

CARCINOMA DA MAMA: Estado-da-arte

MESTRADO INTEGRADO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Joana Inácio Ribeiro

Lisboa, 2014

CARCINOMA DA MAMA

DISSERTAÇÃO APRESENTADA À FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
LUSÓFONA DE HUMANIDADES E TECNOLOGIA PARA A
OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS

ORIENTADOR:

Prof. Doutora Liliana Pires Antunes Castanheira de Carreiro Mendes

Dedico esta dissertação a todos aqueles que acreditaram em mim e que fizeram parte deste processo de aprendizagem. Em especial ao Igor e à minha família.

AGRADECIMENTOS

Esta dissertação beneficiou da colaboração de várias pessoas e por esta razão quero expressar os meus sinceros agradecimentos:

Primeiro à Professora Doutora Liliana Pires Antunes Castanheira de Carreiro Mendes, pelo incentivo, coordenação e espírito crítico científico.

Segundo à Dra. Amélia Bento, farmacêutica no Hospital Distrital de Santarém pela contribuição relativa aos casos clínicos.

Por último agradeço à Dra. Mónica Inês, Dra. Célia Rafael e Dra. Alice Inês.

RESUMO

O cancro da mama é uma neoplasia maligna que se desenvolve no tecido das células mamárias, caracterizado pelo crescimento desordenado das células epiteliais. O cancro da mama é mais frequente nas mulheres, apresentando um aumento da incidência nos países europeus. Esta tendência deve-se em muito à eficiência dos rastreios que têm permitido detetar maior número de casos, mas também a uma maior exposição a fatores de risco, principalmente alimentação pouco saudável e vida sedentária. A taxa de mortalidade na Europa diminuiu 30% devido a tratamentos mais eficazes e a uma gestão mais eficiente da patologia, sendo que nestes últimos anos decorreram avanços significativos no tratamento do cancro da mama, quer pela descoberta de novos fármacos quer ao nível da terapêutica como a radioterapia. O perfil genético tem-se revelado muito importante na caracterização de subtipos da neoplasia da mama, nomeadamente a identificação dos recetores, *Human Epidermal growth factor* Recetor 2 (HER2) e recetor de estrogénio (RE) nas células neoplásicas. O diagnóstico precoce do cancro da mama é fundamental para aumentar a probabilidade de cura, desta forma o autoexame e a intervenção médica são essenciais. Após o diagnóstico é necessário a realização de exames complementares de diagnóstico para que se possa efetuar a classificação da neoplasia segundo o sistema TNM e em estadios de modo a otimizar a escolha do tratamento consoante a progressão do cancro. O tratamento do cancro da mama consiste sempre na remoção cirúrgica e em quimioterapia e/ou imunoterapia e/ou hormonoterapia. A hormonoterapia é utilizada quando os recetores hormonais são positivos, a quimioterapia é utilizada na doença progressiva, e por fim a imunoterapia é utilizada em cancro metastático, principalmente quando HER2 é positivo, através da utilização de agentes anti-HER2. No entanto, ainda existem muitas dificuldades no tratamento do cancro da mama, devido à sua proliferação e características genéticas de cada indivíduo. No final de 2013 foram publicados resultados da atividade antitumoral promissores de um novo medicamento, o palbociclib, que apresenta como alvo terapêutico as cinases dependentes da ciclina (CDK), atualmente em fase III de investigação e desenvolvimento. Com a presente revisão bibliográfica pretendeu-se compilar informação relevante existente na literatura científica médica, por forma a enquadrar de forma mais eficiente o papel do farmacêutico, no conhecimento da patologia do cancro da mama e nas terapêuticas recomendadas.

Palavras-chave: Cancro da mama, Incidência, Mortalidade, Hormonoterapia, Quimioterapia, Imunoterapia.

Índice

1. INTRODUÇÃO.....	1
a. Objetivos	1
b. Metodologia	2
c. Estrutura da Dissertação	2
2. Carcinoma da Mama	3
A. Epidemiologia.....	4
B. Fisiopatologia	10
C. Fatores de risco	13
D. Sinais e Sintomas.....	14
E. Diagnóstico.....	15
3. Tratamento	19
A. Hormonoterapia.....	21
B. Quimioterapia	22
C. Imunoterapia.....	23
C.1Novos Desenvolvidmentos na Imunoterapia	25
5. Caso Clínico	29
6. Conclusão.....	32
7. Bibliografia.....	33

Índice de tabelas

Tabela 1 Classificação TNM de neoplasias _____	16
Tabela 2 Classificação de neoplasias por estadios _____	17
Tabela 3 Grau Histológico de neoplasias _____	18
Tabela 4 Taxa de incidência relativa aos anos de 2008 e 2009 por 100.000 por grupo etário em Portugal, relativo ao cancro da Mama nas mulheres _____	5
Tabela 5 Taxa de mortalidade relativa aos anos 2008 e 2009 por 100.000 por grupo etário em Portugal, relativo ao cancro da Mama nas mulheres _____	7
Tabela 6 Indicadores de mortalidade relativos a neoplasia maligna da mama feminina, em Portugal Continental, referentes aos anos de 2010 e 2011 _____	9
Tabela 7 Protocolo da Terapêutica Adjuvante _____	20
Tabela 8 Protocolo de quimioterapia Adjuvante _____	23
Tabela 9 Protocolo de quimioterapia Neoadjuvante _____	23
Tabela 10 Desenvolvimento Clínico referente ao estudo do Palbociclib _____	25
Tabela 11 Resultados da fase II na avaliação do letrozole e palbociclib vs letrozole _____	26
Tabela 12 Características da quimioterapia vs Palbociclib na indução de neutropénia _____	27
Tabela 13 Dados Clínicos referentes aos valores dos Marcadores Tumoraes da doente Caso Clínico 1 _____	29
Tabela 14 Esquema de Tratamento para a doente do caso clínico 1 _____	29
Tabela 15 Dados Clínicos referentes aos valores dos Marcadores Tumoraes da doente Caso Clínico 2 _____	30
Tabela 16 Esquema de Tratamento para a doente do caso clínico 2 _____	31

Índice de Gráficos

Gráfico 1 Incidência do Cancro da mama nos países da União Europeia referente ao ano de 2008	4
Gráfico 2 Incidência do cancro da mama do sexo feminino, de acordo com grupos etários no Reino Unido, 2008-2010	5
Gráfico 3 Incidência do cancro da mama na mulher em Portugal no ano 2008 e 2009 em diferentes grupos etários	6
Gráfico 4 Taxa de mortalidade padronizada por cancro da mama feminina, antes dos 65 anos, 2001-2005	7
Gráfico 5 Taxa de mortalidade do cancro da mama na mulher em Portugal no ano de 2008 e 2009 em diferentes grupos etários	8
Gráfico 6 Taxas de mortalidade normalizado por idade do cancro da mama, sexo feminino, nos países da União Europeia, 2008	9

Índice de Figuras

Figura 1 Anatomia da Mama_____	3
Figura 2 Esquema explicativo da atividade do gene de um recetor tirosina cinase ____	11
Figura 3 Basal- <i>Like</i> _____	11
Figura 4 Carcinoma ductal <i>in-situ</i> _____	12
Figura 5 Carcinoma lobular <i>in-situ</i> _____	13
Figura 6 Mecanismo de ação do Palbociclib _____	25
Figura 7 PFS_____	26

LISTA DE ABREVIATURAS

RE – Recetor de estrogénio

PR – Recetor de progesterona

HER2 – *Human Epidermal growth factor* recetor 2

CDK – cinases dependentes da ciclina

BRCA1 – Gene do Cancro da mama 1

CDIS – Carcinoma ductal in-situ

CDI – Carcinoma ductal invasivo

CLIS – Carcinoma lobular in-situ

CLI – Carcinoma lobular invasivo

MRI – Ressonância Magnética

CEA – Antigénio Carcino-Embrionário

CA 15.3 – Antigénio 15.3 do Cancro

FEC – 5-FU/epirrubicina/ciclosfosfamida

CMF – Ciclosfosfamida/metotrexato/5-FU

5 – FU – 5- Fluorouracil

AC – Doxorrubicina/ciclosfosfamida

VEGF – Fator de crescimento do endotélio vascular

EGFR – Fator de crescimento epidérmico

TNBC – Cancro da mama triplo negativo

G-CSF - *Granulocyte colony-stimulating factor*

1. INTRODUÇÃO

O carcinoma da mama é uma das patologias oncológicas com maior incidência na nossa sociedade afetando primariamente as mulheres. O conhecimento desta patologia assim como a terapêutica associada a cada subtipo de cancro é fundamental para a otimização do tratamento.

Os avanços científicos na genética bem como na imunologia oferecem novas possibilidades de prevenção, diagnóstico e tratamento, no entanto verificou-se nos últimos anos um aumento exponencial desta doença oncológica. Este facto pode ser justificado pela interação de múltiplos fatores de risco entre os quais os maus hábitos alimentares, o envelhecimento populacional e também da promoção do autoexame assim como aumento das pessoas submetidas a rastreio.

Com base na múltipla diversidade dos estadios da neoplasia da mama feminina, os tratamentos têm-se revelado complexos.

No entanto, a indústria farmacêutica não tem desistido, investindo na investigação de novos tratamentos, contribuindo para aumentar a taxa de sobrevivência e cura da patologia.

Em oncologia, o Farmacêutico é um elemento fundamental para a realização e qualidade da farmacoterapia. Cada vez mais há necessidade da existência do farmacêutico com formação e experiência clínica, na equipa multidisciplinar responsável pelo acompanhamento do doente, tendo como objetivo a otimização e gestão terapêutica, contribuindo para a eficácia do tratamento e qualidade de vida do doente.

Pretende-se com esta dissertação abordar a patologia em si, assim como as várias alternativas do tratamento do cancro numa perspetiva interventiva por parte do farmacêutico.

a. Objetivos

O principal objetivo da presente revisão bibliográfica é fazer uma abordagem abrangente do carcinoma da mama, nomeadamente compreender a sua epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. De uma forma mais pormenorizada, será abordado o tratamento com hormonoterapia e a quimioterapia do cancro da mama, assim como a investigação nos novos tratamentos pela indústria farmacêutica.

De forma a mostrar a importância do farmacêutico no tratamento do cancro da mama e as dificuldades encontradas na terapêutica, são apresentados dois casos clínicos.

Estes conhecimentos são fundamentais ao farmacêutico que se proponha a integrar e intervir numa equipa multidisciplinar de oncologia ao nível da prestação e conhecimento científico da terapia do cancro da mama, visando a eficácia do tratamento e a melhoria de qualidade de vida do doente.

b. Metodologia

Para a concretização dos objetivos propostos realizou-se uma revisão bibliográfica, que consistiu na seleção, análise e interpretação de dados recolhidos na literatura científica, tendo-se realizado a síntese da informação relevante para a abordagem terapêutica do cancro da mama.

As fontes de informação utilizadas foram livros especializados recentes, bibliotecas virtuais como a *Medscape*, normas de orientação clínica publicadas por associações internacionais e fontes de informação primária, artigos científicos, tendo-se utilizado bases de dados como a *Pubmed* ou pesquisa via web.

c. Estrutura da Dissertação

A presente dissertação divide-se em 6 capítulos.

No 2º capítulo, apresentam-se dados epidemiológicos de Portugal e da Europa. Aborda-se também a fisiopatologia do cancro da mama, descrevendo-se os vários subtipos de carcinoma, a sua classificação clínica, histopatológica (TNM) e o estadiamento.

No 3º capítulo, aborda-se a terapêutica, nomeadamente o novo fármaco em estudo na indústria farmacêutica.

No 4º capítulo, apresenta-se dois casos clínicos que tive oportunidade de contactar no estágio Hospitalar, evidenciando-se as dificuldades encontradas na terapêutica.

No 5º capítulo sintetizou-se todos os aspetos apresentados no presente trabalho e conclusões retiradas.

No 6º capítulo apresenta-se as referências bibliográficas.

2. Carcinoma da Mama

O carcinoma da mama define-se como uma neoplasia primária da mama, com maior incidência na mulher. Aproximadamente uma em cada doze mulheres desenvolve a patologia ao longo da sua vida. (1)

Anatomia

A mama é uma glândula mamária que está presente em ambos os sexos mas na mulher encontra-se mais desenvolvida complementando o seu desenvolvimento na gravidez, período pós-natal e durante a lactação. (2)

A mama de uma mulher adulta é constituída por glândulas produtoras de leite na frente da parede torácica. Cada mama assenta no músculo peitoral maior, suportado por ligamentos do esterno, os ligamentos suspensores de *Cooper* (figura1). (3)(4) Cada mama contém 15 a 20 lobos cobertos por uma quantidade considerável de tecido adiposo. Os lobos formam uma massa cónica, com o mamilo situado no vértice. Cada lobo possui um único canal galactóforo, que por sua vez o canal dilata e toma a forma de um fuso, para formar o seio galactóforo, onde se acumula o leite produzido. O

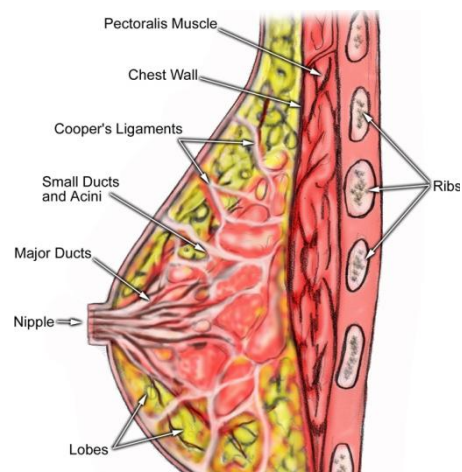


Figura 1 Anatomia da Mama

Fonte: (3)

canal, que se segue ao seio galactóforo e que drena seu lobo, subdivide-se para formar canais mais pequenos, cada um dos quais drena um lóbulo. No interior de cada lóbulo, os canais ramificam-se e tornam-se ainda mais pequenos. Em fase de secreção, as terminações destes canalículos, dilatam-se em sacos secretores, designados alvéolos. (3)(4)

Por sua vez o leite flui dos lóbulos através dos ductos até ao mamilo (centro de uma área escura de pele, a aréola). A mama envolve também vasos linfáticos, na qual transportam a linfa, terminando nos gânglios linfáticos (nas axilas, acima do clavícula e no peito. (5)

A. Epidemiologia

Desde de 1950, que a incidência do cancro da mama, no sexo feminino tem vindo a aumentar em muitos dos países de menor risco, bem como nos países ocidentais de alto risco.(6)

As taxas de incidência do cancro da mama do sexo feminino na União Europeia aumentaram 72% entre 1975-1977 e 2008-2010. (7)

Durante as últimas décadas verificou-se o aumento da incidência do cancro da mama nos países mais desenvolvidos e com maior poder económico (Finlândia, Bulgária, Rússia, Estónia, Lituânia) (Gráfico1), este fato deveu-se à existência de maior percentagem de exposição a fatores de risco. (8) (7)

A crescente incidência, nesta patologia pode ser explicada, pela tendência de uma exposição mais frequente a fatores de risco do cancro da mama, como por exemplo: baixa paridade, uso de terapia pós-menopáusica, obesidade e inatividade física.(8)

Adicionalmente, a promoção do autoexame e do rastreio também contribuíram para o aumento da incidência.

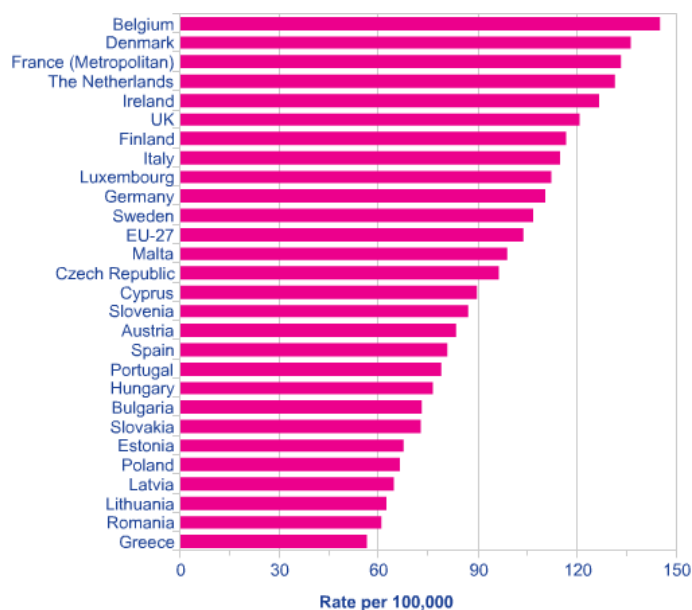


Gráfico 1 Incidência do Cancro da mama nos países da União Europeia referente ao ano de 2008

Fonte: (7)

A incidência do cancro da mama aumenta com a idade e, aproximadamente, 8 em cada 10 casos, são diagnosticados acima dos 50 anos de idade. (9)

Em 2010, no Reino Unido, cerca de 10.000 mulheres com 50 anos foram diagnosticadas com cancro da mama, mas 80% de todos os diagnósticos estavam na faixa etária superior a 50 anos, e 45% foram diagnosticados em mulheres com idade superior a 65 anos. (Gráfico2) (7)

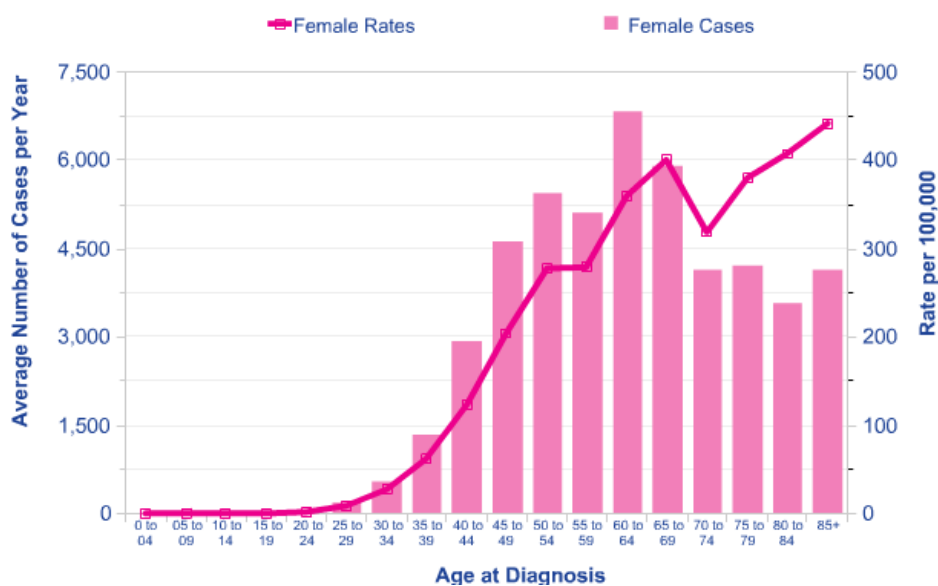


Gráfico 2 Incidência do cancro da mama do sexo feminino, de acordo com grupos etários no Reino Unido, 2008-2010

Fonte: (7)

O acentuado aumento da taxa de incidência para as mulheres com idade entre 59-69, poderá ser justificado pela extensão dos programas de rastreio da mama, que começou em 2001, e que incluem este grupo etário (Gráfico2).

De acordo com os dados estatísticos apresentados pelo *Registo Oncológico Sul* verifica-se que a incidência do cancro da mama diminuiu desde o ano de 2008 até 2009, em Portugal, apresentando a sua maior taxa no grupo etário dos 80 aos 84 anos. (Tabela4) (Gráfico3). (9)

Tabela 1 Taxa de incidência relativa aos anos de 2008 e 2009 por 100.000 por grupo etário em Portugal, relativo ao cancro da Mama nas mulheres

Grupo etário	Taxa de incidência 2008	Taxa de incidência 2009
15-19	0,81	0,81
20-24	2,22	0,00
25-29	11,32	7,33
30-34	32,33	38,20
35-39	70,17	70,20
40-42	138,77	134,12
45-49	191,31	190,62
50-54	208,74	183,58
54-59	234,40	201,90
60-64	257,91	228,35
65-69	255,17	235,48
70-74	235,43	223,08

75-79	245,03	250,58
80-84	276,89	262,97
>85	227,34	217,64

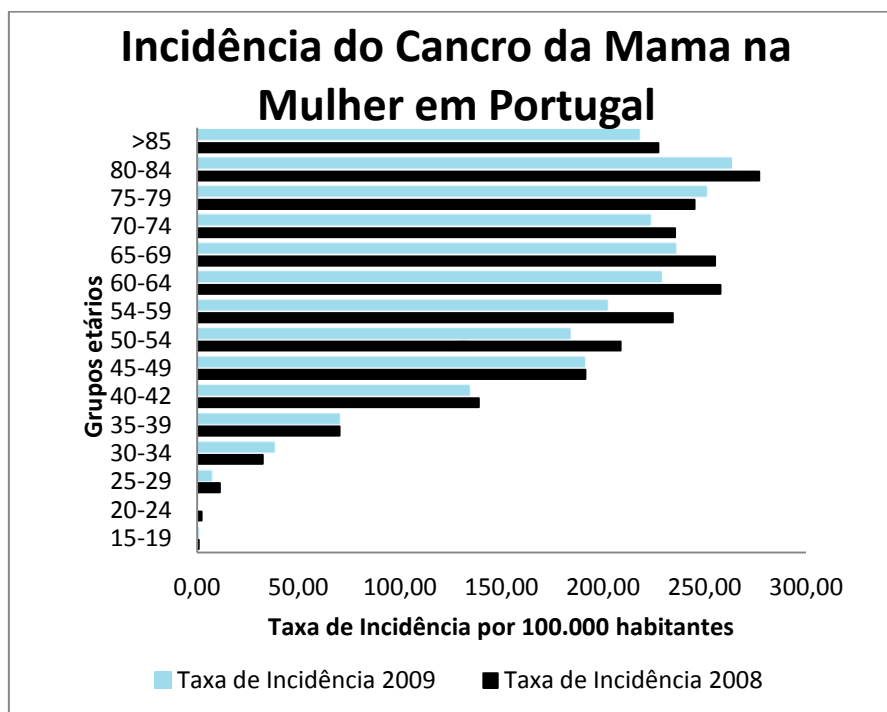


Gráfico 3 Incidência do cancro da mama na mulher em Portugal no ano 2008 e 2009 em diferentes grupos etários

Em 2008, nos países da União Europeia, a taxa de incidência mais elevada do cancro da mama feminina é na Bélgica (em torno de 145 casos por 100.000 habitantes); a taxa mais baixa é na Grécia (cerca de 57 casos por 100.000). (7)

O cancro da mama é a principal causa de morte entre as mulheres tanto nos países desenvolvidos como em desenvolvimento. O cancro de mama é a causa mais comum de morte em mulheres no mundo, estima-se ser responsável por cerca de 458.500 mortes de mulheres em 2008 ou quase uma em cada sete (cerca de 14%) de todas as mortes por cancro em mulheres. (10)

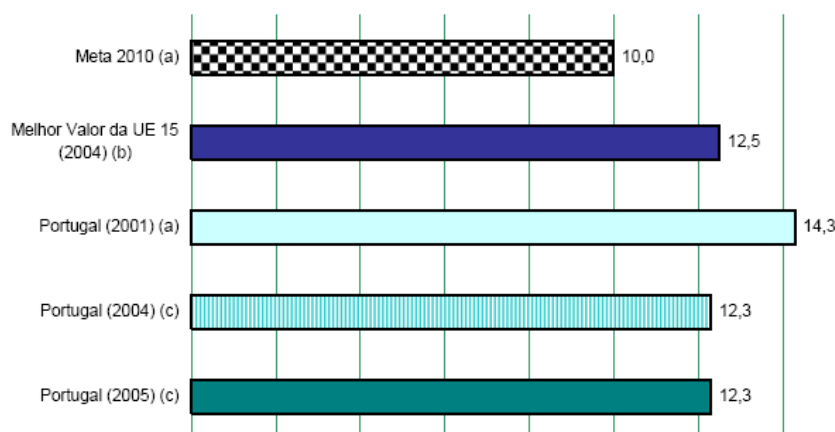


Gráfico 4 Taxa de mortalidade padronizada por cancro da mama feminina, antes dos 65 anos, 100.000 mulheres, 2001-2005

a)Calculada pela Direção Geral de Saúde para Portugal; b)Finlândia, EUROSTAT; c)Calculada para Portugal Continental. Fonte:(11)

A taxa de mortalidade padronizada por cancro da mama feminina, antes dos 65 anos, para o ano de 2005 (12,3/100 000 mulheres) decresceu 14,0% relativamente ao valor obtido para Portugal, incluindo Regiões Autónomas, em 2001 (14,3%), sendo também inferior valor da União Europeia em 2004 (12,5 observado na Finlândia) (Gráfico4).

Na europa houve um declínio acentuado na taxa de mortalidade de 30%, na maioria dos países, (Irlanda, Malta, Luxemburgo, Espanha e Itália), devido à melhoria da gestão e terapêutica específica da patologia. (8)

O declínio nas taxas de mortalidade tem sido atribuído a um aumento da frequência de diagnóstico precoce através da mamografia e o acesso a tratamentos eficientes. (8) De acordo com os dados estatísticos apresentados pelo *Registo Oncológico Sul* denota-se que a taxa de mortalidade do cancro da mama aumentou do ano 2008 para 2009, em Portugal, apresentando mesmo assim a sua maior taxa no grupo etário superior a 85 anos (Tabela5) (Gráfico5). Este grupo etário apresenta uma maior taxa de mortalidade, pois representa a população envelhecida. (9)

Tabela 2 Taxa de mortalidade relativa aos anos 2008 e 2009 por 100.000 por grupo etário em Portugal, relativo ao cancro da Mama nas mulheres

Grupo etário	Taxa mortalidade 2008	Taxa de mortalidade 2009
15-19	0,00	0,00
20-24	0,76	0,00
25-29	0,31	0,00
30-34	2,61	0,79
35-39	3,38	5,23
40-42	6,22	6,21
45-49	14,22	12,82

50-54	17,80	25,82
54-59	24,53	27,04
60-64	32,86	40,24
65-69	31,97	36,59
70-74	49,58	46,36
75-79	64,44	47,67
80-84	83,22	89,39
>85	130,23	153,54

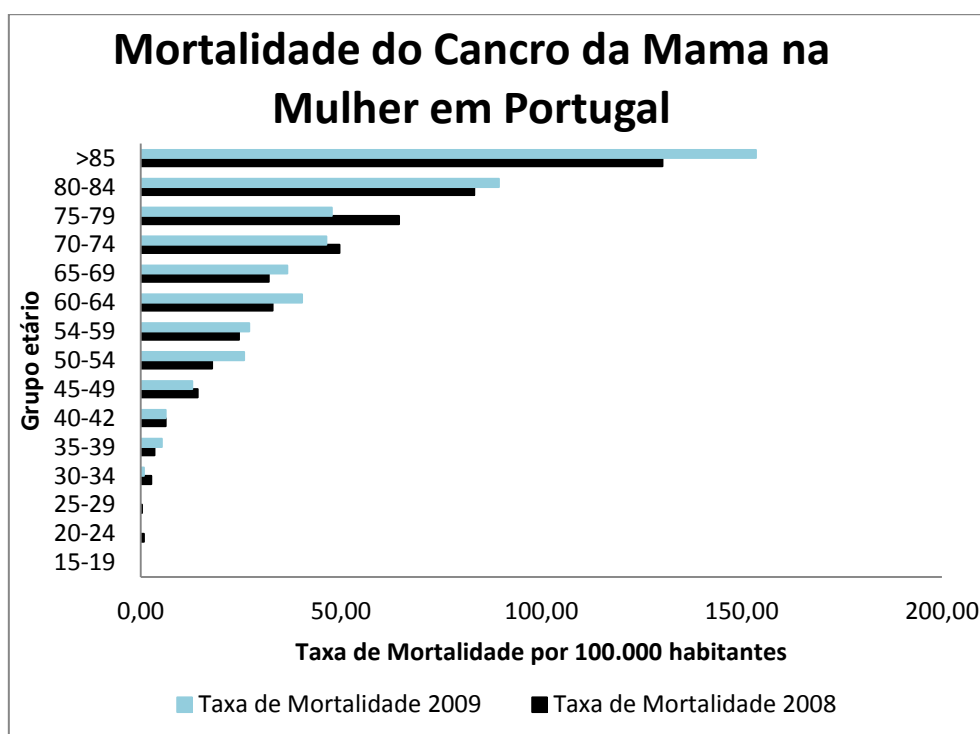


Gráfico 5 Taxa de mortalidade do cancro da mama na mulher em Portugal no ano de 2008 e 2009 em diferentes grupos etários

Dentro dos 27 países da União Europeia, a taxa de mortalidade mais alta do cancro de mama feminina para 2008, foi estimado para a Irlanda (31,1 mortes por 100.000 mulheres), enquanto a menor foi em Espanha (18,4 mortes por 100.000 mulheres) (Gráfico6).

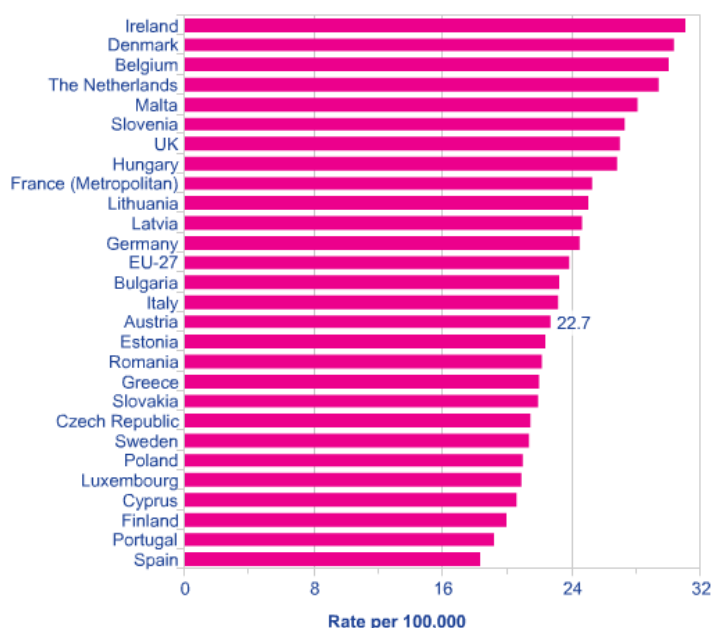


Gráfico 6 Taxas de mortalidade normalizado por idade do cancro da mama, sexo feminino, nos países da União Europeia, 2008

Fonte:(10)

De acordo com a taxa de mortalidade da neoplasia maligna da mama feminina em Portugal nos anos de 2010 e 2011 decresceu em todos os grupos etários, como representa a seguinte tabela (Tabela6): (12)

Tabela 3 Indicadores de mortalidade relativos a neoplasia maligna da mama feminina, em Portugal Continental, referentes aos anos de 2010 e 2011

	Ano 2010	Ano 2011
Taxa de mortalidade	29,9	29,5
Taxa de mortalidade padronizada	19,6	18,6
Taxa de mortalidade padronizada <65 anos	12,2	11,5
Taxa de mortalidade padronizada ≥65 anos	77,9	76,2
Taxa de mortalidade padronizada <70 anos	13,9	13,3
Taxa de mortalidade padronizada ≥70 anos	92,5	88,4

Este decréscimo da mortalidade na neoplasia da mama, demonstra a eficácia dos tratamentos, a gestão da terapêutica eficaz e o diagnóstico precoce da patologia.

B. Fisiopatologia

O cancro da mama tem origem numa disfunção celular, que se caracteriza por processo de multiplicação e crescimento desordenado das células epiteliais. (3)

O perfil genómico demonstrou elevada importância na caracterização dos subtipos do cancro da mama invasivos, nomeadamente a identificação do recetor de estrogénio (RE), recetor de progesterona (RP), e de *Human Epidermal growth factor* Recetor 2 (HER2) nas células neoplásicas. (3)

Recetor de estrogénio

Os estrogénios são produzidos pelos ovários e pela placenta e em menor quantidade pelos testículos, córtex supra-renal, cérebro, mama, pele e ossos entre outros. Os mecanismos através dos quais os estrogénios podem causar cancro da mama, incluem, a ligação do estradiol (E_2) ao recetor de estrogénio (RE) que estimula a transcrição de genes envolvidos na proliferação celular e o aumento de divisões celulares, o que pode conduzir a erros na replicação do DNA aumentando, assim o número de mutações. O E_2 regula o crescimento, a diferenciação celular, e vários processos fisiológicos em vários órgãos, incluindo a mama. Os efeitos do E_2 são mediados pelos RE (proteína maioritariamente nuclear) que existem em duas isoformas, o RE- α e o RE- β , estando ambos presentes no tecido mamário. Quando o cancro da mama se desenvolve, apresenta geralmente, elevados níveis de RE- α e baixos de RE- β . (13) Os resultados do estudo efetuado por *Williams et al*, sugerem que o RE- α está associado à carcinogénese, enquanto o RE- β parece ter um efeito protetor contra a atividade mitogénica dos estrogénios em lesões pré-malignas. (14)

A deteção de RE em células de carcinoma da mama é um dos principais indicadores da resposta para terapêutica endócrina. (15)

Aproximadamente 70-80% de todas neoplasias da mama são o RE positivo.

Recetor de progesterona

A progesterona é uma hormona esteroide que atua no recetor de progesterona. Uma vez que a expressão do RP é estimulada pelo ER, os níveis de RP têm sido considerados como um biomarcador da atividade de RE, sendo um monitorizador da eficácia terapêutica do tratamento hormonal. (16)

Os doentes com cancro de mama que expressam RP positivo na terapia hormonal, pode ter vantagens, uma vez que a resposta à terapia pode ser prevista de forma mais precisa após a quantificação de RE e RP. (16)

Cerca 50 % de todas as neoplasias da mama RE positivo são RP positivo. (15)

A identificação da expressão do RE e de RP permite selecionar os doentes que podem beneficiar de terapia endócrina.

Human Epidermal growth factor Recetor 2

O gene HER2 é responsável pela produção da proteína HER2. Este é um proto-oncogene localizado no cromossoma 17, que codifica uma glicoproteína transmembranar de 185KDa. (figura 2). (17)

A proteína HER2 tem atividade intracelular de tirosina-cinase e executa um papel de regulação crescimento celular normal (figura 2), quando é expressa em baixos níveis. No carcinoma da mama invasivo verifica-se, a sobre-expressão e/ou amplificação do gene HER2 em 15% a 30% dos casos.(18)

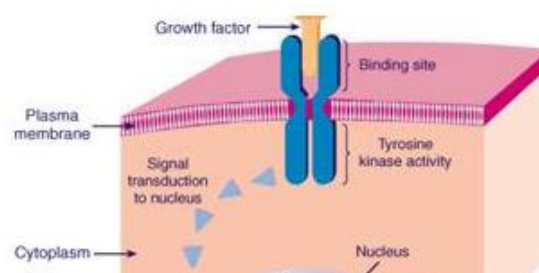


Figura 2 Esquema explicativo da atividade do gene de um recetor tirosina cinase

Fonte: (17)

De acordo com *Perou et al* verificou-se quatro principais subtipos moleculares do tumor da mama, com alterações genéticas e epigenéticas distintos: (19)

- Luminal A: alta expressão dos genes RE
- Luminal B: baixa expressão dos genes RE e elevada expressão dos genes de proliferação
- Basal-Like (Figura3): painéis de marcadores imunohistoquímicos que têm sido propostos para definir o cancro da mama basal -like incluem:
 - -ER/ -PR/-HER2 “triplo-negativo”
 - Expressão de um ou mais citoqueratinas (CK5 / 6, CK14 e CK17)
 - - ER e - HER2 em conjunção com a expressão de CK5 / 6 e/ou factor de crescimento epidérmico (EGFR)
 - -ER/ -PR/-HER2 em conjunção com a expressão de CK5 / 6 e/ou EGFR

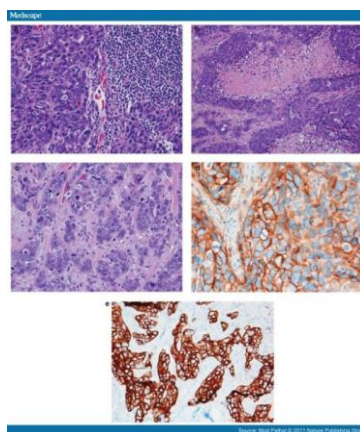


Figura 3 Basal-Like

Fonte: (20)

- HER2: nenhuma expressão de RE, alta expressão de genes HER2 e alta expressão de genes de proliferação. (21)

Todos estes subtipos moleculares referentes à neoplasia da mama requerem um tratamento específico, como por exemplo: o subtipo *Basal-Like*, é um grupo com apenas opções de quimioterapia. Este subtipo é característico em doentes com mutações *BRCA1* ou de descendência Africana.(21)

A maioria das neoplasias malignas da mama é denominada adenocarcinomas, pois têm origem nos ductos ou nos lóbulos da mama, que são tecidos glandulares. Os dois tipos mais frequentes são o carcinoma ductal e o lobular. (22)

O **carcinoma ductal *in-situ* (CDIS)** (Figura4) é o cancro da mama mais frequente, caracterizado por ser não invasivo, não tendo a capacidade para metastizar.

A incidência de carcinoma ductal *in-situ* é cada vez maior, tendo uma maior proporção de diagnósticos devido ao rastreio do cancro da mama.(23) (24)

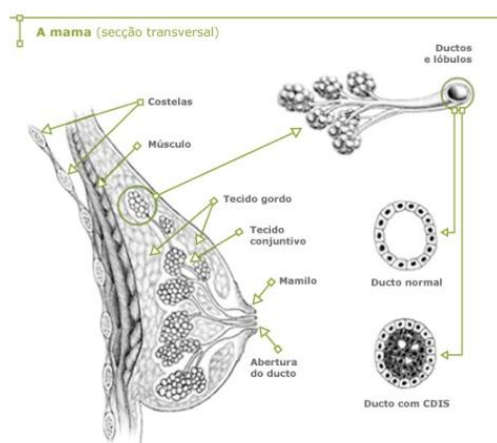


Figura 4 Carcinoma ductal *in-situ*

Fonte: (24)

O **carcinoma ductal invasivo (CDI)** é o tipo de cancro da mama invasivo mais frequente, caracteriza-se por invadir os tecidos vizinhos da mama, podendo disseminar-se pelos vasos sanguíneos atingindo outros órgãos. (24)

Cerca de 80% dos casos de cancro da mama são carcinoma ductal invasivo. (25)

O **Carcinoma lobular *in-situ* (CLIS)** (Figura5) é classificado como um cancro da mama não invasivo, no entanto as mulheres com esta neoplasia têm tendência a desenvolver cancro da mama invasivo.

Ao longo dos últimos 25 anos, a incidência de carcinoma lobular *in-situ* (CLIS) duplicou, atingindo um nível atual de 2,8 por 100.000 mulheres, sendo que o pico de incidência ocorre em mulheres com idade entre 40-50 anos. (3) (24)

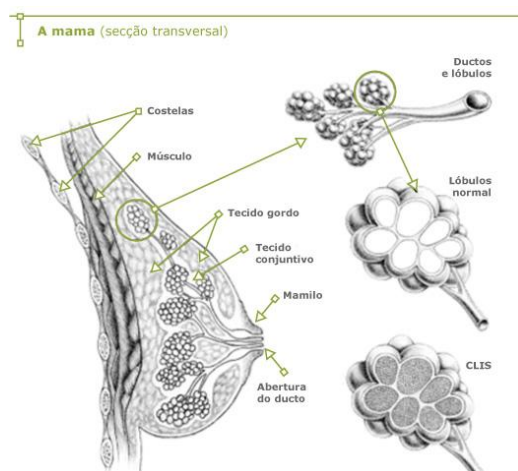


Figura 5 Carcinoma lobular *in-situ*

Fonte: (24)

O **carcinoma lobular invasivo (CLI)** é a segunda neoplasia maligna de mama mais comum e detêm características histológicas típicas, como o crescimento infiltrativo e baixa desmoplasia. (26)

O **Carcinoma inflamatório da mama** corresponde a cerca de 1 a 6% dos tumores da mama. Caracteriza-se por uma incidência de recidiva local e de distância superiores à dos outros carcinomas da mama.(27)

A **doença de Paget do Mamilo** é uma forma rara do cancro da mama que começa por manifestar-se com alterações no mamilo, como erupção escamosa avermelhada do mamilo que depois se pode espalhar à aréola, o mamilo pode estar invertido e pode haver corrimento.(28)

C. Fatores de risco

Os fatores de risco que podem aumentar a probabilidade de desenvolver cancro da mama incluem(29)(5):

- Sexo: é mais frequente no sexo feminino, constituindo 31% de todos os cancros invasivos nas mulheres e menos de 1% nos cancros do homem.
- Idade: a incidência aumenta com a idade.
- História pessoal e familiar de cancro da mama: o risco absoluto para doentes com um forte histórico familiar de cancro da mama foi de 2,0% e o risco relativo para a deteção do cancro de mama dada uma história pessoal foi de 1,42.(30)
- Alterações genéticas: destaca-se alterações no cromossoma 17, onde se localiza o gene HER2 e, no cromossoma 13 onde se localiza o gene BRCA1, este último é um supressor tumoral. As mutações do gene BRCA-1 conferem um risco para toda a vida de 65 a 80% de cancro da mama hereditários. (31)

- Alterações da mama: mulher que apresente células mamárias anormais como hiperplasia atípica e carcinoma lobular *in-situ* tem aumentado risco de cancro da mama.
- História reprodutiva: a nuliparidade e a primeira gravidez depois dos 30 anos aumenta o risco de ter cancro da mama.
- Menarca precoce (antes dos 12 anos) e menopausa tardia (depois dos 55): longo período de tempo com a exposição a estrogénio aumenta risco.
- Terapêutica hormonal de substituição: a toma de terapêutica hormonal de substituição durante cinco ou mais anos aumenta o risco.(32)
- Raça: maior incidência nas mulheres Caucasianas.
- Radioterapia ao peito: radioterapia ao peito antes dos 30 anos aumenta o risco.
- Densidade da mama: mulheres com tecido mamário denso têm maior probabilidade de desenvolver cancro da mama.
- Obesidade depois da menopausa/ Dieta rica em gorduras: a ingestão de alimentos ricos em gordura animal e laticínios ricos em gordura foi associado com um aumento de 33-36% no risco do cancro da mama. (33)
- Sedentarismo: a atividade física reduz o risco do cancro em 10-25%.(34)
- Bebidas alcoólicas: o álcool é um fator de risco, provavelmente por aumentar os níveis de estrógeno endógeno. (33)

D. Sinais e Sintomas

O estágio inicial do cancro da mama pode ser assintomático. Em algumas situações pode causar alterações visíveis, como os nódulos cutâneos. (3)

Assim deve avaliar-se cuidadosamente a presença de nódulos perto da mama ou na zona axilar e/ou clavícula, mudança no tamanho ou forma da mama, aumento da sensibilidade por parte do mamilo, refração do mamilo (mamilo invertido), ondulações da pele ou alterações cutâneas, eczema mamilar, aréola ou mamilo com aspecto “escamas”. (24)

Pode ocorrer sinais como secreção de líquido pelo mamilo com característica sanguinolenta, unicanalicular e espontânea. (35)

E. Diagnóstico

O processo de Diagnóstico requer várias etapas. Em que a primeira etapa consiste na história clínica e exame objetivo efetuado pelo médico, verificando os possíveis sinais e sintomas da doença. (22)

Para diagnosticar o cancro da mama utiliza-se exames complementares de diagnóstico, recorrendo a imagiologia, como a mamografia bilateral, ecografia mamária e axilar e a ressonância magnética.(36)

A **mamografia/radiografia** da mama é o método de eleição no rastreio do cancro da mama, bem como a 1ª abordagem de diagnóstico. (35) Consiste no estudo radiológico da mama realizado com baixa dose de raios X. O exame mamográfico é obtido através de um aparelho que se chama mamógrafo e por norma, são realizadas duas incidências básicas para cada mama, a incidência crânio caudal e a incidência médio lateral.(37)

A **ecografia mamária e axilar** contribui para a deteção de neoplasias em mulheres jovens (1ª linha). Utilizada sobretudo como complemento da mamografia, pela deteção de cancro em mamas mais densas.(35)

Ressonância magnética (RM) consiste na utilização de um íman, com ondas rádio e um computador que transmite uma série de imagens de diversas áreas do corpo. (22) A ressonância magnética é o método mais sensível na deteção do cancro da mama, utilizado em doentes de alto risco, no carcinoma oculto e na deteção da doença de *Paget*. (35)

Neste mesmo enquadramento realizam-se análises clínicas de modo a caracterizar detetar repercussões do cancro da mama, nomeadamente o hemograma, bioquímica e pesquisa de marcadores tumorais como CEA e CA 15.3.

O marcador tumoral **CEA (antigénio Carcino-Embrionário)** é sintetizado na mucosa do feto e do embrião.

O **CA 15.3 (Antigénio 15.3 do Cancro)** é uma glicoproteína/antigénio associado ao tumor, sintetizado nas células do carcinoma da mama e de algumas células epiteliais.

O CA 15.3, e o CEA são os marcadores de eleição para o cancro da mama, sendo que a combinação destes aumenta a sensibilidade no diagnóstico primário e na deteção de metástases. Sendo que a monitorização e a resposta à terapêutica pode realizar-se com estes marcadores individuais ou combinados.(38)

Se na avaliação se encontrar nódulos, deve-se fazer uma biópsia, fazendo o diagnóstico anátomo-patológico por microbiopsia ou biópsia assistida por vácuo. A citologia aspirativa por agulha fina não é aconselhável em carcinomas invasivos inoperáveis.

Na citologia analisa-se a quantidade de recetores de estrogénio e progesterona no tecido mamário, se houver um aumento pode indicar o crescimento rápido da neoplasia.(22)

Realiza-se testes de imunohistopatologia de modo a identificar o gene HER2 com vista a classificar a neoplasia e a verificar o melhor tratamento.

A classificação por TNM e por estádios é muito importante pois possibilita a escolha do tratamento de acordo com a progressão da neoplasia. Esta classificação foi desenvolvida por Pierre Denoix em França durante os anos de 1943 e 1952, tendo o objetivo principal de ajudar o clínico a planear o tratamento.(39) (40)

Esta classificação é feita com base nos resultados de variados exames complementares de diagnóstico.

- Classificação TNM

A classificação TMN denota a avaliação da extensão da neoplasia local, regional e à distância. As siglas significam: T – dimensão da neoplasia, N-atingimento dos gânglios regionais e o M – metástases à distância. (35)

Tabela 4 Classificação TNM de Tumores

T - Dimensão do Neoplasia	
Tx	Neoplasia primária não pode ser avaliada
T0	Não há evidência de neoplasia primária
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
Tis (CDIS)	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
Tis (LCI)	Carcinoma lobular <i>in situ</i>
Tis (Paget)	A doença de Paget do mamilo sem neoplasia (Doença de Paget associado com um tumor é classificado de acordo com o tamanho do tumor)
T1	T ≤ 2 cm de maior diâmetro
T2	T > 20mm, mas ≤ 50 mm
T3	T > 50mm
T4	Neoplasia de qualquer tamanho com extensão direta à parede torácica
N – Invasão Ganglionar regional	
NX	Os gânglios regionais não podem ser avaliados
N0	Não há evidência de metástases nos gânglios regionais
N1	Metástases a nível ipsilateral I, gânglio axilar II
N2	Metástases a nível ipsilateral I, gânglios axilares de nível II, clinicamente fixos ou clinicamente detetados. Com ou sem gânglios mamários internos.
N3	Metástases intraclavicular ipsilateral, gânglio axilar nível III
M – Metáteses à distância	
M0	Nenhuma evidência clínica ou radiográfica de metástases à distância
M1	Metástases à distância detestáveis determinadas por meios clínicos e

radiográficos e/ou comprovados histologicamente > 0,2 milímetros
--

Tendo em conta a invasão dos gânglios regionais pode-se verificar as seguintes situações:

1. Axilares (homolaterais): gânglios interpeitorais e os gânglios ao longo da veia axilar que podem ser divididos nos seguintes níveis:
 - I) Nível I (axilar inferior): gânglios situados lateralmente ao músculo peitoral menor
 - II) Nível II (axilar medio): gânglios situados entre a zona medial e lateral do músculo peitoral menor e os gânglios interpeitorais
 - III) Nível III (axilar apical): Gânglios apicais e aqueles situados medialmente no músculo peitoral menor, excluindo os subclaviculares ou infraclaviculares
2. Infraclaviculares (subclaviculares ou homolaterais)
3. Gânglios mamários internos (homolaterais): Gânglios localizados nos espaços intercostais, ao longo do esterno
4. Supraclaviculares (homolaterais) (39)

- Classificação por Estádios (41)

Tabela 5 Classificação das neoplasias por estádios

Estádios	
0	Carcinoma ductal in-situ; não havendo possibilidade de metastização
I	T ≤ 2 cm; Neoplasia limitada ao tecido de origem
II	T ≤ 5 cm; Disseminação local limitada
III	T > 5 cm; Disseminação local e regional extensa
IV	Metástases à distância

Em cada estadio deve-se realizar os seguintes exames adicionais de modo a verificar a existência de metástases:

Estadio I: Não estão indicados exames adicionais

Estádios IIA, IIB: são opcionais: cintigrafia óssea, ecografia abdominal e Rx do tórax.

Estádio III: a cintigrafia óssea está recomendada, bem como, TAC torácica e ecografia abdominal.

Estadio IV: são recomendados os exames radiológicos e laboratoriais com o acréscimo do estudo imagiológico das estruturas ósseas dolorosas ou com alterações na cintigrafia.

- Grau Histológico (40)

Tabela 6 Grau Histológico das neoplasias

Grau Histológico (G)	
GX	Grau não pode ser avaliado
G1	Baixo histológico/bem diferenciado (favorável)
G2	Medianamente diferenciado
G3	Alto grau histológico/indiferenciado (desfavorável)

3. Tratamento

O tratamento do cancro da mama podem ser utilizados tanto no contexto neoadjuvante, adjuvante ou paliativo, a radioterapia, hormonoterapia, cirurgia e quimioterapia. (42)

Cirurgia

A Cirurgia é uma das formas de tratamento mais comum no cancro da mama, tendo várias abordagens de acordo com a classificação do tumor(43),(29):

- a. Cirurgia conservadora (Tumorectomia): Excisão do tumor e de algum tecido circundante.
- b. Mastectomia poupadora de pele: Remove-se a glândula mamária, poupando a pele que a reveste, de modo a facilitar a reconstrução mamária.
- c. Mastectomia simples e total: Remoção de toda a mama, pele e mamilo com preservação dos músculos peitorais.
- d. Mastectomia radical modificada ou Mastectomia de *Patey*: Remoção total da mama, pele e os gânglios axilares, preservando os músculos peitorais.
- e. Mastectomia radical ou mastectomia radical de *Halsted*: Remoção total da mama, bem como os músculos peitorais, pele e os gânglios axilares. Apesar do sucesso terapêutico, este tipo de cirurgia era muito extensa, associada a um elevado risco de linfedema e deformação do peito e ombros. Por estes efeitos secundários este tipo de cirurgia não é utilizada atualmente (era utilizado essencialmente para tumores de estadio III).

Os procedimentos cirúrgicos mais comuns incidem na mastectomia total e na cirurgia conservadora da mama seguida de radioterapia. A cirurgia conservadora é considerada a técnica cirúrgica alternativa à mastectomia na maioria das doentes com carcinomas ductais *in situ* (CDIS) e com carcinomas invasores em estados iniciais.

Radioterapia

A radioterapia tem demonstrado efeitos locais no cancro da mama, papel fundamental na terapêutica loco-regional, principalmente após cirurgia conservadora. (35)

Contudo, existem estudos que evidenciam que a eficácia da radioterapia no cancro da mama pode ser reduzida devido à falta de sensibilidade à apoptose celular, devido a hiperexpressão das proteínas Bcl-2 (*B cell lymphoma proteína 2*) e p53, pois atuam como inibidores da apoptose, em qualquer fase do ciclo celular.(44)

Terapêutica Sistêmica

- *Terapêutica Adjuvante*

A terapêutica adjuvante é iniciada depois do tratamento principal, a cirurgia, diminuindo a incidência da disseminação da patologia. (45)

De acordo com o estudo *Trialists*, a terapia adjuvante para o cancro da mama pode aumentar a sobrevivência a longo prazo, prevenindo assim a recorrência da mesma. (46)

A terapêutica adjuvante pode consistir em combinações de quimioterapia, hormonoterapia, trastuzumab (imunoterapia) e radioterapia (Tabela7).(35) (40)

Tabela 7 Protocolo da Terapêutica Adjuvante

Recetores Hormonais positivos e HER2 positivo	
Gânglios negativos	Se T<1 cm Hormonoterapia e/ou Quimioterapia
	Se T>1cm Quimioterapia+Hormonoterapia+trastuzumab
Gânglios positivos	Quimioterapia+Hormonoterapia+trastuzumab
Recetores Hormonais positivos e HER2 negativo	
Gânglios negativos	Se T<1cm Quimioterapia
	Se T>1cm Quimioterapia +trastuzumab
Gânglios positivos	Quimioterapia +trastuzumab
Recetores Hormonais negativo e HER2 negativo	
Gânglios negativos	Se T<1cm Quimioterapia
	Se T>1cm Quimioterapia
Gânglios positivos	Quimioterapia

- *Terapêutica Neoadjuvante*

É um tratamento sistémico primário, usada na neoplasia avançada da mama, com o objetivo de diminuir o tamanho das neoplasias para possibilitar a realização da intervenção cirúrgica. A terapia neoadjuvante inclui quimioterapia e terapia hormonal. (47)

As mulheres com RE-negativo e HER2-positivo são as melhores candidatas a quimioterapia neoadjuvante.(48)

A. Hormonoterapia

O tratamento preferencial do cancro da mama metastático com recetores hormonais positivos é a hormonoterapia.

Para a doente pré-menopáusica o tratamento de escolha é a supressão/ablação ovárica associada a outro agente hormonal:

- Tamoxifeno: tratamento de primeira linha para uma doente pré-menopáusica, pois é um antiestrogénio não esteroide apresentando efeitos farmacológicos complexos, competindo com os estrogénios (estradiol) na ligação aos recetores de adenocarcinomas humanos. (49)
- Inibidor da aromatase (anastrozole, letrozole e exemestano): impede a formação de estrogénios e reduz assim o crescimento de cancros RE positivo. (50)

Para as doentes pós-menopáusicas (51)

- Inibidor da aromatase: tratamento de primeira linha
- Tamoxifeno
- Flvestrant: indicado no tratamento de mulheres pós menopáusicas com carcinoma localmente avançado ou metastático, RE positivo, na doença recidiva ou após hormonoterapia adjuvante. É um antagonista competitivo do RE com afinidade comparada à do estradiol, bloqueando as ações dos estrogénios sem atividade agonista parcial. (52)
- Acetato megestrol: é indicado para neoplasias hormonossensíveis (cancro da mama avançado e carcinoma do endométrio metastizado). É um derivado da síntese de progesterona, sendo um agente progestagénico potente que desencadeia uma atividade anti-estrogénica.(53)
- Exemestano – Terapêutica de segunda linha

Hormonoterapia adjuvante

Caracterizada pela administração de tamoxifeno 20mg/dia nas mulheres pré-menopáusicas durante 5 anos. Nas mulheres pós-menopáusicas o fármaco é o mesmo durante 5 anos ou dois a três anos seguido de inibidor da aromatase, ou até mesmo o inibidor da aromatase isolado.(36)

Recentes estudos clínicos no carcinoma ductal *in situ* demonstraram um efeito positivo na sobrevida livre de doença no tratamento combinado com tamoxifeno e radioterapia. (42)

Hormonoterapia Neoadjuvante

A hormonoterapia neoadjuvante em mulheres pós-menopáusicas consiste na administração de inibidores de aromatase ou tamoxifeno. O tamoxifeno é utilizado em doentes com contraindicações para a terapêutica com inibidores da aromatase. Deverá ser ponderada a duração de quatro a oito meses. (36)

No entanto, a hormonoterapia neoadjuvante em doentes pós-menopáusicas com recetores hormonais positivos com baixa proliferação devem continuar o tratamento até haver resposta máxima, ou seja redução máxima do tamanho do tumor.(54)

B. Quimioterapia

A quimioterapia está indicada em caso de doença rapidamente progressiva ou muito sintomática. Os esquemas dos citostáticos disponíveis são os seguintes (51):

- Capecitabina
- Gemcitabina
- Vinorelbina (oral e I.V)
- Taxanos (Paclitaxel e Docetaxel)
- 5- FU (bólus ou contínuo)
- Metotrexato (oral e I.V)
- Mitoxantrona
- Platinas (Cisplatina e Carboplatina)
- Antraciclinas (Epirubicina, Doxorrubicina ou Doxorrubicina lipossómica)

As combinações realizadas na poliquimioterapia são as seguintes:

- FAC (5-FU/doxorrubicina/ciclofosfamida),
- FEC (5-FU/epirubicina/ciclofosfamida),
- AC(doxorrubicina/ciclofosfamida),
- CMF(ciclofosfamida/metotrexato/5-FU),
- AT (doxorrubicina/docetaxel ou paclitaxel),
- XT(capecitabina/docetaxel),
- gemcitabina/paclitaxel ou paclitaxel/bevacizumab

Quimioterapia Adjuvante (36)**Tabela 8 Protocolo de quimioterapia Adjuvante**

Gânglios negativos		
FEC100 x 6 (21/21 dias)	CMF (dia 1 e dia 8) x6 (28/28 dias)	Trastuzumab (21 em 21 dias durante a QT e de 21 em 21 dias após a quimioterapia até perfazer um ano)
Gânglios positivos (incluindo micrometastização)		
FEC100 x3 seguido de docetaxel x 3 (21/21 dias)		

Quimioterapia Neoadjuvante (36)**Tabela 9 Protocolo de quimioterapia Neoadjuvante**

Estadio II		
T>3 cm para eventual tumorectomia/quadrantectomia	Neoplasias HER2 +	Neoplasias Triplos Negativos
FEC 100 (21/21 dias) x6 depois cirurgia se com resposta clinica Se não houver resposta cirurgia de imediato ou docetaxel x4	FEC 100 x3 seguido de Docetaxel x3 + trastuzumab	FEC100 x 3, seguido de Docetaxel x3
Estadio III (Localmente avançado)		
AC x 4 (21/21 dias) seguido de paclitaxel x 12 (7/7 dias) AC x 4 (21/21 dias) seguido de docetaxel x 4 (21/21 dias)		

C. Imunoterapia

No caso de doentes com cancro da mama metastático HER-2-positivo está indicado agente anti-HER2 (*Trastuzumab/Lapatinib*) em associação com Hormonoterapia.

A expressão aumentada deste fator de crescimento constitui um factor de mau prognóstico, significando uma maior agressividade da doença-base. (51)

O **trastuzumab** é um anticorpo monoclonal IgG humanizado recombinante do HER2, inibindo assim a sinalização e a clivagem proteolítica do domínio extracelular, responsável pela ativação do HER2.

Não se deve administrar concomitantemente com este fármaco antraciclinas no contexto adjuvante. (55)

O **lapatinib** é indicado para o tratamento de doentes com cancro da mama, caso haja sobre-expressão de HER2. É um inibidor do recetor da tirosina cinase no domínio intracelular de EGFR e HER2. Este pode ser associado à capecitabina e/ou letrozol.

Os estudos evidenciam que ocorre desenvolvimento de resistência adquirida ao trastuzumab devido à degradação do recetor HER2, como o **lapatinib** induz estabilização do recetor, resensibiliza as células neoplásicas HER2 positivo para a ação posterior do trastuzumab.(56) Os estudos pré-clínicos confirmam a reutilização de trastuzumab após o tratamento com lapatinib, porque o *lapatinib* e o trastuzumab apresentam mecanismos de ação complementares, diminuindo a probabilidade das células neoplásicas desenvolverem resistências.(57) (58)

O **bevacizumab** liga-se ao fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), inibindo desta forma a ligação do VEGF aos seus recetores, Flt-1 (VEGFR-1) e KDR (VEGFR-2), na superfície das células endoteliais. A neutralização da atividade biológica do VEGF regride a vascularização tumoral, normaliza a vasculatura da neoplasia e inibe a formação de novos vasos, inibindo assim o crescimento tumoral.

Bevacizumab em associação com paclitaxel está indicado como tratamento de primeira linha no cancro da mama metastizado. Quando não é apropriado o uso de taxanos e antraciclinas, usa-se bevacizumab em associação com capecitabina.(59)

Doentes com cancro da mama triplo-negativo (TNBC) detêm maior risco de recidiva e morte entre todos os subtipos. O TNBC é altamente proliferativo, pois detém uma angiogénese aumentada e maior factor de crescimento vascular endotelial, desta forma fármacos, como bevacizumab, que podem ser particularmente eficaz.(60)

C.1 Novos Desenvolvimentos na Imunoterapia

A indústria farmacêutica apostou em grandes projetos como o palbociclib. Sendo esta uma terapia inovadora para o tratamento do cancro da mama, pois as CDK (cinases dependentes da ciclina) são um novo alvo molecular na terapêutica do cancro da mama. (61)

Mecanismo de Ação

O Palbociclib é um inibidor seletivo de CDK4 e CDK6 por via oral (Figura6), inibindo a proliferação celular e a síntese de ADN por prevenção da progressão do ciclo celular de G1 para a fase S. Os resultados indicam que a inibição de CDK4 / 6 por si só é suficiente para causar a regressão do tumor e uma redução líquida no tamanho do tumor. (62), (63)

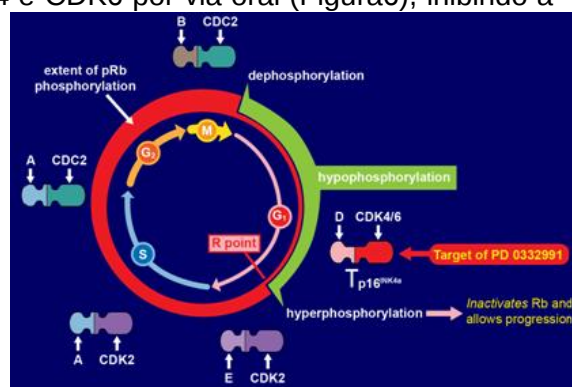


Figura 6 Mecanismo de ação do Palbociclib

Fonte: (63)

Sinergia entre ER e CDK4 / 6

A resistência endócrina está associada a expressão da ciclina D1 persistente e à fosforilação.

Os inibidores CDK4 / 6 são mais eficazes em tumores com amplificação do gene e a sobre-expressão de ciclina D1 (fundamental na transcrição do RE), que é comum no cancro da mama RE positivo.

Palbociclib age sinergicamente com tamoxifeno em RE positivo linhas de células cancro de mama. (64)

Desenvolvimento Científico

Tabela 10 Desenvolvimento Clínico referente ao estudo do Palbociclib

Anos	Desenvolvimento Científico
1990	Clonagem das CDK
2004	Início dos testes clínicos
2008	Fase II RE+, HER2- sensibilidade à Terapêutica endócrina
2012	Fase I: tumores sólidos
	Fase II :RE+, HER2 – sensibilidade à Terapêutica endócrina
2013	Fase III: RE+, HER2- sensibilidade à Terapêutica endócrina
	Fase III: RE+, HER2- Resistência à Terapêutica endócrina
2014	Fase III: RE+, HER2- Resistência à Terapêutica endócrina

- Estudos de Fase II/fase III – palbociclib: sensibilidade à terapêutica endócrina no cancro da mama metastizado

Na fase II foi avaliado a segurança, eficácia e farmacocinética do letrozole e palbociclib vs letrozole em doentes ER positivo / HER2 negativo na pós-menopausa, que não tenham sido previamente tratados para a doença localmente avançada ou metastática. Na tabela seguinte reportam-se os dados apresentados em final de 2012 na conferência SABCS(65)

Tabela 11 Resultados da fase II na avaliação do letrozole e palbociclib vs letrozole

	P+LET (n=84)	LET (n=81)
Número de eventos (%)	21(25)	40(49)
Mediana PFS, meses (95%CI)	26,1 (12,7-26,1)	7,5 (5,6-12,6)
Hazard ratio (95% CI)	0,37 (0,21-0,63)	
Valor P	<0,001	

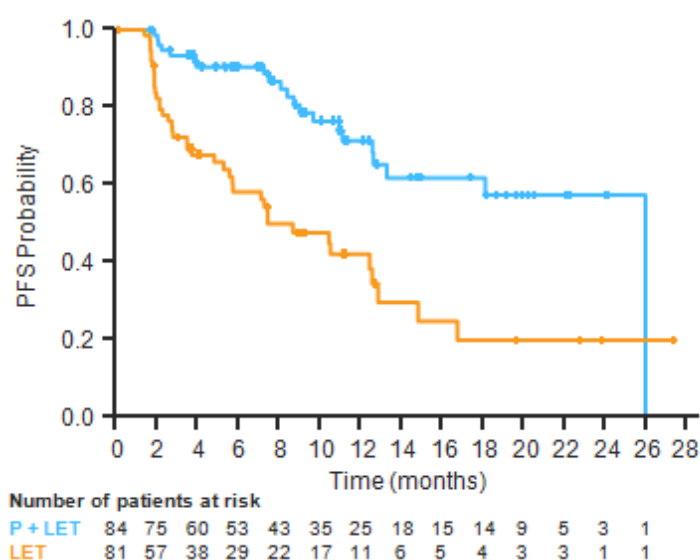


Figura 7 PFS

De acordo com os resultados do estudo 1003 (PALOMA 1) estima-se que o tratamento com letrozole e palbociclib permita obter cerca de 26,1 meses livres de progressão (PFS - *progression free survival*), enquanto que o tratamento com letrozole permite obter 7,25 meses livres de progressão. Estima-se que o tratamento com letrozole e palbociclib permite uma redução em 63% do risco de progressão. Esta redução é estatisticamente significativa (valor-P <0,001).

O palbociclib demonstrou atividade antitumoral promissora tanto como agente único ou em combinação, no cancro da mama avançado com HER2 negativo e ER positivo.

É demonstrado nos estudos que o palbociclib é bem tolerado, induzindo uma neutropenia moderada, sendo este o efeito adverso mais frequente, como se analisa na tabela seguinte:

Tabela 12 Características da quimioterapia vs Palbociclib na indução de neutropénia

Características	Quimioterapia – Indução neutropénia	Palbociclib – indução de neutropénia
Mecanismo	Induz a morte de progenitores precoces e tardias	Induz a morte de células progenitoras tardias. As células progenitoras iniciais permanecem em proliferação funcional até ao fim do tratamento
Início da neutropénia	Normalmente ocorre dentro de 7-14 dias (66)	Início mais tardio (1003 estudo: a média de 19 dias)
Grau de Incidência 3/4 neutropénia	75%(67)	61% (1003 estudo)
Taxas de hospitalização	• 48% (- profilaxia primária com G-CSF(Granulocyte colony-stimulating factor)) • 19% (+ profilaxia primária com G-CSF)(68)	Os dados ainda não estão disponíveis (em geral, apenas neutropenia sem complicações observado até à data)
Tempo de hospitalização	• 4,2 dias (- Profilaxia primária com G-CSF) • 1,5 dias (+ Profilaxia primária com G-CSF) (68)	
As estimativas de mortalidade por neutropenia febril	• 6,8%, 9,5% (69) 5% (tumores sólidos) • 11% (doenças hematológicas)(70)	

Os estudos de fase III ainda decorrem para confirmar a atividade farmacológica sendo que os doentes com resistências foram excluídos.

- Estudos de fase III – palbociclib: resistência à terapêutica endócrina no cancro da mama metastizado

Nesta fase realizam-se dois estudos, no primeiro compara-se o fulvestrant e palbociclib vs fulvestrant em doentes ER + / HER2- na pós-menopausa ou pré-menopausa em que houve a falha no tratamento hormonal prévio. (64)

No segundo estudo é avaliado o exemestano e palbociclib vs capecitabina em doentes ER + / HER2- na pós-menopausa com resistência a inibidores da aromatase não-esteroides (anastrozole e letrozole). (64),(71)

- Estudo de fase III- palbociclib: Tratamento do cancro da mama de alto risco
Neste estudo palbociclib é desenhado de modo a verificar a segurança, eficácia e farmacocinética vs placebo em doentes ER + / HER2- na pós-menopausa e /ou pré-menopausa que já tenham efetuado a terapia neoadjuvante com taxanos incluído cirurgia e e/ou radioterapia. (64)

5. Caso Clínico

A aplicabilidade e a importância dos protocolos das terapêuticas Adjuvantes e Neoadjuvantes para doentes com cancro da mama demonstram-se pelos seguintes casos fornecidos pela unidade Farmacêutica do Hospital Distrital de Santarém:

Caso Clínico 1

Doente de sexo feminino, 41 anos, altura de 154 cm, peso 75 kg, na pré-menopausa, com diagnóstico de neoplasia maligna da mama feminina.

Na tabela seguinte é apresentado os valores dos respetivos marcadores tumorais ao longo do tempo:

Tabela 13 Dados Clínicos referentes aos valores dos Marcadores Tumorais da doente Caso Clínico 1

Marcadores tumorais	Ano de 2010					
	Julho	Agosto	Setembro	Outubro	Novembro	Dezembro
CEA (ng/ml)	15.91					
CA 15.3 (U/ml)	274	325	138	47	25	29
	Ano de 2011					
	Maio	Julho		Setembro	Dezembro	
CA 15.3 (U/ml)	22	21		24	21	
	Ano de 2012					
	Março	Maio			Julho	
CA 15.3 (U/ml)	24	24			23	
	Ano 2013					
	Agosto		Setembro	Outubro	Novembro	
CA 15.3 (U/ml)	36		36	31	23	
	Ano 2014					
	Janeiro			Fevereiro		
CA 15.3 (U/ml)	51			63		

Nota: Valores de referência: CA 15.3: 0-31 U/ml

CEA: 0.00-5.00 ng/ml

Esta doente começou por realizar quimioterapia Neoadjuvante (Tabela14), pois já se encontrava com uma neoplasia avançada da mama.

Tabela 14 Esquema de Tratamento para a doente do caso clínico 1

Fármaco	Data
Doxorrubicina+Ciclofosfamida	Julho 2010
Após Cirurgia	
Docetaxel + trastuzumab	Agosto 2010
Vinorelbina	Julho 2012
Capecitabina+lapatinib	Setembro 2013

Caso clínico 2

Doente de sexo feminino, 58 anos, altura de 156 cm, peso 71 kg, na pós-menopausa, com diagnóstico de neoplasia maligna da mama feminina.

Na tabela seguinte é apresentado os valores dos respetivos marcadores tumorais ao longo do tempo:

Tabela 15 Dados Clínicos referentes aos valores dos Marcadores Tumorais da doente Caso Clínico 2

Marcadores tumorais	Ano de 2007					
	Outubro			Novembro		
CEA (ng/ml)	1.66			1.87		
CA 15.3 (U/ml)	44			48		
	Ano de 2008					
	Março	Junho		Setembro	Dezembro	
CEA (ng/ml)	3.17	3.11		2.06	1.35	
CA 15.3 (U/ml)	16	18		21	31	
	Ano de 2010					
	Maio	Junho	Agosto	Setembro	Outubro	Novembro
CEA (ng/ml)	2.30	2.44	2.60	2.34	2.77	3.44
CA 15.3 (U/ml)	61	62	65	67	77	89
	Ano 2011					
	Janeiro	Novembro			Dezembro	
CEA (ng/ml)	4.43	4.10			3.99	
CA 15.3 (U/ml)	133	61			62	
	Ano 2012					
	Janeiro					
CEA (ng/ml)	3.64					
CA 15.3 (U/ml)	61					
	Ano 2013					
	Outubro	Novembro		Dezembro		
CA 15.3 (U/ml)	322	501		670		
	Ano 2014					
	Janeiro			Fevereiro		
CA 15.3 (U/ml)	644			641		

Valores de referência: CA 15.3: 0-31 U/ml

CEA: 0.00-5.00 ng/ml

Esta doente começou por realizar a terapia adjuvante (Tabela16) que é iniciada depois da cirurgia com o objetivo de diminuir a progressão da patologia.

Tabela 16 Esquema de Tratamento para a doente do caso clínico 2

Fármaco	Data
Anastrozol	Janeiro 2008
Fulvestrant	Maio de 2009
Tamoxifeno	Novembro 2010
Paclitaxel	Março 2011
Capecitabina	Novembro de 2011
Everolimus/ Exemestano	Dezembro de 2012
Vinorelbina+capecitabina	Agosto 2013
Vinorelbina	Setembro 2013
Doxorrubicina lipossômica	Dezembro 2013

Os dois casos clínicos apresentados evidenciam as diferentes terapias adotadas: neoadjuvante e adjuvante.

Em ambos os casos, apesar de a terapêutica ser diferente, o resultado do tratamento foi semelhante, pois nestas duas situações utilizaram-se todas as linhas de fármacos, mas as doentes apresentaram sempre uma subida de valores dos marcadores tumorais. Perante esta situação verificou-se que o tratamento não resultou de acordo com o esperado, pois não existiu uma diminuição de células neoplásicas e que aumentou a sua capacidade de metastizar.

Tendo em conta estes exemplos e outros semelhantes conclui-se que a cura do cancro da mama depende de cada indivíduo e do tipo de carcinoma.

Apesar dos avanços demonstrados pela ciência é importante cada vez mais apostar-se na investigação e pesquisa de novos fármacos e de novos alvos terapêuticos, diminuindo a mortalidade desta patologia. Estes dois casos clínicos tipificam doentes em idade ativa que poderiam beneficiar de outras alternativas terapêuticas obtendo-se ganhos em saúde individuais e ganhos em termos sociais.

6. Conclusão

O cancro da mama é um problema de saúde pública, pois apresenta uma alta incidência e mortalidade sobretudo na mulher.

O rastreio do cancro da mama, permite o diagnóstico precoce, contribuindo para o aumento da incidência, no entanto a deteção precoce da patologia num amplo leque só pode aumentar substancialmente as hipóteses de sobrevivência.

O elevado impacto familiar, social, económico e cultural desta doença são um desafio do ponto vista clínico e terapêutico.

A otimização do tratamento é fundamental para a cura e a diminuição da mortalidade, bem como a melhoria da qualidade de vida do doente.

Com previsão de obtenção de autorização introdução no mercado europeu daqui a três anos, *Palbociclib* pode representar uma nova esperança para tratamento do cancro da mama, com novo alvo terapêutico.

De acordo com o professor Joaquim Abreu Sousa, Presidente do Serviço de Oncologia Português, “ Tratar doentes com cancro da mama pressupõe um enorme desafio de conhecimento científico e de competência técnica e humana...”. Daqui se percebe a relevância do conhecimento desta patologia para o papel de um farmacêutico de excelência.

7. Referências Bibliográficas

1. **Haward R, Goldacre M, Mason A, Wilkinson E, Amess M.** Outcome Indicators for Breast Cancer. *National Centre for Health Outcomes Development at the university of Oxford.* [Online] 2000. [Citação: 3 de Fevereiro de 2014.] <http://nchod.uhce.ox.ac.uk/breastcancer.pdf>.
2. **Santisteban, Dr. J.** Anatomía y Fisiología de la Glandula Mamaria. *Enlace Hispano Americano de Salud.* [Online] 2001. [Citação: 19 de Fevereiro de 2014.] www.upch.edu.pe/ehas/pediatrica/lactancia%20materna/Clase%20301%20-%2010.htm.
3. **Stopeck, Alison.** Breast Cancer. *Medscape.* [Online] 13 de Janeiro de 2014. [Citação: 18 de Fevereiro de 2014.] <http://emedicine.medscape.com/article/1947145-overview#aw2aab6b2b2>.
4. **Seeley, Rod R, Stephens, Trent D e Tate, Philip.** *Anatomia e Fisiologia.* Lisboa : Lusociência, 2005.
5. **Roche.** Cancro da mama. *Roche.* [Online] 2013. [Citação: 17 de Fevereiro de 2014.] <http://www.roche.pt/sites-tematicos/infocancro/index.cfm/tipos/cancro-da-mama/>.
6. **Colditz, Graham A.** Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *medscape.* [Online] 23 de Outubro de 2013. [Citação: 31 de Março de 2014.] <http://emedicine.medscape.com/article/1697353-overview#aw2aab6b3>.
7. **Cancerresearchuk.** Breast cancer incidence statistics. *cancerresearchuk.* [Online] 17 de Maio de 2013. [Citação: 1 de Abril de 2014.] <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/breast/incidence/uk-breast-cancer-incidence-statistics>.
8. *Patterns of breast cancer mortality trends in Europe.* **Amaro, Joana, Severo, Milton e Vilela, Sofia.** 2013, Elsevier, pp. 244-253.
9. **RORSul.** *Incidência, Sobrevivência e Mortalidade por cancro na região sul de Portugal – ISM 2008| 2009.* Lisboa : Registo Oncológico Sul, 2014.
10. **cancerresearchuk.** Breast cancer mortality statistics. *cancerresearchuk.* [Online] 31 de Janeiro de 2014. [Citação: 2 de Abril de 2014.] <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/breast/mortality/uk-breast-cancer-mortality-statistics>.
11. **MinistérioSaúde.** Avaliação de Indicadores. *Portal da Saúde.* [Online] 2007. [Citação: 4 de Abril de 2014.] www.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/63894D55.../Brochura_A4.pdf.

12. **Saúde, Direção Geral de.** Portugal Doenças Oncológicas em números. *Direção Geral de Saúde*. [Online] 2013. [Citação: 27 de Fevereiro de 2014.] <http://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/portugal-doencas-oncologicas-em-numeros-2013-pdf.aspx>.
13. **Dias, Ana Margarida.** *Inibidores da Aromatase e Cancro da Mama: Avaliação biológica de novas moléculas esteróides*. Porto : Universidade de Farmácia, 2009.
14. *A genome-wide study of the repressive effects of estrogen receptor beta on estrogen receptor alpha signaling in breast cancer cells.* **Williams, C, et al.** 2008, *Oncogene*, pp. 1019-32.
15. *Steroid Receptor Ligands for Breast Cancer Targeting: An Insight into Their Potential.* **Oliveira, M.C, et al.** 2013, *Current Medicinal Chemistry*.
16. *Progesterone receptor targeting with radiolabelled steroids in breast cancer.* **Cunha, Susana, et al.** 2013, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, pp. 137:223-41.
17. **Roche.** [Online] 2012. [Citação: 17 de Fevereiro de 2014.] http://www.roche.pt/sites-tematicos/her2/index.cfm/her2_e_o_cancro/o-que-e-o-her2/.
18. *Carcinoma da Mama. Determinação da Amplificação do HER2 por hibridação in situ de Fluorescência.* **Saudade, André, Tomás, Ana e Fonseca, Ricardo.** 2005, *Acta Médica Portuguesa*, pp. 417-422.
19. *Comprehensive molecular portraits of human breast tumors.* **Perou, Charles M.** 2012, *Nature outlook*, pp. 61-70.
20. *Basal-Like and triple-negative Breast cancers.* **Badve, Sunil, et al.** 2011, *Modern Pathology*, pp. 157-167.
21. **Schmitt, Fernando.** Cancro da Mama: grau de diferenciação e índice proliferativo ou assinatura génica. *Spsenologia*. [Online] 2012. [Citação: 21 de Fevereiro de 2014.] http://www.spsenologia.pt/wp-content/uploads/2011/01/10_FernandoSchmitt_Diferencia%C3%A7%C3%A3o-e-indice-proliferativo-e-assinatura-genica-2ndv.pdf.
22. **Institute, National Cancer.** Breast Cancer Treatment. *Pubmed Health*. [Online] Outubro de 2013. [Citação: 22 de Fevereiro de 2014.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0032825/>.
23. *Ductal carcinoma in situ of the breast.* **Hartmann, L C, et al.** 1997, *Annals of internal medicine*, pp. 1013-22.
24. **Portal de Oncologia, Português.** O cancro da mama. *Portal de Oncologia Português*. [Online] 2012. [Citação: 23 de Fevereiro de 2014.] <http://www.pop.eu.com/portal/publico-geral/tipos-de-cancro/cancro-da-mama/o-cancro-da-mama.html>.

25. **Breastcancer.** CDI: Carcinoma ductal invasivo. *Breastcancer*. [Online] Outubro de 2013. [Citação: 23 de Fevereiro de 2014.] <http://www.breastcancer.org/es/sintomas/tipos/cdi>.
26. *Evolving concepts in breast lobular neoplasia and invasive lobular carcinoma, and their impact on imaging methods.* **Oliveira TM, Elias J Jr, Melo AF, Teixeira SR, Filho SC, Gonçalves LM, Faria FM, Tiezzi DG, Andrade JM, Muglia V.** 2014, Insights Imaging.
27. *Carcinoma inflamatório da mama.* **Valsassina, Maria.** 2002, Acta Médica Portuguesa, pp. 461-464.
28. **Breast Cancer, Care.** Doença Paget Mamilo. *Laço*. [Online] 2012. [Citação: 23 de Fevereiro de 2014.] http://www.laco.pt/site/files/Mon61346052010Doenca_Paget_Mamilo.pdf.
29. **Coelho, Cecília.** *Mulheres com cancro da mama em Tratamento com quimioterapia: Contributos para a compreensão da sua qualidade de vida.* Porto : Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, 2008.
30. *Importance of a personal history of breast cancer as a risk factor for the development of subsequent breast cancer: results from screening breast MRI.* **Schacht, D V, et al.** 2014, AJR Am J Roentgenol, pp. 289-92.
31. **Sousa, Germano.** Cancro da mama: A mutação dos Genes BRCA-1 e BRCA-2 . *Saúdesapo*. [Online] 2013. [Citação: 24 de Fevereiro de 2014.] <http://saude.sapo.pt/saude-medicina/saude-no-feminino/cancro-da-mama-a-mutacao-dos-genes-brca-1-e-brca-2.html>.
32. *Hormone Replacement Therapy and Breast Cancer Risk.* **Terry, Mary e Tehranifar, Parisa.** 2013, Journal of the National Cancer Institute, pp. 1365-1372.
33. *Does diet affect breast cancer risk?* **Hormes, Michelle e Willett, Walter.** 2004, Breast Cancer Research, pp. 170-178.
34. *The Influence of Energetic Factors on Biomarkers of Postmenopausal Breast Cancer Risk.* **Heather, Neilson e Conroy, Shannon.** 2014, Current Nutrition Reports, pp. 22-34.
35. **Oliveira, Carlos, Cardoso, Maria e Orvalho, Maria.** Recomendações nacionais para diagnóstico e tratamento do cancro da mama. *Direção Geral de Saúde*. [Online] 2009. [Citação: 25 de Fevereiro de 2014.] <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/recomendacoes-nacionais-para-diagnostico-e-tratamento-do-cancro-da-mama-pdf.aspx>.
36. **Instituto Português de Oncologia, Coimbra.** Cancro da mama: Protocolo de Diagnóstico, terapêutica e seguimento. *croc.min-saúde*. [Online] 2012. <http://www.croc.min-saude.pt/NR/rdonlyres/82A8AF5F-D8B2-4AEC-A1D9->

AB5C21B755A6/24551/Cancro da Mama Protocolo de diagn%C3%B3stico e terap%C3%AA utica e segu.pdf.

37. **Silvestre, Carina Rodrigues.** *Otimização de Dose em Mamografia.* Lisboa : Instituto Politécnico de Lisboa, 2010.

38. **Cordeiro, Carlos Jorge.** Marcadores Tumoriais. *estudo et al.* [Online] 2000. [Citação: 26 de Fevereiro de 2014.] <https://www.estudaetal.com/thebox/theboxficheiros/76986f04f258860e19676dd8b606ceccbb3d>.

39. **Pires, Douglas de Miranda.** TNM Classificação. *mastologiabh.* [Online] 2014. [Citação: 26 de Fevereiro de 2014.] <http://mastologiabh.site.med.br/index.asp?PageName=TNM>.

40. **Sparano, Joseph.** Breast cancer staging. *medscape.* [Online] 2013. [Citação: 27 de Fevereiro de 2014.] <http://emedicine.medscape.com/article/2007112-overview>.

41. **Portal de Oncologia, Português.** Estadiamento - Fase de desenvolvimento da doença. *Portal de Oncologia Português.* [Online] 2012. [Citação: 26 de Fevereiro de 2014.] <http://www.pop.eu.com/portal/publico-geral/tipos-de-cancro/cancro-da-mama/estadiamento-fases-mama.html>.

42. *Radioterapia e Hormonoterapia a Título Neoadjuvante no Carcinoma Localmente Avançado da Mama: Estado da Arte.* **Padilha, Marisa, et al.** 2012, Acta Médica Portuguesa, pp. 422-426.

43. **Moreira, Helena e Canavarro, Cristina.** Tipo de cirurgia, adaptação psicossocial e imagem corporal no cancro da mama. *SciELO Portugal.* [Online] 2012. [Citação: 1 de Março de 2014.] http://www.scielo.oces.mctes.pt/scielo.php?pid=S1645-00862012000200004&script=sci_arttext.

44. *On the mechanism of cellular toxicity in breast cancer by ionizing radiation and chemotherapeutic drugs.* **Ahire, V, Miskra, K e Kulkarni, G R.** 2014, Journal Environ. Pathol. Toxicol. Oncol., pp. 69-82.

45. **Institute, National Cancer.** Adjuvante and Neoadjuvante therapy for Breast Cancer. *National Cancer institute.* [Online] 2009. [Citação: 27 de Fevereiro de 2014.] <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/adjuvant-breast#r1>.

46. *Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials.* **Trialists, Early Breast Cancer.** 2005, Lancet, pp. 1687-717.

47. **Institute, National Cancer.** NCI Dictionary of the cancer Terms. *National Cancer Institute.* [Online] 2009. [Citação: 28 de Fevereiro de 2014.] <http://www.cancer.gov/dictionary?cdrid=45800>.

48. **Swart, Rachel.** Adjuvant Therapy for Breast Cancer . *Medscape*. [Online] 2013. [Citação: 28 de Fevereiro de 2014.] <http://emedicine.medscape.com/article/1946040-overview>.
49. **Infarmed.** Resumo das Características do Medicamento-Tamoxifeno. *Infomed*. [Online] 12 de Janeiro de 2011. [Citação: 1 de Março de 2014.] http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=33754&tipo_doc=rcm.
50. **Mandal, Ananya.** Que são inibidores de Aromatase. *News Medical*. [Online] 2014. [Citação: 1 de Março de 2014.] [http://www.news-medical.net/health/What-are-Aromatase-Inhibitors-\(Portuguese\).aspx](http://www.news-medical.net/health/What-are-Aromatase-Inhibitors-(Portuguese).aspx).
51. **Saúde, Ministério.** Norma - Tratamento do Cancro da Mama Mestastático. *Direção Geral de Saúde*. [Online] 28 de Dezembro de 2012. [Citação: 1 de Março de 2014.] <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0282012-de-28122012-png.aspx>.
52. **EMA.** Resumo das Características do Medicamento - Fulvestrant. *EMA*. [Online] 2011. [Citação: 1 de Março de 2014.] http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000540/WC500021174.pdf.
53. **Infarmed.** Resumo das Características do Medicamento - Megestrol. *Infomed*. [Online] 30 de Março de 2006. [Citação: 2 de Março de 2014.] http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=30210&tipo_doc=rcm.
54. *Personalizing the Treatment of Women With Early Breast Cancer.* **Goldhirsch, A, et al.** 2013, *Annals of Oncology*, pp. 2206-2223.
55. **EMA.** Resumo das Características do Medicamento - Trastuzumab. *EMA*. [Online] 2011. [Citação: 2 de Março de 2014.] http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR__Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf.
56. *Retreatment With Trastuzumab-based Therapy After Disease Progression following Lapatinib in HER2-positive Metastatic Breast Cancer.* **Gori, S, Montemurro, F e Spazzapan, S.** 2012, *Annals of Oncology*, pp. 1436-1441.
57. **EMA.** Resumo das Características do Medicamento - Lapatinib. *EMA*. [Online] 2011. [Citação: 3 de Março de 2014.] http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR__Product_Information/human/000795/WC500044957.pdf.
58. *Study Predicts Moderate Benefit of Trastuzumab in HER2-Negative Breast Cancer.* **Geile, Katherine, Kim, Chungyel e Tanaka, Noriko.** 2013, *Journal of the National Cancer Institute*, pp. 1782-1788.

59. **EMA.** Resumo das Características do Medicamento - Bevacizumab. *EMA*. [Online] 2011. [Citação: 2 de Março de 2014.] http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR__Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf.
60. *Neoadjuvant Bevacizumab and Anthracycline–Taxane-Based Chemotherapy in 678 Triple-negative Primary Breast Cancers.* **Geber, B, et al.** 2013, *Annals of Oncology*, pp. 2978-2984.
61. **Information Health, Reuters.** Reshaped Pfizer Plans to Fine-Tune Research Spending. *Medscape*. [Online] 2013. [Citação: 3 de Março de 2014.] <http://www.medscape.com/viewarticle/812240>.
62. *Specific inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts.* **Fry, David, et al.** 2004, *American Association of Cancer Research*, pp. 1427-1438.
63. **Sutherland, Robert.** CDK inhibitors as potential breast cancer therapeutics: new evidence for enhanced efficacy in ER+ disease. *Breast Cancer Research*. [Online] 2009. [Citação: 4 de Março de 2014.] <http://breast-cancer-research.com/content/11/6/112>.
64. **Pfizer.** Palbociclib. *Pfizer*. [Online] 2013. [Citação: 4 de Março de 2014.] <https://www.pfizer.pt/As-fases-de-desenvolvimento-171.aspx>.
65. *Phase II Study in ER+, HER2– Advanced Breast Cancer (1003, PALOMA-1).* **Huang.** San Antonio, TX, USA : s.n., 2012. SABCS.
66. *Oncology Nurses' Use of National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines for Chemotherapy-Induced and Febrile Neutropenia.* **Nirenberg, A, et al.** 2010, *Oncology Nurses Forum*, pp. 765-773.
67. *Neutropenia occurrence and predictors of reduced chemotherapy delivery: results from the INC-EU prospective observational European neutropenia study.* **Pettengell, R, Schwenkglenks, M e Bosly, A.** 2008, *Support Care Cancer*, pp. 1299–309.
68. *The use of chemotherapy regimens carrying a moderate or high risk of febrile neutropenia and the corresponding management of febrile neutropenia: an expert survey in breast cancer and non-Hodgkin's lymphoma.* **Gerlier, L, et al.** 2010, *BMC Cancer*, pp. 1186/1471-2407-10-642.
69. *Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients.* **Kuderer, Nicole, et al.** 2006, *Cancer*, pp. 2258–66.
70. *Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines.* **De Naurois, J, et al.** 2010, *Annals of Oncology*, pp. 252–6.
71. **Newsfarma.** Cancro da Mama. *Newsfarma*. [Online] 2013. [Citação: 4 de Março de 2014.] <http://www.newsfarma.pt/artigos/5-cancro-da-mama>.

72. **Mitchell, Richard, et al.** *Fundamentos de Patologia*. Rio de Janeiro : Elsevier, 2006.
73. **LigaContraCancro.** Cancro da Mama. *Arsalgrave min-saude*. [Online] 2012. [Citação: 20 de Fevereiro de 2014.] http://www.arsalgarve.min-saude.pt/docs/cancro_da_mama.pdf.
74. **Saúde, Ministerio da.** Cancro da Mama. *Arsalgarve Min-saúde*. [Online] 2011. [Citação: 23 de Fevereiro de 2014.] www.arsalgarve.min-saude.pt/docs/cancro_da_mama.pdf.
- 75.
76. **Frutuoso, José A.O.** *Estudo de HER2 em Carcinomas da mama*. Aveiro : Universidade de Aveiro, 2010.