

CENTRO UNIVERSITÁRIO TIRADENTES

MAYARA MARIA DO AMARAL SANTOS

A AÇÃO DO FATOR DE CRESCIMENTO VASCULAR
ENDOTELIAL NO CÂNCER DE MAMA E SUA RELAÇÃO
COM A LINFANGIOGÊNESE

Maceió

2016

MAYARA MARIA DO AMARAL SANTOS

A AÇÃO DO FATOR DE CRESCIMENTO VASCULAR
ENDOTELIAL NO CÂNCER DE MAMA E SUA RELAÇÃO
COM A LINFANGIOGÊNESE

Monografia apresentada ao Centro Universitário Tiradentes,
como um dos pré-requisitos para a obtenção do grau de
bacharel em biomedicina.

SABRINA GOMES DE OLIVEIRA

Maceió

2016

SUMÁRIO

RESUMO.....	04
ABSTRACT.....	05
1 INTRODUÇÃO.....	06
1.1 O carcinoma de mama.....	07
1.2 Fatores de risco e prognóstico.....	08
1 DESENVOLVIMENTO.....	09
1.1 Angiogenese tumoral e metástase.....	09
1.2 Fator de crescimento vascular endotelial.....	12
1.3 Linfonodo, metástase e VEGF no câncer de mama.....	15
2 DISCUSSÃO.....	16
3 CONCLUSÃO.....	19
4 REFERÊNCIAS.....	20

A ação do fator de crescimento vascular endotelial no câncer de mama e sua relação com a linfangiogênese

Mayara Maria do Amaral Santos

Biomedicina

Orientadora: Profa. Dra. Sabrina Gomes de Oliveira

RESUMO

A presente revisão de literatura, abrange tópicos que relacionam a ação do VEGF no mecanismo de angiogênese correspondente ao câncer de mama feminino e seu papel na linfangiogênese. Foi executado um levantamento bibliográfico, utilizando-se as palavras-chave "Fator de crescimento vascular, câncer de mama e linfonodo" nos indexadores BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), MEDLINE (National Library of Medicine), SCIELO (Scientific Electronic Library Online), Revistas Nature e Hindawi, utilizando as dissertações e teses no período de 2000 a 2014. Este presente trabalho tem por objetivo realizar um levantamento bibliográfico, sobre a expressão imunohistoquímica do VEGF e sua ação no câncer de mama feminino, bem como a relação deste fator com os linfonodos sentinelas e no processo metastático.

Palavras-Chave: câncer de mama, VEGF, metástase, linfonodo sentinela.

The action of vascular endothelial growth factor in breast cancer and its relationship with lymphangiogenesis

Mayara Maria do Amaral Santos

Biomedicine

Advisor: PhD. Sabrina Gomes de Oliveira

ABSTRACT

This literature review covers topics relating the action of VEGF in the corresponding angiogenesis mechanism to female breast cancer and their role in lymphangiogenesis. A literature review was performed , using the keywords " vascular growth factor , breast cancer and lymph node " in indexers BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), MEDLINE (National Library of Medicine), SCIELO (Scientific Electronic Library Online), using the dissertations and theses from 2000 to 2014. This present study aims to carry out a literature review on the immunohistochemical expression of VEGF and its action in female breast cancer , and the relationship of this factor with the sentinel lymph nodes and metastatic process.

Keywords : breast cancer, VEGF , metastasis , sentinel lymph node.

1 INTRODUÇÃO

As células cancerosas são caracterizadas pelo seu comportamento anormal em relação as demais células. Essas células anormais multiplicam-se fora dos padrões da divisão celular, possuem uma fisiologia celular modificada e diferenciam-se de forma anômala (ALBERTS, 2010).

Supõe-se que o surgimento do câncer seja ocasionado por uma única célula, que sofre alterações genéticas, posteriormente divisão celular, gerando seus respectivos clones celulares. Nessas alterações genéticas, podem ocorrer uma mudança na sequência de DNA ou uma alteração no padrão de expressão dos genes (ABC do câncer, INCA 2011)

Posteriormente, cada clone produzido adquire mutações ou mudanças epigenéticas (alterações herdáveis ao genoma que não modificam a sequência nucleotídica), que podem promover a essa célula, vantagens seletivas em relação as demais células vizinhas. Com isso, as células podem: gerar mecanismos de escape que impeçam a apoptose (morte celular programada), criar resistência adquirida a sinais inibitórios de crescimento, proliferar-se de maneira ilimitada, promover angiogênese e posteriormente metástases (ALBERTS, 2010; ABC do câncer, INCA 2011; REBELO, 2009; STAFIN, 2014).

O câncer de mama é a neoplasia mais frequente na população feminina mundial (com exceção dos tumores de pele não melanoma). Segundo o Instituto Nacional do Cancer, estima-se 57.960 casos novos no Brasil em 2016, sendo a principal causa oncológica de óbito feminino no país. Na região Nordeste, o número de casos esperados são de 11.190, (Estimativa

2016: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro: INCA, 2015).

A partir destes dados, pode-se observar a importância do estudo desta patologia, pois a mesma constitui-se um problema de saúde pública, justificando os estudos científicos relacionados ao tema. Visando assim a compreender o processo de neovascularização no câncer de mama, que auxiliem o diagnóstico e possibilitem o desenvolvimento de novos tratamentos (Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro: INCA, 2015).

4.1 O CARCINOMA DE MAMA

O processos neoplásicos podem ser classificados como benigno e maligno, ou seja tumores que não ultrapassam a lâmina própria (membrana na qual ficam anexados os epitélios) e os que atravessam essa barreira, respectivamente. Após a passagem pela membrana basal, os tumores malignos podem migrar para o estroma ou realizar metástases para os linfonodos regionais e sítios em outros órgãos (ALBERTS, 2010; ABC do câncer, INCA 2011; STAFIN, 2014 e REBELO, 2009).

Dentre as neoplasias mamárias, 80% dos tumores são originários do epitélio proveniente dos ductos mamários. Os carcinomas mais comuns são classificados morfológicamente em carcinomas: ductal *In Situ*, ductal invasivo, lobular *In Situ*, e lobular Invasivo. Porém, o câncer de mama é uma doença heterogênea e apresenta em menor número outros tipos de neoplasias como por exemplos : carcinoma papilar invasivo, o carcinoma medular, carcinoma mucinoso, carcinoma popilífero, carcinoma tubular, carcinoma triplo-negativo,

carcinoma metaplásico, carcinoma inflamatório e doença de Paget (ABC do câncer, INCA 2011; STAFIN, 2014 e REBELO, 2009).

1.2 FATORES DE RISCO E PROGNÓSTICO

O câncer de mama origina-se de forma multifatorial, pois aspectos como: o histórico familiar, idade da menarca, etnia, idade do primeiro parto vivo, exposição estrogênica, alta densidade do tecido mamário, hiperplasia atípica, carcinomas prévios, exposição à radiação, toxinas ambientais, tabaco, dieta e obesidade, contribuem para o aumento do risco de desenvolver neoplasia na mama (Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro: INCA, 2015; INUMARU, 2011).

A faixa etária é o fator de risco mais importante, pois os números de casos de câncer de mama entre mulheres aumentam exponencialmente a partir dos 50 anos. Porém, existe na literatura casos de neoplasias mamárias em mulheres mais jovens. Nessa situação a doença cursa geralmente, de forma mais agressiva e está associada a mutação nos genes BRCA1 e BRCA2, que atuam na supressão de tumoral, regulando a proliferação celular e apoptose (Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro: INCA, 2015, ABC do câncer, INCA 2011).

A determinação do prognóstico adequado é feito baseando-se em múltiplos aspectos como: a classificação histopatológica do tumor, grau de diferenciação e tamanho, risco de recidiva local, estadiamento clínico e segundo o Sistema de Classificação dos Tumores Malignos a avaliação do tamanho do tumor, tipo nodular e risco de metástase, presença de receptores hormonais e invasão de

linfonodos axilares, idade do paciente e histórico familiar influenciam no prognóstico (INUMARU, 2011; JOBIM, 2008; MARTON, 2012; STAFIN, 2014; SALLES, 2009).

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 ANGIOGÊNESE TUMORAL E METÁSTASE

Para que ocorra um desenvolvimento e crescimento das células tumorais, se faz necessário uma interação entre os tumores e o estroma. Neste processo, estão envolvidos diversas moléculas: fatores de crescimento, receptores celulares, fatores angiogênicos e mecanismos genéticos que estimulam a criação de novos vasos. O microambiente tumoral também exige suprimento de oxigênio e nutrientes para a sobrevivência do tumor, (COMSA, 2012; GAENGEL, 2009; JOBIM, 2009; KARAMYSHEVA, 2008; MAJUNDER *et al.* 2012; PAVELIC *et al.* 2011).

Neste contexto, a angiogênese pode ser definida como o processo de desenvolvimento e surgimento de novos vasos sanguíneos, sendo essencial para a adequada funcionabilidade tecidual. A angiogênese fisiológica em um indivíduo adulto e saudável ocorre de forma amena, os vasos formados apresentam maturação rápida e estabilidade, porém em processos tumorais ocorre o crescimento vascular anômalo e os vasos possuem estruturas irregulares, tortuosidade, dilatação com uma rede vascular heterogênea e fluxo sanguíneo descontínuo e inadequado. Esses novos vasos formados além de atuarem na demanda metabólica do tumor, auxiliam a criação de potenciais

rotas de disseminação tumoral e metástase (COMSA, 2008; CIMPEAN, 2008; DOONYAPAT, 2012; PRADEEP, 2005).

O risco de metástase é um dos maiores fatores de agressividade das doenças oncológicas, além de dificultar o tratamento, resulta em um pior prognóstico para o paciente e atua como principal causa das mortes por câncer. Para que aconteça uma disseminação metastásica, é necessário que as células neoplásicas percam as junções comunicantes e as adesões celulares, isto acomete um desprendimento de células do tumor primário. Posteriormente ocorre uma adesão e invasão da lâmina própria adjacente e infiltração das células tumorais para a corrente sanguínea ou linfática (ARANTES, 2006; GRUDZINSKI, 2006; ELSE, 2011; JOBIM, 2008; SRABOVIC, 2013).

Devido a proximidade anatômica da mama com seus linfonodos regionais, disseminação por via linfática é o modo mais comum de metástase no câncer de mama. Este mecanismo acontece basicamente, quando as células tumorais interagem com as células do tecido linfoide, formando novos clones celulares que atravessam a membrana basal, o endotélio e a partir da corrente sanguínea seguem para outros sítios a distancia e formam novos focos tumorais que necessitam da angiogênese para sua manutenção (JOBIM, 2009; SRABOVIC, 2013; MELO, 2010).

No desenvolvimento tumoral vários mecanismos moleculares atuam sinergicamente para ocasionar alterações angiogênicas. Neste contexto, diversas moléculas, fatores pró-angiogênicos e antiangiogênicos são acionadas, regulando assim a gênese e manutenção dos vasos. A expressão dessas substancias é influenciada por diversas condições de estresse celular como hipóxia (baixo teor de oxigênio), alterações no pH, hipoglicemia,

mutações genéticas, processos inflamatórios (JOBIM, 2009; KODERA, 2011; REBELO, 2009).

As principais moléculas responsáveis por esses eventos são: o fator de crescimento fibroblástico (FGF), o fator induzido por hipóxia (HIF-1), o fator de crescimento derivado de plaqueta (*PDGF*), o fator de necrose tumoral α (TNF- α), o fator de crescimento epidérmico (*EGF*), a interleucina 1 (*IL-1*), a interleucina 2 (*IL-2*), o fator de cicatrização/fator de crescimento do hepatócito, trombospondina, angiostatina e o fator de crescimento vascular endotelial (REBELO, 2009; MELO, 2010; SCHIAVON, 2010).

Porém, é o VEGF e seus receptores as moléculas mais importantes ligadas ao mecanismo de neovascularização, estimulação da linfangiogênese e metástases. Sendo, sua estimulação é dada principalmente em condições de hipóxia e por intermédio dos hormônios esteroidais (MELO, 2010; SCHIAVON, 2010; SALLES, 2009, REBELO, 2009; RAICA, 2011).

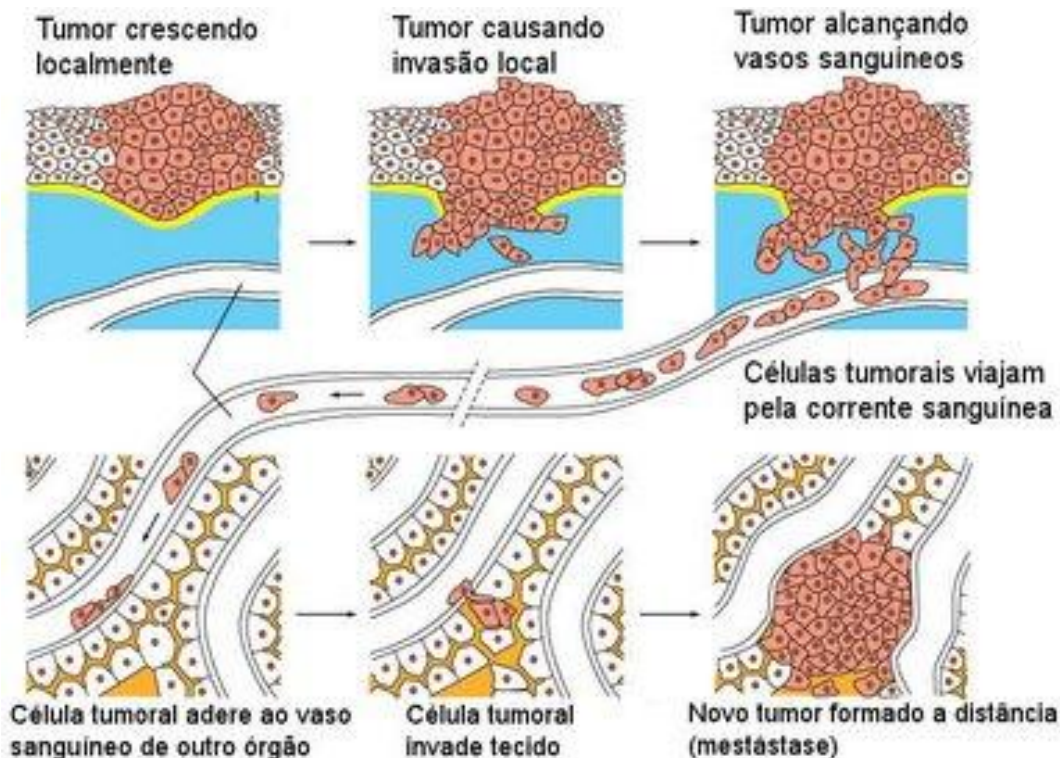


Figura 1: Etapas do processo de metástase. Fonte: ALBERTS, B.; Johnson, A.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K.; Walter, P. *Biologia Molecular da Célula*, Artmed, Porto Alegre, 5a Ed. 2010, cap. 20.

2.2 FATOR DE CRESCIMENTO VASCULAR ENDOTELIAL (VEGF)

O VEGF é uma glicoproteína com função de remodelação da matriz extracelular, regeneração de tecidos e ativação de citocinas inflamatórias. Ele atua na hematopoese, além de ser um poderoso fator mitogênico para o endotélio, produzindo uma completa ação angiogênica. Em sua função angiogênica é responsável: pelo aumento da permeabilidade dos vasos, induz a vasculogênese e tem um papel principal na formação de novos vasos sanguíneos em um indivíduo adulto (JOBIM, 2009; SALLES, 2009; REBELO, 2009).

A família de glicoproteínas do VEGF é composta por: VEGF-A (VEGF), VEGF-B, VEGF-C e VEGF-D, VEGF-E, VEGF-E e fator de crescimento placentário (PIGF). Sua isoformas interagem com receptores transmembrana específicos que denominam-se : VEGFR-1, VEGFR-2, receptor de VEGF 3 (VEGFR-3) (JOBIM, 2008; JOBIM, 2009; KARAMYSHEVA, 2008; KODERA, 2011).

Os papéis dos receptores VEGFR-1 e VEGFR-2, não estão totalmente elucidados. Porém, segundo a literatura o VEGFR-3 possui sua ação em tumores vasculares e atua na linfangiogênese de processos de cicatrização e em respostas inflamatórias (JOBIM, 2008; JOBIM, 2009; KARAMYSHEVA, 2008; KODERA, 2011; SCHMIDT, 2008).

O VEGF-A (VEGF) é a glicoproteína mais conhecida dentre os membros dessa família. É reconhecida como o principal fator angiogênico , atuando de forma prioritária no endotélio, promovendo seu crescimento a partir de artérias, veias e vasos linfáticos. Tem como funções secundárias: aumento da proliferação monocitária, vasodilatação, ação quimiostática de macrófagos e granulócitos, previne a apoptose estimulando a expressão de proteínas antiapoptóticas e regulação do influxo de cálcio. Essa glicoproteína possui interação com os receptores: VEGFR-2, VEGFR-1 (JOBIM, 2008; JOBIM, 2009; KARAMYSHEVA, 2008; KODERA, 2011; SCHMIDT, 2008).

O VEGF-A pode ser expresso fracamente (pelo método de imunohistoquímica) nas glândulas e ductos mamários em certas condições fisiológicas, porém estudos relatam sua superexpressão em microambientes de tumores malignos (câncer de pulmão, câncer colorretal e câncer de mama), atuando na progressão e manutenção dessas patologias. Tendo também relação com o aparecimento de metástases de linfonodos e aumento do estadiamento clínico, (COMSA, 2012; CIMPEAN, 2008; ELSE, 2011; JOBIM, 2009; KODERA, 2011; SCHMIDT, 2008).

O VEGF-C está incluso na subfamília de fatores de crescimento derivados de plaquetas (PDGF). Possui especificidade para os receptores VEGFR-2 e VEGFR-3. Tem como funções de atuar na linfangiogênese, principalmente em regiões com processos inflamatórios ou desenvolvimento de células tumorais e assim como o VEGF-A, ele também induz a mitogênese e manutenção das células endoteliais. Sua expressão está diretamente ligada a invasão vascular linfática (COMSA, 2012; CIMPEAN, 2008; ELSE, 2011; JOBIM, 2009; KODERA, 2011; SCHMIDT, 2008).

O VEGF-D é um isoforma que tem o papel de estimular o crescimento dos endotélis e vasos linfáticos. A função dessa proteína não está completamente esclarecida, porém estudos o relatam como um dos principais fatores que induzem a linfangiogênese, Tem como receptores o VEGFR-2 e o VEGFR-3. Por fim, o VEGF-F possui similaridade estrutural de 50% com o VEGF-A, por consequência, ambas isoformas executam as mesmas funções, sendo VEGFR-1, seu receptor (COMSA, 2012; CIMPEAN, 2008; ELSE, 2011; JOBIM, 2008; JOBIM, 2009; KODERA, 2011; SCHMIDT, 2008).

A expressão do fator de crescimento vascular, já foi relatada na literatura em diversos tipos de neoplasias ovarianas, tireoidianas, cerebrais, pulmonares, mamárias. Entretanto, a explicação de todos os mecanismos de ação do VEGF no câncer de mama permanece sem resposta (COMSA, 2012; CIMPEAN, 2008; ELSE, 2011; JOBIM, 2008; JOBIM, 2009; MARTON, 2012; MOHHAMED, 2007; KODERA, 2011; SCHMIDT, 2008).

2.3 LINFONODO, METÁSTASE E VEGF NO CÂNCER DE MAMA

O sistema linfático conduz a linfa, drena tecidos e coleta fragmentos celulares. De acordo com *American Joint Committee on Cancer*, na região da mama existem os linfonodos axilares ou sentinelas, interpeitorais, frênicos inferiores, parastenais e mediastinais anteriores. Sendo os nódulos axilares, os de maior importância para a detecção de processos metastáticos, (MILIOLI, 2010; RAICA, 2011; PESSOA, 2014; URBAN, 2001).

No câncer de mama, o linfonodo sentinela é a primeira possível via de disseminação linfática, pois dele é drenado a linfa proveniente da região tumoral. A partir desse nódulo linfático, pode haver a migração para os outros linfonodos regionais (MILIOLI, 2010; PESSOA, 2014; URBAN, 2001; VESPOLI, 2006).

A detecção de células tumorais no linfonodo sentinela está diretamente ligada ao prognóstico de paciente e ao potencial metastático do tumor, conferindo um alto poder preditivo no estadiamento dessa doença. Por outro lado a ausência de metástase no linfonodo sentinela, representa uma baixa probabilidade de comprometimento de outros nódulos linfáticos. Então, as pacientes que possuem linfonodos em região axilar histologicamente negativos possuem uma sobrevida mais elevada do que as com acometimento histológico (BOFF, 2006; CIMPEAN, 2008; DING, 2012; JOBIM, 2008; KODERA, 2011; PAZ, 2001; PRADEEP, 2005; REBELO, 2009).

Aspectos com o tamanho do tumor, o estado dos linfonodos axilares e receptores hormonais são levados em consideração para o tipo de câncer de mama e caracterizar o tumor, além de auxiliar no estabelecimento um perfil prognóstico para a adoção de uma conduta terapêutica eficaz (BOFF, 2006;

CIMPEAN, 2008; DING, 2012; JOBIM, 2008; KODERA, 2011; PAZ, 2001; PRADEEP, 2005; REBELO, 2009; STAFIN, 2012).

Como visto, a progressão das etapas da angiogênese é vital para o desenvolvimento tumoral, sendo o VEGF, um dos principais fatores que coordenam a angiogênese e vasculogênese. A formação de novos vasos sanguíneos e linfáticos são processos complexos diferentes, que ocorrem associadamente (BOFF, 2006; CIMPEAN, 2008; JOBIM, 2008; KODERA, 2011; MELO, 2010; PAZ, 2001; PRADEEP, 2005; REBELO, 2009; STAFIN, 2012).

Segundo *Bos et al. 2003*, a superexpressão do VEGF, está relacionada a indução da linfangiogênese, invasão tumoral. Outros estudos também explicitam a relação entre o VEGF no desenvolvimento da malignidade tumoral do câncer de mama e na disseminação linfonodal e formação de microvasos linfáticos (COMSA, 2012; CIMPEAN, 2008; DING, 2012; JOBIM, 2008; JOBIM, 2009; MOHAMMED, 2007; MARTON, 2012; MAJUMDER, 2012; MANZOON, 2014; RAICA, 2011; REBELO, 2009).

3.DISSCUSSÃO

Para a análise dos artigos, foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: apenas abordagem no câncer de mama feminino; trabalhos realizados por meio de pesquisa com seres humanos; análise imunohistoquímica usando como marcador o fator de crescimento endotelial vascular e sua relação com o câncer de mama e a linfangiogênese.

Artigos feitos do período de 2008 a 2013. As amostragem dos estudos variaram entre 35-200 casos. De acordo com o perfil imuno-histoquímico dos artigos analisados (*Cimpean, et al, 2008; E. Maae et al, 2011; Ghasemi, et al,*

2011; Schmidt, et al, 2008; Srabovic, et al, 2013) os principais tipos foram: carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo e carcinoma neuroendócrino. Os aspectos como idade, diâmetro tumoral, histopatologia, grau de metástase nos linfonodos, foram inclusos nas análises estatísticas dos autores.

Todos os autores (Cimpean, et al, 2008; E. Maae et al 2011; Ghasemi et al, 2011; Schmidt et al, 2008; Srabovic et al 2013) utilizaram a família do VEGF e seus receptores, como marcadores imunohistoquímicos. A análise da correlação entre a expressão do VEGF nas neoplasias mamárias foi estudada na totalidade dos artigos selecionados, um artigo fez também a correlação com o comprometimento linfonodal (Srabovic et al, 2013).

Cimpean et al, 2008 analisaram 35 casos de cânceres de mama e 44 linfonodos pertencentes a essa casuística. Sendo 31 casos (88,6%) do tipo carcinoma ductal invasivo, 2 casos (5,7%) do tipo carcinoma lobular e os outros dois (5,7%) tipos restantes eram carcinoma papilífero. Para a realização da técnica de imunohistoquímica, foram utilizados os anticorpos monoclonais (anti-VEGF ou clone VG1). O estudo relatou que houve expressão do VEGF, nos citoplasmas das células tumorais em 30 casos (87,15%), dos quais 18 casos apresentaram uma reação fortemente positiva, 7 casos obtiveram reação moderada e 5 casos, mostraram reação fracamente positiva.

Nesse estudo, de acordo com Cimpean et al, 2008, não houve correlação entre a expressão do VEGF e as metástases no linfonodos avaliados, porém houve relação entre a presença do processo inflamatório e a marcação do VEGF, sugerindo a atuação de células inflamatórias na ação do VEGF.

E. Maae et al 2011 , estudaram 112 biópsias de pacientes diagnosticadas com carcinoma ductal invasivo, tratadas previamente com linfadenectomia e

mastectomia. Para a análise imunohistoquímica adotaram os seguintes anticorpos policlonais: anti-VEGF-A, anti-VEGFR-1, anti-VEGF-B e anti-VEGFR-2. Houve expressão dos marcadores anti-VEGF-A, anti-VEGFR-1 e anti-VEGF-B. E essas proteínas foram encontradas nos citoplasmas das células tumorais e nos epitélios normais de ductos e lóbulos. Em alguns tumores observou-se a marcação forte de anti-VEGF-A.

No estudo de *Ghasemi et al, 2011*, pesquisaram a expressão do VEGF em 200 casos de carcinoma ductal, usando o marcador anti-VEGF. Obtiveram como resultado a expressão do VEGF em 145 casos (72,5%).

Em sua pesquisa, *Schmidt et al, 2008*), avaliaram 93 casos de câncer de mama invasivo, utilizando como marcadores imunohistoquímicos: anti-VEGF e anti-VEGFR-1. Houve expressão do anti-VEGF em 56 casos (60%) e do anti-VEGFR-1 em 36 casos (39%). Dentre o total de casos positivos, existiu expressão simultânea do anti-VEGF-A e anti-VEGFR-1 em 31 casos e foram detectados no citoplasma das células tumorais.

Por fim, *Srbovic et al, 2013* adotaram uma análise em 51 casos de carcinoma invasivo, dos quais 29 apresentaram metástase linfonodal. Para a realização da técnica de imunohistoquímica foram usados os marcadores VEGF (clone VG-1) e VEGFR-1. Como resultado desse estudo, ocorreu expressão desses marcadores nas células tumorais (predominantemente nos citoplasmas) e nos endotélios que circundavam o tumor.

4 CONCLUSÃO

Com base em todos os aspectos abordados conclui-se que é de vital importância a realização de pesquisas para a compreensão dos mecanismos moleculares que conduzem as células tumorais do câncer de mama a metastização. A compreensão da ação do VEGF em etapas como a angiogênese e linfangiogênese, pode auxiliar o desenvolvimento de drogas para o controle do crescimento tumoral, lançando assim, novas perspectivas em torno do tratamento do câncer de mama.

REFERÊNCIAS

ALBERTS, B.; Johnson, A.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K.; Walter, P. **Biologia Molecular da Célula**, Artmed, Porto Alegre, 5a Ed. 2010, cap.20.

ARANTES, Junior, João Carlos. **Perfis histopatológicos e imuno-histoquímico do câncer de mama: comparação entre lesões palpáveis e não palpáveis /** Histopathological and immunohistochemical profile of the breast neoplasm: comparison with palpable and nonpalpable lesions. **Botucatu; s.n; 2006. 122 p. tab, ilus.**

ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional do Câncer. – Rio de Janeiro : Inca, 2011.

BOS R, van der Groep P, GREIJER AE, SHVARTS A, MEIJER S, PINEDO HM, SEMENZA GL, van Diest PJ and van der Wall E: **Levels of hypoxia-inducible factor-1 α independently predict prognosis in patients with lymph node-negative breast carcinoma. Cancer 97: 1573-1580, 2003**

BOFF, Márcia Inês; STEIN, Airton; BOFF, Ricardo Antônio; CANCIAN, Francisco. **Biópsia de linfonodo-sentinela em câncer de mama: experiência pessoal /** Sentinel lymph node biopsy in breastcancer: personal experience..**Rev. AMRIGS;50(3):211-216, jul.-set. 2006.**

CIMPEAN, AM, RAICA M, SUCIU C, et al. **Vascular endothelial growth factor A (VEGF A) as individual prognostic factor in invasive breast carcinoma. Rom J Morphol Embryol 2008; 49(3):303-8.**

COMSA, S, COMPEAN M, CEAUSU R, SUCIU C, RAICA M. **Correlations between vascular endothelial growth factor expression, microvascular density in tumor tissues and TNM staging in breast cancer. Archives of Biological Sciences. 2012;64(2):409–17. doi: 10.2298/abs1202409c. Disponível em < <http://www.doiserbia.nb.rs/img/doi/0354-4664/2012/0354-46641202409C.pdf> >**

DING, M, FU, X, TAN, H, WANG, R, CHEN, Z, DING, S (2012) **The effect of vascular endothelial growth factor C expression in tumor-associated macrophages on lymphangiogenesis and lymphatic metastasis in breast cancer. Mol Med Rep 6: 1023-1029.**

DOONYAPAT, Sa-nguanraksa and PORNCHAI O-charoenrat. **The Role of Vascular Endothelial Growth Factor A Polymorphisms in Breast Cancer. Int. J. Mol. Sci. 2012.**

Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro: INCA, 2015.

ELSE, M, NIELSEN M, STEFFERNSEN KD, JAKOBSEN EH, JAKOBSEN A, SORENSEN FB. **Estimation of Immunohistochemical expression of VEGF in Ductal Carcinomas of the Breast.** *J Histochem Cytochem.*2011;59:750–760. Disponível em : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21606203>

GRUDZINSKI, Melina . **Expressão da cox-2 e CD105 no câncer de mama e sobrevida livre de doença.** *Rev. Assoc. Med. Bras.*, São Paulo , v. 52, n. 4, p. 275-280, Agosto de 2006. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010442302006000400031&lng=en&nrm=iso>.

GHASEMI, M, EMADIAN O, NAGHSHVAR F, et al. **Immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor and its correlation with tumor grade in breast ductal carcinoma.** *Acta Med Iran*, 49, 776-9, 2011. Disponível em : <http://acta.tums.ac.ir/index.php/acta/article/viewFile/3837/3812>.

GAENGEL, K., GENOVE, G., ARMULIK A., and BETSHOLTZ, C. (2009). **Endothelial mural cell signaling in vascular development and angiogenesis.** *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 29, 630–638.

INUMARU Livia Emi; SILVEIRA, Érika Aparecida da; NAVES, Maria Margareth VELOSO. **Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: uma revisão sistemática.** *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro , v. 27, n. 7, p. 1259-1270, July 2011.

JOBIM Flavio Cabreira et al . **Expressão da MMP-9 e do VEGF no câncer de mama: correlação com outros indicadores de prognóstico.** *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, Rio de Janeiro , v. 30, n. 6, p. 287-293, Junho de 2008. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010072032008000600004&lng=en&nrm=iso>.

JOBIM, F.C. et al . **Prevalence of vascular-endothelial growth factor, matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in primary breast cancer.***Braz J Med Biol Res*, Ribeirão Preto , v. 42, n. 10, p. 979-987, Oct. 2009.

KARAMYSHEVA, AF. **Mechanisms of angiogenesis.** *Biochemistry (Moscow).* 2008;73(7):751–62. doi: 10.1134/s0006297908070031. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18707583> >

KODERA, Y, KATANASAKA Y, KITAMURA Y, et al: **Sunitinib inhibits lymphatic endothelial cell functions and lymph node metastasis in a breast cancer model**

through inhibition of vascular endothelial growth factor receptor 3. Breast Cancer Res 13:R66, 2011

MARTON, Ingrid et al. **Immunohistochemical expression and prognostic significance of HIF-1 α and VEGF-C in neuroendocrine breast cancer. Anticancer research**, v. 32, n. 12, p. 5227-5232, 2012.

MELO, Filho, Antônio Fernando. **Avaliação por imunoistoquímica da expressão de fatores de crescimento e de fatores relacionados à inflamação em câncer de mama triplonegativo.**Fortaleza, 2010.

MANZOOR, Hina, Muhammad Imran QADIR, Khizar ABBAS and Muhammad ALI. **Vascular endothelial growth factor (VEGF) in câncer. Vol. 8(37), pp. 917-923**, 8 de Outubro de 2014.

MOHAMMED, R. A. A., GREEN, A., EL-SHIKH S., PAISH, E. C., ELLIS, I. O., e MARTIN, S. G. (2007). **Prognostic significance of vascular endothelial cell growth factors -A, -C and -D in breast cancer and their relationship with angio- and lymphangiogenesis. British Journal of Cancer**, 96(7), 1092–1100. Disponível em : <http://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603678>

MILIOLI, Heloisa Helena Zaccaron, **Análise Proteômica comparativa de carcinomas esporádicos primários de mama e metástases axilares correspondentes.**Curitiba, 2010.

MAJUMDER, Mousumi; TUTUNEA-FATAN, Elena; Xiping XIN; RODRIGUEZ Torres, Mauricio; Torres GARCIA, Jose; Wiebe, RYAN; Timoshenko, Alexander V.; BHATTACHARJEE, Rabindra N.; CHAMBERS, Ann F.; Lala, PEEYUSH K. **Co-Expression of α 9 β 1 Integrin and VEGF-D Confers Lymphatic Metastatic Ability to a Human Breast Cancer Cell Line MDA-MB-468LN. PLoS ONE**; Abril 2012, Vol. 7 , p1.

PAVELIC, SK et al. 2011. **Metastasis: new perspectives on an old problem. Molecular Cancer**. 10(22): 1-14.

PESSOA, Eduardo Carvalho. **Manejo da Axila em Pacientes com Linfonodo Sentinela Positivo. Boletim da Associação Brasileira de Mastologia Regional São Paulo • ANO XVII - Nº 107 - FEVEREIRO 2014.**

PAZ, A.W, MELLO GL, RANGEL KK, et al. **Biópsia do linfonodo sentinela – experiência clínica. Rev Bras Cancerol** 2001;47:309–15. Disponível em : <http://www.scielo.br/pdf/rb/v37n4/v37n4a04>.

PRADEEP, CR, SUNILA ES, KUTTAN G. **Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptors in tumor angiogenesis and malignancies.** *Integr Cancer Ther.* 2005 Dec;4(4):315-21

RAICA, M, Cimpean AM, CEAUSU R, Ribatti D. **Lymphatic Microvessel Density, VEGF-C, and VEGFR-3 Expression in Different Molecular Types of Breast Cancer.** *Anticancer Res.* 2011 May;31(5):1757-64.

REBELO, Ana Maria Gonçalves. **Carcinoma ductal invasor de mama : relação da expressão imuno-histoquímica do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e do oncogene BCL-2 com tamanho tumoral e status dos linfonodos sentinelas no momento do diagnóstico histopatológico da neoplasia.** Brasília, 2009.

STAFIN, Ines, Ludimilla Gracielly Ferreira CAPONI, Julliana Negreiros de ARAUJO, Thais Paiva TORRES, Virgílio Ribeiro GUEDES. **Fatores prognósticos no câncer de mama.** *HU revista.* v. 38, n. 3 e 4 (2014).

SRABOVIC, N, Z. MUJAGIC, J. Mujanovic-Mustedanagic, A. SOFTIC, Z. MUMINOVIC, A. Rifatbegovic and L. BEGIC, **Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1 Expression in Breast Cancer and Its Correlation to Vascular Endothelial Growth Factor A.** *Int. J. Breast Cancer*, 2013, 2013, 746749.

SCHIAVON, Viviane Fernandes. **Expressão de VEGF em tumores de mama de pacientes submetidas a quimioterapia neoadjuvante.** Ribeirão Preto, 2010.

SALLES, Marcio de Almeida et al . **Contribuição da imuno-histoquímica na avaliação de fatores prognósticos e preditivos do câncer de mama e no diagnóstico de lesões mamárias.** *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, Rio de Janeiro , v. 45, n. 3, p. 213-222, Junho, 2009.

SCHMIDT, M, VOELKER HU, Kapp M, DIETL J, KAMMERER U. **Expression of VEGFR-1 (Flt-1) in breast cancer is associated with VEGF expression and with node-negative tumour stage.** *Anticancer Res.* 2008;28:1719–1724.. Disponível em : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18630531>.

URBAN, Cícero de Andrade et al . **Linfonodo sentinela: um novo conceito no tratamento cirúrgico do câncer de mama.** *Rev. Col. Bras. Cir*, Rio de Janeiro , v. 28, n. 3, p. 216-222, Junho de 2001 .

VESPOLI, Heloisa Maria De Luca. **Estudo anátomo-clínico do linfonodo sentinela no câncer de mama**, 2006. Disponível em: http://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/103711/vespoli_hml_dr_botfm.pdf?sequence=1