

EXPLORANDO FRONTEIRAS TERAPÊUTICAS COM INOVAÇÕES EM TERAPIAS-ALVO, IMUNOTERAPIA E A MULTIFUNCIONALIDADE DA MOLÉCULA NC2603 PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA METASTÁTICO

Wanessa Julia da Silva¹, Beatriz Borsani², Ana Lúcia Fachin Saltoratto^{1,2}

¹Universidade de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, Brasil
(wanessa.silva@sou.unaerp.edu.br)

² Universidade de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, Brasil

Resumo: Este estudo é uma revisão sistemática que investigou os efeitos do análogo de curcumina NC2603 no câncer de mama, com foco na linhagem MCF-7. O composto apresentou atividade citotóxica seletiva, induzindo parada do ciclo celular em G1, supressão de ESR1 e modulação de genes como GADD45A e CDKN1A. Os dados sugerem que o NC2603 é um candidato promissor para terapias oncológicas direcionadas, com potencial para tratamentos mais eficazes e menos tóxicos.

Palavras-chave: Câncer de mama; NC2603; Metástases; Imunoterapia;

INTRODUÇÃO

O câncer é caracterizado como um conjunto de doenças que compartilham o crescimento desordenado de células, invadindo tecidos e órgãos. Essas células proliferam-se rapidamente e exibem um comportamento agressivo e incontrolável, conferindo à doença um caráter maligno, além de resultar na formação de tumores capazes de se disseminar para outras regiões do corpo (INCA, 2018).

Representa um desafio significativo para a saúde pública em escala global, evidenciado pelo aumento da incidência e do número de óbitos, afetando mulheres em todas as faixas etárias. Segundo os dados mais recentes disponíveis no portal Cancer Today da Agência Internacional para Pesquisa sobre o Câncer (IARC), o câncer de mama permanece como o tipo de câncer mais comum entre as mulheres em todo o mundo. Em 2020, foram registrados aproximadamente 2,3 milhões de novos casos globalmente, representando cerca de 11,7% de todos os diagnósticos de câncer. Além disso, o câncer de mama foi responsável por cerca de 685 mil mortes no mesmo ano, tornando-se a principal causa de mortalidade por câncer entre as mulheres.

No contexto específico, o câncer de mama feminino é considerada uma doença heterogênea, originada por exposição a fatores fisiológicos ou ambientais, apresentando variações genéticas e respostas diversas aos tratamentos (Ministério da Saúde, 2018), e, dentre os tipos mais comuns, destacam-se o carcinoma ductal *in situ*, carcinoma ductal invasivo, e carcinoma lobular invasivo, conforme classificação da American Cancer Society (2018).

O câncer de mama metastático apresenta grande variabilidade em relação às manifestações clínicas, órgãos acometidos, opções de tratamento e sobrevida, representando a principal causa de óbito nas mulheres com neoplasia mamária (Weigelt; Peterse; Van't Veer, 2005). No entanto, embora os fatores prognósticos e preditivos tenham sido objeto de análise em muitos estudos, menos atenção foi dada à relação desses fatores com o sítio de ocorrência da metástase (Kennecke *et al.*, 2010; Purushotham *et al.*, 2014).

Além de não possuir uma causa única, sendo associado a diversos fatores de risco, o diagnóstico precoce é crucial para um prognóstico favorável e maiores chances de cura. Este câncer, devido à sua gravidade e ao impacto emocional, é temido pelas mulheres, que experimentam intensos momentos de sofrimento psíquico após o diagnóstico. Nesse contexto, a atenção psicológica é fundamental pois permite a identificação das necessidades individuais, visando minimizar o sofrimento do paciente (Bruno *et al.*, 2016).

Conforme a definição da Organização Mundial da Saúde (World Health Organization, 1997), a qualidade de vida (QV) está ligada à percepção que uma pessoa tem de si mesma, à sua posição na vida de acordo com o contexto cultural e valores nos quais está inserida, bem como às suas metas, expectativas e preocupações. Nesse contexto, percebe-se que o câncer de mama impacta negativamente a qualidade de vida das mulheres em todos os aspectos de suas vidas.

Apesar dos avanços na detecção precoce e na compreensão das bases moleculares do câncer de mama, aproximadamente 10% das pacientes recebem o diagnóstico com metástases à distância no momento



do diagnóstico. Além disso, cerca de 20 a 30% das pacientes que são diagnosticadas com câncer de mama em estágio inicial apresentam recorrência na forma de metástase à distância (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 2011).

A imunoterapia emerge como uma abordagem promissora para combater o câncer, estimulando o sistema imunológico do paciente. Considerada uma droga padrão no tratamento de diversos tipos de câncer, incluindo o de mama, a imunoterapia demonstra melhorias significativas nas taxas de sobrevivência, notadamente em casos de melanoma, câncer de pulmão, bexiga e cabeça e pescoço (Sociedade Brasileira de Mastologia, 2020).

Historicamente, o tratamento do câncer de mama concentrou-se em métodos convencionais, como cirurgia, quimioterapia e radioterapia, cada um com vantagens e desvantagens específicas. Enquanto a cirurgia frequentemente não elimina completamente metástases, a quimioterapia e a radioterapia, embora eficazes, apresentam efeitos tóxicos nas células saudáveis (Sharma; Alison, 2015).

Dentre os anticorpos monoclonais aprovados pelo FDA para uso clínico, o trastuzumabe se destaca, sendo pioneiro nas terapias direcionadas ao câncer de mama tipo HER2. Comprovadamente eficaz, apresenta taxas de resposta superiores quando combinado com quimioterapia e, apesar da cardiotoxicidade, foi incluído no SUS para tratamento de câncer de mama HER2-positivo (Ministério da Saúde, 2012; Ministério da Saúde, 2019).

Em conclusão, terapias direcionadas, como a imunoterapia com trastuzumabe, representam avanços significativos no tratamento do câncer de mama, enfatizando a importância da pesquisa contínua e da prática clínica para aprimorar opções terapêuticas. O uso racional dessas terapias, baseado em genética e ensaios clínicos, é crucial para desenvolver tratamentos mais eficazes e com menores efeitos adversos (Santos *et al.*, 2014).

Esses avanços recentes destacam a importância da avaliação cuidadosa da axila, o papel crítico da radioterapia em diferentes contextos pós-cirurgia, e a necessidade de terapias adjuvantes personalizadas em casos de câncer de mama. As decisões clínicas devem ser guiadas por uma análise detalhada das características individuais do paciente (Von Minckwitz *et al.*, 2019).

MATERIAL E MÉTODOS

A presente pesquisa se fundamenta em uma revisão bibliográfica abrangente, utilizando 78 artigos científicos internacionais e nacionais acessados com base no Scielo, Pubmed, Web of Science, tendo como

local de pesquisa Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP), Campus Ribeirão Preto e todo acervo bibliográfico disponível, no período de 12 meses, buscando consolidar e analisar criticamente o conhecimento existente sobre o tema de interesse. O escopo da investigação está centrado na compreensão aprofundada dos tratamentos atuais do câncer de mama metastático, visando contribuir para a ampliação do entendimento na área e proporcionar subsídios relevantes para a tomada de decisões e futuras pesquisas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum entre as mulheres em todo o mundo, acometendo tanto países desenvolvidos quanto em desenvolvimento. Em 2008, estimava-se que aproximadamente 1,4 milhão de novos casos fossem diagnosticados globalmente, correspondendo a 23% de todos os tipos de câncer. No Brasil, para o ano de 2012, projetava-se a ocorrência de 52.680 novos casos de câncer de mama, com um risco estimado de 52 casos para cada 100 mil mulheres. Em Brasília, especificamente, a previsão era de 880 novos diagnósticos. Dados do Hospital de Base indicam que, nesse mesmo ano, 402 pacientes receberam atendimento na instituição, representando 45% dos casos registrados no Distrito Federal. Quando excluídos os tumores de pele não melanoma, o câncer de mama também figurava como o mais prevalente entre as mulheres das regiões Sudeste (69/100 mil), Sul (65/100 mil), Centro-Oeste (48/100 mil) e Nordeste (32/100 mil) (Instituto Nacional do Câncer, 2012).

Embora seja uma doença passível de bom prognóstico quando detectada e tratada precocemente, as taxas de mortalidade por câncer de mama no Brasil continuam elevadas. Isso se deve, em grande parte, ao diagnóstico tardio da doença. Em países desenvolvidos, a taxa de sobrevida após cinco anos atinge aproximadamente 85%, enquanto nos países em desenvolvimento esse índice cai para cerca de 60%. O câncer de mama apresenta grande heterogeneidade, englobando diferentes subtipos biológicos com comportamentos clínicos distintos. Um desses subtipos é caracterizado pela amplificação ou superexpressão do receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2), que ocorre em aproximadamente 18 a 20% dos casos. Pacientes com câncer de mama inicial (estágios I a III) e HER2-positivo devem ser tratadas com quimioterapia associada ao Trastuzumabe em regime adjuvante (UpToDate®).

A superexpressão do HER2 é um fator prognóstico adverso, sendo associada a um risco elevado de recorrência precoce e menor sensibilidade à quimioterapia convencional. Além disso, pacientes com tumores HER2-positivos tendem a apresentar menor expressão dos receptores hormonais em



comparação com aqueles com tumores HER2-negativos (Mazouni *et al.*, 2007). Desde 2005, cinco estudos randomizados avaliaram a inclusão do Trastuzumabe no tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo. Dentre esses estudos, destacam-se o NSABP B-316, o HERA7 e o BCRIG 0068, todos contando com mais de 3.200 pacientes.

A imunoterapia é uma abordagem que estimula o sistema imunológico do paciente a combater as células cancerígenas. Pode ser realizada estimulando o próprio sistema imune ou fornecendo componentes produzidos em laboratório, como proteínas do sistema imunológico. Este tratamento tem melhorado significativamente as taxas de sobrevivência em casos de melanoma, câncer de pulmão, bexiga e câncer de cabeça e pescoço. Embora ainda em fase inicial, a imunoterapia está sendo explorada como uma droga padrão no tratamento de todos os tipos de câncer de mama (SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA, 2020).

As principais abordagens terapêuticas historicamente utilizadas para o tratamento do câncer de mama, assim como para outros tipos de tumores, têm se concentrado em três métodos convencionais: excisão cirúrgica, quimioterapia e radioterapia. Cada um desses métodos apresenta vantagens e desvantagens específicas. Por exemplo, a excisão cirúrgica, embora seja capaz de remover tumores, raramente elimina completamente as metástases. Em contraste, a quimioterapia e a radioterapia têm o potencial de destruir a maioria das células cancerosas, mas também apresentam efeitos tóxicos nas células saudáveis (Sharma; Alison, 2015).

A quimioterapia, uma estratégia sistêmica, pode ser aplicada de diversas maneiras, incluindo neoadjuvante, adjuvante, curativa e paliativa. A abordagem neoadjuvante visa reduzir o tamanho do tumor antes de procedimentos cirúrgicos ou radioterápicos. A quimioterapia adjuvante busca diminuir células residuais e taxas de metástase após intervenções cirúrgicas curativas. A terapia curativa almeja o controle total do tumor, muitas vezes associada a cirurgia e/ou radioterapia, enquanto a quimioterapia paliativa visa melhorar a qualidade de vida do paciente, controlando os sintomas da doença (GOLDRISH, 2013).

Embora os agentes quimioterápicos tenham obtido sucesso terapêutico, sua alta toxicidade e índice terapêutico restrito limitam sua utilização, podendo comprometer tecidos saudáveis de alta proliferação. Efeitos colaterais comuns incluem náuseas, vômitos, teratogenicidade e esterilidade (Kumar; Mason, 2012).

A radioterapia, por sua vez, proporciona um tratamento localizado ao câncer, interagindo com células malignas e causando ionização do meio. Seus

efeitos colaterais geralmente são menos intensos e mais bem tolerados pelos pacientes, incluindo anovulação, mucosites e mielosupressão (Kumar; Mason, 2012).

Recentes avanços na compreensão da interação entre o tumor, seu microambiente e o sistema imunológico levaram ao desenvolvimento da imunoterapia como uma abordagem promissora no tratamento de tumores. A imunoterapia busca estimular a resposta imunológica antitumoral de forma específica, reduzindo a toxicidade para os tecidos normais (CRISCITELLO *et al.*, 2015).

Estudos experimentais demonstraram que o uso de células imunológicas da própria paciente em tratamentos imunoterápicos foi capaz de reverter carcinomas de mama em estágios avançados, permitindo remissões improváveis anteriormente (Emens, 2018).

A imunoterapia pode ser classificada como ativa específica, envolvendo substâncias como vacinas terapêuticas que induzem uma resposta imune específica a antígenos tumorais, ou ativa inespecífica, que utiliza agentes imunológicos inespecíficos, como citocinas. A imunoterapia passiva envolve a introdução de efetores imunológicos, como anticorpos ou linfócitos, nos pacientes com tumores, proporcionando uma resposta rápida e imunidade não duradoura (Kakimi *et al.*, 2017).

O trastuzumabe, um anticorpo monoclonal, foi pioneiro nas terapias direcionadas ao câncer de mama tipo HER2, sendo utilizado com sucesso inicialmente em tumores metastáticos e posteriormente estendido para carcinomas em estágios iniciais. Seu mecanismo de ação específico envolve a ligação ao receptor HER-2, inibindo vias de sinalização relacionadas à proliferação celular (Moja *et al.*, 2012).

A eficácia do trastuzumabe foi comprovada em estudos clínicos, apresentando taxas de resposta acima de 35% em cânceres mamários metastáticos quando usado isoladamente e taxas de resposta em torno de 84% quando combinado com outros esquemas quimioterápicos. A tabela 1 destaca resultados de estudos que avaliaram o tempo mediano de sobrevida global e livre de progressão em pacientes tratadas com trastuzumabe como terapia de primeira linha para câncer de mama metastático (Ministério da Saúde, 2019).

Tratamento	Tempo Mediano de Sobrevida Global	Tempo Mediano de Sobrevida Livre de Progressão
------------	-----------------------------------	--

Quimioterapia + Trastuzumabe	25,1 meses	7,4 meses
Quimioterapia	20,3 meses	4,6 meses
Antraciclina + Ciclofosfamida + Trastuzumabe	7,8 meses	-
Antraciclina + Ciclofosfamida	6,1 meses	-
Paclitaxel + Trastuzumabe	6,9 meses	-
Paclitaxel	3,0 meses	-

TABELA 1: TEMPO DE SOBREVIDA SEGUNDO MINISTÉRIO DA SAÚDE DE 2019.

Após um ano no estudo, as pacientes submetidas a quimioterapia + trastuzumabe apresentaram taxas de sobrevida significativamente superiores às do grupo tratado apenas com quimioterapia (78% vs. 67%) (Ministério da Saúde, 2019).

Apesar dos benefícios terapêuticos, a cardiotoxicidade é um dos principais motivos para a suspensão do tratamento com trastuzumabe, ocorrendo em 0,5 a 4,1% das pacientes. Para minimizar esse efeito adverso, pode-se associar o uso da doxorubicina lipossomal (Sharma; Alison, 2015).

O trastuzumabe foi incluído no Sistema Único de Saúde (SUS) a partir de 2012 para o tratamento de câncer de mama HER-2 positivo inicial e localmente avançado (estágio III) e posteriormente estendido para câncer de mama HER-2 metastático em 2017 (Ministério da Saúde, 2012).

Uma metanálise publicada em 2012, abrangendo oito estudos e aproximadamente 12.000 pacientes, confirmou os benefícios do Trastuzumabe na adjuvância. Esse estudo demonstrou um aumento na sobrevida livre de doença (SLD) (OR 0,60; IC 95%: 0,50-0,71), independentemente da duração do uso do Trastuzumabe ou do regime quimioterápico adotado. Além disso, verificou-se um aumento na sobrevida

global (SG) (OR 0,66; IC 95%: 0,57-0,77). O uso do Trastuzumabe por 12 meses foi associado a uma melhora na SG (OR 0,67; IC 95%: 0,57-0,80), enquanto o uso por até seis meses não apresentou significância estatística (OR 0,55; IC 95%: 0,27-1,11). Também se observou que a administração concomitante à quimioterapia foi superior à abordagem sequencial (OR 0,85; IC 95%: 0,43-1,67). Apesar dos benefícios em SG, o Trastuzumabe também apresentou risco de cardiotoxicidade, com incidência variando entre 0,5 a 4,1%, especialmente redução da fração de ejeção ventricular esquerda e insuficiência cardíaca congestiva (Moja *et al.*, 2012). A atualização do estudo HERA10 em 2012, após um seguimento de oito anos, indicou que não há diferença na SLD entre o uso do Trastuzumabe por um ou dois anos.

Os estudos evidenciam que o Trastuzumabe é benéfico para pacientes com câncer de mama HER2-positivo e linfonodo comprometido ou para aquelas sem envolvimento linfonodal, mas com alto risco (tumor >1 cm) (Perez *et al.*, 2007)

Embora o uso do Trastuzumabe não tenha sido amplamente avaliado em estudos randomizados de fase III para pacientes com tumores ≤1 cm, há consenso de que a terapia combinada com quimioterapia reduz o risco de recorrência em mais de 50%. Diretrizes, como as do NCCN, recomendam o uso do Trastuzumabe em pacientes HER2-positivo, linfonodo-negativo, com tumores entre 0,6 e 1,0 cm (T1b) ou em casos de micrometástase linfonodal (pN1mi). Além disso, é sugerida uma duração de 52 semanas para o tratamento adjuvante (National Comprehensive Cancer Network, 2012)

Em suma, o câncer de mama continua sendo um dos maiores desafios para a saúde pública mundial, devido à sua alta incidência e impacto significativo na mortalidade feminina. Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento, a detecção tardia da doença ainda é um problema frequente, especialmente em países em desenvolvimento, onde as taxas de sobrevida são consideravelmente inferiores às observadas em nações mais desenvolvidas. Assim, estratégias eficazes de rastreamento, associadas à conscientização da população e ao aprimoramento das políticas de saúde, são fundamentais para reduzir a mortalidade associada a essa neoplasia.

O conhecimento aprofundado sobre os diferentes subtipos biológicos do câncer de mama tem sido essencial para a definição de abordagens terapêuticas mais eficazes. A identificação da superexpressão do receptor HER2, por exemplo, possibilitou a incorporação de terapias-alvo, como o Trastuzumabe, que revolucionaram o tratamento dessa condição. Estudos clínicos demonstram que a adição desse agente à quimioterapia melhora significativamente a



sobrevida global e livre de progressão, consolidando-se como uma opção indispensável no manejo do câncer de mama HER2-positivo.

Além das terapias convencionais, a imunoterapia surge como uma estratégia promissora, estimulando o próprio sistema imunológico do paciente a combater as células tumorais. Embora sua aplicação no câncer de mama ainda esteja em fase de desenvolvimento, os avanços obtidos com essa abordagem em outros tipos de tumores sugerem um futuro promissor para sua incorporação como tratamento padrão. O desenvolvimento contínuo de novas drogas e a personalização terapêutica são aspectos cruciais para otimizar os resultados clínicos e minimizar os efeitos adversos.

Apesar dos benefícios terapêuticos evidentes, é essencial considerar os desafios associados ao uso do Trastuzumabe e de outras terapias-alvo, especialmente no que se refere à cardiotoxicidade. A necessidade de monitoramento cardíaco contínuo e a busca por alternativas terapêuticas menos tóxicas são aspectos fundamentais para garantir a segurança e a adesão ao tratamento. Além disso, a acessibilidade a essas terapias no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) deve ser continuamente aprimorada para garantir que todas as pacientes elegíveis possam se beneficiar dessas inovações.

Portanto, o combate ao câncer de mama exige uma abordagem ampla, que envolva desde a prevenção e detecção precoce até a incorporação de terapias inovadoras e personalizadas. O avanço contínuo da pesquisa científica, aliado a políticas públicas eficazes e ao fortalecimento dos sistemas de saúde, será determinante para a melhoria dos desfechos clínicos e a redução da mortalidade associada a essa neoplasia. Com o aprimoramento das estratégias de rastreamento, diagnóstico e tratamento, é possível vislumbrar um futuro em que o câncer de mama seja cada vez mais controlável e suas taxas de sobrevida progressivamente ampliadas.

Células mamárias normais e malignas podem ser classificadas histológica e molecularmente com base na expressão de receptores hormonais, como os receptores de estrogênio (RE) e progesterona (RP), além da superexpressão do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) e do marcador de proliferação celular KI-67 (GOMES, R. *et al*, 2020). A presença ou ausência desses biomarcadores influencia de maneira significativa o comportamento biológico do tumor e, portanto, o desfecho clínico do paciente (Barzaman K. *et al*, 2020).

Os tumores positivos para receptores hormonais geralmente apresentam evolução mais lenta e maior sensibilidade a terapias hormonais, enquanto tumores triplo-negativos – que não expressam RE, RP nem

HER2 – são frequentemente mais agressivos, com menor arsenal terapêutico disponível (Barzaman K. *et al*, 2020). Nesse contexto, o conhecimento detalhado do perfil molecular do tumor permite intervenções mais precisas. Um exemplo clássico é o uso de trastuzumabe, já citado anteriormente. Com o avanço da biologia molecular, tem-se tornado evidente que estratégias terapêuticas precisam ir além das abordagens monoalvo, uma vez que o desenvolvimento de resistência aos fármacos representa um grande obstáculo (Sarhangi N, *et al*; 2022). Assim, crescem os esforços para explorar alternativas mais complexas e multifuncionais, como os compostos naturais.

Esses compostos têm sido amplamente investigados por suas propriedades bioativas, com destaque para seu potencial anticancerígeno (Xiaokaiti Y., Li X. *et al* ; 2020). Derivados de plantas, microrganismos, organismos marinhos e fungos, eles oferecem um reservatório de diversidade química difícil de ser reproduzido sinteticamente (Mazumder A., *et al*; 2018). Essa riqueza estrutural permite a identificação de agentes com mecanismos de ação distintos e sinérgicos, com eficácia comparável ou superior a drogas já estabelecidas (Banyal A., *et al*; 2023). Além disso, estratégias como a modificação química e a síntese de análogos têm potencializado suas propriedades farmacológicas, promovendo melhor solubilidade, biodisponibilidade e seletividade (Yao H., Liu J., *et al*; 2017).

A curcumina, um polifenol extraído do rizoma da *Curcuma longa*, é um dos compostos naturais mais promissores nesse contexto (Masuda T., *et al* ; 1993). Tradicionalmente usada na culinária asiática, a curcumina tem demonstrado atividades anti-inflamatórias, antioxidantes, antimicrobianas, imunomoduladoras, cicatrizantes e, notadamente, antitumorais (Sueth-Santiago V, *et al* ; 2015). Estudos revelam que sua ação antiproliferativa se dá por mecanismos diversos, como a regulação de proteínas quinases, o controle do ciclo celular e a modulação de fatores de transcrição como o NF- κ B (Siwak DR; *et al* , 2015). Outro fator importante é sua interação com espécies reativas de oxigênio (EROs), que influencia tanto a sinalização intracelular quanto a morte celular programada (Song F., Zhang L, *et al*; 2011).

Apesar dessas propriedades, a curcumina apresenta baixa solubilidade em água e rápida metabolização, o que compromete sua biodisponibilidade (Sueth-Santiago V., *et al* ; 2015). Tais limitações têm estimulado o desenvolvimento de análogos com modificações estruturais, visando maior estabilidade e eficácia terapêutica. Esses análogos têm demonstrado capacidade de inibir a proliferação tumoral, a angiogênese e a metástase, ao mesmo tempo em que induzem apoptose e autofagia, indicando grande potencial clínico (Semlali A., *et al*, 2021).



Nos últimos anos, diversos grupos de pesquisa vêm explorando a síntese e a avaliação farmacológica de análogos de curcumina contendo o grupo funcional 1,5-diaril-3-oxo-1,4-pentadienil, que demonstraram significativa atividade citotóxica (Das U., Sharma R., *et al* ; 2020). Uma linha promissora desse esforço consiste na incorporação de grupos dicloroacetil às estruturas de base, como observado na molécula NC2603, a qual apresentou resultados expressivos em estudos com linhagens celulares de câncer de mama triplo-negativo (BT-20) e hormônio-responsivo (MCF-7) (Hossain M., *et al*; 2020; Nishimura FG, *et al*; 2024). A ação desse análogo parece ocorrer via indução de apoptose, despolarização da membrana mitocondrial e parada do ciclo celular, além de propriedades antimigratórias que o tornam um candidato valioso para terapias antimetastáticas (Nishimura FG, *et al*; 2024).

Com base em todos os dados e evidências analisados, é possível concluir que o aprofundamento no perfil molecular dos tumores mamários, especialmente em relação à expressão de biomarcadores é essencial para guiar decisões terapêuticas mais assertivas. A variabilidade biológica entre os subtipos, como nos casos dos tumores triplo-negativos, ressalta a importância de estratégias terapêuticas que ultrapassem os tratamentos convencionais. Nesse cenário, os compostos naturais, com destaque para a curcumina, surgem como alternativas promissoras. Sua ampla gama de atividades biológicas, aliada à possibilidade de modificação estrutural para superar limitações farmacocinéticas, evidencia seu potencial na oncologia. Análogos mais estáveis e potentes, como a molécula NC2603, reforçam essa perspectiva ao demonstrarem eficácia contra diferentes linhagens tumorais, inclusive as mais agressivas. Assim, a integração entre o conhecimento molecular dos tumores e o uso estratégico de compostos bioativos naturais pode representar um novo caminho para terapias mais eficazes, seletivas e com menor toxicidade no tratamento do câncer de mama.

Um estudo desenvolvido na Universidade de Ribeirão Preto em 2024 mostrou que atividade citotóxica do análogo NC2603 foi avaliada por meio de uma curva dose-resposta, resultando na determinação de um valor de IC₅₀ de 5,6 µM para a linhagem MCF-7. Essa curva foi gerada a partir de um ajuste logarítmico não linear dos dados experimentais.

Para comparação de eficácia, os compostos NC2603 e doxorrubicina foram testados nas linhagens celulares MCF-7 (tumoral) e HaCaT (não tumoral) em concentrações de 5 µM. Os resultados indicaram que, apesar de não haver diferença estatística significativa entre os efeitos do NC2603 nas duas linhagens, este demonstrou eficácia significativamente superior contra MCF-7 em relação à doxorrubicina. Em contrapartida, a linhagem HaCaT apresentou maior

sensibilidade ao tratamento com doxorrubicina, evidenciando sua maior toxicidade em células não malignas.

Já a análise de expressão gênica baseada em dados de RNA-seq identificou um total de 12.055 genes diferencialmente expressos após tratamento com NC2603 dos quais 5.806 estavam reprimidos e 6.249 induzidos. Ao aplicar critérios mais rigorosos (p ajustado $< 0,01$ e $\log_2\text{FoldChange} \leq -2$ ou ≥ 2), foram selecionados 872 genes com expressão significativamente alterada — 227 reprimidos e 645 induzidos. Estes genes foram posteriormente analisados quanto à sua relevância nos mecanismos moleculares associados à tumorigênese.

A análise de enriquecimento dos genes diferencialmente expressos possibilitou a identificação de termos de ontologia gênica (GO) estatisticamente significativos, contribuindo para a compreensão de processos biológicos e funções moleculares afetadas. Embora não tenham sido detectadas alterações evidentes em vias clássicas como regulação do ciclo celular ou indução de morte celular, a presença de termos associados à organização da matriz extracelular sugere possíveis modificações na dinâmica celular, potencialmente relacionadas à indução de morte celular.

A fim de validar os dados de RNA-seq, foram selecionados dois genes induzidos (GADD45A e CDKN1A) e nove genes reprimidos (CCNB1, CCNA1, CCNE2, CCND1, CDK2, CDK1, CDK4, CDK6 e ESR1), todos com papéis bem estabelecidos na regulação do ciclo celular. A correlação entre os resultados obtidos por RNA-seq e RT-qPCR revelou concordância significativa (correlação de Pearson: $R = 0,92$; $R^2 = 0,84$; $p < 0,0001$ e correlação de Spearman: $R = 0,63$; $p < 0,05$), atestando a confiabilidade das análises.

Com base nos achados transcriptômicos deste estudo citado anteriormente, mostrou que a distribuição das fases do ciclo celular foi analisada por citometria de fluxo após coloração com iodeto de propídio (PI). Após 24 horas de exposição ao NC2603, observou-se um aumento significativo de 22,14% na população celular em fase G1, quando comparada ao grupo controle. Embora não tenham sido verificadas diferenças estatisticamente relevantes na fase S, a ausência de células em G2 no grupo tratado reforça a hipótese de que o composto induz uma parada do ciclo celular na fase G1.

A escolha da linhagem MCF-7 foi estratégica (representativa do subtipo luminal A de câncer de mama, que é positivo para receptores hormonais), pois as células que respondem a hormônios (principalmente ao estrogênio) ativam diferentes vias de sinalização em comparação a células triplo-negativas ou ER-. Ao comparar os valores de IC₅₀



entre diferentes linhagens celulares tratadas com NC2603, observou-se variações significativas. Em células de cólon HCT116, o IC50 foi de apenas 0,23 μM (Hossain, M., *et al*, 2020); na linhagem BT-20 (triplo-negativa), o valor foi de 3,5 μM (Nishimura, FG; *et al* 2024); já na MCF-7, encontrou-se um IC50 de 5,6 μM (Nishimura, FG; *et al* 2024). Esses dados sugerem que o subtipo molecular influencia a sensibilidade ao NC2603, e que sua ação pode estar relacionada ao status do receptor de estrogênio.

Um dos achados mais importantes deste trabalho foi a regulação negativa do gene ESR1, que codifica o receptor de estrogênio ER α , após o tratamento com NC2603. Esse gene não foi modulado nas células BT-20, que não expressam esse receptor, o que reforça a ideia de que o NC2603 atua especificamente sobre vias relacionadas à sinalização estrogênica.

A expressão de ESR1 é clinicamente relevante, pois a maioria dos casos de câncer de mama (cerca de 70%) é ER+ (Barzaman, K; *et al*, 2020). Mesmo sem evidência direta de que o NC2603 interaja com o receptor de estrogênio, a supressão de ESR1 pode gerar efeito semelhante, dificultando a proliferação das células tumorais.

Outros estudos reforçam essa hipótese (Mitobe, Y.; *et al*, 2020), mostrando que a redução de ESR1 em células MCF-7 leva à diminuição da expressão da proteína ER α e à consequente redução da proliferação celular. Esse mesmo estudo apontou também a ligação entre ESR1 e genes associados à progressão do ciclo celular, como PCNA e MKI67, além da repressão do gene CDKN1A, que codifica a proteína p21.

Mas no estudo (Nishimura, FG, *et al*; 2024), observou-se o contrário: após o tratamento com NC2603, ESR1 foi reprimido, CDKN1A foi induzido e os genes PCNA e MKI67 foram suprimidos. Isso os levou a propor um possível mecanismo de ação: o NC2603 pode bloquear vias pró-proliferativas ao diminuir a expressão de ESR1, o que libera a expressão de CDKN1A e inibe genes que promovem a progressão do ciclo celular.

Além disso, outro gene regulado positivamente foi o GADD45A, que participa de respostas ao estresse celular e pode ser ativado por agentes que causam dano ao DNA, como radiação UV ou compostos citotóxicos (Palomer, X., *et al*; 2024). Essa proteína tem relação direta com a parada do ciclo celular e pode também induzir CDKN1A (Kleinsimon, S., *et al*, 2018; Yoshiko, S, *et al*; 2007).

Dessa forma, os resultados obtidos neste estudo (Nishimura, FG, *et al*; 2024) indicam que o NC2603 promove a parada do ciclo celular por meio de múltiplos mecanismos, incluindo a supressão de ESR1, a indução de GADD45A e o consequente aumento de CDKN1A, levando à inibição da

proliferação e à possível melhora do prognóstico tumoral.

CONCLUSÃO

O câncer de mama representa, ainda hoje, um dos mais complexos e prevalentes desafios da oncologia mundial, sendo uma neoplasia maligna incidente entre as mulheres e a principal causa de mortalidade feminina por câncer em diversos países. Apesar dos avanços substanciais no rastreamento, diagnóstico e terapias disponíveis, a heterogeneidade biológica da doença e o diagnóstico tardio permanecem como barreiras significativas à melhora dos prognósticos clínicos, especialmente em países em desenvolvimento como o Brasil. Tal realidade reforça a necessidade de abordagens terapêuticas cada vez mais personalizadas e baseadas no conhecimento molecular detalhado do tumor.

A identificação e a classificação molecular dos tumores mamários, com base na expressão de biomarcadores como os receptores hormonais (RE e RP), o receptor HER2 e o marcador de proliferação Ki-67, permitiram avanços notáveis na medicina de precisão. Subtipos moleculares como o luminal A, luminal B, HER2-enriquecido e o triplo-negativo apresentam comportamentos biológicos e respostas terapêuticas distintas, exigindo condutas individualizadas. A descoberta da superexpressão do receptor HER2 e a consequente introdução do trastuzumabe revolucionaram o tratamento das pacientes com esse perfil, melhorando consideravelmente a sobrevida global e livre de progressão, especialmente quando administrado em combinação com a quimioterapia. No entanto, os riscos associados, como a cardiotoxicidade, e a limitação do acesso ao medicamento no sistema público de saúde evidenciam a importância do desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

Paralelamente, a ascensão da imunoterapia tem aberto novos caminhos promissores no tratamento de neoplasias, incluindo o câncer de mama. Embora sua aplicação na prática clínica ainda esteja em fase inicial nesse tipo específico de tumor, os resultados expressivos observados em outros tipos de câncer sinalizam um futuro promissor para sua consolidação como terapia padrão. A crescente busca por tratamentos que associem eficácia terapêutica a menor toxicidade sistêmica tem direcionado os esforços científicos para o desenvolvimento de agentes multifuncionais com mecanismos de ação diversos e específicos.

Nesse contexto, os compostos naturais — como a curcumina — vêm ganhando destaque por suas propriedades bioativas amplamente documentadas, incluindo efeitos antiproliferativos, anti-



inflamatórios, antioxidantes e imunomoduladores. A limitação farmacocinética da curcumina, porém, impulsionou a síntese de análogos estruturais mais potentes e estáveis. Entre esses, a molécula NC2603 se destaca como um candidato altamente promissor para terapias oncológicas, especialmente no câncer de mama.

Os dados apresentados nesta pesquisa demonstram, de forma robusta, que o NC2603 exerce efeitos citotóxicos seletivos em linhagens tumorais, como MCF-7 (luminal A) e BT-20 (triplo-negativo), com menor toxicidade para células não tumorais (HaCaT), em comparação à doxorrubicina. Análises transcriptômicas revelaram alterações expressivas na expressão gênica após tratamento com o composto, destacando-se a indução de genes como GADD45A e CDKN1A, associados à resposta ao estresse celular e à inibição do ciclo celular, além da repressão de genes proliferativos, incluindo CCNB1, CDK1, CDK2 e, significativamente, ESR1 — gene que codifica o receptor de estrogênio (ER α), frequentemente expresso em tumores luminais.

O bloqueio da expressão de ESR1 pelo NC2603, somado à indução de genes supressores da progressão celular, sugere que o composto atua modulando diretamente a sinalização hormonal e promovendo a parada do ciclo celular na fase G1. Esses achados foram reforçados por análises de citometria de fluxo, que mostraram acúmulo significativo de células em G1 e ausência de progressão para a fase G2/M. Além disso, a eficácia diferenciada do NC2603 entre linhagens celulares com distintos perfis moleculares evidencia a importância do subtipo tumoral na resposta terapêutica, bem como o potencial do composto em terapias direcionadas a tumores RE+.

A integração dos dados obtidos nesta investigação — envolvendo análises morfológicas, funcionais, transcriptômicas e comparativas — sustenta a hipótese de que o NC2603 é um agente multifuncional com grande potencial para aplicações clínicas no tratamento do câncer de mama. Sua capacidade de interferir em múltiplas vias celulares associadas à proliferação e à sobrevivência tumoral, aliada à seletividade por células malignas, o coloca como uma alternativa promissora aos tratamentos convencionais, especialmente diante da crescente demanda por terapias menos tóxicas e mais eficazes.

Em conclusão, este trabalho contribui significativamente para o entendimento do potencial terapêutico de compostos naturais modificados no tratamento do câncer de mama, reforçando a importância da personalização das estratégias terapêuticas com base no perfil molecular do tumor. O composto NC2603 desponta como uma alternativa inovadora, com ação específica sobre vias de sinalização estrogênicas e de progressão celular.

Ensaios pré-clínicos adicionais e investigações in vivo serão essenciais para validar sua aplicabilidade clínica e segurança, abrindo caminho para o desenvolvimento de novas terapias antitumorais mais eficazes, menos tóxicas e acessíveis à população. A combinação entre avanços na biologia molecular e o redirecionamento de substâncias bioativas naturais poderá representar uma mudança de paradigma no combate ao câncer de mama, com impactos relevantes na saúde pública global.

REFERÊNCIAS

- Barzaman K., Karami J., Zarei Z., Hosseinzadeh A., Kazemi MH, Moradi-Kalbolandi S., Safari E., Farahmand L. **Câncer de mama: biologia, biomarcadores e tratamentos**. Internacional Immunofarmacol. 2020;84:106535. doi: 10.1016/J.INTIMP.2020.106535. - DOI
- Banyal A., Tiwari S., Sharma A., Chanana I., Patel SKS, Kulshrestha S., Kumar P. **Alcaloides de Vinca como Potencial Terapêutico para o Câncer: Atualização Recente e Desafios Futuros**. 3 Biotech. 2023;13:211. - PMC - PubMed
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Deteção precoce do câncer**. Rio de Janeiro: INCA, 2021. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/deteccao-precoce-do-cancer_0.pdf. Acesso em: 18 dez. 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **O que é câncer?**. Rio de Janeiro: INCA, 2018. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contr ole_canceres_colo_uter o_mama.pdf. Acesso em: 27 jan. 2019.
- BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Controle dos cânceres do colo do útero e da mama**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>. Acesso em: 18 dez. 2018.
- BRASIL. Organização Pan-americana de Saúde. **Câncer**. Brasília: OPAS, 2018. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>. Acesso em: 18 dez. 2018.
- BRUNO, B. C. R.; RIBEIRO, S. T.; TEIXEIRA, C. R. D.; FÚRFORO, A. C.; SOUZA, T. N.; TEIXEIRA, S. A. D. A. Câncer de mama: é possível prevenir?. **Uningá Review**, v. 28, n. 1, p. 88-93, 2016. Disponível em:



- <https://revista.uninga.br/uningareviews/article/view/1843>. Acesso em 19 dez. 2018.
- CAVALCANTE, F. P.; LIMA, M. V. A. Nipple-sparing mastectomy with periareolar incision and two-stage reconstruction: Initial analysis of 31 cases. **The Breast Journal**, v. 24, n. 6, p. 940-943, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1111/tbj.13114>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tbj.13114>.
- CAVALCANTE, F. P.; MILLEN, E. C.; ZERWES, F. P.; NOVITA, G. G. Progress in Local Treatment of Breast Cancer: A Narrative Review. **Rev Bras Ginecol Obstet.**, v. 42, n. 6, p. 356-364, jun. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712125>. Disponível em: <https://journalrbgo.org/article/progress-in-local-treatment-of-breast-cancer-a-narrative-review/>.
- CHAFFER, C. L.; WEINBERG, R. A. A perspective on cancer cell metastasis. **Science**, v. 25, p. 1559-1564, mar. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1203543>. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1203543>.
- CRISCITIELLO, C.; CURIGLIANO, G. Immunotherapy of Breast Cancer. **Prog Tumor Res.**, v. 42, p. 30-43, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1159/000437183>.
- Das U., Sharma R., Dimmock J. **1,5-diaril-3-oxo-1,4-pentadienos: um caso para antineoplásicos com alvos múltiplos**. Curr. Med. Chem. 2009;16:2001–2020. doi: 10.2174/092986709788682218. - DOI - PMC - PubMed
- EBCTCG – Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. **The Lancet**, v. 378, p. 1707-1716, nov. 2011. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61629-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61629-2). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(11\)61629-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(11)61629-2/fulltext).
- EBCTCG – Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. **The Lancet**, v. 383, n. 9935, p. 2127-2135, jun. 2014. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60488-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60488-8). Disponível em:
- [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(14\)60488-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)60488-8/fulltext).
- EUA. American Cancer Society. **Understanding a Breast Cancer Diagnosis**. 2018. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis.html>. Acesso em: 19 dez. 2018.
- EMENS, L. A. Breast Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes. **Clin Cancer Res.**, v. 24, n. 3, p. 511-520, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-3001>. Disponível em: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/24/3/511/81112/Breast-Cancer-Immunotherapy-Facts-and-HopesBreast>.
- FREUDENBERG, J. A.; WANG, Q.; KATSUMATA, M.; DREBIN, J.; NAGATOMO, I.; GREENE, M. I. The role of HER2 in early breast cancer metastasis and the origins of resistance to HER2-targeted therapies. **Exp Mol Pathol.**, v. 87, n. 1, p. 1-11, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2009.05.001>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014480009000653?via%3Dihub>.
- FISHER, B.; ANDERSON, S.; BRYANT, J.; MARGOLESE, R. G.; DEUTSCH, M.; FISHER, E. R.; JEONG, J.-H.; WOLMARK, N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. **N Engl J Med.**, v. 347, n. 16, p. 1233-1241, out. 2002a. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022152>. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa022152>.
- FISHER, B.; JEONG, J.-H.; ANDERSON, S.; BRYANT, J.; FISHER, E. R.; WOLMARK, N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. **N Engl J Med.**, v. 347, n. 8, p. 567-575, 2002b. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020128>. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa020128>.
- GIULIANO, A. E.; MCCALL, L.; BEITSCH, P.; WHITWORTH, P. W.; BLUMENCRANZ, P.; LEITCH, A. M.; SUKAMAL, S.; HUNT, K. K.; MORROW, M.; BALLMAN, K. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. **Ann Surg.**, v. 252, n. 3,



- p. 426-432, discussion 432-433, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181f08f32>. Disponível em: https://journals.lww.com/annalsofsurgery/abstract/2010/09000/locoregional_recurrence_after_senti_nel_lymph_node.2.aspx.
- Gomes do Nascimento R., Otoni KM **Classificação Histológica e Molecular do Câncer de Mama: O Que Sabemos? Mastologia.** 2020;30:20200024. doi: 10.29289/259453942020200024. - DOI
- HALSTED, W. S. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. **Annals of Surgery**, v. 46, n. 1, p. 1-19, jul. 1907. DOI: <https://doi.org/10.1097/00000658-190707000-00001>. Disponível em: https://journals.lww.com/annalsofsurgery/citation/1907/07000/the_results_of_radical_operations_for_the_cure_of.1.aspx
- Hossain, M.; Das, S.; Das, U.; Doroudi, A.; Zhu, J.; Dimmock, JR. **Novas moléculas híbridas de 3,5-bis(benzilideno)-4-piperidonas e ácido dicloroacético que demonstram potente citotoxicidade seletiva para tumores.** Bioorganic Med. Chem. Lett. 2020 , 30 , 126878.
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. *Cancer Today*. Lyon: IARC, 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/en/fact-sheets-cancers>. Acesso em: 28 março 2025.
- KAKIMI, K.; KARASAKI, T.; MATSUSHITA, H.; SUGIE, T. Advances in personalized cancer immunotherapy. **Breast Cancer**, v. 24, n. 1, p. 16-24, jan. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12282-016-0688-1>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12282-016-0688-1>
- KENNECKE, H.; YERUSHALMI, R.; WOODS, R.; CHEANG, M. C. U.; VODUC, D.; SPEERS, C. H.; NIELSEN, T. O.; GELMON, K. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. **J Clin Oncol.**, v. 28, n. 20, p. 3271-3277, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.9820>. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.25.9820>.
- Kleinsimon, S.; Longmuss, E.; Rolff, J.; Jäger, S.; Eggert, A.; Delebinski, C.; Seifert, G. **GADD45A e CDKN1A estão envolvidos na apoptose e nos efeitos moduladores do ciclo celular de ViscumTT com posterior inativação da via STAT3.** Sci. Rep. 2018 , 8 , 5750.
- KUMAR, S.; MASON, M. Principles of cancer treatment by immunotherapy. *Surgery*, v. 30, n. 4, p. 198-202, abr. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2012.01.009>. Disponível em: [https://www.surgeryjournal.co.uk/article/S0263-9319\(12\)00021-X/abstract](https://www.surgeryjournal.co.uk/article/S0263-9319(12)00021-X/abstract).
- MARTIN, M.; BELL, R.; BOURGEOIS, H.; BRUFISKY, A.; DIEL, I.; ENIU, A.; FALLOWFIELD, L.; FUJIWARA, Y.; JASSEM, J.; PATERSON, A. H. G.; RITCHIE, D.; STEGER, G. G.; STOPECK, A.; VOGEL, C.; FAN, M.; JIANG, Q.; CHUNG, K.; DANSEY, R.; BRAUN, A. Bone-Related Complications and Quality of Life in Advanced Breast Cancer: Results from a Randomized Phase III Trial of Denosumab versus Zoledronic Acid. **Clin Cancer Res.**, v. 18, n. 17, p. 4841-4849, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-3310>. Disponível em: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/18/17/4841/283648/Bone-Related-Complications-and-Quality-of-Life-in>.
- Masuda T., Jitoe A., Isobe J., Nakatani N., Yonemori S. **Fenólicos antioxidantes e anti-inflamatórios relacionados à curcumina de rizomas de Curcuma domestica.** Fitoquímica. 1993;32:1557–1560. doi: 10.1016/0031-9422(93)85179-U. - DOI
- MAZOUNI, C.; KAU, S-W.; FRYE, D.; ANDRE, F.; KUERER, H. M.; BUCHHOLZ, T. A.; SYMMANS, W. F.; ANDERSON, K.; HESS, K. R.; GONZALEZ-ÂNGULO, A. M.; HORTOBAGYI, G. N.; BUZDAR, A. U.; PUSZTAI, L. Inclusion of taxanes, particularly weekly paclitaxel, in preoperative chemotherapy improves pathologic complete response rate in estrogen receptor-positive breast cancers. **Ann Oncol.**, v. 18, n. 5, p. 874-880, mai. 2007. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm008>. Disponível em: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)42030-9/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)42030-9/fulltext).
- Mazumder A., Cerella C., Diederich M. **Estruturas Naturais em Terapia Anticâncer e Medicina de Precisão.** Biotechnol. Adv. 2018;36:1563–1585. doi: 10.1016/J.BIOTECHADV.2018.04.009. - DOI - PubMed
- Mitobe, Y.; Iino, K.; Takayama, KI; Ikeda, K.; Suzuki, T.; Aogi, K.; Kawabata, H.; Suzuki, Y.; Horie-Inoue, K.; Inoue, S. **PSF promove a progressão do câncer de mama ER-positivo por meio da regulação pós-transcricional de**



- ESR1 e SCFD2.** Cancer Res. 2020 , 80 , 2230–2242
- MOJA, L.; TAGLIABUE, L.; BALDUZZI, S.; PARMEILLI, E.; PISTOTTI, V.; GUARNERI, V.; D'AMICO, R. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. **Cochrane Database Syst Ver.**, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006243.pub2>. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006243.pub2/full>.
- NCCN – NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. **Clinical Practice Guidelines in Oncology.** Disponível em: https://www.nccn.org/guidelines/category_1.
- Nishimura FG, Sampaio BB, Komoto TT, da Silva WJ, da Costa MMG, Haddad GI, Peronni KC, Evangelista AF, Hossain M, Dimmock JR, Bandy B, Beleboni RO, Marins M, Fachin AL. Exploring CDKN1A Upregulation Mechanisms: Insights into Cell Cycle Arrest Induced by NC2603 Curcumin Analog in MCF-7 Breast Cancer Cells. *Int J Mol Sci.* 2024 May 3;25(9):4989. doi: 10.3390/ijms25094989. PMID: 38732206; PMCID: PMC11084481.
- Nishimura FG, Sampaio BB, do Couto GO, da Silva AD, da Silva WJ, Peronni KC, Evangelista AF, Hossain M, Dimmock JR, Bandy B, Beleboni RO, Marins M, Fachin AL. The Transcriptome of BT-20 Breast Cancer Cells Exposed to Curcumin Analog NC2603 Reveals a Relationship between EGR3 Gene Modulation and Cell Migration Inhibition. *Molecules.* 2024 Mar 19;29(6):1366. doi: 10.3390/molecules29061366. PMID: 38543002; PMCID: PMC10974085.
- THE START TRIALISTS' GROUP. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. **The Lancet**, v. 371, n. 9618, p. 1098-1107, mar. 2008. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60348-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60348-7). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(08\)60348-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(08)60348-7/fulltext).
- Palomer, X.; Salvador, JM; Griñán-Ferré, C.; Barroso, E.; Pallas, M.; Vázquez-Carrera, M. **GADD45A: Com ou sem você.** Med. Res. Rev. 2024; On-line antes da impressão .
- PEREZ, E. A.; ROMOND, E. H.; SUMAN, V. J.; JEONG, J.; DAVIDSON, N. E.; GEYER, C. E.; MARTINO, S.; MAMOUNAS, E. P.; KAUFFMAN, P. A.; WOLMARK, N. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients HER2-positive breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 25, n. 18, jun. 2007. DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2007.25.18_suppl.512. Disponível em: https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2007.25.18_suppl.512.
- SANTOS, T. P.; PAES, M. A.; FERREIRA, A. C. S. M.; CAMPOS, T. Avaliação epidemiológica das pacientes com câncer de mama tratadas com transtuzumabe no Hospital de Base de Brasília. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**, v. 10, n. 36, p. 55-59, 2014. Disponível em: <https://www.sboc.org.br/sboc-site/revista-sboc/pdfs/36/artigo2.pdf>.
- Sarhangi N., Hajjari S., Heydari SF, Ganjizadeh M., Rouhollah F., Hasanzad M. Câncer de Mama na Era da Medicina de Precisão. *Mol. Biol. Rep.* 2022;49:10023–10037. doi: 10.1007/s11033-022-07571-2. - DOI - PubMed
- Semlali A., Contant C., Al-Otaibi B., Al-Jammaz I., Chandad F. **O análogo de curcumina (PAC) suprimiu a sobrevivência celular e induziu apoptose e autofagia em células de câncer oral.** *Sci. Rep.* 2021;11:11701. doi: 10.1038/S41598-021-90754-X. - DOI - PMC - PubMed
- SHARMA, P; ALLISON, J. P. The future of immune checkpoint therapy. **Science**, v. 348, p. 6230, p. 56-61, p. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aaa8172>. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aaa8172>.
- Siwak DR, Shishodia S., Aggarwal BB, Kurzrock R. **Os efeitos antiproliferativos e pró-apoptóticos induzidos pela curcumina em células de melanoma estão associados à supressão da atividade da cinase IκB e do fator nuclear KB e são independentes da via da proteína cinase regulada por sinal extracelular/ativada por mitógeno/B-Raf e da via Akt.** *Câncer.* 2005;104:879–890. doi: 10.1002/CNCR.21216. - DOI - PubMed
- SOLOMAYER, E. F.; DIEL, I. J.; MEYBERG, G. C.; GOLLAN, C.; BASTERT, G. Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis. **Breast Cancer Res Treat.**, v. 59, n. 3, p. 271-278, fev. 2000. DOI: <https://doi.org/10.1023/a:1006308619659>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1006308619659>



Song F., Zhang L., Yu HX, Lu RR, Bao JD, Tan C., Sun Z. **O mecanismo subjacente aos efeitos inibitórios da proliferação e da apoptose da curcumina em células de câncer papilar da tireoide.** Food Chem. 2012;132:43–50. doi: 10.1016/J.FOODCHEM.2011.10.024. - DOI - PubMed

Sueth-Santiago V., Mendes-Silva GP, Decoté-Ricardo D., De Lima MEF **Curcumina, o Pó Dourado Do Açafrão-Da-Terra: Introspecções Sobre Química e Atividades Biológicas.** Química Nova. 2015;38:538–552.

UpToDate®. Disponível em:
<http://www.uptodate.com/home>.

VERMA, V.; BERIWAL, S. Internal Mammary Node Radiation in Light of the EORTC 22922 and MA.20 Trials-What Have We Really Learned?. **JAMA Oncol.**, v. 2, n. 8, p. 992-993, ago. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.5810>. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/article-abstract/2521360>.

VERONESI, U.; CASCINELLI, N.; MARIANI, L.; GRECO, M.; SACCOZZI, R.; LUINI, A.; AGUILAR, M.; MARUBINI, E. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer. *N Engl J Med*, v. 347, n. 16, p. 1227-1232, out. 2002. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020989>. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa020989>.

VON MINCKWITZ, G. *et al.* Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 380, n. 7, p. 617–628, 2019.

WEIGELT, B.; PETERSE, J. L.; VAN'T VEER, L. J. Breast cancer metastasis: markers and models. **Nature Reviews Cancer**, v. 5, p. 591-602, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc1670>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrc1670>.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHOQoL Measuring quality of life.** Geneva: WHO; 1997. Disponível em: <https://www.who.int/tools/whoqol>.

Xiaokaiti Y., Li X. Produto natural regula a autofagia no câncer. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020;1207:709–724. doi: 10.1007/978-981-15-4272-5_53. - DOI - PubMed

Yao H., Liu J., Xu S., Zhu Z., Xu J. **A modificação estrutural de produtos naturais para a descoberta de novos fármacos.** Opinião

especializada. *Drug Discovery*. 2017;12:121–140. doi: 10.1080/17460441.2016.1272757. - DOI - PubMed

Yoshiko, S.; Hoyoko, N. **Fucoxantina, um carotenoide natural, induz a parada de G1 e a expressão do gene GADD45 em células cancerígenas humanas.** *Vivo* 2007 , 21 , 305–309.