) Segundo a “American Cancer Society”, mais de 180 000 mulheres dos estados Unidos da América são diagnosticadas com cancro da mama invasivo por ano. (BreastCancer.org, 2012) Cerca de 80% dos cancros da mama invasores são carcinomas ductais. (Portal de Oncologia Português, 2012)

Embora o carcinoma ductal invasivo ter possibilidade de afetar qualquer mulher, estes são mais frequentes em mulheres com idade mais avançada. (BreastCancer.org, 2012)

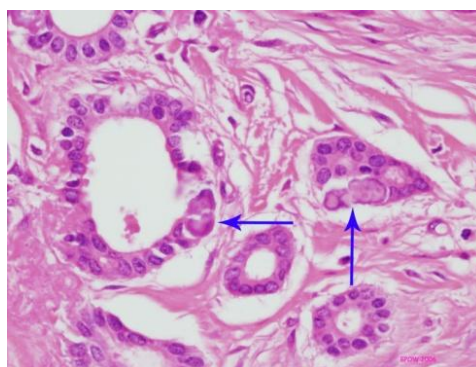
Este cancro tem vários subtipos, a determinação de cada um destes é importante para direcionar a terapêutica de modo a que esta seja mais efetiva.



**Figura 4.12.** Representação esquemática da diferença entre um ducto normal, um carcinoma ductal *in situ* e um carcinoma ductal invasivo. (Fonte: [http://www.cosmeticsurgeryforums.com/breast\\_reconstruction\\_cancer\\_stages.htm](http://www.cosmeticsurgeryforums.com/breast_reconstruction_cancer_stages.htm))

### 1) *Carcinoma tubular*

O carcinoma tubular é um subtipo do carcinoma ductal invasivo. É tipicamente detetado por pequenas zonas irregulares mais densas em mamografias de mulheres com mais de 40 anos. (Mora & Campos, 2006) Este tem a característica de se desenvolver devagar, como tal tende a ser menos agressivo. Este subtipo representa cerca de 1-4% dos cancros da mama, sendo caracterizado por responder bem à terapêutica. Morfologicamente, mais de 95%



**Figura 4.13.** Visualização das células anormais indicadas pelas setas num corte histológico de tecido mamário. (Fonte: <http://www.breastpathology.info/Special%20Types.html>)

dos casos apresentam recetores hormonais. Mais de 95% dos carcinomas tubulares são diploides sendo ER (recetores de estrogénio) positivos e HER2/neu negativo. (Mora & Campos, 2006)

### 2) *Carcinoma medular*

Este carcinoma é responsável por 3-5% de todos os casos de cancro da mama, (BreastCancer.org, 2012) sendo que ocorrem com maior frequência perto dos 60 anos (Mora & Campos, 2006).

Alguns estudos demonstram que este subtipo tem maior incidência geográfica no Japão e nos Estados Unidos da América. (BreastCancer.org, 2012)

Este carcinoma caracteriza-se por uma diferença morfológica das células bastante elevada formando uma massa bem circunscrita, porém não se comporta de forma agressiva pois a taxa de invasão dos nódulos linfáticos não é elevada. (BreastCancer.org, 2012) Este, geralmente não se metastiza (Mora & Campos, 2006) sendo que responde bem ao tratamento (BreastCancer.org, 2012).

Este carcinoma não apresenta recetores hormonais nem sobre-expressão de HER2/neu é observada. Sabe-se que a maior parte dos carcinomas medulares não estão associados a mutações do gene BRCA1 mas em 67% dos casos deste tipo de carcinoma é observada a hipermetilação de BRCA1 sugerindo a associação desta morfologia com a subexpressão deste gene. (Mora & Campos, 2006)

### 3) *Carcinoma mucinoso*

Este tipo de cancro, também chamado de carcinoma colóide, é uma forma de cancro ductal invasivo raro. Neste tipo, as células anormais produzem muco sendo esta cancro constituído por células anormais e muco. (Mora & Campos, 2006)



Diversas pesquisas sugerem que 2-3% dos cancros da mama invasivos são deste subtipo de carcinoma ductal invasivo. (BreastCancer.org, 2012)

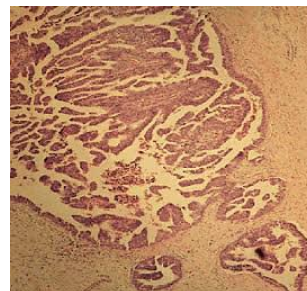
**Figura 4.14.** Corte histológico de um tecido mamário com carcinoma mucinoso. (Fonte: <http://www.breastpathology.info/Special%20Types.html>)

Embora o carcinoma mucinoso possa ser diagnosticado em qualquer idade, tende a afetar as mulheres que se encontrem na menopausa. Alguns estudos estimam que a idade média de diagnóstico é na década de 60 ou 70 anos. A maioria dos carcinomas mucinosos da mama são recetores de estrogénio positivos e negativo HER2/neu. (BreastCancer.org, 2012)

Apesar de se tratar de um carcinoma invasivo, este tem uma baixa probabilidade de se metastizar para nódulos linfáticos e trata-se de um cancro que responde bem à terapêutica. (BreastCancer.org, 2012)

#### 4) *Carcinoma papilar*

Trata-se um subtipo de carcinoma invasivo bastante raro representando menos de 2% destes. Na maioria dos casos clínicos, este carcinoma surge em mulheres pós-menopausas. (BreastCancer.org, 2012)



**Figura 4.15.** Corte histológico de um carcinoma papilar. (Fonte:<http://www.breast-cancer.ca/type/papillary-carcinoma.htm>)

Morfologicamente, trata-se de um tumor bastante bem delimitado com projeções de pequenas dimensões. Este carcinoma é constituído por tecido neoplásico e por coágulos de sangue. Devido a esta constituição este é um tumor facilmente palpável devido ao endurecimento do local, assemelhando-se a um quisto. (BreastCancer.org, 2012)

O carcinoma invasivo papilar é geralmente ER positivo e apresenta um prognóstico positivo. (Mora & Campos, 2006)

#### 5) *Carcinoma cribriforme*

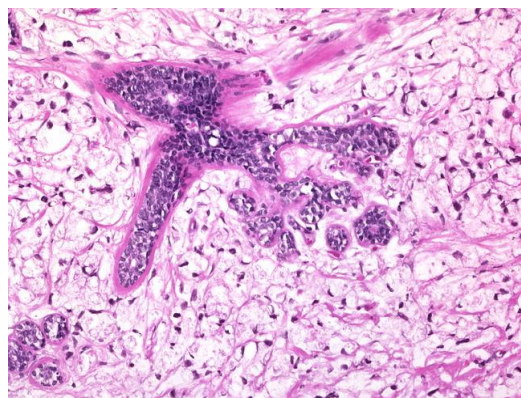
No carcinoma cribriforme invasivo, as células cancerosas invadem o estroma (tecido conjuntivo da mama) entre os ductos e lóbulos.

Para direcionar a terapêutica, é importante ter como marcadores os recetores de estrogénio e de progesterona. A incidência de metástases deste tipo de cancro é muito rara (BreastCancer.org, 2012) pois trata-se de um carcinoma pouco agressivo (MD, 2006).

#### ✧ *Carcinoma lobular invasivo (CLI)*

O carcinoma lobular invasivo é o segundo tipo de cancro da mama mais comum (BreastCancer.org, 2012) com uma percentagem de 10 a 14 % dos carcinomas mamários. (MD, 2006)

Alguns estudos têm sugerido que a utilização de terapia de substituição hormonal durante a menopausa pode aumentar o risco de



**Figura 4.16.** Ilustração da invasão das células neoplásicas nos tecidos vizinhos (corte histológico). (Fonte:<http://www.webpathology.com/image.asp?case=651&n=9>)

CLI. Desta forma, a incidência deste tipo de cancro tem sido notoriamente mais alta em mulheres em menopausa.

Este tipo de cancro tem registado uma grande taxa de incidência bilateral. (Mora & Campos, 2006)

### ✧ *Carcinoma inflamatório*

O cancro inflamatório da mama é raro mas potencialmente fatal por ser bastante agressivo. De acordo com o Instituto Nacional do Cancro dos Estados Unidos da América, cerca de 1-5% de todos os casos de cancro da mama são os cancros inflamatórios da mama.

(BreastCancer.org, 2012)

Este tipo de cancro manifesta-se, geralmente, com uma inflamação da mama associado a eritema cutâneo e edema, (BreastCancer.org, 2012) porém existem casos em que não acontece (MD, 2006). Trata-se de um carcinoma que envolve o sistema linfático dérmico. Em termos de marcadores este apresenta-se como negativo aos recetores de estrogénios e positivo às proteínas ERBB2. (MD, 2006)

Alguns estudos revelam que há maior incidência de carcinoma inflamatório em mulheres afro-americanas revelando uma possível influência da etnia. (BreastCancer.org, 2012)



**Figura 4.17.** Fotografia onde se observa a inflamação da mama esquerda. (Fonte: <http://www.cancernetwork.com/breast-cancer/content/article/10165/61633>)

## 4.3.2. Subtipos de cancro da mama

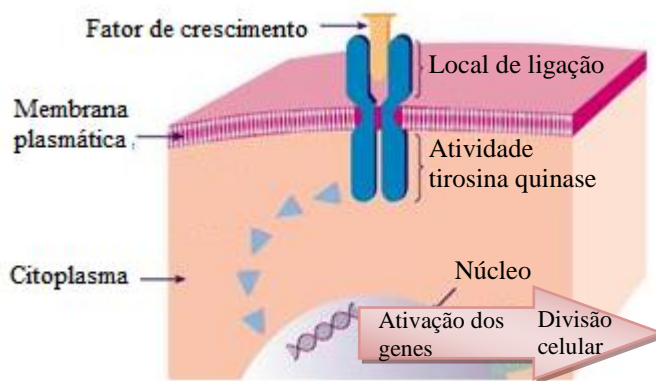
### *Biomarcadores*

#### ✧ *Recetor HER2*

HER2 é a abreviatura de “Human Epidermal Growth factor Receptor-type 2”, isto é, recetor do tipo 2 de crescimento epidérmico humano, da família dos recetores transmembranares da tirosina quinase. Esta proteína, nas proporções fisiológicas normais, desempenha um papel importante no crescimento e desenvolvimento das células epiteliais. (Roche, 2012)

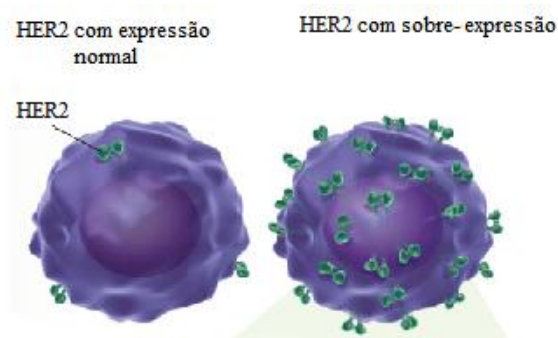
O gene que codifica esta proteína é o gene *ERBB2* que se encontra localizado no cromossoma 17 e trata-se de um proto-oncogene. Desta forma, se este gene sofrer alguma mutação, poderá levar a cancro pois a proteína resultante já não irá desempenhar um papel efetivo na regulação celular.

A proteína HER2 encontra-se dispersa pela membrana celular. Quando o fator de crescimento se liga ao seu recetor (HER2) ocorre auto-fosforilação da tirosina quinase que irá desencadear uma emissão de sinais que, chegando ao núcleo, regula o crescimento celular.



**Figura 4.18.** Demonstração do mecanismo envolvendo o HER2. (Fonte: Roche, 2012)

Então, quando há sobre-expressão deste fator na superfície da membrana celular, haverá muito mais moléculas de fator de crescimento a ligarem-se à célula fazendo com que o crescimento celular se descontrole. Assim, a célula irá dividir-se e multiplicar-se a uma velocidade muito mais elevada do que o normal, contribuindo assim para a progressão do cancro.



**Figura 4.19.** Demonstração da sobre-expressão de HER2 na membrana celular. (Fonte:[http://curetoday.com/index.cfm/fuseaction/media.showSectionArtwork/section\\_id/4306](http://curetoday.com/index.cfm/fuseaction/media.showSectionArtwork/section_id/4306))

Nas análises pedidas pelo profissional de saúde deve-se analisar a quantidade expressa da proteína HER2, pois se esta se encontrar com uma expressão muito elevada,

estamos perante um cancro da mama HER2-positivo. Estes são dos cancros mais agressivos da doença.

#### ✂ *Recetor de estrogénio*

Os recetores de estrogénio encontram-se na superfície da membrana nuclear. Estes recetores são dependentes de estrogénio. Existe dois tipos de recetores de estrogénio: recetor  $\alpha$  e recetor  $\beta$ . (Stancel, 2005) O recetor  $\alpha$  é maioritariamente expresso no útero, no fígado, (GG, et al., 1997) nos rins, (M & Leclerc, 2002) no sistema cardiovascular e glândulas mamárias. (AM, et al., 2003) O recetor  $\beta$  é expresso em maior quantidade nas células granulosas do folículo ovárico, no tecido ósseo, e nos núcleos das células do sistema nervoso central. (SE, P, & Martin, 2010) Apesar de haver duas variantes destes recetores, ambos são dependentes da ligação do seu ligando (estrogénio) para mediar a transcrição genética. (Stancel, 2005)

A hormona entra na célula por difusão passiva através na membrana plasmática e vai ligar-se ao seu recetor na superfície membranar do núcleo. Esta ligação vai permitir uma mudança de conformação do recetor. Este complexo formado entre o estrogénio e o recetor vai entrar no núcleo onde irá atuar como co-fator da enzima responsável pela transcrição genética. (Stancel, 2005)

Os estrogénios são altamente eficazes na estimulação da transcrição do ADN mas, por essa razão pode trazer muitos riscos. No caso do subtipo de cancro de mama com a presença de recetores estrogénicos, deve-se intervir na inativação destes recetores de modo a travar a transcrição genética. (Stancel, 2005)

#### ✂ *Recetor de progesterona*

A interação entre a progesterona e os seus recetores específicos é muito idêntica à interação existente entre os estrogénios e os seus recetores. O complexo progesterona-recetor proporciona a mesma ativação da transcrição genética. Desta forma, os antagonistas dos recetores de progesterona são de grande importância terapêutica para este subtipo de cancro da mama. (Stancel, 2005)

De acordo com a presença ou ausência destes recetores, desenvolveu-se uma nomenclatura para distinguir os subtipos de cancro da mama:

- ✦ “Triplo positivo”, significa que o cancro é portador dos dois recetores hormonais (estrogénio e progesterona) e de HER2;
- ✦ “Recetores hormonais positivos, HER2 negativo”
- ✦ “Recetores hormonais negativos, HER2 positivo”
- ✦ “Triplo negativo”, significa que o cancro não é portador de nenhum dos recetores.

Depois de se identificar estes subtipos de cancro da mama, torna-se um pouco mais fácil de direccionar a terapêutica mais efetiva para cada tipo e subtipo de cancro. (Oliveira, et al., 2009)

## 5. Métodos técnicos de auxílio ao diagnóstico

---

É fundamental que o diagnóstico de qualquer doença seja feito o mais precocemente possível, pois só assim terá uma probabilidade maior de ter o prognóstico favorável à cura e uma melhor qualidade de vida durante o tratamento e a reabilitação.

A determinação do diagnóstico de uma doença nunca é fácil para um médico. Este tem de interpretar diversos parâmetros, tais como analíticos e anatómicos para conseguir chegar a um diagnóstico certo. Para, assim, chegarem à certeza de um diagnóstico, o médico auxilia-se das tecnologias e dos métodos de diagnóstico desenvolvidos até agora. Como tal, entende-se de extrema importância o desenvolvimento tecnológico nos equipamentos de auxílio ao diagnóstico e o desenvolvimento de novos métodos técnicos de diagnóstico com maior precisão.

Nas últimas décadas, tem-se desenvolvido diversas formas de auxílio ao diagnóstico para o cancro da mama, sendo que a mamografia veio ter um impacto enorme na ajuda dos médicos a partir da década de 80. A partir desta época desenvolveram-se outros métodos para completar o diagnóstico.

Primeiro que tudo, é de extrema importância realizar a apalpação da mama mensalmente e se a mulher sentir algum tipo de saliência ou se sentir um nódulo tem de reportar ao médico para ele solicitar alguns exames, tais como os que irão ser apresentados abaixo.

### 5.1. Mamografia

---

#### ✂ *Mamografia de raio X*

É um exame realizado com raios X específicos. Através deste exame o médico consegue determinar o tamanho, a localização e as características de um nódulo. Este é um método com elevada precisão uma vez que se consegue detetar nódulos com poucos milímetros, ou seja, nódulos que na palpação não são detetáveis.



**Figura 5.1.** Mamografia demonstrando um nódulo na mama. (Fonte: <http://weinsteinimaging.com/page.php?pg=Mammography>)

### ✧ *Mamografia digital direta com estereotaxia e imagem espectral de contraste*

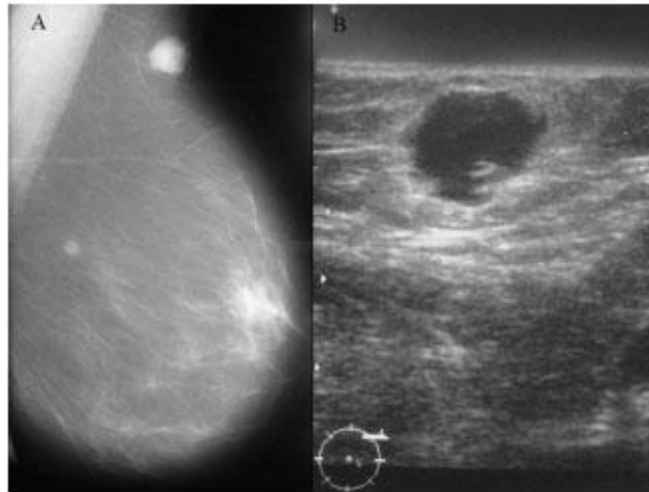
Esta técnica inovadora pretende tirar o maior partido de duas técnicas diferentes, são elas a mamografia digital direta e a mamografia espectral de contraste. Este método permite a localização da proliferação de pequenos vasos sanguíneos associados aos tumores malignos. Este aparelho possui um detetor de alto campo e elevada sensibilidade. Esta técnica de mamografia não se torna tão prejudicial para a utente uma vez que o equipamento utiliza uma dose de radiação mais reduzida e num período de tempo mais curto. Todas estas vantagens demonstram um elevado potencial de avaliação da extensão das lesões ajudando na planificação de uma possível cirurgia e tratamento. (Bacelar & Grais, 2012)

Tratando-se de uma técnica muito recente, só se encontra disponível num único hospital do país. (Bacelar & Grais, 2012)

## **5.2. Ecografia**

---

A ecografia ou ultrassonografia consiste na criação de uma imagem de estruturas do corpo humano. Tecnicamente, a imagem resulta da diferença de densidades calculada através de ecos de impulsos de ondas ultrassónicas. (Saunders, 2007) A ultrassonografia da mama pretende recriar os nódulos e tem como objetivo completar a mamografia de modo a dar a informação se o nódulo é ou não sólido. (Cancro, 2009)



**Figura 5.2.** Ecografia da mama. (Fonte :[http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0210-48062010000300013&script= sci\\_arttext](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0210-48062010000300013&script=sci_arttext))

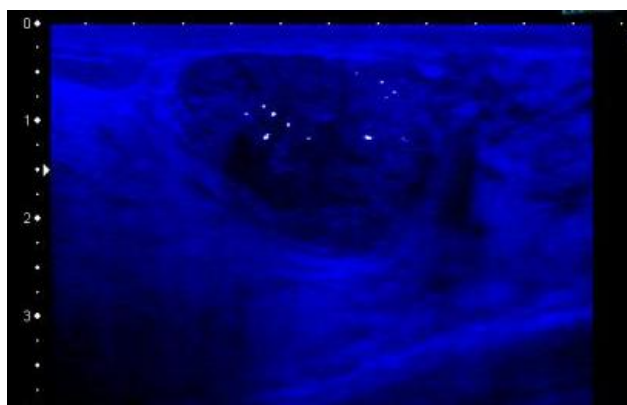
Na figura 5.2 encontra-se uma imagem de ecografia que revela nódulos sólidos.

### **5.3. Elastografia**

---

A elastografia é uma técnica recente que tem vindo a tornar-se muito útil, principalmente na deteção de microcalcificações potencialmente malignas na mama. (Fisher, Thomas, & Rudoph, 2008) Trata-se de uma técnica de fácil execução e não invasiva. Tem o objetivo de melhorar o desempenho da ecografia no diagnóstico das lesões nodulares da mama.

Tecnicamente trata-se de um método de imagiologia quantitativa que permite avaliar através de um estímulo mecânico, eventuais alterações na elasticidade dos tecidos moles. (Ophir, Céspedes, Ponnekanti, Yazdi, & Li, 1991)



**Figura 5.3.** Deteção de microcalcificações na mama (pontos brancos). (Fonte: <http://www.science-direct.com/science/article/pii/S0378603X12000654>)

## **5.4. Citologia aspirativa**

---

A citologia aspirativa por agulha fina é um exame com a finalidade de identificar o tipo de lesão responsável pelo aparecimento do nódulo. Esta técnica pretende colher células de nódulos palpáveis através de aspiração. Para tal, utiliza-se uma agulha de calibre fino acoplada a um seringa. (Espírito Santo Saúde, 2012) Nesta amostra observa-se diversos aspetos citológicos como por exemplo, o número de células e a forma como se dispõem, as dimensões do núcleo, a existência de nucléolo, as características tintoriais, etc. (Mora & Campos, 2006)

Trata-se de uma técnica simples, rápida e inócua, trazendo vantagens tanto para a doente como para o hospital que realiza este método. (Mora & Campos, 2006)

Este tipo de exame vem confirmar analiticamente a ecografia mamária de modo a revelar se estamos perante um nódulo sólido ou líquido. (Cancro, 2009)

Esta técnica não é recente, pois pode-se encontrar registos das primeiras células de cancro da mama obtidas por aspiração em 1853 por James Paget. (Mora & Campos, 2006)

## **5.5. Biopsia**

---

Trata-se de um exame médico que pretende retirar uma amostra do nódulo suspeito para posterior análise microscópica. Esta amostra tem maior quantidade de tecido do que na citologia aspirativa. O resultado deste exame irá revelar se se trata de um tumor maligno ou benigno. (Cancro, 2009)

## **5.6. Valores clínicos analíticos**

---

Quando se faz uma biopsia, os médicos obtêm uma amostra do tecido, e para obter um diagnóstico o mais correto possível, realizam diversas análises a essa mesma amostra. (Cancro, 2009)

Um dos testes realizados no tecido colhido é a análise das hormonas. Este teste pretende definir se o tumor é ou não estimulado pelas hormonas estrogénio e progesterona. Com esta informação, o profissional de saúde consegue decidir se é ou não aconselhável um tratamento à base de hormonas. (Cancro, 2009)

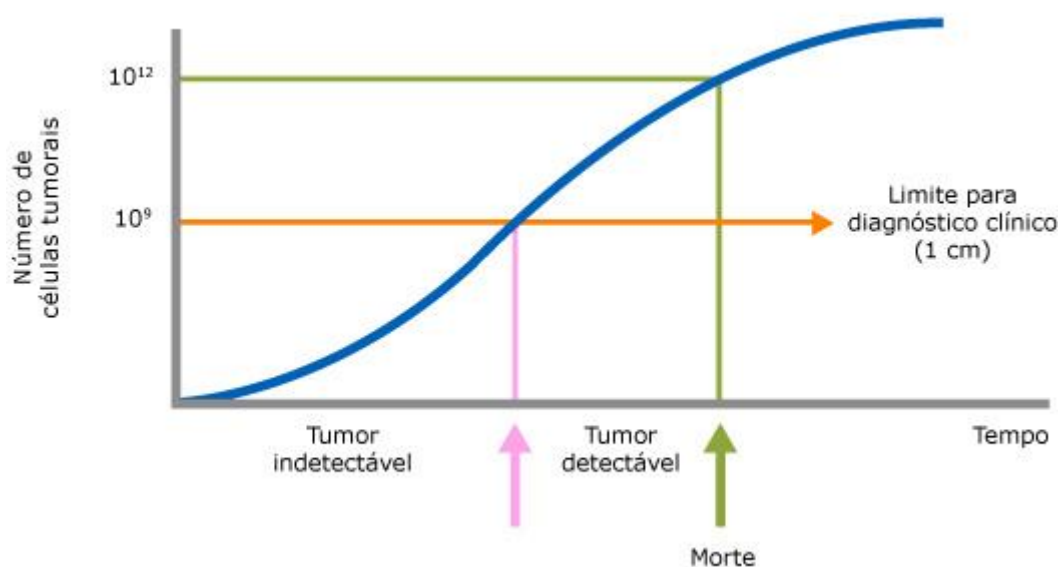
Para averiguar a extensão do tumor e o seu estadió no organismo, o médico pode pedir a realização de outros exames como densitometria óssea, provas de função hepática, análise de outros parâmetros do sangue, etc. (Cancro, 2009)

Outro parâmetro que se pode analisar é a presença de marcadores tumorais específicos para o cancro da mama. Os marcadores de eleição para o cancro da mama são o CA 15-3 (antigénio 15-3 do cancro) e o CEA (antigénio carcino-enbrionário). A variação dos valores analíticos do marcador CA 15-3 está relacionada com o estadió da doença. Através desta análise consegue-se fazer um prognóstico da sobrevivência do doente. (EJ, RJ, & RT., 2002). Apesar de CA 15-3 ser mais sensível do que CEA, o uso combinado dos dois marcadores aumenta a sensibilidade quer para o diagnóstico primário como para a deteção precoce de metástases. Os marcadores tumorais podem ser utilizados ainda para monitorizar a evolução da doença. (LabMEDsaúde, 2009)

## 6. Terapêutica associada ao cancro da mama

O cancro da mama tem adquirido proporções assustadoras por todo o mundo tendo em conta a evolução da sua incidência. Estima-se que em todo o mundo, surjam cerca de 1,3 milhões de novos casos do cancro da mama em todo o mundo por ano. (Bacelar & Grais, 2012) Muitos investigadores têm dedicado a sua vida para conseguir diminuir estes valores. O melhoramento das técnicas de diagnóstico têm revelado ter uma importância fundamental para o sucesso do tratamento desta doença.

Abaixo, encontra-se um gráfico que correlaciona o aumento do número de células tumorais ao longo do tempo.



**Figura 6.1.** Número de células tumorais em função do tempo em que o tumor é detetável e a morte. (Fonte: Portal de Oncologia Português, 2012)

Interpretando este gráfico, percebe-se que a janela de tempo desde que o tumor maligno tem tamanho suficiente para ser detetado (1 centímetro) até levar à morte da pessoa é muito curta. A investigação tem de incidir em dois parâmetros para levar à cura: em primeiro lugar é essencial descobrir técnicas de diagnóstico cada vez mais sensíveis para aumentar a janela de tempo para uma potencial cura e, em segundo lugar tem de se encontrar terapêuticas cada vez mais específicas.

Existem diversos tipos de cancro da mama sendo que cada um tem de ter a sua própria abordagem terapêutica. Para além dos vários tipos de cancro da mama, estes ainda se comportam de maneira diferente de pessoa para pessoa. Assim, os investigadores têm de ter em conta os diferentes tipos e ainda as diferenças interpessoais. Neste sentido, a investigação tem avançado para tratamentos cada vez mais especializados para tratar tumores com características muito próprias. Atualmente, a ciência tem evoluído para uma escala molecular, ou seja, encontra-se em estudo uma nova classificação molecular do cancro da mama que se define de acordo com a presença ou ausência de determinados fatores genéticos e moleculares. (Mora & Campos, 2006)

## **6.1. Tipos de tratamento**

---

O cancro da mama pode ser abordado por vários tipos de tratamento, o cancro poderá ser tratado com um ou com uma associação de vários tratamentos. Esta escolha é feita pelo profissional de saúde tendo em atenção o tipo de cancro, o estadió em que se encontra e o estado geral de saúde do doente. (Cancro, 2009)

### **6.1.1. Cirurgia**

A cirurgia é um tratamento local que, muitas vezes, é o ponto de partida do tratamento. A cirurgia pretende ser uma intervenção onde se retira o tumor. Por vezes não é possível retirar apenas o tumor mas também tecido circundante. Esta escolha é feita através da avaliação do estadió do cancro. Existe diversas intervenções cirúrgicas como a tumorectomia (remoção do tumor), a quadrantectomia (remoção do tumor e do tecido envolvente) e a mastectomia (remoção da mama). (Cancro, 2009)

### **6.1.2. Radioterapia**

A radioterapia é um tratamento local, tal como a cirurgia, em que a radiação pode incidir interna ou externamente. Utiliza-se radiação de alta energia com capacidade para destruir as células malignas e impedir que elas se multipliquem. (Cancro, 2009)

### **6.1.3. Quimioterapia**

A quimioterapia consiste num tratamento à base de fármacos que atuam nas células malignas destruindo-as. Esta pode ser administrada oralmente ou por via intramuscular ou endovenosa. (Cancro, 2009)

### **6.1.4. Hormonoterapia**

A hormonoterapia tem como objetivo criar uma barreira entre as células malignas e as hormonas que estimulam o seu crescimento. (Cancro, 2009) O corpo naturalmente produz estrogénios e progesterona, alguns cancros “alimentam-se” destas hormonas. A hormonoterapia vem intervir a este nível, ou seja, vai impedir que o cancro se alimente destes compostos endógenos e, desta forma, diminuir a proliferação celular maligna. (UK, 2012)

### **6.1.5. Terapêutica biológica ou imunoterapia**

A terapia biológica é um tratamento que utiliza substâncias que são fabricadas naturalmente no corpo humano. Este é o tipo de terapêutica mais investigada na atualidade por reduzir significativamente os efeitos secundários destes tratamentos tão agressivos. Várias são as substâncias desenvolvidas, como por exemplo os anticorpos monoclonais. (UK, 2012)

## ***6.2. Fármacos desenvolvidos em quimioterapia, hormonoterapia e imunoterapia***

---

Como já foi descrito, na década de 80 surgiu o principal modo de diagnóstico do cancro da mama, a mamografia, fazendo com que os números deste tipo de cancro aumentassem drasticamente. Com este problema mundial, surgiu a necessidade de descobrir tratamento para esta doença. Então, em 1984 são descritas as primeiras utilizações da quimioterapia para tratamento do cancro da mama. (Jane C. Wright, 1985)

Apesar da gravidade da incidência do cancro da mama, por esta ser muito elevada, o cancro da mama é dos cancros mais sensíveis a uma grande variedade de agentes quimioterapêuticos, o que torna o cenário um pouco menos “negro”. (Jane C. Wright, 1985)

A imunoterapia é uma terapêutica que utiliza o sistema imunitário para curar as doenças. Este novo conceito de tratamento surgiu bem cedo, por volta do ano 1891 com Dr. William Coley. Nesta altura o Dr. Coley injetou microrganismos do género *Streptococcus* num paciente com um tumor inoperável. Este médico acreditava que a infeção que gerava com a sua injeção teria um efeito secundário de diminuir o tumor maligno. Este foi um dos primeiros exemplos de imunoterapia. (Edward F McCarthy, 2006) Mais tarde em 1984, Rosenberg dá seguimento ao desenvolvimento esta nova ideia de tratamento que, associada aos novos descobrimentos da imunologia celular, expandiram os horizontes e a imunoterapia iniciou o seu percurso no tratamento do cancro. (SA, 1984)

Assim, nascem dois métodos de tratamento do cancro da mama desenvolvidas para salvar vidas humanas.

### **6.2.1. Fármacos utilizados em quimioterapia e hormonoterapia**

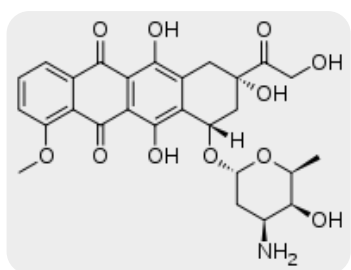
Os fármacos utilizados em quimioterapia são muito diversificados, formando assim, diversos grupos farmacológicos. Esta variedade de modos de ataque ao cancro da mama pretende otimizar o tratamento para que este seja mais efetivo. Na tabela 6.1. estão descritos quais os fármacos mais adequados ao cancro da mama, desenvolvidos até aos dias de hoje.

**Tabela 6.1.** Descrição dos fármacos mais utilizados em quimioterapia e hormonoterapia. (Fonte: Bernard-Marty, Azambuja, & Piccart-Gebhart, 2007)

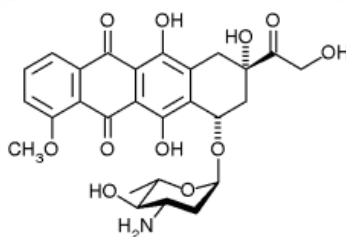
<b>Fármacos utilizados em quimioterapia na terapêutica do cancro da mama</b>	
<b>Grupo farmacológico</b>	<b>Fármaco</b>
<b>Antraciclinas e derivados</b>	Doxorubicina
	Epirubicina
	Mitozantrona
	Doxorrubicina lipossomal
<b>Agentes alquilantes</b>	Ciclofosfamida
	Mitomocina C
	Melfalano
	Tiotepa
<b>Alcalóides vinca</b>	Vinorelbina
	Vinblastina
<b>Taxanos</b>	Paclitaxel
	Docetaxel
<b>Antimetabolitos</b>	5-fluoruracilo
	Capecitabina
	Metotrexato
	Gencitabina
<b>Derivados da platina</b>	Cisplatina
	Carboplatina
	Oxaliplatina
<b>Anti-hormonas</b>	Letrozol
	Anastrozol
	Exemestano
	Tamoxifeno

### *a) Antraciclinas e derivados*

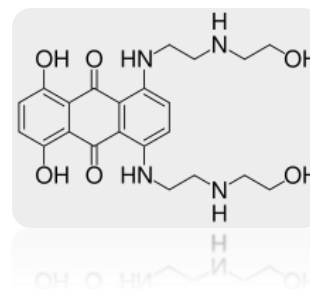
As antraciclinas fazem parte do grupo dos antibióticos. Este grupo pertence aos agentes antineoplásicos mais importantes deste tipo de terapêutica. Estes são sintetizados a partir de um fungo denominado de *Streptococcus peucetius* variante *caesius*. (Chabner, et al., 2006)



Doxorrubicina



Epirubicina



Mitoxantrona

### ✂ Mecanismo de ação

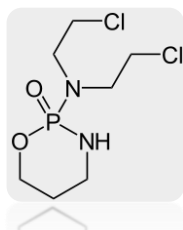
A propriedade farmacológica destes antibióticos é a possibilidade de se intercalarem com o ADN, afetando diretamente a transcrição e a replicação. Esta ação implica a formação de um complexo entre as antraciclinas e a topoisomerase II (enzima responsável pela quebra das ligações de hidrogénio entres os pares de bases do ADN). Uma vez este complexo formado, não vai haver a quebra das ligações que unem as duas cadeias de ADN, impossibilitando assim, a transcrição celular. (Chabner, et al., 2006)

### b) Agentes alquilantes

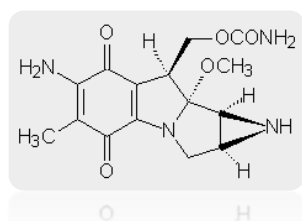
Para tratamentos de quimioterapia, também se pode utilizar agentes alquilantes.

O seu potencial tóxico foi descoberto na época da Primeira Guerra Mundial. Posteriormente, investigadores perceberam que esse potencial tóxico poderia vir a dar uma grande ajuda nos tratamentos antineoplásicos. (Chabner, et al., 2006)

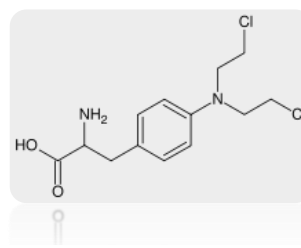
No tratamento farmacoterapêutico do cancro da mama utiliza-se com maior frequência os seguintes compostos:



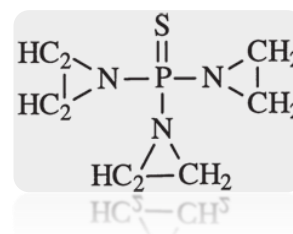
Ciclofosfamida



Mitomicina C



Melfalano



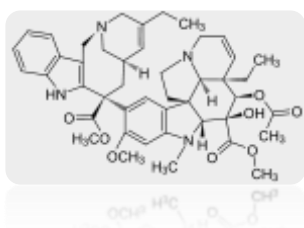
Tiotepa

### ✧ Mecanismo de ação

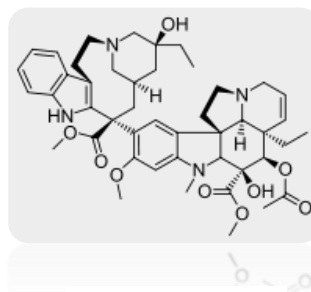
Os agentes alquilantes têm em comum a propriedade de se tornarem eletrólitos fortes através da formação de metabólitos intermediários. Estes metabólitos são reativos e têm a capacidade de formar ligações covalentes com vários compostos celulares, nomeadamente, com o ADN, com grupos fosfato, aminas, carboxilo, etc. Esta atividade alquilante em que se perturba a síntese de ADN e a divisão celular vai induzir a morte celular. Estes agentes vão ser “captados” pelas células que proliferam mais rapidamente, logo serão direcionados para as células neoplásicas que têm uma atividade mitótica muito mais alta do que as restantes células do corpo. (Chabner, et al., 2006)

### c) Alcalóides vinca

Os alcalóides vinca surgem da manipulação de um composto extraído de uma planta endémica de Madagáscar designada por *Catharanthus roseus*, vulgarmente denominada por Vinca rosea. A partir da extração do composto com propriedades farmacológicas desta planta, desenvolveu-se quatro compostos, mas apenas a vinorelbina e a vimbastina é que apresentaram ter uma maior efetividade no tratamento do cancro da mama (Chabner, et al., 2006)



Vinorelbina



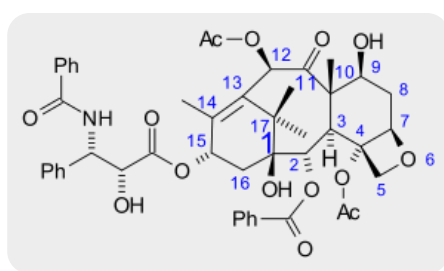
Vimbastina

### ✧ Mecanismo de ação

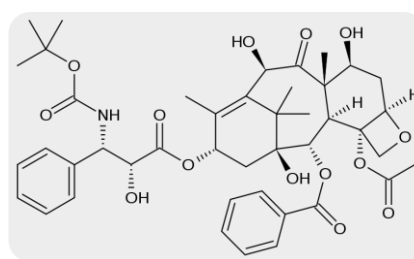
Os alcalóides vinca são agentes especializados para atuar especificamente na divisão celular. A sua atividade biológica incide na inibição de proteínas responsáveis pela formação dos microtúbulos. Uma vez que não se forma o fuso mitótico, a mitose fica estagnada na metafase, não ocorrendo divisão. (Chabner, et al., 2006)

#### d) Taxanos

O primeiro composto deste grupo a ser descoberto foi o paclitaxel que foi isolado da casca da *Taxus brevifolia* (teixo do Pacífico), em 1971. (Chast, 2008) Cedo se percebeu que a utilização desta planta não seria viável para nenhum tratamento, pois a quantidade utilizada num tratamento necessitava da extração do composto em cerca de seis árvores. Para acrescentar a dificuldade da sua utilização, estas árvores crescem muito lentamente. Então, nasceu a necessidade de se encontrar uma alternativa e, desenvolveu-se uma bactéria que produz um composto similar. (Chabner, et al., 2006)



Paclitaxel



Docetaxel

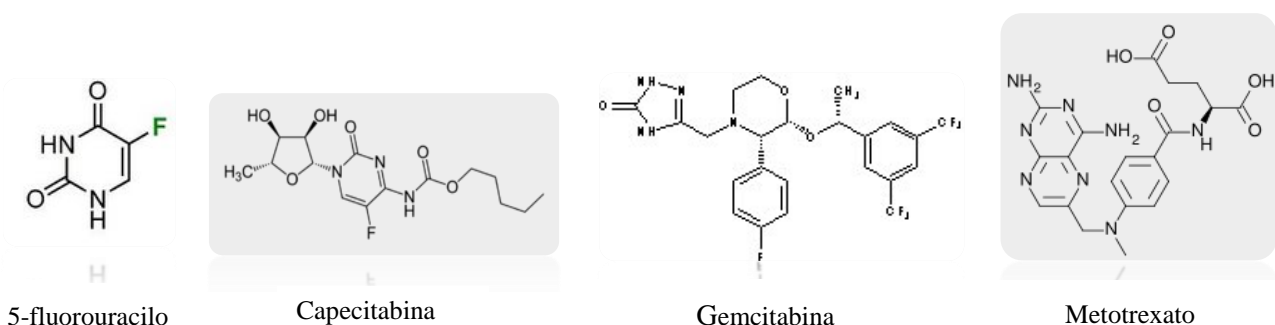
#### ✧ Mecanismo de ação

O interesse pelo composto paclitaxel surgiu quando se percebeu que este tinha a característica de promover a formação de microtúbulos. Este liga-se à subunidade  $\beta$ -tubulina dos microtúbulos e antagoniza a desmontagem desta proteína essencial do citoesqueleto. Desta forma, na altura da divisão celular o fuso cromático não se desmonta impossibilitando a mitose. (Chabner, et al., 2006)

O docetaxel é um agente antineoplásico que atua promovendo a agregação da tubulina em microtúbulos estáveis e inibindo a sua dissociação, tal como o paclitaxel. (European Medicines Agency, 2012) Um estudo ainda recente revelou que se o docetaxel for encapsulado em nanopartículas hidrófobas de “polyester” pode influenciar a terapêutica deste fármaco. Tal acontecimento deve-se à encapsulação que controla a libertação do fármaco. (Youm, Yang, Murowchick, & Youan, 2011)

### e) Antimetabolitos

Os fármacos pertencentes à classe dos antimetabolitos apresentam como característica comum a capacidade de se incorporarem no material genético ou, de se ligarem a proteínas indispensáveis na viabilidade celular e na divisão. (Prontuário Terapêutico Online) Estes compostos têm por finalidade antagonizar os folatos. (Chabner, et al., 2006) Os que têm vindo a demonstrar a sua efetividade na terapêutica farmacológica do cancro da mama são os seguintes:



#### ✧ Mecanismo de ação

Os antimetabolitos têm o mecanismo de ação semelhante, diferindo apenas no composto que mimetizam.

O metotrexato inibe de forma reversível a dihidrofolato redutase. Esta é a enzima que reduz o ácido fólico a ácido tetrahidrofólico. O ácido tetrahidrofólico é indispensável para a síntese de purinas (base azotada do ADN). Desta forma, sem purinas, todo o funcionamento da célula encontra-se comprometido. (Resumo das Características do Medicamento, 2005)

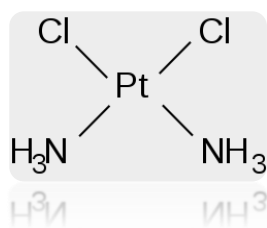
O 5-fluorouracilo atua de maneira semelhante. Este é um análogo do uracilo, componente do ARN (ácido ribonucleico). O seu modo de ação consiste na sua conversão a desoxinucleótido ativo que posteriormente irá interferir com o ADN por bloqueio de uma enzima de síntese. (Resumo das Características do Medicamento, 2008)

A capecitabina é um pró-fármaco do composto 5-fluorouracilo, normalmente é utilizado na quimioterapia oral. (European Medicines Agency, 2012)

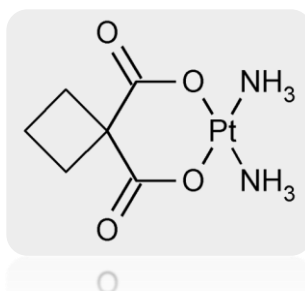
A gemcitabina é outro fármaco com atuação muito semelhante à do 5-fluorouracilo. (Resumo das Características do Medicamento, 2010)

## f) Derivados de platina

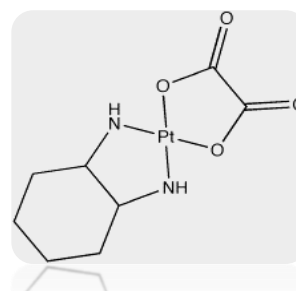
Em 1965, Rosenberg e colaboradores, identificaram complexos com grupos de platina como potenciais agentes anti-proliferativos. Nesta época, descobriram que os compostos contendo grupos de platina inibiam a proliferação bacteriana. Mais tarde, extrapolaram estes resultados para as células do corpo humano e aperceberam-se que esta inibição mantinha-se. Em 1989, a cisplatina (composto inorgânico contendo um grupo de platina) foi aprovado pela FDA (Food and Drug Administration) para tratamento do cancro do ovário. A partir desta época, muitos foram os compostos sintetizados contendo grupos de platina e a sua efetividade no tratamento alargou-se a outras doenças. (Chabner, et al., 2006) Os agentes inorgânicos com grupos de platinas mais utilizados são:



Cisplatina



Barboplatina



Oxaliplatina

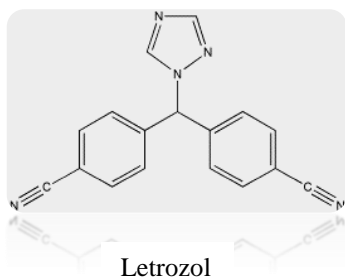
### ✂ Mecanismo de ação

Estes três compostos entram na célula por difusão e por transporte ativo com um transportador de  $\text{Cu}^{2+}$ . Uma vez dentro das células, dão-se diversas reações e os compostos ficam carregados positivamente. Uma vez que o ADN é carregado negativamente, os compostos derivados de platina dirigem-se até ao ADN e ligam-se a ele formando aductos. Estes aductos vão impedir tanto a replicação do ADN como a sua transcrição chegando a induzir o mecanismo da apoptose. (Chabner, et al., 2006)

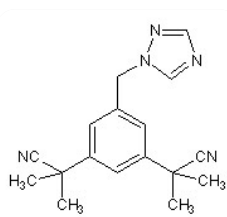
## g) Anti-hormonas

O letrozol, anastrozol e exemestano são anti-hormonas que pertencem aos fármacos inibidores da aromatase. A aromatase é uma enzima envolvida na conversão de androgénios a estrogénios. O tamoxifeno é um imunomodulador pertencente ao

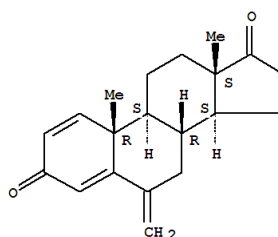
grupo de fármacos antiestrogénios. Este está exclusivamente indicado para ajudar na terapêutica do cancro da mama. (Prontuário Terapêutico Online)



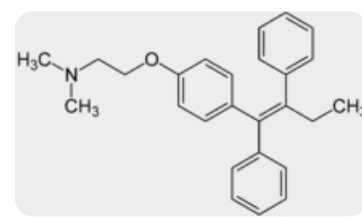
Letrozol



Anastrozol



Examestano



Tamoxifeno

### ✧ Mecanismo de ação

O letrozol e o anastrozol são inibidores não esteroides da aromatase. Esta antagonização pretende ser através da ligação competitiva ao grupo heme do citocromo P450 da aromatase. Desta forma, a biossíntese de estrogénios é menor em todos os tecidos onde se encontra esta enzima. Esta diminuição de estrogénios vai suprimir a estimulação do cancro dependente de estrogénios, assim o tumor irá diminuir a sua velocidade de crescimento, ou até parar de crescer. (Resumo das Características do Medicamento, 2012)

Já o exemestano é um inibidor esteroide irreversível da aromatase. Este tem uma estrutura química semelhante ao substrato natural androstenediona. A base do seu mecanismo de ação é muito semelhante aos mecanismos de ação de letrozol e anastrozol. Assim, este fármaco também se encontra indicado para o tratamento de cancros da mama dependentes de estrogénios. (Resumo das características do Medicamento, 2009)

O tamoxifeno pretende ter uma ação anti-estrogénios ligando-se primeiro aos recetores de estrogénio do que o próprio estrogénio, a nível das células tumorais. Se estivermos a considerar um tumor dependente de estrogénios, o tamoxifeno irá impedir a ligação dos estrogénios e, por consequência, o tumor vai diminuindo. Estudos revelam que a terapêutica com este fármaco é mais efetiva com a duração de cinco anos dos que se for por um período inferior. (Resumo das Características do medicamento, 2011)

Também se pensa que o tamoxifeno afeta o fator mais importante da regulação da angiogénese que é o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Então, considera-se que este fármaco impede a angiogénese induzida pelo tumor. (Aberg, et al., 2011)

## 6.2.2. Fármacos utilizados em imunoterapia

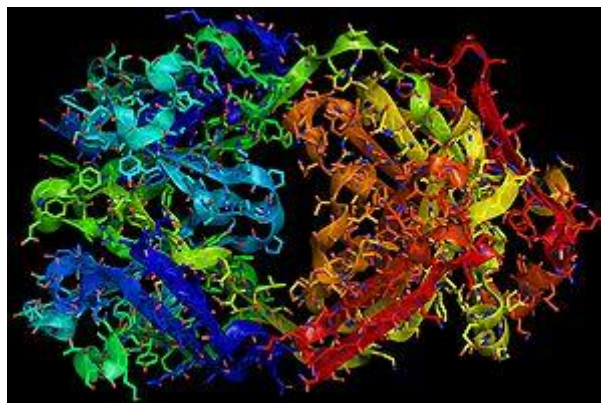
**Tabela 6.2.** Apresentação dos fármacos mais utilizados em imunoterapia.

Fármacos utilizados em imunoterapia na terapêutica do cancro da mama	
Grupo farmacológico	Fármacos
Imunomoduladores	Trastuzumab
	Bevacizumab
	Lapatinib
	Sunitinib
	Everolimus

### a) *Trastuzumab*

O fármaco trastuzumab está indicado para o cancro da mama metastático ou precoce HER2 positivo. Este pertence ao grupo dos anticorpos monoclonais. Este fármaco foi aprovado pela Food and Drug Administration em 1998. (Goldstein, Jerian, Schechter, Neeman, & Green, 1998) Trata-se de um anticorpo monoclonal, do grupo das imunoglobulinas G, humanizado recombinante do receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). (European Medicine Agency, 2012)

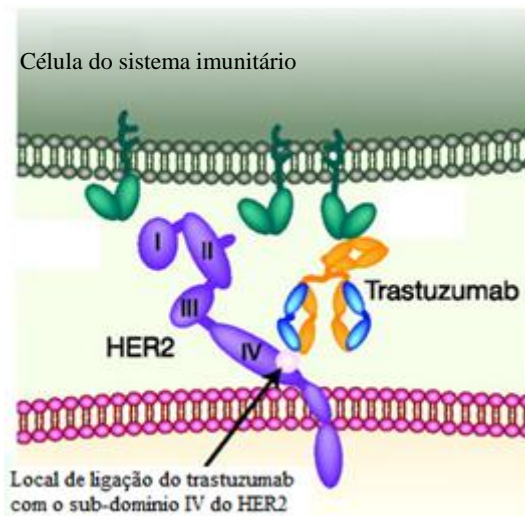
Em cerca de 20-30% dos casos do cancro da mama, observa-se uma sobre-expressão do HER2. Esta sobre-expressão revela ser um fator importante no tempo de sobrevivência das pessoas sem doença do que em pessoas com uma expressão normal do HER2. (European Medicine Agency, 2012)



**Figura 6.2.** Estrutura molecular do trastuzumab. (Fonte: <http://en.wikipedia.org/wiki/Trastuzumab>)

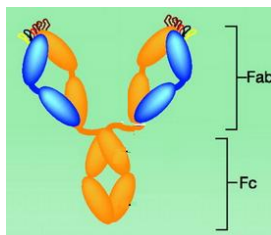
### ✧ Mecanismo de ação

O mecanismo de ação deste fármaco consiste na sua ligação ao sub-domínio IV (região do domínio extracelular) do HER2 com elevada afinidade. Esta ligação extracelular vai inibir a sinalização intracelular de transcrição genética. A regulação negativa de HER2 vai impedir a auto-fosforilação da enzima tirosina quinase impedindo que esta imita sinais de transcrição ao núcleo. (Bernard-Marty, Azambuja, & Piccart-Gebhart, 2007) O trastuzumab demonstrou inibir a proliferação das células tumorais com esta sobre-expressão específica. (European Medicine Agency, 2012)



**Figura 6.3.** Ilustração do mecanismo de ação do trastuzumab. (Fonte: Pohlmann, Mayer, & Mernaugh, 2009)

O trastuzumab, sendo um anticorpo, apresenta duas cadeias leves (azul) e duas cadeias pesadas (laranja) na figura 6.4.. A região Fab (fragmento de ligação ao antígeno) é a região que se irá ligar ao recetor HER2 sobre-expresso nas células neoplásicas e a porção Fc (fragmento cristalizável) será a região do anticorpo que irá ser reconhecido pelas células do sistema imunitário, pelas plaquetas, pelos hepatócitos e pelas células do endotélio. O fragmento C (Fc) do anticorpo está intimamente relacionado com a destruição da célula tumoral pelo sistema imunitário. (Pohlmann, Mayer, & Mernaugh, 2009)

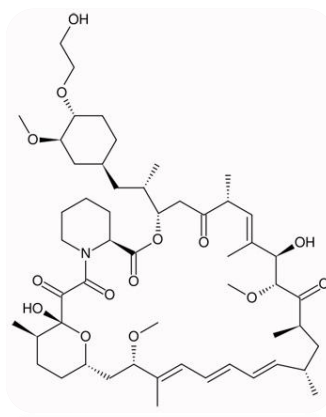


**Figura 6.4.** Visualização dos vários domínios do anticorpo monoclonal. (Fonte: Pohlmann, Mayer, & Mernaugh, 2009)

A acrescentar às funções de trastuzumab, este revelou ser um mediador potente da citotoxicidade mediada por anticorpos (ADCC – antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity). Musolino e os seus colaboradores, afirmaram pela primeira vez em 2008 que os polimorfismos da região Fc têm um papel importante na ADCC. (Musolino, et al., 2008)

### *b) Bevacizumab*

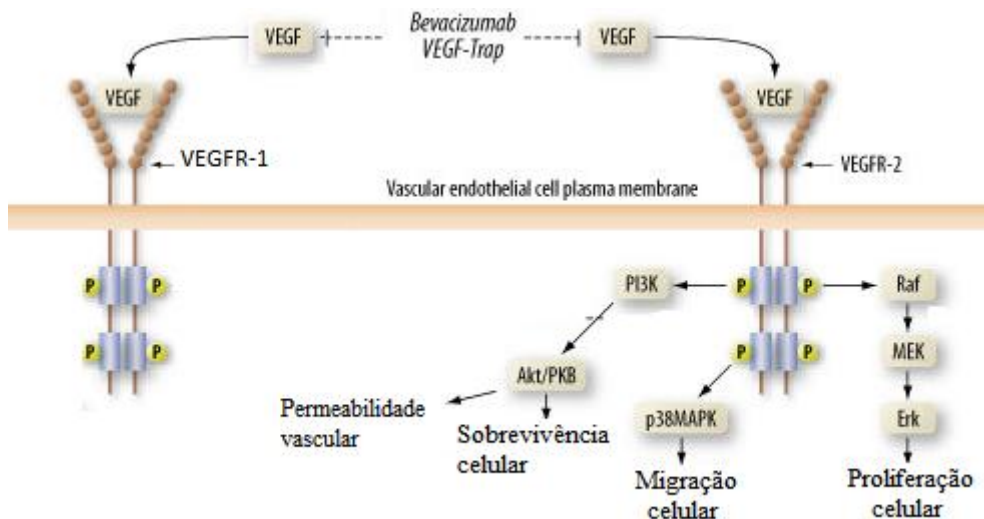
O bevacizumab é igualmente um anticorpo monoclonal, o qual é composto por uma estrutura de imunoglobulina G humana (93%) e por uma região de ligação ao antígeno derivado de um anticorpo de roedor (7%). Ao que parece, este fármaco não é afetado pela quimioterapia concomitante. Estudos revelam tanto a sua eficácia em monoterapia como em terapia concomitante. (Goldfarb, Hudis, & Dickler, 2011)



Bevacizumab

### *✂ Mecanismo de ação*

Este fármaco tem grande afinidade para criar uma ligação com o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF). Este complexo bevacizumab-VEGF já não consegue ligar aos recetores de VEGF, os recetores VEGFR-1 e VEGFR-2. (European Medicines Agency, 2012) Especificamente, a inibição do VEGFR-1 não é tão importante como o VEGFR-2 para a mitogénese podendo vir a ser um objeto de estudo e a inibição de VEGFR-2 impede a proliferação celular, impede a migração das células endoteliais, inibe a permeabilidade vascular e a sobrevivência celular. (Muhsin, Graham, & Kirkpatrick, 2004) Esta inibição, de modo geral, provoca a neutralização da atividade biológica de VEGF provocando regressão vascular tumoral, inibindo a formação de novos vasos sanguíneos e, assim, impedindo o crescimento tumoral. (European Medicines Agency, 2012)

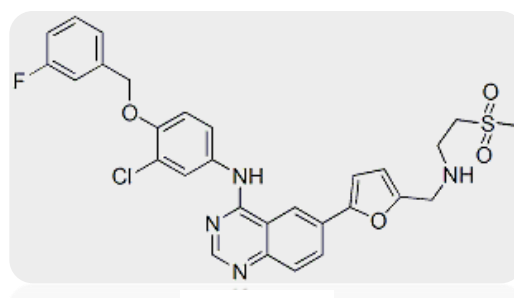


**Figura 6.5.** Ilustração do mecanismo de ação de bevacizumab. (Fonte:Rini & Small, 2005)

### c) Lapatinib

O lapatinib é um medicamento imunomodulador inibidor das tirosinacinasas. (Prontuário Terapêutico Online) Este está indicado para tumores malignos da mama em associação com capecitabina ou com inibidores da aromatase. Esta terapêutica deve ser uma alternativa quando a terapêutica com antraciclinas, taxanos e trastuzumab não resultar, num contexto com metástases. (European Medicines Agency, 2012)

De notar que este medicamento foi sujeito a uma “Autorização de introdução no Mercado Condicionada”, o que significa que se aguarda ainda evidências mais sólidas sobre este medicamento. (European Medicines Agency, 2012)



Lapatinib

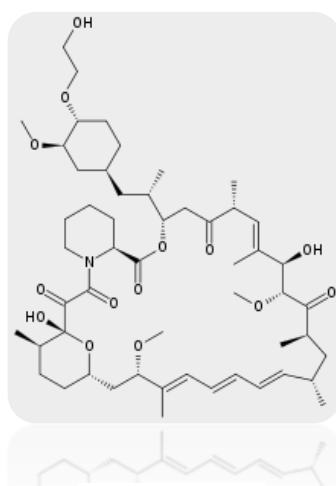
#### ✂ Mecanismo de ação

O lapatinib é um inibidor do recetor da tirosina quinase no domínio intracelular de ErbB1 e ErbB2 (regiões do recetor da tirosina quinase). Este inibe o crescimento das células tumorais associadas a ErbB em vários modelos animais, *in vitro*. Este efeito inibitório foi descoberto em linhas celulares condicionadas com transtuzumab. (European Medicines Agency, 2012) Verificou-se resultados promissores na utilização

de lapatinib em câncros da mama metastizados para o sistema nervoso, quando o trastuzumab não apresenta resultado. (Vogel, et al., 2010)

#### *d) Everolímus*

O everolímus é um inomodulador indicado para câncros da mama avançado positivo para recetores hormonais. Trata-se de um inibidor das proteínas quinases. (Prontuário Terapêutico Online)



Everolimus

#### *✂ Mecanismo de ação*

O everolímus é um inibidor do mTOR. O mTOR é uma quinase serina-treonina essencial em que se sabe que em determinados câncros se encontra desregulada. Esta inibição impede que se dê uma cascata de reações que levariam à regulação de proteínas envolvidas no ciclo celular, na angiogénese e na glicólise. Assim, o everolímus é um inibidor potente do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), portanto da angiogénese tumoral, do crescimento e também da proliferação celular neoplásica. (European Medicines Agency, 2012).

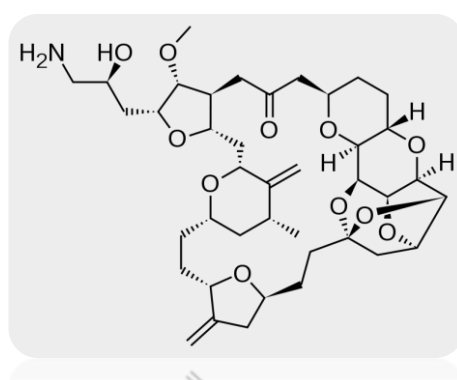
### **6.2.3. Outros antineoplásicos**

#### *Eribulina*

A eribulina está indicada pela EMA (European Medicines Agency) para o tratamento de doentes com cancro da mama localmente avançado ou com metástases. (Resumo das Características do Medicamento, 2011)

Este tratamento foi autorizado pela FDA (Food and drugs Administration) a 5 de Novembro de 2010 (Food and Drugs Administration, 2010) para tratamento em monoterapia ou terapia concomitante depois de, pelo menos, dois regimes quimioterapêuticos incluindo taxanos e antraciclinas e não se ter verificado melhorias clínicas. (Resumo das Características do Medicamento, 2011)

Este fármaco é um análogo sintético de halicondrina B, componente natural isolado da esponja marinha *Halichondria okadai*. A eribulina é um não taxano e um inibidor da dinâmica da polimerização e despolarização dos microtúbulos do citoesqueleto celular. (Resumo das Características do Medicamento, 2011)



Eribulina

A eficácia de eribulina está confirmada por dois estudos de Fase 2 com um braço de tratamento e um estudo comparativo de fase 3.

## Estudo comparativo

(Resumo das Características do Medicamento, 2011)

### ✧ Amostra

Entraram no estudo 762 doentes com cancro da mama localmente recorrente ou metastático.

### ✧ Características da amostra

Os doentes tinham de ter sido submetidos a pelo menos dois regimes quimioterapêuticos e não a mais de cinco (regimes quimioterapêuticos incluindo taxanos e antraciclinas).

Durante os 6 meses entre o último regime quimioterapêutico e o início do estudo comparativo, as doentes deveriam ter sofrido progressão.

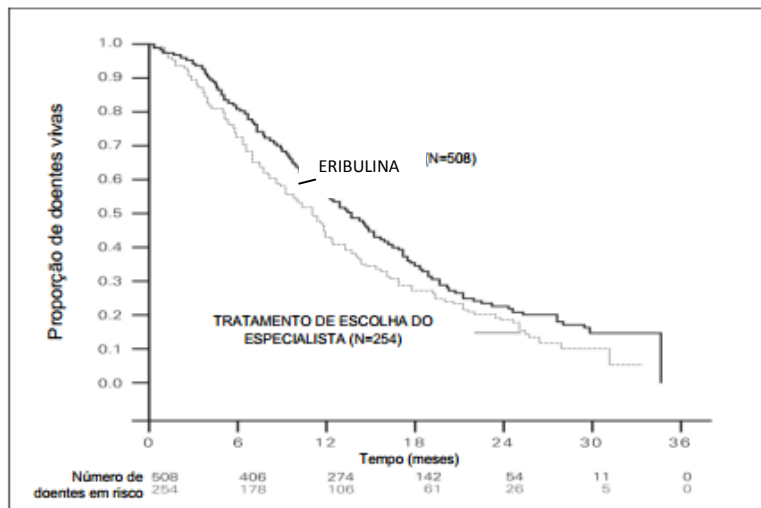
### ✧ Parâmetros estabelecidos

Aleatoriedade de 2:1 as doentes receberam eribulina ou tratamento de escolha do especialista (TPC - treatment of physician's choice).

O grupo TPC consistiu em 97% de doentes submetidas a quimioterapia (26% em vinorelbina, 18% em gemcitabina, 18% em capecitabina, 16% em taxanos, 9% em antraciclinas, 10% noutra quimioterapia) e 3% de doentes submetidas a hormonoterapia.

### ✧ Resultados

Os resultados do estudo foram satisfatórios uma vez que se observou uma melhoria da sobrevida global estatisticamente significativa no grupo tratado com eribulina comparativamente ao grupo TPC. A sobrevida mediana do grupo tratado com eribulina foi de 403 dias (13,2 meses) e a mediana de sobrevida do grupo TPC foi de 321 dias (10,5 meses), ou seja, houve uma melhoria de 82 dias (2,7 meses).



**Figura 6.6.** Análise de Kaplan-Meier dos dados de atualização da sobrevida global. (Fonte: Resumo das Características do Medicamento, 2011)

Este gráfico (figura 6.6.) resume os dados descritos, há um aumento de sobrevida global em doentes tratados com eribulina comparativamente a doentes tratados com TPC.

### 6.3. Recomendações nacionais para o tratamento do cancro da mama

Um grupo de médicos portugueses, apoiado pelo Ministério da Saúde, formulou umas linhas orientadoras de tratamento (Oliveira, et al., 2009) ajustadas à realidade da população e à economia do país (NICE, 2009). Relativamente à terapêutica sistémica, formulou-se uma série de recomendações no tratamento de primeira linha mais efetivo de utilizar, de acordo com a divisão molecular já explicada no capítulo 4.

**Tabela 6.3.** Descrição dos tratamentos recomendados para cada sub-tipo de carcinoma da mama.

CARACTERÍSTICAS TUMORAIS	GÂNGLIOS	DIÂMETRO DO TUMOR (D)	TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA
<b>DOENTES TRIPLO POSITIVOS</b>	-	D <1cm	<b>Hormonoterapia± Quimioterapia</b>
		D >1cm	<b>Quimioterapia + Hormonoterapia + Trastuzumab</b> Ex: Doxorrubicina/ Ciclofosfamida(AC) 5-FU/ epirubicina/ ciclofosfamida (FEC) 5-FU /Doxorrubicina/Ciclofosfamida(FAC) ciclofosfamida/ metotrexato/ 5-FU(CMF)
	+	<b>Quimioterapia</b> Ex: Docetaxel/Doxorrubicina/Ciclofosfamida(TAC), AC, FEC	
<b>DOENTES RH POSITIVOS E HER2 NEGATIVOS</b>	-	D < 2cm, + de 35 anos	<b>Hormonoterapia</b> (tamoxifeno)
	+		<b>Quimioterapia + Hormonoterapia</b> Ex: TAC, Doxorrubicina/Ciclofosfamida(AC)/ Paclitaxel ou docetaxel, FEC
<b>DOENTES RH NEGATIVOS E HER2 POSITIVOS</b>	-	D <1cm	<b>Quimioterapia</b> (AC, FAC, FEC)
		D >1cm	<b>Quimioterapia + Trastuzumab</b>
	+		<b>Quimioterapia + Trastuzumab</b> Ex: Doxorrubicina/Ciclofosfamida(AC)/Paclitaxel ou docetaxel, Docetaxel e carboplatina, FEC
<b>DOENTES TRIPLO NEGATIVOS</b>	-	D <1cm	<b>Quimioterapia</b>
		D >1cm	Ex: AC, FEC, FAC, CMF
	+		<b>Quimioterapia</b> Ex:TAC,Doxorrubicina/Ciclofosfamida(AC)/Paclitaxel ou docetaxel, FEC

Na tabela 6.3. estão explicados os tratamentos de primeira linha recomendados para cada sub-tipo de carcinoma da mama. Outros parâmetros envolvidos na escolha da terapêutica é a presença ou ausência de gânglios linfáticos envolvidos e do diâmetro do tumor. (Oliveira, et al., 2009)

Analisando a tabela de uma forma geral, observa-se que a hormonoterapia só é utilizada quando existem recetores hormonais nas células tumorais e o trastuzumab (anticorpo monoclonal pertencente à imunoterapia) só se aplica em situações em que o HER2 se encontra no cancro. Esta associação ente o sub-tipo de cancro com estes fármacos faz todo o sentido pois estes foram desenvolvidos especificamente para atuar nestas características. A terapêutica que se observa nos restantes sub-tipos de tumores não é tão específica, ou seja, a terapêutica tem várias “frentes” atacando tanto ao nível do núcleo da célula como a nível do citoesqueleto. De uma forma geral, também se pode verificar que os esquemas terapêuticos escolhidos para os cancros com gânglios linfáticos envolvidos são mais agressivos para o carcinoma, uma vez que se recomendam mais do que um tipo de tratamento, por exemplo a homonoterapia associada à quimioterapia.

### **6.3.1. Terapêutica do cancro da mama metastizado**

Na maioria dos doentes, são utilizados vários tratamentos ao longo do período clínico da doença. Esta terapêutica depende de múltiplos fatores, como a extensão da doença, o tipo de metastização, as características biológicas do tumor e o comportamento clínico.

Nestes doentes devem-se aplicar agentes quimioterapêuticos quer em monoterapia ou em associação. Os esquemas de quimioterapia de associação geram taxas de resposta objetiva mais elevadas e um tempo de progressão da doença mais lenta, porém são tratamentos mais agressivos, isto é, mais tóxicos. (GW, et al., 2003) Assim, deve ter-se vários parâmetros em consideração na escolha do esquema quimioterapêutico, nomeadamente a idade do doente, a extensão da doença e a toxicidade induzida pelo tratamento. (S, et al., 2009)

## 6.4. Potenciador

---

### *O propranolol potencia o efeito anti-angiogénico e a eficácia antitumoral dos agentes quimioterapêuticos: implicação no cancro da mama*

(Pasquier, et al., 2011)

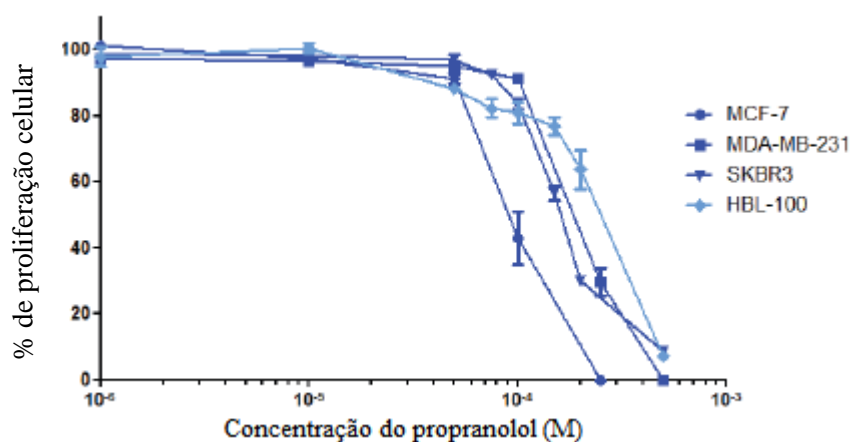
Evidências clínicas recentes têm demonstrado que o uso de medicamentos  $\beta$ -bloqueadores, como o propranolol, antes de ser diagnosticado a doença ou concomitantemente com a quimioterapia pode aumentar a sobrevida dos doentes sem recidivas em doentes com cancro de mama. Curiosamente, o cancro da mama é dos cancros mais sensíveis à combinação deste fármaco com alguns agentes quimioterapêuticos.

## Introdução

Os custos associados ao desenvolvimento de novas moléculas são cada vez mais altos e, como tal, tem-se tentado encontrar alternativas mais viáveis. Tendo em conta a atual situação económica e financeira, a procura de novas indicações médicas para moléculas já aprovadas tem aumentado como uma estratégia alternativa ao desenvolvimento de novos fármacos. Então, recentemente surgiu a descoberta da eficácia do propranolol na potenciação do efeito dos agentes quimioterapêuticos. O propranolol é um  $\beta$ -bloqueador, ou seja, é um antagonista não seletivo dos recetores adrenérgicos beta. Este encontra-se indicado para o tratamento da hipertensão. Esta descoberta pode ser uma mais-valia para o tratamento de diversos cancros.

*In vitro*, foram descobertas várias propriedades do propranolol como efeito anti-proliferativo, inibição da migração celular e efeito anti-angiogénico. Alguns investigadores tomaram a iniciativa de testar *in vivo* estas propriedades, em que algumas se vieram a confirmar. No caso particular do cancro da mama, o propranolol foi capaz de diminuir metástases através de mecanismos anti-angiogénicos e por estimulação do sistema imunitário. Também se observou um aumento da sobrevida e uma diminuição da incidência das metástases.

## Resultados

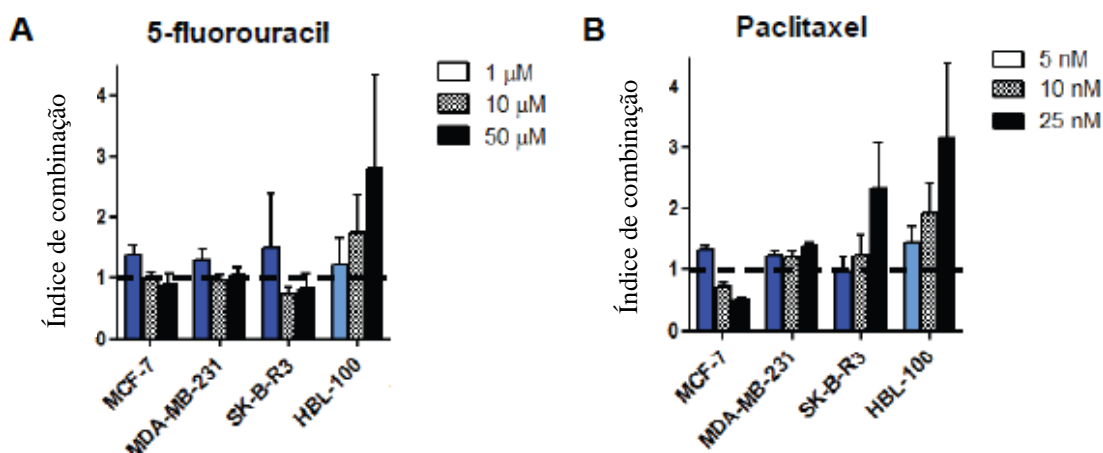


**Figura 6.7.** Propriedades anti-proliferativas do propranolol, *in vitro*. (Fonte:Pasquier, et al., 2011)

O que se encontra em análise na figura 6.7. é a percentagem de proliferação celular em função de diversas concentrações de propranolol em diversas linhas celulares do cancro da mama (MCF-7, MDA-MB-231 e SKBR3) e de uma linha celular epitelial da mama. Neste gráfico pode-se observar que o propranolol começa a diminuir a proliferação celular a partir de  $10^{-4}$  M de concentração.

### ✂ Proliferação celular

Para testar o efeito inibitório da proliferação celular dos agentes quimioterapêuticos potenciado foram feitos estudos de combinação de dois fármacos com propranolol.



**Figura 6.8.** Estudo da combinação dos fármacos quimioterapêuticos com propranolol na proliferação celular, *in vitro*. (Fonte:Pasquier, et al., 2011)

O índice de combinação (IC) oferece definição quantitativa de efeito aditivo (IC=1), sinergismo (IC<1) e antagonismo (IC>1). Este índice é determinado em função das diversas linhas celulares tumorais e não tumorais nas várias concentrações dos fármacos em análise.

Observa-se, então, que em todas as linhas celulares há um ligeiro antagonismo na concentração de 1µM de 5-fluorouracilo. Porém, nas concentrações mais elevadas observou-se tanto sinergismo como efeito aditivo. A mesma observação se pode verificar na combinação com paclitaxel. Assim, pode-se concluir que esta combinação resulta em células preferencialmente tumorais e encontra-se dependente da dose para os dois fármacos.

### ✧ Vascularização

A associação em estudo também tem influência na vascularização celular inibindo-a. Pode-se observar a comparação entre a não exposição a nenhum fármaco e a exposição aos dois fármacos em concentrações crescentes.

Verifica-se que a utilização de 10µM de cada medicamento individualmente não influencia significativamente a capacidade de formar estruturas vasculares nas células não tumorais.

Conclui-se, então que a associação de 50 µM de 5-fluorouracilo com 50µM de propranolol é a mais eficaz na inibição da vascularização com uma diminuição do valor de 51%.

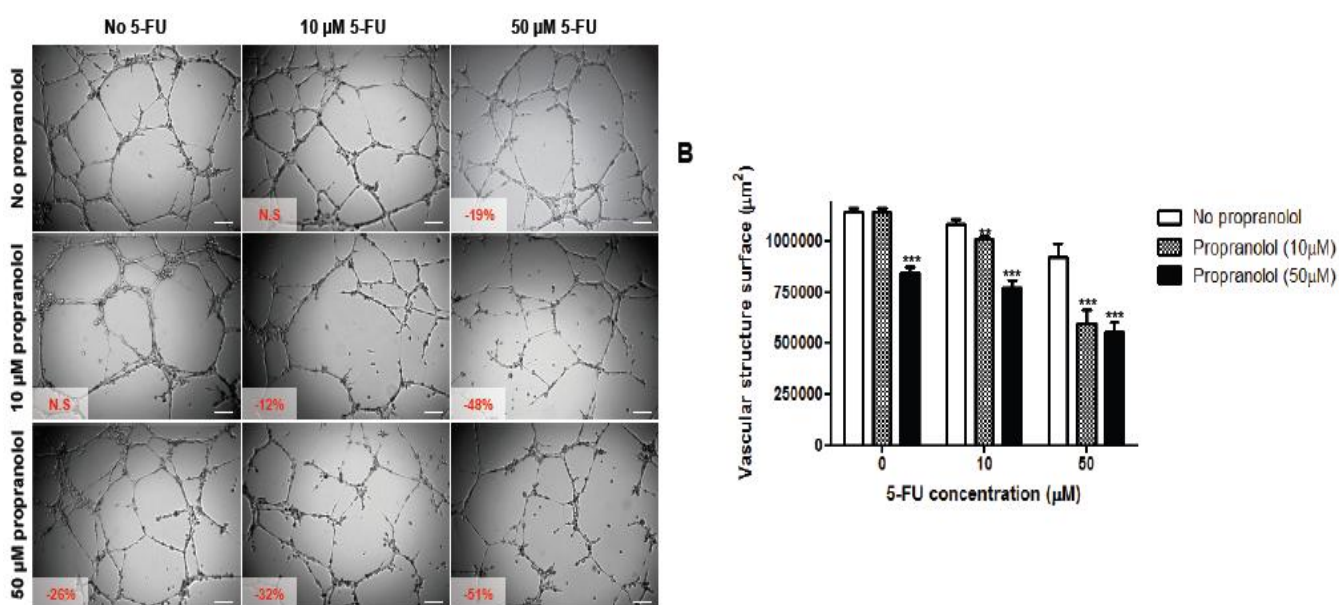
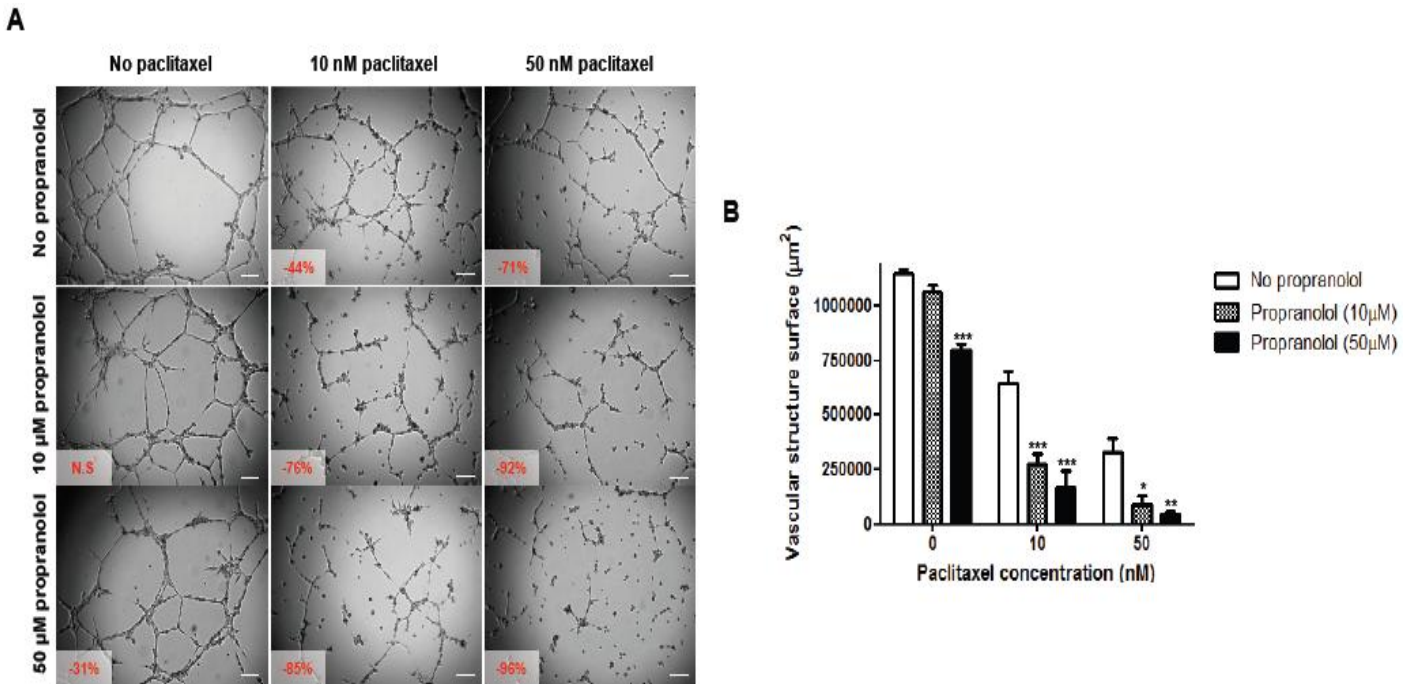


Figura 6.9. Estudo da associação de 5-fluorouracilo com propranolol na angiogênese, *in vitro*. (Fonte: Pasquier, et al., 2011)

A combinação de paclitaxel com propranolol parece ser ainda mais potente na inibição da angiogênese. Enquanto que na observação com 10 $\mu$ M de 5-fluorouracilo não se observa uma diminuição da angiogênese, na utilização de 10 $\mu$ M de paclitaxel já se observa uma inibição da vascularização de cerca de 44%. Considerando a associação e as concentrações máximas para cada fármaco, há uma diminuição da angiogênese de 96%.



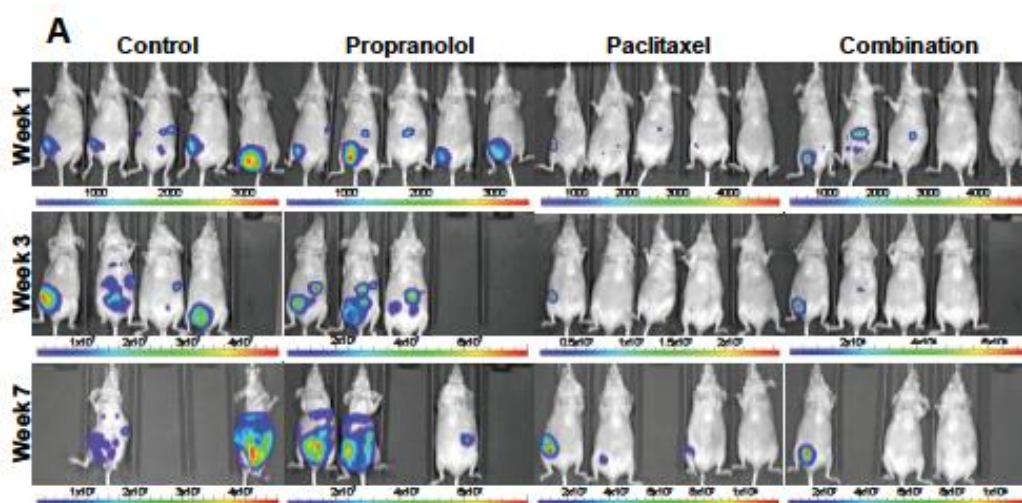
**Figura 6.10.** Estudo da associação de paclitaxel com propranolol na angiogênese, *in vitro*. (Fonte: Pasquier, et al., 2011)

A comparação entre o tratamento de cada fármaco individualmente e o tratamento com a associação proporciona verificar que a associação provoca uma diferenciação morfológica incompleta das estruturas vasculares e uma regressão das poucas estruturas formadas.

Uma vez observado estes resultados tão promissores *in vitro*, sentiu-se a necessidade de testar esta associação *in vivo* para se verificar se o mesmo acontece. Para isso utilizou-se uma espécie de roedores molecularmente selecionados como triplo negativo (ausência dos três biomarcadores).

Na figura 5.11. observa-se os roedores em que a intensidade da luminescência é diretamente proporcional ao número de células tumorais. Observa-se que o tratamento apenas com propranolol não vai contribuir significativamente para a diminuição tumoral

mas a utilização de paclitaxel já diminui consideravelmente as células tumorais. A associação dos dois fármacos ainda diminui mais estas células.



**Figura 6.11.** Estudo da associação de paclitaxel com propranolol, *in vivo*. (Fonte:Pasquier, et al., 2011)

Para além da potenciação do efeito anti-angiogénese e da diminuição da proliferação celular, ainda se observou que esta combinação leva a um aumento da sobrevida média. No caso de paclitaxel há um aumento de 70 para 125 dias do tratamento com o agente quimioterapêuticos para o tratamento com a associação, respetivamente. No caso do 5-fluorouracilo há um aumento de 47 para 56 dias.(Tabela 6.4.)

**Tabela 6.4.** Média da sobrevida dos roedores em função do tratamento a que foram sujeitos. (Fonte:Pasquier, et al., 2011)

	Sobrevida média da associação propranolol + paclitaxel (dias)	Sobrevida média da associação propranolol + 5-fluorouracilo (dias)
<b>Controlo</b>	47	44
<b>Propranolol</b>	44	44
<b>Quimioterapia</b>	70	47
<b>Combinação</b>	125	56

Em suma, a adição do fármaco propranolol aos agentes quimioterapêuticos 5-fluorouracilo e paclitaxel provoca uma potenciação do efeito anti-angiogénico, diminui a proliferação celular tumoral e aumenta a sobrevida média dos doentes.

Outros estudos revelam que o propranolol também pode ser associado à radioterapia em tratamento do cancro gástrico para aumentar a indução da apoptose. Desta forma, é importante continuar a investigar este fármaco pois pode vir a acrescentar valor terapêutico em várias situações.

## **6.5. Associações benéficas de fármacos**

---

A monoterapia (terapêutica que utiliza apenas um fármaco) tem vindo a perder adeptos nos tratamentos das doenças. As associações de fármacos têm-se revelado cada vez mais benéficas para o tratamento de cancros, uma vez que se obtém resultados muito mais promissores na cura do cancro. No tratamento do cancro da mama, cada vez mais os profissionais de saúde optam por prescrever tratamentos com vários fármacos.

Estas combinações de fármacos passam pela escolha de medicamentos de vários tipos de terapia, como compostos de quimioterapia associados a fármacos de imunoterapia.

### **6.5.1. Associação para RH (recetores hormonais) negativo**

#### **✧ *FEC + capecitabina e docetaxel***

(Jinno, et al., 2010)

Este estudo pretende esclarecer o benefício de capecitabina e docetaxel administrados em doentes antes de iniciar o esquema terapêutico FEC, num contexto pré-operatório. O esquema FEC (5-fluorouracilo+epirubicina+ciclofosfamida) é um tratamento bastante utilizado na terapêutica do cancro da mama.

A capecitabina é um agente quimioterapêutico do grupo dos antimetabolitos e caracteriza-se por ser um pró-fármaco de 5-fluorouracilo. Esta conversão dá-se por três etapas, uma das quais é catalisada pela enzima timidina fosforilase que se encontra em concentrações muito mais elevadas em células cancerígenas do que em células saudáveis. Estudos anteriores revelam que o docetaxel aumenta a expressão da enzima

timidina fosforilase aumentando o seu número nas células tumorais. Então, a associação destes dois medicamentos apresentam um efeito sinérgico.

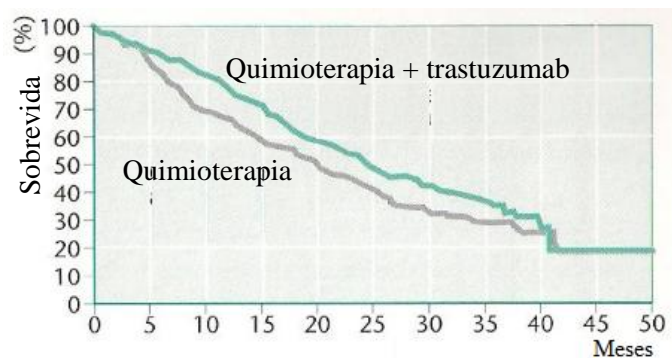
Em outro estudo já em fase de ensaio clínico de fase III, a combinação de docetaxel com a capecitabina resultou num aumento de tempo sem recidivas da doença, a sobrevida e a taxa de resposta ao tratamento comparativamente à monoterapia de docetaxel em doentes com cancro da mama metastático.

Com base em todas estas considerações, foi desenvolvido um esquema que consiste na combinação de docetaxel e capecitabina seguida de FEC. Este esquema foi desenvolvido para diminuir a dimensão do tumor de modo a que se reduza o número que mastectomias totais. A realização de cirurgias menos invasivas é de grande valia tanto para os profissionais de saúde como para o doente.

Depois de analisar os resultados, a combinação de docetaxel e capecitabina seguida de FEC provou ser eficaz e bem tolerada pelos doentes, como quimioterapia pré-operatória. Mais de metade dos doentes que foram indicados para a realização de mastectomia conseguiram ser submetidos a uma cirurgia conservadora da mama após este esquema terapêutico. Com este estudo descobriu-se um fator que influencia a eficácia deste tratamento. Os resultados demonstraram que doentes com tumores negativos para recetores hormonais têm maior probabilidade de beneficiar deste esquema terapêutico do que doentes positivos para recetores hormonais.

### **6.5.2. Associações para HER2 positivo**

Aproximadamente 20% dos doentes com cancro da mama metastático apresentam uma sobre-expressão do recetor do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). Estes doentes, normalmente, apresentam um prognóstico bastante desfavorável à cura pois têm uma menor sobrevivência sem progressão da doença e menor sobrevida. Como tal, é importante descobrir o potencial de cada fármaco e investigar se as associações são benéficas para o tratamento deste tipo de cancro da mama. Como por exemplo, é o caso da associação de trastuzumab com quimioterapia. Diversos estudos revelam que esta associação é benéfica, melhorando a esperança média de vida dos indivíduos diagnosticados com cancro da mama.



Quimioterapia + trastuzumab	235	214	192	165	134	114	98	47	11
Quimioterapia	234	205	160	136	116	97	76	37	13

**Figura 6.12.** Sobrevivência em função do tempo em tratamento de quimioterapia com e sem trastuzumab. (Fonte: Bernard-Marty, Azambuja, & Piccart-Gebhart, 2007)

Como se pode observar no quadro acima, trastuzumab é um fármaco que acrescenta um elevado valor terapêutico sendo associada à quimioterapia, comparativamente a quimioterapia apenas. (Bernard-Marty, Azambuja, & Piccart-Gebhart, 2007)

### ✂ *Trastuzumab e anastrozol*

(Kaufman, et al., 2009)

Este estudo pretende descobrir se a combinação da terapêutica biológica e da terapêutica hormonal tem algum valor terapêutico acrescentado no tratamento do cancro da mama em fase metastático em mulheres já na menopausa e HER2 positivas.

O anastrozol é um inibidor competitivo da enzima aromatase, este impede a conversão de androgénio em estrogénio.

Dividiu-se as doentes em dois grupos distintos: a um grupo foi administrado apenas anastrozol e ao outro grupo foi administrado a associação de anastrozol e trastuzumab. Procedeu-se à comparação destes dois grupos e foram vários os resultados. Verificou-se que o grupo que recebeu a associação de fármacos teve 4,8 meses sem reincidência da doença, em comparação com 2,4 meses de sobrevivência sem reincidência da doença. Portanto, a sobrevivência dos doentes sem a doença foi aumentada pela associação.

Neste estudo concluiu-se que a associação pode trazer algum benefício para o tratamento do cancro da mama, mas observou-se um aumento da frequência de efeitos adversos graves.

Esta associação pode ser benéfica mas é importante haver mais estudos de investigação para descobrir a razão pela qual houve um aumento eventos graves para descobrir uma alternativa para diminuir estes riscos.

### ✧ *Bevacizumab e capecitabina*

(Dyar & Moreno-Aspitia, 2011)

A capecitabina é que agente quimioterapêutico aprovado em monoterapia em cancro da mama metastático e o bevacizumab é um anticorpo monoclonal desenvolvido para a imunoterapia. A associação destes dois fármacos foi estudada e obteve-se resultados importantes.

Vários estudos têm demonstrado que a combinação dos dois compostos traz melhorias nas taxas de tempo de sobrevivências das pessoas sem recidivas do cancro. Porém, esta combinação tem-se encontrado cercada de controvérsia no que diz respeito à sua segurança, questões económicas e decisões regulatórias que se encontram pendentes.

### ✧ *Docetaxel + Trastuzumab na presença ou ausência de capecitabina*

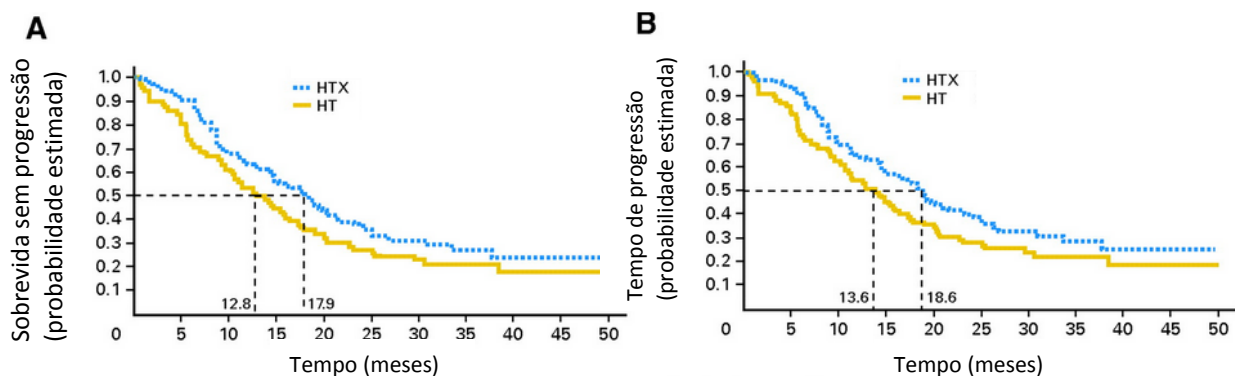
(Wardley, et al., 2010)

Pretendeu-se demonstrar que docetaxel+trastuzumab com a introdução de capecitabina pode vir a ser um esquema terapêutico de primeira linha em doentes com cancro da mama avançado e positivo para o recetor do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). O docetaxel é um agente quimioterapêutico do grupo dos taxanos, o transtuzumab é um anticorpo monoclonal utilizado na terapêutica biológica e a capecitabina é uma fluoropirimidina do grupo dos antimetabolitos.

Este estudo consistiu na divisão dos doentes em dois grupos de acordo com a terapêutica aplicada. A um grupo foi administrado docetaxel+trastuzumab+capecitabina, no outro grupo foi administrado apenas docetaxel+trastuzumab. Para entender a vantagem da introdução da capecitabina no esquema terapêutico procedeu-se à comparação dos dois grupos.

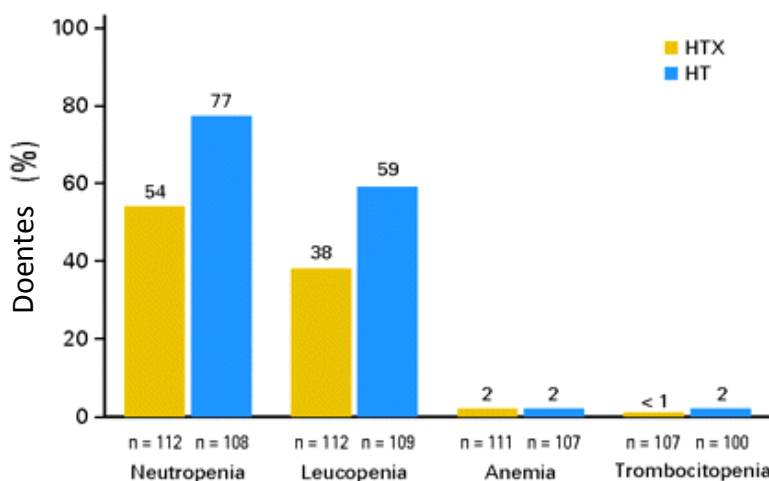
Analisando os valores obtidos, verificou-se que a introdução da capecitabina no esquema terapêutico acarretou um elevado benefício para os doentes. O tempo estimado

até reaparecer a doença passou de 12,8 para 17,9 meses com a adição de capecitabina. O tempo de progressão da doença também aumentou de 13,6 para 18,6 meses. Assim a capecitabina diminui o reaparecimento da doença e, quando tal acontece, o tumor desenvolve-se com menor velocidade.



**Figura 6.13.** A-Sobrevida sem progressão da doença com e sem capecitabina ao longo do tempo. B- Tempo de progressão da doença sujeita a tratamento com e sem capecitabina. (Fonte: Wardley, et al., 2010)

No que diz respeito às reações adversas destas associações, verificou-se que a associação dos três fármacos tem menor incidência de reações adversas, como se pode ver no gráfico abaixo (figura 6.14.):



**Figura 6.14.** Comparação das reações adversas entre os dois tratamentos. HTX: docetaxel + trastuzumab +capecitabina. HT:docetaxel+trastuzumab. (Fonte: Wardley, et al., 2010)

Como se pode verificar, os doentes sujeitos ao esquema terapêutico com os dois fármacos apresentaram percentagens de reações adversas muito mais elevadas tanto na neutropenia febril e na leucopenia. Assim, no que diz respeito à segurança, a associação dos três fármacos é mais segura do que a combinação dos três fármacos.

Em suma, o tratamento com docetaxel+trastuzumab+capecitabina demonstrou ser um esquema terapêutico bastante viável para tratamento de primeira linha de cancro

HER2 positivo e em estado avançado pela sua segurança e eficácia. De notar que este tratamento deve ser aplicado em doentes com um estado de saúde geral bom.

### ✧ *Lapatinib e trastuzumab*

(Gori, et al., 2012)

Tem-se vindo a especular que o fármaco lapatinib tem a capacidade de induzir a sensibilidade a trastuzumab em pessoas que lhe adquiriram resistência, em doentes HER2-positivo.

Um estudo demonstrou que esta associação foi benéfica para 47% dos casos.

Entraram no estudo pessoas com metástases viscerais e cerebrais. Todos estes doentes já tinham sido previamente tratados com trastuzumab, ao qual adquiriram resistência. Depois de adquirir resistência ao trastuzumab, os doentes foram sujeitos a um ciclo de tratamento com lapatinib. De seguida, administrou-se um novo ciclo de tratamento com trastuzumab. Depois deste segundo ciclo com trastuzumab, observou-se que houve uma remissão completa das metástases (2%), 18 remissões parciais (29%) e em 14% da população a doença permaneceu estável durante mais de 6 meses.

Estes dados demonstraram que o lapatinib contribuiu para a indução da sensibilidade do recetor do fator de crescimento epidérmico humano (HER2).

Outros estudos serão importantes para clarificar estas afirmações e demonstrar certezas e segurança terapêutica para doentes resistentes a trastuzumab.

## ***6.6. Custo versus efetividade dos novos tratamentos***

---

(Macedo, Monteiro, Andrade, Cirrincione, & Ray, 2010)

Nos tempos atuais, o mundo está a atravessar uns tempos de crise económica, o que se faz sentir com maior impacto em Portugal. Devido a esta situação, o país teve de adotar medidas de contenção, afetando todos os sectores, inclusive o sector da saúde. Como tal, faz todo o sentido avaliar o custo-efetividade destes novos tratamentos na nova realidade do país.

Este estudo teve como objetivo avaliar a relação custo-efetividade de trastuzumab no tratamento de doentes com cancro da mama em estádios iniciais em Portugal no período de um ano *versus* a terapêutica de base (quimioterapia adjuvante standard) após cirurgia.

Para este estudo foi desenvolvido um modelo Markov (método baseado na probabilidade de um estado e na probabilidade de transição). Este modelo pretendeu simular a história natural e evolução do cancro da mama em doentes e avaliar os *outcomes* clínicos e custos esperados para doentes submetidas a tratamentos com trastuzumab comparativamente a doentes em observação.

Os estádios de saúde utilizados no modelo para a análise foram os seguintes:

**Tabela 6.5.** Estádio de saúde e suas descrições. (Fonte: Macedo, Monteiro, Andrade, Cirrincione, & Ray, 2010)

<b>Estádios</b>	<b>Descrição</b>
<b>Estádio I</b>	Sobrevida livre de doença
<b>Estádio II</b>	Recorrência- local e regional
<b>Estádio III</b>	Recorrência à distância- metastização
<b>Estádio IV</b>	Eventos cardíacos- insuficiência cardíaca grave mas não fatal
<b>Estádio V</b>	Morte

De forma a descrever com maior rigor a progressão da doença, foram criados estádios temporários com a duração de um ciclo para doentes com qualquer tipo de recorrência.

Esta investigação teve em conta que as doentes podiam permanecer num dos cinco estádios de saúde principais ou num dos estádios temporários, durante cada ano de simulação. O primeiro ciclo iniciou-se no estágio I em todos os casos podendo transitar para os outros estádios tendo em conta as probabilidades de transição.

Para que o estudo fosse sólido, tiveram de criar certos parâmetros fixos.

#### ✧ *Duração dos ciclos e horizonte temporal*

O modelo segue a evolução da doente ao longo do tempo (no máximo 45 anos), considerando que as transições entre os estados de saúde ocorrem em ciclos de um ano.

### ✧ *População em estudo*

Considerou-se uma coorte hipotética de doentes com idade média de 50 anos com carcinoma da mama em estado precoce, HER2 positivo, com nódulos linfáticos positivos em 95% dos casos.

### ✧ *Dados de eficácia*

No modelo de base, considera-se uma redução à probabilidade de recorrência local e à distância após cirurgia e quimioterapia, no tratamento utilizando trastuzumab. Os valores utilizados para a redução foram de 49% no risco de recorrência, 48% no risco de metástases e na redução do risco de morte no estadio de metástase foi de 0,8.

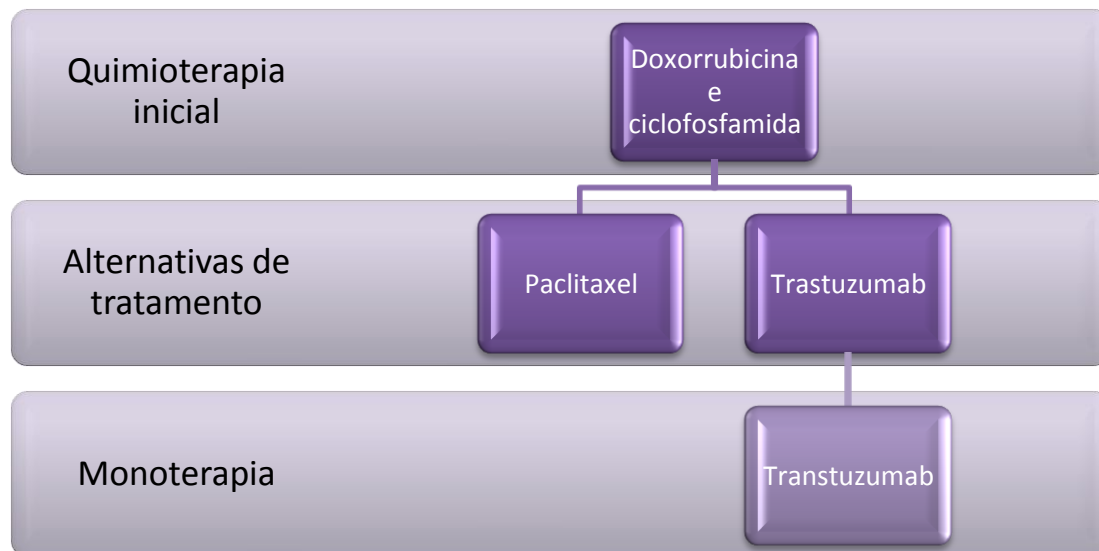
### ✧ *Qualidade de vida-utilidades*

A qualidade de vida atribuída aos diversos estádios da doença foi calculada com base em valores de utilidade sendo a classificação de 0 a 1, em que 0 corresponde à morte e 1 corresponde ao estado de saúde perfeito (análise de custo-utilidade QALY). Esta análise pretende demonstrar o ganho de qualidade de vida.

### ✧ *Pressupostos assumidos*

Considera-se que o benefício da terapêutica com trastuzumab (em contexto adjuvante) está na redução da probabilidade de desenvolver recorrência local ou à distância e que este se mantém constante durante os primeiros cinco anos após o tratamento e que o mesmo diminui de forma progressiva aos 5 e 10 anos.

O modelo de quimioterapia adjuvante ao tratamento com trastuzumab considera a utilização de doxorubicina e ciclofosfamida. Considerou-se o seguinte esquema de tratamento: durante 3 meses considera-se a possibilidade de as doentes receberem tratamento com paclitaxel ou com trastuzumab (8mg/kg-dose inicial; 6mg/kg- dose de manutenção durante 3 semanas). Nos 3 trimestres seguintes, apenas os doentes tratados com trastuzumab continuam a receber este mesmo tratamento em monoterapia de 3 em 3 semanas.



**Figura 6.15.** Esquemática do tratamento adotado no estudo.

## Custos

O custo dos medicamentos foi baseado na Lista de Preços da Direção Geral das Atividades Económicas considerando a dosagem mais adequada à dose diária prescrita. A Roche® disponibilizou o valor associado ao trastuzumab.

### ✧ *Custos diretos*

O custo da terapêutica com trastuzumab foi dividido em custo em terapêutica adjuvante e custo em terapêutica metastática. Admitiu-se como tratamento standard uma doente com 70kg recebendo como dose inicial 8mg/kg de peso corporal e 6mg/kg de peso corporal como dose de manutenção, com a duração de 1 ano em ciclos de 3 em 3 semanas.

Os custos de seguimento, diagnóstico e tratamento associados à não progressão, recorrência e metastização e os custos relacionados com eventos cardíacos também foram estimados. Para os custos de seguimento foram incorporados diversos métodos como se pode ver na tabela 6.6..

**Tabela 6.6.** Enumeração dos diversos custos de seguimento no tratamento. (Fonte: Macedo, Monteiro, Andrade, Cirrincione, & Ray, 2010)

<b>Custos de seguimento</b>	Terapêutica hormonal
	Quimioterapia
	Radioterapia
	Hospitalizações
	Consultas em ambulatório
	Ressonância Magnética Nuclear
	Cintigrafia
	Ecografia abdominal
	Ecocardiograma, etc

Por fim, calculou-se os custos anuais atribuídos a cada estadio de saúde.

#### ✧ *Custos indiretos*

Nos custos indiretos apenas se contabilizou os custos derivados do absentismo laboral. Segundo o Boletim Estatístico do Gabinete de Estratégia e Planeamento do Ministério do Trabalho e Segurança Social, o ganho médio mensal para uma mulher em Abril de 2007 é de 859 euros por mês (12.026 euros de remuneração anual).

Resumindo todos os custos, os investigadores conseguiram resumir as consequências consideradas no modelo em estudo. Assim, o tratamento com trastuzumab ficou associado a um aumento de vida de 2,114 anos e de qualidade de vida de 2,009 comparativamente ao tratamento base. A tabela abaixo demonstra estes valores.

**Tabela 6.7.** Resumo das consequências consideradas no modelo. (Fonte: Macedo, Monteiro, Andrade, Cirrincione, & Ray, 2010)

<b>Consequências</b>	<b>Tratamento com trastuzumab</b>	<b>Tratamento sem trastuzumab</b>	<b>Diferença</b>
<b>Anos de vida ganhos</b>	14,950	12,836	2,114
<b>QALY</b>	11,691	9,683	2,009
<b>Custos diretos (euros)</b>	61,839	40.559	21.281
<b>Custos indiretos (euros)</b>	19,759	25.392	-5.633
<b>Custo total (euros)</b>	81,598	65.950	15.648

Tendo em conta todos estes valores (tabela 6.7.), conseguiram construir outra tabela de modo a incluir no estudo valores associados tanto ao tipo de tratamento como ao tipo de perspetiva (social e SNS). (tabela 6.8)

**Tabela 6.8.** Valores de custo-efetividade tendo em conta QALY e anos de vida ganhos. (Fonte: Macedo, Monteiro, Andrade, Cirrincione, & Ray, 2010)

<b>Perspetiva</b>	<b>Tratamento</b>	<b>Custo (euros)</b>	<b>Custo incremental (euros)</b>	<b>ICER (euro/QALY)</b>	<b>ICER (euro/ano de vida ganho)</b>
<b>Sociedade</b> (custos diretos+ indiretos)	Trastuzumab	81.598	15.648	7.790	7.400
	Sem trastuzumab	65.950			
<b>SNS</b> (custos diretos)	Trastuzumab	61.839	21.281	10.595	10.067
	Sem trastuzumab	40.559			

A análise dos estudos custo-efetividade e custo-utilidade revelaram que o tratamento com trastuzumab tanto aumenta o tempo de vida como aumenta a qualidade de vida da pessoa em causa.

Tendo a perspetiva do Sistema Nacional de Saúde, levando em conta apenas os custos diretos, a análise destes resultados estima um rácio de custo-efetividade incremental de 10.067 euros/ano de vida ganho e de 10.595 euros/QALY.

A introdução dos custos indiretos permitiu o cálculo do rácio custo-efetividade incremental revelando um valor de 7.790 euros/QALY e 7.400 euros/ano de vida ganho, sendo esta uma perspetiva da sociedade.

Em conclusão, os investigadores afirmam, com elevado nível de certeza, que a terapêutica com trastuzumab é uma opção viável para a realidade de Portugal. Tal afirmação é sustentada com o facto de o custo-efetividade incremental ser muito favorável comparativamente a outras estratégias terapêuticas usadas na prática clínica comum e financiada pelo SNS.

## 7. Farmacogenómica

---

A farmacogenómica é definida pela EMA (European Medicines Agency) como sendo o estudo da variabilidade na expressão de genes individuais relacionados tanto com a doença, com a terapêutica e com a resposta dada a nível celular, tecidual, individual e populacional.

O cancro da mama é uma doença com uma incidência muito alta e, como tal, tem-se gasto muito dinheiro a investigar e tentar descobrir cada vez mais fármacos com uma efetividade cada vez maior. Porém, é impossível desenvolver um fármaco que seja efetivo em todas as pessoas. As variações inter-individuais, inter-populacionais e mesmo as ambientais podem influenciar a resposta do tratamento, daí a farmacogenómica ser cada vez mais defendida como a melhor terapêutica adotada.

Os novos métodos de tratamento tem vindo a acompanhar o desenvolvimento das tecnologias que se mantêm a liderar o campo da medicina na interpretação do genoma humano. Logo após a sua descoberta, os métodos de sequenciação genómica tinham um valor monetário exorbitante, mas esse valor tem vindo a baixar de forma a tornar-se acessível a todas as pessoas. A pesquisa para compreender como é que as mudanças genéticas podem alterar a função das proteínas e a suscetibilidade individual de vir a ter uma doença e da resposta à terapêutica dessa mesma doença tem sido muito intensiva. A combinação de um diagnóstico médico com o conhecimento do genoma do doente tem um grande potencial de melhorar tanto a prevenção da doença como o resultado à terapêutica escolhida para determinada doença. E assim nasce uma “terapêutica personalizada”. A progressão da investigação na farmacologia tem tomado o rumo de desenvolver fármacos personalizados para variantes específicas do cancro. (Tremblay & Hamet, 2012)

Como é sabido, os fármacos citotóxicos utilizados no tratamento do cancro apresentam, no geral, uma estreita janela terapêutica, apresentando uma grande toxicidade se administrado em concentrações desapropriadas. Portanto, faz todo o sentido que o tratamento desta doença se personalize de forma a diminuir os efeitos secundários e aumentar a taxa de cura.

São muitos os estudos que comprovam que na terapêutica do cancro, a “terapêutica individualizada” é a melhor opção. As diferenças na resposta terapêutica observadas entre os próprios doentes com cancro da mama são muito grandes e, grande parte devido à variabilidade genética. Os polimorfismos genéticos descobertos nos diversos genes codificantes das enzimas metabolizadoras dos fármacos ou nos transportadores dos fármacos influenciam tanto a farmacocinética como a farmacodinâmica dos fármacos anti-cancerígenos. Esta diferença na resposta farmacodinâmica e farmacocinética vai levar a diferenças na efetividade do próprio tratamento terapêutico. Os investigadores estão convictos que ao entender os fatores genéticos que predispõem os doentes a ter uma resposta fraca ao tratamento é a solução para orientar bem, logo de início do tratamento, as estratégias terapêuticas individualizadas para obter a melhor resposta ao tratamento. (González-Neira, 2012)

A família de enzimas mais estudada em farmacogenómica é o sistema enzimático do citocromo P450 (CYP). Deve-se ao facto de que o citocromo P450 é o sistema enzimático mais versátil em termos catalíticos e biotransforma o maior número de xenobióticos. Os níveis mais altos de enzimas CYP encontram-se no retículo endoplasmático das células do fígado, podendo-se encontrar nos outros órgãos também. (Klaassen, 2008)

### ***7.1. Inibidores da aromatase e os polimorfismos de CYP19A1***

---

(Mao, et al., 2011)

A artralgia (dores nas articulações) é um dos principais sintomas em indivíduos sobreviventes ao cancro da mama que foram tratados com inibidores da aromatase (IA). Para se entender a magnitude deste sintoma, cerca de metade das pessoas que se trataram do cancro da mama, e que tiveram no seu esquema quimioterapêutico a introdução de IA, desenvolveram artralgia. A este sintoma foi atribuído o nome de artralgia associada aos inibidores da aromatase (AAIA). A artralgia é uma das sequelas do tratamento do cancro da mama que diminui a qualidade de vida das pessoas que se curaram do cancro. Embora o surgimento da AAIA ainda está por esclarecer, sabe-se que os estrogénios têm um papel importante no aparecimento deste sintoma pois quando se administra este tipo de fármacos, há uma diminuição da concentração de estrogénio.

Esta hipótese tem vindo a sustentar a ideia de que este sintoma é mais comum em mulheres em menopausa. As mulheres em menopausa queixam-se de mais dores articulares e mais rigidez.

A enzima aromatase é codificada pelo gene *CYP19A1* e este apresenta vários polimorfismos. Estes polimorfismos têm sido associados aos vários níveis de estrogénio observados em várias mulheres em menopausa. Destaca-se o polimorfismo no intrão 4 do gene *CYP19A1* em que se verifica uma repetição de quatro nucleótidos (TTTA) n=7-13. Observou-se que mulheres na menopausa com as sete repetições dos quatro nucleótidos apresentam menor concentração de estrogénios do que o valor fisiológico normal e mulheres que apresentam oito repetições apresentam uma concentração de estrogénios mais elevada. Uma vez que se observa estas variações na concentração de estrogénios, procurou-se investigar de que maneira estes polimorfismos poderiam afetar o surgimento de AAIA.

Os investigadores pesquisaram na literatura quais os polimorfismos encontrados para este gene e que poderiam associados aos diferentes níveis de estrogénio são os seguintes:

**Tabela 7.1.** Quantificação das frequências alélicas para cada polimorfismo estudado e a sua provável associação a AAIA.

Polimorfismo	Frequências genotípicas		AAIA
	Genótipo	% (N)	% (N)
<b>3' UTR C/T (rs10046)</b>	C/C	28.1 (107)	50 (54)
	C/T	47.8 (182)	54 (98)
	T/T	24.1 (92)	42 (39)
<b>IVS1 A/G (rs749292)</b>	G/G	30.8 (118)	54 (63)
	G/A	52.2 (200)	48 (96)
	A/A	17.0 (65)	54 (35)
<b>IVS2 G/T (rs727479)</b>	G/G	13.1 (50)	50 (25)
	G/T	42.7 (163)	52 (84)
	T/T	44.2 (169)	50 (84)
<b>IVS4 -/TCT (rs11575899)</b>	TCT/TCT	44.8 (172)	49 (84)
	TCT/-	41.4 (159)	51 (81)
	-/-	13.8 (53)	53 (28)
<b>(TTTA)n (rs60271534)</b>	7 repetições	71.2 (270)	55 (148)
	8 repetições	12.9 (49)	37 (18)
	10 repetições	11.3 (43)	49 (21)
	11 repetições	37.8 (142)	51 (72)
	12 repetições	11.3 (43)	56 (24)

A tabela 7.1. apresenta os vários tipos de polimorfismos e a sua percentagem de incidência na amostra e, também, apresenta a percentagem de pessoas da amostra que associam a AAIA à utilização dos inibidores da aromatase.

Os investigadores estudaram com mais detalhe os valores de percentagem de AAIA nos polimorfismos de 7 e 8 repetições de TTTA. Observou-se que os resultados demonstravam que os indivíduos com 7 repetições TTTA têm um risco mais elevado de desenvolver AAIA do que os indivíduos com 8 repetições. Estes resultados vêm sustentar a hipótese de que mulheres com níveis de estrogénio baixos antes de serem medicadas com inibidores da aromatase, ao serem medicadas com fármacos deste grupo de inibidores ficam ainda com menos estrogénios em circulação, tornando o risco ainda maior de desenvolvimento de AAIA. Esta associação de AAIA com a concentração de fármaco utilizado vem confirmar que as mulheres na menopausa desenvolvem mais AAIA porque ao passarem pela menopausa, estas mulheres apresentam valores de estrogénios mais baixos.

É viável que a informação genética e os valores hormonais podem ajudar os médicos e os doentes a decidir a melhor forma de utilizar os inibidores da aromatase de forma a diminuir os efeitos secundários e melhorar a qualidade de vida das pessoas após o tratamento do cancro da mama.

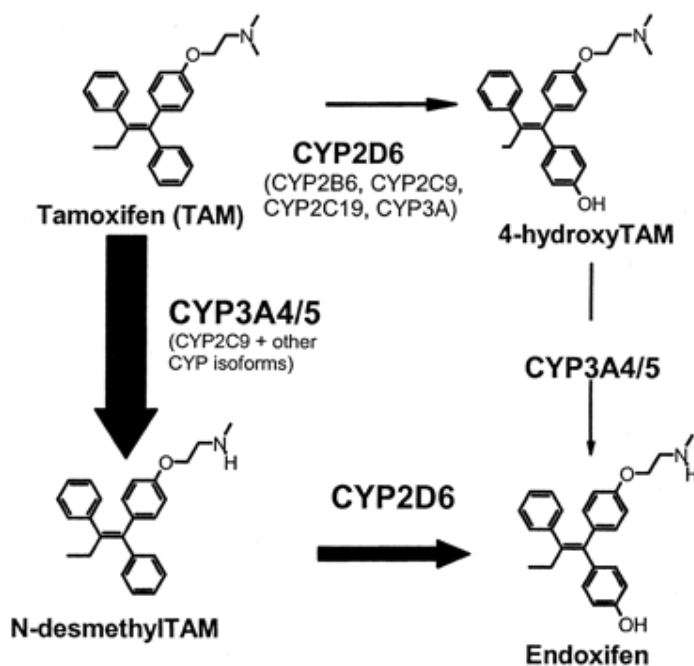
## **7.2. Tamoxifeno e CYP2D6**

---

(Yan Jin, 2005)

O tamoxifeno é um agente quimioterapêutico com uma atividade anti-estrogénica. Vários estudos têm revelado que a eficácia deste fármaco, a partir de determinada concentração, não altera a resposta clínica ao fármaco. Estes resultados vêm confirmar a ideia de que a concentração plasmática de tamoxifeno não está diretamente relacionada com o desfecho clínico. No entanto, sabe-se agora que a ação farmacológica global do tamoxifeno, *in vivo*, é em parte devido à sua conversão em metabolitos ativos. Há fortes evidências de que os metabolitos de tamoxifeno são anti-estrogénios mais potentes que o próprio tamoxifeno.

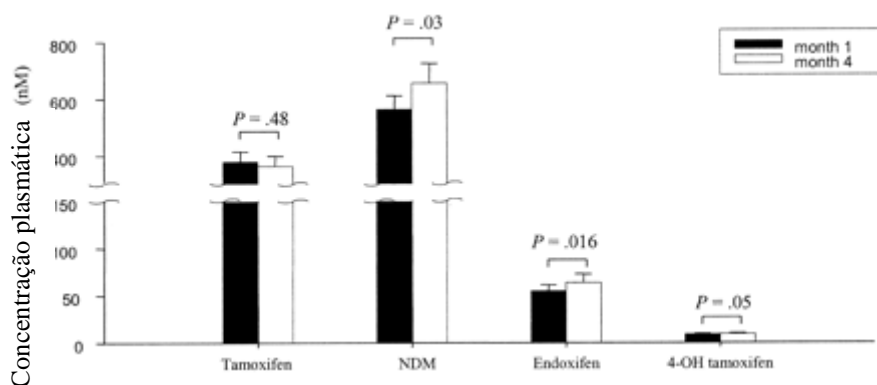
Jodan e os seus colaboradores demonstraram que a metabolização do tamoxifeno era realizada no fígado resultando no aumento da eficácia do fármaco. Como se revela pelas vias de metabolização ilustrada abaixo. Também demonstraram pela primeira vez que o metabolito 4-hidroxitamoxifeno (4-OH tamoxifeno) é, aproximadamente, 100 vezes mais potente que o tamoxifeno como anti-estrogénio. Outro metabolito é o N-desmetiltamoxifeno (NDM) que apresenta um efeito anti-estrogénico semelhante ao tamoxifeno e, por último, existe o metabolito 4-hidroxi-N-desmetiltamoxifeno (endoxifeno) que está em concentrações plasmáticas mais elevadas do que 4-hidroxitamoxifeno e que parece apresentar a mesma potência e eficácia na supressão de cancros dependentes de estrogénios.



**Figura 7.1.** Vias de metabolização do tamoxifeno. (Fonte: Yan Jin, 2005)

Para além da descoberta dos metabolitos do tamoxifeno, também clarificou-se quais os enzimas envolvidos na metabolização. Chegou-se à conclusão de que a efetividade do tamoxifeno no tratamento do cancro da mama varia entre cada indivíduo. Tal deve-se aos vários genótipos existentes no enzima CYP2D6. Pensa-se que as duas isoformas de CYP3A (CYP3A4, CYP3A5) não apresentam associação estatisticamente significativa na concentração plasmática de tamoxifeno e dos seus metabolitos.

Para proceder ao estudo da influência dos vários genótipos mediu-se a concentração do tamoxifeno e dos seus metabolitos passado um mês do início do tratamento com tamoxifeno e ao fim de quatro meses. Percebeu-se que as concentrações plasmáticas de tamoxifeno não variaram ao longo do tempo mas as concentrações dos metabolitos aumentaram ao longo de quatro meses. Então, foram os valores do quarto mês que foram utilizados.



**Figura 7.2.** Concentração plasmática de tamoxifeno e seus metabolitos passados 1 mês e 4 meses desde o início do tratamento com tamoxifeno. (Fonte: Yan Jin, 2005)

Estudaram-se os seguintes polimorfismos: CYP2D6 (\* 1, \*3, \*4, \*5, \* 6); CYP2C9 (\* 1, \* 2, \* 3) e CYP3A5 (\* 1 e \* 3).(Tabela 7.2)

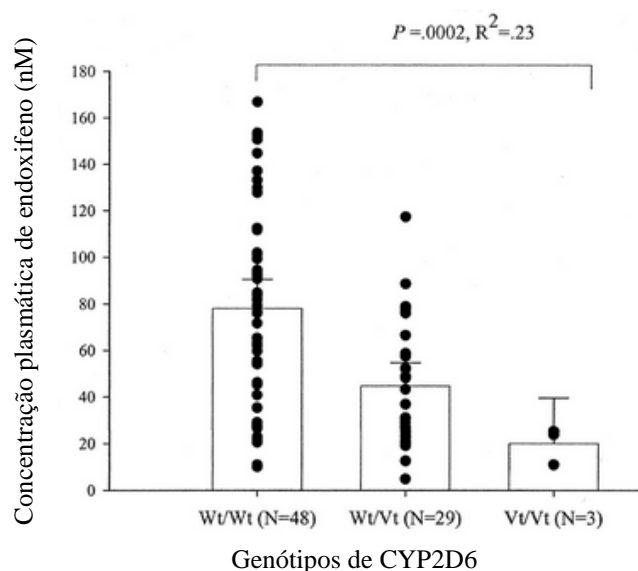
**Tabela 7.2.** Frequência alélica de cada polimorfismo. (Fonte: Adaptado de Yan Jin, 2005)

CYP	Variantes	Frequência alélica
CYP2D6	*1	77,8%
	*3	1,3%
	*4	18%
	*5	2,3%
	*6	0,63%
CYP3A5	*1	12%
	*3	88%
CYP2C9	*1	82,5%
	*2	10,6%
	*3	6,9%

Através da comparação de mulheres normais com mulheres com os diferentes polimorfismos, chegou-se à conclusão de que as variantes de CYP3A5 e CYP2C9 não

são influentes na metabolização do tamoxifeno pois as concentrações de tamoxifeno e dos seus metabolitos não são afetados por estes polimorfismos.

Para descobrir a influência dos polimorfismos de CYP2D6 comparou-se a expressão normal das enzimas CYP2D6 que corresponde à variante \*1 (Wiltipe-Wt) com as suas variantes (Vt) homozigóticas e com as variantes heterozigóticas \* 1 / \* 3, \* 1 / \* 4, \* 1 / \* 5 ou \* 1 / \* 6 (Wt/Vt).

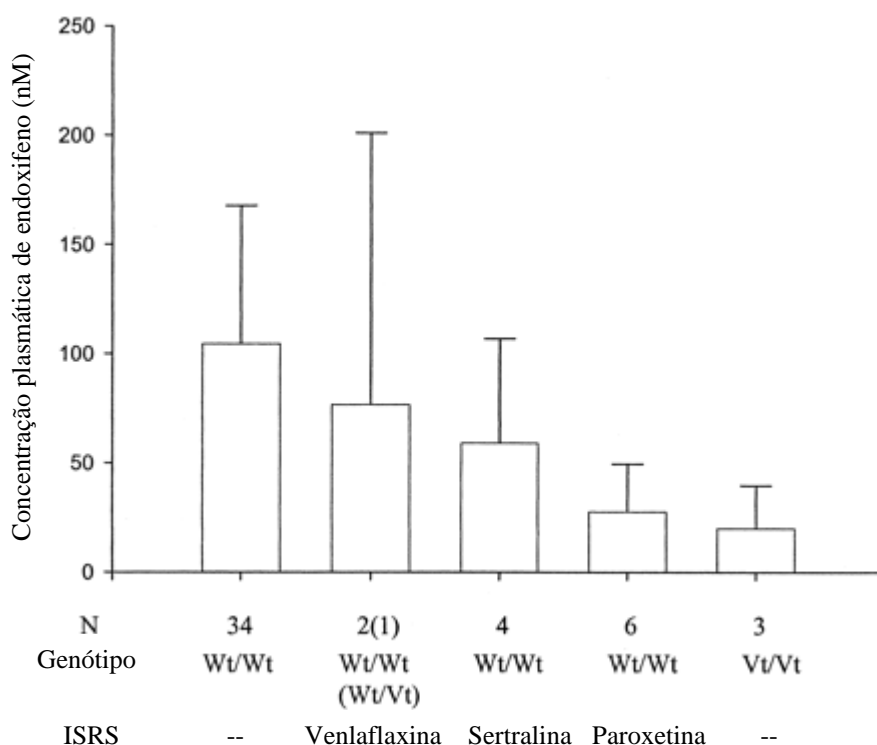


**Figura 7.3.** Concentração plasmática de endoxifeno vs genótipos de CYP2D6. (Fonte: Yan Jin, 2005)

Desta forma, através da análise do gráfico acima, percebe-se que as variantes do CYP2D6 contribuem fortemente para a diminuição da concentração do metabolito endoxifeno no plasma. Atribui-se assim a dependência das concentrações de tamoxifeno e dos seus metabolitos à atividade da enzima CYP2D6.

Este estudo também demonstrou que a associação da farmacogenómica com outros fármacos também influencia a resposta ao tratamento com o tamoxifeno. Estudou-se o impacto de vários inibidores do CYP2D6. Assim, estudou-se vários fármacos que podem influenciar o desempenho da enzima CYP2D6, nomeadamente a paroxetina que é um inibidor forte de CYP2D6 e a venlafaxina que é um inibidor fraco. Estes fármacos são inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS). Esta associação destes fármacos com o tamoxifeno não é pouco utilizada uma vez que doentes de cancro da mama estão mais susceptíveis a desenvolver depressões. Esta associação revelou estar associada a diminuições de concentrações plasmáticas de endoxifeno. A magnitude da redução ainda está associada, não só ao uso de inibidores

seletivos da recaptação de serotonina como também aos diferentes genótipos de CYP2D6.



**Figura 7.4.** Concentração plasmática de tamoxifeno vs o genótipo de CYP2D6 e a presença ou ausência de ISRS. (Fonte: Yan Jin, 2005)

Estes dados da figura 7.4. revelam que em mulheres Wt / Wt + ISRS, está associada uma diminuição média de 58% de endoxifeno e em mulheres com o genótipo Wt / Vt + ISRS foi associada uma redução média de 38%. Aos três indivíduos com genótipo Vt/Vt não foi administrado ISRS. Pode-se dizer que a associação de Wt/Wt com paroxetina (forte inibidor de CYP2D6) tem quase o mesmo efeito na concentração plasmática de endoxifeno do que o genótipo Vt/Vt (trata-se do genótipo CYP2D6 \*4/ CYP2D6 \*4). Então, pessoas com genótipo Vt/Vt não podem ser tratados com ISRS.

Conclui-se, assim que o teste das variantes genéticas de CYP2D6 e a cuidadosa atenção ao uso dos ISRS podem ajudar a identificar um grupo de pessoas que podem beneficiar da eficácia terapêutica do tamoxifeno e/ou possam beneficiar do uso de ISRS.

(Lim, et al., 2011)

Estudou-se o impacto dos polimorfismos genéticos de CYP2D6, CYP3A5, CYP2C9 e CYP2C19 na farmacocinética do fármaco tamoxifeno e dos seus metabolitos em doentes com cancro de mama na população asiática. Os resultados observados das concentrações do metabolito do tamoxifeno (endoxifeno) para cada um dos polimorfismos foram os seguintes:

**Tabela 7.3.** Quantificação de endoxifeno de acordo com diferentes polimorfismos. (Fonte: Lim, et al., 2011)

<b>CYP</b>	<b>Variantes</b>	<b>Concentrações de endoxifeno em relação à concentração normal sendo esta igual a 1</b>
<b>CYP2D6</b>	*1/*1	+ 2,4-2,6
	*1/*5	+ 1,8-2,6
	*1/*10	+ 1,8-2,6
	*5/*10	- 1,9-2,1
	*10/*10	- 1,9-2,1
<b>CYP3A5</b>		$\cong 1$
<b>CYP2C9</b>		$\cong 1$
<b>CYP2C19</b>		$\cong 1$

Verifica-se que os polimorfismos \*5/\*10 e \*10/\*10 do CYP2D6 são os genótipos que influenciam as baixas concentrações de endoxifeno em circulação. O genótipo \*1/\*1 de CYP2D6 é o que contribui para a maior concentração do metabolito do tamoxifeno. Os CYP3A5, CYP2C9 e CYP2C19 parecem ter um papel pouco importante na metabolização de tamoxifeno.

Assim, conclui-se que a identificação destes doentes antes de ser administrado tamoxifeno pode ser muito útil na otimização da terapêutica com este fármaco.

## 8. Conclusão

---

A mama, na mulher, é um órgão complexo. Desde a grande diferenciação à qual é sujeita durante a puberdade até ao sistema sanguíneo ou linfático, a mama apresenta uma grande complexidade. A mama é um órgão altamente irrigado pela circulação sanguínea e pelo sistema linfático. No caso de haver patologia, esta vasta irrigação torna-se desfavorável na progressão da doença uma vez que facilita o processo de metastização.

O processo de carcinogénese não surge apenas com uma mutação pois as células têm vários mecanismos de correção de mutações, mas sim de uma acumulação de mutações e em locais específicos da cadeia dupla de ADN. Uma célula maligna emerge uma acumulação de mutações nos locais do genoma que codifica as proteínas responsáveis pela própria correção de mutações, como é o caso do gene p53, ou nos genes que regulam a divisão celular. Um tumor surge quando se dá o desequilíbrio entre a divisão celular e a apoptose celular. A partir daí, começa o crescimento do cancro e criam-se condições para este se metastizar. O processo de metastização é complexo e envolve muitas falhas do sistema imunitário, porém ainda acontece pois também as células malignas têm estratégias para se protegerem do sistema imunitário.

Observa-se que o “quadro” do cancro da mama a nível mundial não é muito apelativo uma vez que se estima que 226.870 mulheres foram diagnosticadas com cancro da mama, das quais pressupõe-se que 39.510 irão falecer com esta patologia no ano de 2012. Estes valores não são muito animadores, mas tem-se percebido que a busca para diminuir estes valores de mortalidade são incessantes. Comparando a incidência e a mortalidade de Portugal com a incidência e a mortalidade Europeia, os valores de ambos os parâmetros apresentam valores um pouco mais baixos. Pode-se concluir que tal se deve ao facto de o sistema de diagnóstico não ser tão efetivo ou a população portuguesa estar mais “protegido” geneticamente desta doença. Em termos de raças concluiu-se que a raça branca apresenta mais incidência da doença, mas é a raça negra que mais morre com cancro da mama. É sabido que este cancro apresenta diversas etiologias, como o ambiente em que a pessoa vive, a dieta adotada, etc. A componente genética também tem o “peso” de cerca de 5% dos casos de cancro da mama. Apesar de ser um número pequeno, não pode ser desprezado. Uma pessoa que

tenha antecedentes de cancro da mama na família, pode pedir a análise do seu perfil genético. Tendo conhecimento deste perfil genético a pessoa pode saber se tem ou não predisposição de vir a desenvolver o cancro da mama. A meu ver, esta informação é muito importante pois se a pessoa estiver predisposta geneticamente a ter esta doença, pode ter hábitos de vida melhores de forma a minimizar essa possibilidade e estar muito mais sensível à ideia de que é importantíssimo ser vigiada de forma mais cautelosa.

Com o avanço da tecnologia e da ciência, descobriu-se diversos tipos de cancro da mama e, mais recentemente, descobriu-se subtipos de cancro de mama. Estes subtipos evidenciam uma classificação molecular pois relaciona-se com a presença ou ausência de vários recetores. A descoberta das características moleculares de cada um dos tipos de cancro é importantíssima tanto para o direcionamento do esquema terapêutico como para a investigação de fármacos.

Os métodos de auxílio ao diagnóstico também são de elevada importância uma vez que se um cancro da mama for detetado o mais precocemente possível, o esquema terapêutico não é tão invasivo e o tratamento torna-se menos penoso para o doente.

Os tipos de tratamento desenvolvidos vão da cirurgia à radioterapia, à hormonoterapia, à quimioterapia e à imunoterapia. Concluiu-se com este resumo bibliográfico que a melhor abordagem do tratamento do cancro da mama é a utilização de vários tipos de tratamento para aumentar a efetividade deste. De acordo com o tipo de cancro, tenta-se adequar os fármacos que poderão ser mais efetivos. Vários estudos são publicados em que se evidencia um maior prognóstico de cura em associações entre fármacos quimioterapêuticos ou mesmo entre fármacos de diferentes grupos terapêuticos.

Algumas recomendações de associação entre os diferentes tipos de cancro e o tipo de tratamento foram elaboradas por profissionais. Desta forma, os fármacos de primeira linha utilizados para o cancro da mama positivo para recetores hormonais são específicos da hormonoterapia e, por exemplo, no caso de carcinomas HER2 positivos os fármacos adequados para tratamento de primeira linha são os fármacos da imunoterapia, nomeadamente o trastuzumab. Os fármacos quimioterapêuticos não são específicos de apenas um tipo de cancro, podendo ser utilizados em todos. Neste caso não será tão importante o tipo de cancro mas o seu estadio.

Mais recentemente, a ciência tem-se direcionado para o tratamento personalizado. Neste campo científico surge a farmacogenómica. Este tratamento tem por base o conhecimento genómico da pessoa doente. Com esta informação, pode-se

personalizar a terapêutica farmacológica ao organismo da pessoa. Consegue-se calcular qual a dose mais efetiva para esse doente em vez de utilizar uma dose *standard*. Este é apenas um dos exemplos de otimização farmacológica que se pode adotar.

Concluo assim, que o cancro da mama é uma doença que não se encontra esquecida e a tentativa de progresso a nível científico para minimizar o impacto desta doença é evidente.

## 9. Bibliografia

---

- A. Heather Eliassen, S. S. (2011). Physical activity and risk of breast cancer among postmenopausal women. *NIH Public access Author Manuscript*, (19), 1758-176.
- Aberg, U. W., Saarinen, N., Abrahamsson, A., Nurmi, T., Engblom, S., & Dabrosin, C. (2011). Tamoxifen and Flaxseed Alter Angiogenesis Regulators. *Journal pone*, (9):e25720, 1-11.
- Alan R. Shuldiner, M., Jeffrey R. O'Connell, D., Kevin P. Bliden, B., Amish Gandhi, M., Kathleen Ryan, M., Richard B. Horenstein, M., . . . Wendy Post, M. (2009). Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA- The Journal of the American Medical Association*, 302, 849-857.
- AM, S., LA, C., S, D., I, P., CH, S., RH, K., . . . D, L. (2003). Association between estrogen receptor alpha gene variation and cardiovascular disease. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 290(17), 2263-2270.
- Bacelar, M., & Grais, H. (2012). Técnica inovadora em imagiologia mamária no Hospital de Santarém, pioneira em Portugal. *HDSInforma*, 3.
- Bartzatt, R. (2011). Use of Pattern Recognition Analysis to Identify Underlying Relationships of Doxorubicin Derivatives Optimized for Breast Cancer Treatment. *International Scholarly Research Network*, 2011.
- Bella Kaufman, J. R. (2009). Trastuzumab Plus Anastrozole Versus Anastrozole Alone for the Treatment of Postmenopausal Women With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive, Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III TAnDEM Study. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*, 27 (33), 5492-5538.
- Bernard-Marty, C., Azambuja, E. d., & Piccart-Gebhart, M. J. (2007). *Trastuzumab*. Bruxelas: Atlas Medical Publishing.
- BreastCancer.org. (30 de Stembro de 2012). *BreastCancer.org*. Obtido em 4 de Julho de 2012, de BreastCancer.org: <http://www.breastcancer.org>
- Brennan, J. (8 de Julho de 2011). *BreastCancer.co*. Obtido em 10 de 08 de 2012, de breastcancer.co: <http://www.breastcancer.co>
- cancer.gov*. (s.d.). Obtido em 1 de Setembro de 2012, de National Cancer Institute: <http://www.cancer.gov/>

- Cancro, L. P. (2009). *ARSalgarve*. Obtido em 1 de Agosto de 2012, de Liga Portuguesa Contra o Cancro: [http://www.arsalgarve.min-saude.pt/docs/cancro\\_da\\_mama.pdf](http://www.arsalgarve.min-saude.pt/docs/cancro_da_mama.pdf)
- Chabner, B. A., Amrein, P. C., Druker, B. J., Michaelson, M. D., Mitsiade, C. S., Goss, P. E., . . . Wilson, W. H. (2006). Antineoplastic agents. In J. L. Laurence Brunton, *GOODMAN & GILMAN'S THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS - 11th Ed.* (pp. 1315-1405). The McGraw-Hill Companies.
- Chast, F. (2008). Contribution of chemist to the fight against cancer. In C. G. Wermuth, *The Practice of Medicinal Chemistry* (pp. 27-28). Londres: Elsevier.
- Chen, L. H., Kuo, W.-H., Tsai, M.-H., Chen, P.-C., Hsiao, C. K., Chuang, E. Y., . . . Chang, K.-J. (2011). Identification of Prognostic Genes for Recurrent Risk Prediction in Triple Negative Breast Cancer Patients in Taiwan. *PLoS ONE*, *6*(11).
- Chrisanthar, R., Knappskog, S., Løkkevik, E., Anker, G., Østenstad, B., Steinar, . . . L, P. E. (2011). Predictive and Prognostic Impact of TP53 Mutations and MDM2 Promoter Genotype in Primary Breast Cancer Patients Treated with Epirubicin or Paclitaxel. *PLoS ONE*, *6* (4).
- DJ., H. (2005). Gene–environment interactions in human diseases. *Nature Review-Genetics*, *6*(4), 287-298.
- DP, R., & L., V.-D. (2012). The cellular and molecular mechanisms by which insulin influences breast cancer risk and progression. *Endocrine- Related Cancer*.
- Dyar, S., & Moreno-Aspitia, A. (2011). Efficacy of Bevacizumab-Capecitabine in Combination for the first-line treatment of metastatic breast cancer. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*, (5), 239–246.
- Edward F McCarthy, M. (2006). The Toxins of William B. Coley and the Treatment of Bone and Soft-Tissue Sarcomas. *The Iowa Orthopaedic Journal*, v.26, 154–158.
- Edward H. Romond, M. E.-C. (2005). Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, *353*, 1673-1684.
- EJ, K., RJ, K., & RT., J. (2002). Serum tumor marker CA 15.3 and stage are the two most powerful predictors of survival in primary breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, *76*(2), 96-102.
- Espírito Santo Saúde*. (2012). Obtido em 12 de Setembro de 2012, de Hospital da Luz: <http://www.hospitaldaluz.pt/PopUp.aspx?showArtigoId=8200&PopUp=1>

- European Medicine Agency.* (17 de 02 de 2012). Obtido em 28 de Setembro de 2012, de Resumo das características do medicamento: <http://www.ema.europa.eu>
- European Medicines Agency.* (31 de Janeiro de 2012). Obtido de Resumo das Características do Medicamento: <http://www.ema.europa.eu>
- European Medicines Agency.* (20 de 4 de 2012). Obtido em 20 de Setembro de 2012, de Resumo das Características do Medicamento: <http://www.ema.europa.eu/>
- European Medicines Agency.* (30 de 08 de 2012). Obtido em 29 de Setembro de 2012, de Resumo das Características do Medicamento: <http://www.ema.europa.eu>
- European Medicines Agency.* (31 de 07 de 2012). Obtido em 28 de Setembro de 2012, de Resumo das Características do Medicamento: <http://www.ema.europa.eu>
- European Medicines Agency.* (23 de 07 de 2012). Obtido em 28 de Setembro de 2012, de Resumo das características do Medicamento: <http://www.ema.europa.eu>
- Excellence, N. I. (2009). NICE guideline 81- Advanced breast cancer. *National Institute for Health and Clinical Excellence.*
- Ferlay, J., Shin, H., Bray, F. D., & DM., M. C. (2010). *International Agency for Research on Cancer.* Obtido em 12 de Agosto de 2012, de GLOBOCAN 2008: <http://globocan.iarc.fr>
- Fisher, B., Radvin, R. G., Ausman, R. K., Slack, N. H., & Moore, G. E. (1968). Surgical Adjuvant Chemotherapy in Cancer of the Breast: Results of a Decade of Cooperative Investigation. *Annals of Surgery*, 337-356.
- Fisher, T., Thomas, A., & Rudoph, B. (Agosto de 2008). *Toshiba Leading Innovation.* Obtido em 19 de Setembro de 2012, de Toshiba Medical Systems Europe: [http://www.toshiba-medical.eu/upload/TMSE\\_ULTRASOUND/Aplio%20XG/Downloads/NC\\_351%5b1%5d.pdf?epslanguage=en](http://www.toshiba-medical.eu/upload/TMSE_ULTRASOUND/Aplio%20XG/Downloads/NC_351%5b1%5d.pdf?epslanguage=en)
- Food and Drugs Administration.* (15 de Novembro de 2010). Obtido em 29 de Setembro de 2012, de CDER Drug and Biologic Calendar Year Priority Approvals: <http://www.fda.gov>
- Fosker C, A. J. (2011). Tailoring Therapy for Locally Advanced Breast Cancer Using Molecular Profiles: Are We There Yet? *Drugs.*
- Gan CQ, W. X. (2011). Association of CYP2C19\*3 gene polymorphism with breast cancer in Chinese women. *Genetics Molecular Research*, 10(4), 3514-3519.

- Genetic polymorphisms of CYP2D6 increase the risk for recurrence of breast cancer in patients receiving tamoxifen as an adjuvant therapy. (2012). *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 70 (1), 75-81.
- George Crile, J. M. (1968). Results of Simple Mastectomy without Irradiation in the Treatment of Operative Stage I Cancer of the Breast. *Annals of Surgery*, 330-334.
- GG, K., B, C., K, G., E, E., J, H., S, N., & JA, G. (1997). Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology*, 138(3), 863-870.
- Goldfarb, S. B., Hudis, C., & Dickler, M. N. (2011). Bevacizumab in metastatic breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 122(1), 85-93.
- Goldstein, J., Jerian, S., Schechter, G., Neeman, T., & Green, M. D. (25 de Setembro de 1998). *Food and Drug Administration*. Obtido em 05 de Outubro de 2012, de Clinical Review: [www.fda.gov](http://www.fda.gov)
- González-Neira, A. (2012). Pharmacogenetics of chemotherapy efficacy in breast cancer. *Pharmacogenomics*, 13(6), 677-690.
- Gori, S., F. Montemurro<sup>2</sup>, S. S., Metro, G., Foglietta, J., Bisagni, G., Ferzi, A., . . . Crivellari, D. (2012). Retreatment with trastuzumab-based therapy after disease progression following lapatinib in HER2-positive metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*, 23(6), 1436-1441.
- GW, S., D, N., P, B., JN, I., S, M., EK, R., & WC., W. (2003). Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *Journal of Clinical Oncology*, 21(4), 588-592.
- Hall, G. &. (2006). Female physiology before pregnancy and female hormones. In G. &. Hall, *Textbook of Medical Physiology- eleventh edition* (p. 1022). Philadelphia: ELSEVIERS Saunders.
- HANKINS, G. W., & McCARTEN, A. B. (1963). Adjuvant Chemotherapy (Triethylene Thiophosphoramidate) with Radical Mastectomy and Radiotherapy in Breast Cancer. *The Canadian Medical Association*, 1305-1309.
- Howlander, AM, N., M, K., N, N., R, A., SF, A., . . . KA, C. (2012). *National Cancer Institute*. Obtido de Sueveillance Epidemiology and End Results: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>

- Institute, N. C. (2009). *Liga Portuguesa Contra o Cancro*. Obtido em 1 de Agosto de 2012, de ARSAlgarve: [http://www.arsalgarve.min-saude.pt/docs/cancro\\_da\\_mama.pdf](http://www.arsalgarve.min-saude.pt/docs/cancro_da_mama.pdf)
- J, R., GA, B., & IH, R. (2008). Full-term pregnancy induces a specific genomic signature in the human breast. *Cancer epidemiology, biomarker & prevention*, *17(1)*, 51-66.
- Jacques, F., Lortet-Tieulent, J., & Steliarova-Foucher, E. (Junho de 2010). *ECO, European Cancer Observatory*. Obtido em 12 de Agosto de 2012, de International Agency for Research on Cancer: <http://eu-cancer.iarc.fr>
- Jane C. Wright, M. (1985). Update in cancer chemotherapy: general consideration and breast cancer, Part I. *JOURNAL OF THE NATIONAL MEDICAL ASSOCIATION*, *77(8)*, 617-625.
- Jian-Wei Gu, E. Y. (2011). Postmenopausal obesity promotes tumor angiogenesis and breast cancer progression in mice. *Cancer biology & therapy*, *11(10)*, 910-917.
- Jinno, H., Sakata, M., Hayashida, T., M. T., Mukai, M., Ikeda, T., & Kitagawa, Y. (2010). A phase II trial of capecitabine and docetaxel followed by 5-fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide (FEC) as preoperative treatment in women with stage II/III breast cancer. *Annals of Oncology*, *21(6)*, 1262-1266.
- Juhua Luo, K. H. (2011). Interaction Between Smoking and Obesity and the Risk of Developing Breast Cancer Among Postmenopausal Women. *American Journal of Epidemiology*, *174(8)*, 919-928.
- Kadouri, L., Hubert, A., Rotenberg, Y., Hamburger, T., Sagi, M., Nechushtan, C., . . . Peretz, T. (2007). Cancer risks in carriers of the BRCA1/2 Ashkenazi founder mutations. *Journal of Medical Genetics*, *44*, 467-471.
- Kaufman, JR, M., MR, C., PP, B., A, V., A, W., . . . Révil C, J. A. (2009). Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *Journal of Clinical Oncology*, *27(33)*, 5529-5537.
- Kerlikowske, K., Shepherd, J., Creasman, J., Tice, J. A., Ziv, E., & Cummings, S. R. (2005). Are Breast Density and Bone Mineral Density Independent Risk Factors for Breast Cancer? *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, *97(5)*, 368-374.
- Kim J, C. C. (2012). Role and pharmacologic significance of cytochrome P-450 2D6 in oxidative metabolism of toremifene and tamoxifen. *International Journal of Cancer*.

- Klaassen, C. D. (2008). *CASARETT AND DOULL'S TOXICOLOGY THE BASIC SCIENCE OF POISONS 7 Edth*. New York: McGraw-Hill.
- Kosti, O., Byrne, C., Meeker, K. L., Watkin, K. M., Loffredo, C. A., Shield, P. G., . . . Zheng, Y.-L. (2010). Mutagen sensitivity, tobacco smoking and breast cancer risk: a case-control study. *Carcinogenesis*, *31*(4), 654-659.
- LabMEDsaúde. (2009). *LabMED saúde*. Obtido em 2 de Outubro de 2012, de Marcadores Tumorais: <http://www.labmed.pt/NotasTecnicas06.asp>
- Lester, S. C. (2010). The Breast. In Robbins, & Cotran, *Pathologic Basis of Disease, Eighth Edition* (pp. 1066-1091). Philadelphia: SAUNDERS ELSEVIER.
- Lim, J. S., Chen, X. A., Singh, O., Yap, Y. S., Ng, R. C., Wong, N. S., . . . Chowbay, B. (2011). Impact of CYP2D6, CYP3A5, CYP2C9 and CYP2C19 polymorphisms on tamoxifen pharmacokinetics in Asian breast cancer patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *71*(5), 737-750.
- M, B., & L. M. (2002). Renal action of progesterone: effect on calcium reabsorption. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *194*(1-2), 183-190.
- M. O. Bernier, G. P.-B. (2000). Breastfeeding and risk of breast cancer: a meta-analysis of published studies. *Human Reproduction Update- Oxford Journal*, *6* (4), 374-386.
- Macedo, A., Monteiro, I., Andrade, S., Cirrincione, A., & Ray, J. (27 de Janeiro de 2010). Custo-efectividade de trastuzumab no tratamento de doentes com cancro da mama em estádios iniciais em Portugal. *Acta Médica Protuguesa*, *23*, pp. 475-482.
- Mao, J. J., Su, H. I., Feng, R., Donelson, M. L., Aplenc, R., Rebbeck, T. R., . . . DeMichele, A. (2011). Association of functional polymorphisms in CYP19A1 with aromatase inhibitor associated arthralgia in breast cancer survivors. *Breast Cancer Research*, *13*(1):R8.
- Martínez Guisado A, S. M. (2011). Initialization of adjuvant hormonal treatment for breast cancer. *Advances in therapy*, *6*, 66-84.
- MD, R. L. (Maio de 2006). *Stanford School of Medicine*. Obtido em 4 de Julho de 2012, de Stanford School of Medicine, Surgical Pathology Criteria: <http://surgpathcriteria.stanford.edu/breast>
- Mora, L. D., & Campos, J. F. (2006). Mama. In A. Pereira, *CIRURGIA-Patologia e Clínica, 2ª Edição* (pp. 399-443). Madrid: McGraw-Hill Internamericana de España, S.A.U.

- Muhsin, M., Graham, J., & Kirkpatrick, P. (2004). Bevacizumab. *Nature Review*, *10.1038/nrd1601*, 995-996.
- Muñoz-Couselo, E., Pérez-García, J., & Cortés, J. (2011). Eribulin mesylate as a microtubule inhibitor for treatment of patients with metastatic breast cancer. *OncoTargets and Therapy*, *4*, 185–192.
- Musolino, A., Naldi, N., Bortesi, B., Pezzuolo, D., Capelletti, M., Missale, G., . . . Ardizzoni, A. (2008). Immunoglobulin G Fragment C Receptor Polymorphisms and Clinical Efficacy of Trastuzumab-Based Therapy in Patients With HER-2/neu-Positive Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *26(11)*, 1789-1796.
- N, H., A, N., K. M., Neyman, A. R., SF, A., . . . KA, C. (Novembro de 2011). *National Cancer Institute*. Obtido em 11 de Agosto de 2012, de Surveillance Epidemiology and Ens Results: <http://seer.cancer.gov/>
- Nakamura Y, R. M. (2012). CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: the Breast International Group 1-98 trial. *Journal Cancer institute*, *104(16)*, 1266-1268.
- Oliveira, C. d., Cardoso, M. J., Orvalho, M. d., André, S., Sousa, J. A., Soares, P., . . . Sousa, J. A. (2009). *Recomendações Nacionais para Diagnóstico e Tratamento do cancro da mama*. Coimbra.
- Ophir, J., Céspedes, I., Ponnekanti, H., Yazdi, Y., & Li, X. (1991). Elastography: A quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Science Direct*, *13(2)*, 111-134.
- Pasquier, E., Ciccolini, J., Carre, M., Giacometti, S., Fanciullino, R., Pouchy, C., . . . André, N. (17 de Outubro de 2011). Propranolol potentiates the anti-angiogenic effects and antitumor. *Impact Journals*, *Vol.2, No 10*, 797 - 809.
- Pohlmann, P. R., Mayer, I. A., & Mernaugh, a. R. (2009). Resistance to Trastuzumab in Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*, *15*, 7479-7491.
- Poirot, M. (2011). Four decades of discovery in breast cancer research and treatment – an interview with V. Craig Jordan. *The International of Developmental Biology*, *55*, 702-712.
- Portal de Oncologia Português*. (2012). Obtido em 4 de Julho de 2012, de Portal de Oncologia Português: <http://www.pop.eu.com>
- Prontuário Terapêutico Online*. (s.d.).
- Rabaça, C. (2007). Fisiopatologia Oncológica. In A. M. Pinto, *Fisiopatologia, Fundamentos e Aplicações* (pp. 291-314). Lisboa: LIDEL.

- Resumo das Características do Medicamento (INFARMED 13 de 1 de 2005).
- Resumo das Características do Medicamento (INFARMED 5 de 11 de 2008).
- Resumo das características do Medicamento (INFARMED 26 de 11 de 2009).
- Resumo das Características do Medicamento (INFARMED 16 de 9 de 2010).
- Resumo das Características do medicamento (INFARMED 03 de 01 de 2011).
- Resumo das Características do Medicamento, EU/1/11/678/001-002 (European medicine Agency 17 de Março de 2011).
- Resumo das Características do Medicamento (INFARMED 25 de 07 de 2012).
- Rini, B. I., & Small, E. J. (2005). Biology and Clinical Development of Vascular Endothelial Growth Factor–Targeted Therapy in Renal Cell Carcinoma. *vol. 23 no. 5*, 1028-1043.
- Roche. (2012). *Roche*. Obtido em 03 de Outubro de 2012, de HER2: <http://www.roche.pt/>
- RyuichiMurase, Sumida, T., Ishikawa, A., RumiMurase, D.McAllister, S., & Desprez, H. H.-Y. (2011). Novel Therapeutic Strategies for Malignant Salivary Gland Tumors: Lessons Learned from Breast Cancer. *International Journal of Otolaryngology*, 1-9.
- S, C., S, P., N, W., D, G., M, M., & J., S. (2009). Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Systematic Review*, (2):CD003372.
- SA, R. (1984). Adoptive immunotherapy of cancer: accomplishments and prospects. *Cancer treatment Report*, 68(1).
- Saunders. (2007). *The free dictionary*. Obtido em 12 de Setembro de 2012, de Dorland's Medical Dictionary for Health Consumers: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/ultrasonography>
- SE, T., P, M.-H., & M. F. (2010). Oestrogen receptor splice variants in the pathogenesis of disease. *Cancer Letters*, 288(2), 133-148.
- Seeley, R. R., Stephens, T. D., & Tate, P. (2003). *Anatomia & Fisiologia*, 6ª Edição. McGraw-Hill Companies, Inc.
- Smoter, M., Bodnar, L., Duchnowska, R., Stec, R., Grala, B., & Szczylik, C. (2011). The role of Tau protein in resistance to paclitaxel. *Cancer Chemother Pharmacol*, 68, 553–557.

- Stancel, D. S. (2005). ESTROGENS AND PROGESTINS . In L. Brunton, J. Lazo, & K. Parker, *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (pp. 997-1015). McGraw-Hill.
- Therese Sørli, Charles M. Perou, R. T. (2001). Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98 (19), 10869-10874.
- Tremblay, J., & Hamet, P. (2012). Role of genomics on the path to personalized medicine. *Metabolism- Clinical and Experimental*, (12)00327-7.
- UK, C. R. (Abril de 2012). *Cancer Research UK*. Obtido em 20 de Setembro de 2012, de Cancer Help UK: <http://cancerhelp.cancerresearchuk.org>
- United Nations, W. P. (2008). *International Agency for Research on Cancer*. Obtido de GLOBOCAN 2008: <http://globocan.iarc.fr/>
- Vecchia, C. L., Negri, E., Bruzzi, P., Dardanoni, G., Decarli, A., Franceschi, S., . . . Talamini, R. (1992). Original article: The role of age at menarche and at menopause on breast cancer risk: Combined evidence from four case-control studies. *Annals of Oncology*, 3(8), 625-629.
- Vogel, C., Chan, A., Gril, B., Kim, S.-B., Kurebayashi, J., Liu, L., . . . Moon, H. (2010). Management of ErbB2-positive Breast Cancer: Insights from Preclinical and Clinical Studies with Lapatinib. *Oxford Journals -Japanese Journal of Clinical Oncology*, 40 (11), 999–1013.
- Walko CM, M. H. (2012). Use of CYP2D6 genotyping in practice: tamoxifen dose adjustment. *Pharmacogenomics*, 13(6), 691-697.
- Wardley, A. M., Pivot, X., Morales-Vasquez, F., Zetina, L. M., Gai, M. d., Reyes, D. O., . . . Torres, A. A. (2010). Randomized Phase II Trial of First-Line Trastuzumab Plus Docetaxel and Capecitabine Compared With Trastuzumab Plus Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 28(6), 976-983.
- Wu AH, L. W. (2012). Estimation of tamoxifen metabolite concentrations in the blood of breast cancer patients through CYP2D6 genotype activity score. *Breast Cancer Research and Treatment*, 133(2), 677-683.
- Xiaofeng Yu, Z. B. (2011). Coffee consumption and risk of cancers: a meta-analysis of cohort studies. *BioMed Central*, 11(96), 11-96.

- Yan Jin, Z. D.-H. (2005). CYP2D6 Genotype, Antidepressant Use, and Tamoxifen Metabolism During Adjuvant Breast Cancer Treatment. *Journal of the National Cancer Institute*, 97(1), 30-39.
- Youm, I., Yang, X. Y., Murowchick, J. B., & Youan, B.-B. C. (2011). Encapsulation of docetaxel in oily core polyester nanocapsule intended for breast cancer therapy. *Nanoscale Research Letters*, v.6.