



## ANÁLISE COMPARATIVA DOS PRINCIPAIS TRATAMENTOS SISTÊMICOS PARA CANCER DE MAMA

*Ana Luiza de Souza Francioli<sup>1</sup>; Lúcia Elaine Ranieri Cortez<sup>2</sup>; Mirian Ueda Yamaguchi<sup>3</sup>*

**RESUMO:** O Câncer da Mama é o tipo de câncer que mais acomete as mulheres em todo o mundo, assim como o responsável por 27% dos casos de neoplasias em mulheres brasileiras (exceto o câncer de pele não melanoma) e ainda foi responsável pelo óbito de 12.852 pessoas em 2010 no Brasil, o que comprova a magnitude desta doença. O objetivo desta pesquisa será a identificação dos principais mecanismos de ação dos tratamentos sistêmicos para câncer de mama, assim como das principais combinações feitas entre estes tratamentos (as combinações medicamentosas dos tratamentos sistêmicos para câncer de mama são opções recentes para a minimização de efeitos colaterais). A metodologia empregada será a revisão sistemática em literatura especializada. Com a análise dos resultados obtidos, espera-se que sejam compreendidos, detalhadamente, os principais mecanismos de ação dos tratamentos sistêmicos para o câncer de mama e identificar as principais combinações medicamentosas atualmente empregadas no tratamento desta enfermidade, a fim de que as conclusões obtidas auxiliem acadêmicos e profissionais da área da saúde.

**PALAVRAS-CHAVE:** Câncer de Mama, Tratamento Sistêmico, Mecanismos de ação.

### 1 INTRODUÇÃO

O câncer da mama é o tipo de câncer que mais acomete as mulheres em todo o mundo, tanto em países em desenvolvimento quanto em países desenvolvidos. Estima-se que 519.000 mulheres morreram em 2004 devido ao câncer de mama (World Health Organization, 2013). No Brasil, em 2010, 12.852 pessoas morreram desta enfermidade. Dos 189.150 novos casos de câncer para a população feminina em 2012/2013 (exceto a neoplasia de pele não melanoma), 52.680 ou 27,9% serão de câncer de mama. Esta neoplasia é a mais incidente entre as mulheres brasileiras (INCA 2011).

A prevenção frente à alta incidência da doença não obedece a protocolos, pois para a maioria das mulheres que apresentam câncer de mama, não é possível identificar os fatores de risco específicos (IARC, 2008). Como os fatores de risco para câncer de mama são pouco precisos as possíveis ações frente à doença concentram-se em suas formas de tratamento. Há hoje uma organização global de *trialists* (“investigadores”), o *The Early Breast Cancer Trials Collaborative Group* (EBCTCG) especializada em produzir informações sobre metanálises, de uma variedade de terapias utilizadas em câncer de mama inicial. Este processo ficou conhecido como *Oxford Overview* (“panorama Oxford”) e suas publicações têm aumentado a compreensão do impacto que várias abordagens

<sup>1</sup> Acadêmica do Curso de Medicina do Centro Universitário Cesumar – UNICESUMAR, Maringá – Paraná. Bolsista do Programa de Bolsas de Iniciação Científica do Cesumar (PROBIC). alsfrancioli@gmail.com

<sup>2</sup> Coorientadora e Docente do Programa de Mestrado em Promoção da Saúde do Centro Universitário Cesumar – UNICESUMAR, Maringá – Paraná. luciaelaine@cesumar.br

<sup>3</sup> Docente do Programa de Mestrado em Promoção da Saúde do Centro Universitário Cesumar – UNICESUMAR, Maringá – Paraná. mirianueda@gmail.com

terapêuticas sobre sobrevida global e câncer de mama em eventos específicos, em adição a possíveis efeitos adversos.

A partir de publicações do EBCTCG, assim como de outras fontes, será exposta uma gama de formas de tratamento existentes para câncer de mama, que pode ser cirúrgica, radioterápica e sistêmica. Esta última subdivide-se em três tipos, hormonioterapia, quimioterapia e imunoterapia. A seguir serão abordados os principais medicamentos utilizados em cada uma das formas de tratamento sistêmico.

A técnica cirúrgica para o câncer de mama, a mastectomia radical, deve ser seguido por radioterapia e tratamento sistêmico, com resultados de sobrevida significativos, segundo (VERONESI et al 1981; 2002).

O tratamento sistêmico diminui a chance de recidiva à distância, ou seja, metástases, pois é capaz de atacar eventuais células microscópicas responsáveis por este evento. O tratamento sistêmico, que pode melhorar a chance de cura por volta de 30%, é dividido em três componentes: hormonioterapia, quimioterapia e imunoterapia (HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS, 2013a).

Hormonioterapia é um dos tratamentos sistêmicos adjuvantes (utilizados após o tratamento cirúrgico) mais eficazes no tumor de mama, mas funciona melhor nas pacientes que têm tumores que expressam os receptores hormonais de estrogênio e/ou progesterona (ER/PR+), os tumores homônio-sensíveis (PRITCHARD, 2005)

A hormonioterapia pode ser conduzida por meio de de estratégias ablativas – OA, consiste na retirada dos ovário (ooforectomia bilateral), ou medicamentosas, como as supressivas – OS (análogos de GnRH e inibidores de aromatase) e as competitivas (tamoxifeno). As estratégias supressivas agem de forma a diminuir os níveis séricos de estradiol (hormônio precursor de estrogênio). Já as competitivas apropriam-se de mecanismos de competição com os sítios receptores de estradiol (HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS, 2013b).

O hormonioterápico supressor que será abordado nesta pesquisa é o Goserelin (Zoladex; AstraZeneca Canada Inc., Mississauga, Ontario, Canada). Droga disponível no mercado e utilizada como análogo ao GnRH (hormônio gonadotrófico, responsável pela produção dos hormônios ovarianos). Serão estudados também os inibidores de aromatase (enzima conversora de androgênios em estradiol): Anastrozole (Arimidex; AstraZeneca), Letrozole (Femara; Novartis, EastHanover, NJ, USA), e Exemestane (Aromasin; Pfizer Inc, New York, NY, USA). A estratégia terapêutica competitiva também apresenta boa responsividade para tumores hormônio-sensíveis. Os fármacos que apresentam efeitos competitivos são Tamoxifeno e Fulvestrant (Faslodex; AstraZeneca, Londres, UK).

A quimioterapia, que é outra opção para o tratamento sistêmico, pode ser administrada com finalidade neoadjuvante (estratégia adotada antes do tratamento cirúrgico), adjuvante ou paliativa. Inclui um medicamento ou uma combinação drogas anticâncer que agem inibindo as células cancerosas de se dividir e se reproduzir. Há uma classe de quimioterápicos conhecida como taxanos. Existem dois taxanos que estão disponíveis comercialmente até o presente momento: Paclitaxel (Taxol®, Bristol-Meyers-Squibb) e Docetaxel (Taxotere®, Sanofi-Aventis). (FERGUSON et al, 2007).

Outro tipo de quimioterápico são as antraciclinas. Representantes das antraciclinas são: ciclofosfamida, epirubicina, 5-fluorouracil, elas podem ser combinadas (mais do que dois agentes) em uma poliquimioterapia, que segundo EBCTCG oferece uma vantagem de (LANCET, 1998). Os atuais regimes contendo antraciclinas adjuvante padrão são as seguintes: doxorubicina e ciclofosfamida (AC); epirubicina e ciclofosfamida (CE), ciclofosfamida doxorubicinae 5-fluorouracil; 5-fluorouracil, doxorubicina ou epirubicinae ciclofosfamida (FAC / FEC) (MADRID, 2009).

Quanto à imunoterapia, aproximadamente um quarto dos tumores de mama hiperexpressam um fator de crescimento epidérmico, o HER2, usado como critério prognóstico para pacientes com câncer de mama tratadas com quimioterapia. Ao mesmo tempo, desenvolveu-se um anticorpo monoclonal projetado para bloquear HER2, o trastuzumabe, que, além de mostrar o seu benefício em pacientes com tumores metastáticos que hiperexpressassem essa proteína, também pode reduzir a recidiva de pacientes tratadas com esse anticorpo por um ano após a cirurgia. (AZAMBUJA et al., 2009; SLAMON et al., 1987; EWE et al., 2005). Outra droga do tipo anticorpo monoclonal, que tem como alvo o HER2, é a pertuzumab.

Visto que o câncer de mama é a enfermidade neoplásica que mais mata as mulheres em todo o mundo, assim como no Brasil, e que existem alternativas consideráveis no tratamento sistêmico desta patologia, os dados preliminares coletados, indicam a corroboração e a relevância de um trabalho científico sobre Câncer de Mama.

Mesmo que o assunto tenha tamanha relevância, os trabalhos científicos disponíveis são de conteúdo complexo e extremamente especializados, criando uma lacuna no que diz respeito a abordagem didática direcionada a acadêmicos e profissionais da área da saúde que não trabalham com mastologia.

Em pesquisa preliminar realizada, foram encontrados trabalhos de metanálise, relevantes, que fazem comparação entre tratamentos sistêmicos, mais especificamente entre os medicamentos utilizados nestas terapias e muitas vezes incluem explicações sobre os mecanismos de ação destas drogas. Entretanto, mais uma vez, reafirma-se, que isso é feito de forma tão pontual que dificulta a compressão daqueles que não são especialistas em oncologia. Outra dificuldade identificada é a fragmentação dos assuntos, pois obviamente, em pesquisas avançadas parte-se do princípio que o leitor seja familiarizado com o assunto.

Deste modo, este trabalho tem por finalidade contribuir para uma visão abrangente e comparativa sobre os tratamentos sistêmicos para o câncer de mama, de modo que seja uma fonte satisfatória para a introdução aos mecanismos de ação usados pelas principais drogas terapêuticas utilizadas para o câncer de mama.

## **2 MATERIAL E MÉTODOS**

Esta pesquisa, de caráter bibliográfico, será organizada em três momentos assim distribuídos: no primeiro momento os estudos serão realizados utilizando-se o método de revisão sistemática, a partir da reunião de artigos científicos publicados em fontes especializadas como no *The Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group*, Biblioteca *Cochrane*, *MEDLINE*, *SciELO*, *EMBASE*. Serão incluídos neste levantamento, artigos que tratem dos mecanismos de ação dos tratamentos sistêmicos para câncer de mama, além daqueles que contemplem mais de uma terapia sistêmica.

No segundo momento, distinto do primeiro, mas indissociável deste, será destinado a compilação os dados coletados de forma a serem sintetizados e organizados a fim de que os objetivos propostos sejam alcançados. Já no terceiro e último momento, haverá a descrição dos resultados alcançados através da elaboração de um artigo científico.

## **3 RESULTADOS ESPERADOS**

Espera-se que ao final deste trabalho sejam compreendidos, detalhadamente, os principais mecanismos de ação dos tratamentos sistêmicos para o câncer de mama e que as combinações medicamentosas feitas entre os tratamentos sistêmicos para o câncer de mama também sejam compreendidas quando as suas finalidades.

Os resultados da presente pesquisa serão posteriormente publicados, para divulgação no meio científico. Pretende-se também realizar a divulgação local e regional entre os profissionais da saúde, gestores da rede pública e privada e da comunidade geral.

## REFERÊNCIAS

AZAMBUJA, E.; BEDARD P, L.; SUTER T. et al. **Cardiotoxicity with anti-HER-2 therapies**: what have we learned so far? *Target Oncol* 2009, 4:77-88

FERGUSON, T.; WILCKEN, N.; VAGG, R. et al. **Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer**. *Cochrane Data base of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD004421. DOI: 10.1002/14651858.CD004421.pub2.

HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS. Quimioterapia – Núcleo de mastologia. <http://www.hospitalsiriolibanes.org.br/hospital/especialidades/mastologia/informacoes-sobretratamento-cancer-mama/Paginas/hormonioterapia.aspx>. Acesso em: 28 abr. 2013a.

HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS. Hormonioterapia – Núcleo de mastologia. <http://www.hospitalsiriolibanes.org.br/hospital/especialidades/mastologia/informacoes-sobretratamento-cancer-mama/Paginas/hormonioterapia.aspx>. Acesso em: 28 abr. 2013b.

INCA. **Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil** / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância. - Rio de Janeiro: Inca, 2011. 118p.

MADRID. Meeting abstracts. VIII Madrid Breast Cancer Conference: **Latest advances in breast cancer**. *Breast Cancer Research* Volume 11 Supplement 1, June 2009.

PRITCHARD, K. Review. **Endocrinology and hormonotherapy in breast câncer** **Endocrinotherapy in pre menopausal women** - *Breast Cancer Res* 2005, 7:70-76 (DOI 10.1186/bcr1002).

VERONESI, U.; SACCOZZI, R.; DEL VECCHIO, M. et al. - **Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast**. *N Engl J Med* 305: 6-11, 1981.

WHO. Breast cancer: prevention and control. Disponível em: <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index2.html>. Acesso em: 28 abr. 2013.