

Capítulo 18 - Avanços Recentes no Tratamento de Câncer de Mama

Autora: Maria Paula Silva Oppermann

DOI: 10.59290/978-65-6029-160-7.18

Palavras-chave: Protocolo Antineoplásico; Câncer de Mama; Imunobiológicos

INTRODUÇÃO

Excluídos os tumores de pele não-melanoma, o câncer de mama é o mais incidente entre as mulheres brasileiras de todas as regiões do país com uma estimativa de 73.610 novos casos para cada ano do triênio de 2023-2025¹. Assim sendo, pode-se afirmar que falar sobre avanços no tratamento de câncer de mama é, inevitavelmente, falar sobre avanços nos tratamentos de saúde da população feminina e na redução da morbimortalidade desta.

Os tratamentos antineoplásicos menos modernos, como exérese tumoral e de linfonodos sentinelas, radio e quimioterapia, têm eficácia limitada devido aos efeitos colaterais e deficiências intrínsecas aos métodos². Para citar alguns destes, o principal risco cirúrgico relacionado ao tratamento de câncer de mama é o desenvolvimento de linfedema de MMSS após ressecção de linfonodos axilares³; a radioterapia principalmente (mas não exclusivamente) em mama esquerda tem forte associação a desenvolvimento de cicatrizes fibróticas difusas em ventrículo esquerdo e alterações na arquitetura miocárdica⁴; por fim, a quimioterapia constantemente causa toxicidade sistêmica e há grande risco de taquifilaxia². Desta maneira, a grande promessa em avanços nos tratamentos antineoplásico das últimas décadas é a terapia alvo-dirigida, consequência direta do grande conhecimento que se tem sobre mecanismos moleculares da tumorigênese e da progressão das neoplasias².

A fim de melhor compreender como estas terapias-alvo resultam em atividade antineoplásica, é importante saber os subtipos moleculares

do câncer de mama e compreender suas vias de sinalização oncogênicas⁶. Os carcinomas de mama são agrupados em quatro categorias com base na expressão imuno-histoquímica de receptores hormonais e de tirosina-quinase (TK): receptor estrogênio positivo (ER+), receptor progesterona positivo (PR+), receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano positivo (HER2+) e triplo negativo (TNBC).

DISCUSSÃO

A mais antiga abordagem da terapia molecular alvo-dirigida para carcinomas de mama é aquela cujo alvo é o receptor de estrogênio — o modulador seletivo do receptor de estrogênio (SERM) tamoxifeno⁶. E, apesar de suas limitações e alta propensão à taquifilaxia, ele continua sendo uma das drogas mais comumente usada nos protocolos antineoplásicos, principalmente em mulheres que fizeram menopausa⁷. Numa tentativa de neutralizar a resistência que as pacientes manifestam ao uso prolongado de SERMs, desenvolveram-se os degradadores seletivos do receptor de estrogênio (SERDs), que bloqueiam a via sinalizadora dos receptores de estrogênio⁸. Estes são tratamentos que efetivamente contemplam os cânceres positivos para receptores hormonais, mas quando da superexpressão de HER2, condição associada à histologia agressiva e pior prognóstico^{5,6,8}, a redução da morbimortalidade e o aumento da sobrevida das pacientes se devem ao avanço nas terapias com imunobiológicos e inibidores de tirosina-quinases⁸.

Neste cenário, o anticorpo monoclonal humanizado trastuzumabe (comercializado no Brasil como Herceptin® e Hermab®) foi o pri-

meiro a ser desenvolvido e continua a ser amplamente utilizado^{8,9}. Revolucionário ao melhorar o prognóstico de pacientes com superexpressão de HER-2⁹ o medicamento ainda apresenta limitações e apenas 1/3 destas pacientes se beneficiam do tratamento com anticorpos anti-HER2⁸. O mecanismo subjacente ao efeito terapêutico do trastuzumabe e de outros anticorpos anti-HER2 ainda não são muito claros⁸, mas alguns estudos sugerem que eles induzem a internalização e a degradação dos receptores tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano e promovem a quimiotaxia de células citotóxicas inatas, como as NK, ao microambiente tumoral⁹. Talvez devido a estes fenômenos o uso de anticorpos anti-HER2 seja uma opção em terapias adjuvantes e neoadjuvantes.

Estas terapias visam prolongar a sobrevida e reduzir a mortalidade das pacientes¹⁰. As neoadjuvantes são esquemas pré-operatórios que objetivam reduzir o tamanho dos tumores, tornando-os operáveis^{10,11}. Por sua vez, as adjuvantes são pós-operatórias e buscam prolongar a sobrevida das pacientes ao erradicar micrometástases¹⁰. Conquanto estes esquemas terapêuticos tenham reduzido a morbimortalidade de pacientes oncológicas acometidas com carcinomas de mama¹⁰, pacientes cujo câncer é do subtipo triplo negativo têm altos índices de mortalidade em uso de tratamento neoadjuvante padrão¹¹.

O TNBC é agressivo, possui mau prognóstico e não responde a terapias hormonais^{5,11}. Dessarte, a fim de aumentar a sobrevida destas pacientes, tem-se estudado o uso de anticorpos monoclonais como inibidores de checkpoint imunológico¹¹. Foi demonstrado que o uso dos anticorpos monoclonais atezolizumabe (tecen-triq®), pembrolizumabe (keytruda®) e durvalumabe (Imfinzi®) é eficaz como tratamento de primeira linha para TNBC¹¹. A associação à

quimioterapia indica sinergismo no efeito terapêutico, uma vez que há maior liberação de antígenos tumorais¹¹. O uso de pembrolizumabe e atezolizumabe como terapias adjuvantes e neoadjuvantes também se mostrou eficaz em pacientes com TNBC independente de já terem recebido algum tratamento antineoplásico prévio¹².

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mesmo com estes avanços no tratamento antineoplásico de carcinoma de mama, as pacientes oncológicas ainda apresentam eventos adversos severos que podem perdurar após o tratamento¹³. Diz-se que a quimioterapia é a que mais impacta a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) dos diversos pacientes oncológicos¹⁴. As pacientes que têm câncer de mama e usam quimioterapia, seja como primeira linha de tratamento ou terapia adjuvante ou neoadjuvante, referem piora da QVRS^{13,14}. Os sintomas associados a ela — como alopecia, mucosite, náuseas e vômitos¹³ — comumente melhoram quando do término do tratamento¹⁴. Outros sintomas, como depressão, fadiga e dor interferindo nas atividades diárias, podem aumentar após o término da quimioterapia¹⁴. Por fim, percepções negativas quanto à imagem corporal e disfunção sexual são os sintomas que mais demoram a se recuperar após o término do tratamento¹⁴.

As terapias alvo-dirigidas seguem em estudos clínicos uma vez que riscos como cardiotoxicidade, toxicidade sistêmica e taquifilaxia se fazem presentes^{6,7,8,12}. É preciso entender melhor os mecanismos moleculares dos efeitos terapêuticos destes novos tratamentos a fim de que os protocolos que desenvolvam com eles diminuam seus potenciais tóxicos⁸. Ademais, ainda são poucos os dados que se tem sobre o impacto destes tratamentos na QVRS das

pacientes que os recebem. Portanto, é de interesse comum aos profissionais da saúde e às pacientes a pesquisa e o desenvolvimento contínuos das terapias antineoplásicas.

Em suma, já vivemos os avanços da imunoterapia oncológica, mas é seguro afirmar que ainda há grande caminho a percorrer. O campo de pesquisa de tratamento antineoplásico segue em expansão e nos oferece inúmeras oportunidades investigativas. Os horizontes do trata-

mento de câncer de mama se desenham à medida que nos interessamos pela saúde das milhares de brasileiras que são portadoras de carcinoma de mama. Ao explorarmos as novas possibilidades de tratamento que podem ser ofertadas a elas, contribuímos para o inexorável avanço da ciência e garantimos às pacientes oncológicas saúde e qualidade de vida para além da sobrevida e da ausência do câncer.

REFERÊNCIAS

- 1- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, COORDENAÇÃO DE PREVENÇÃO E VIGILÂNCIA, DIVISÃO DE DETECÇÃO PRECOCE E APOIO À ORGANIZAÇÃO DE REDE. Dados e números sobre câncer de mama. Rio de Janeiro: INCA; 2023. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/relatorio_dados-e-numeros-ca-mama-2023.pdf>. Acesso em: 18 ago. 2024.
- 2- SEEBACHER, N. A. *et al.* Clinical development of targeted and immune based anti-cancer therapies. *Journal of experimental & clinical cancer research: CR*, v. 38, n. 1, 2019. doi: 10.1186/s13046-019-1094-2
- 3- CHIU, T.-W. *et al.* Treatment of post-mastectomy lymphedema with herbal medicine: An innovative pilot study. *Plastic and reconstructive surgery. Global open*, v. 8, n. 6, p. e2915, 2020. doi: 10.1097/GOX.0000000000002915
- 4- MOISANDER, M. *et al.* Radiotherapy-induced diffuse myocardial fibrosis in early-stage breast cancer patients – multimodality imaging study with six-year follow-up. *Radiation oncology (London, England)*, v. 18, n. 1, 2023. doi: 10.1186/s13014-023-02319-z
- 5- ORRANTIA-BORUNDA, E. *et al.* Subtypes of Breast Cancer. Em: *Breast Cancer*. [s.l.] Exon Publications, 2022. p. 31–42. DOI: 10.36255/exon-publications-breast-cancer-subtypes
- 6- HOFF, P.M.G (ed). *Tratado de oncologia*. São Paulo: Atheneu, 2013. p. 2090-2115.
- 7- YAO, J. *et al.* Progress in the understanding of the mechanism of tamoxifen resistance in breast cancer. *Frontiers in pharmacology*, v. 11, 2020. doi: 10.3389/fphar.2020.592912
- 8- BURGUIN, A. *et al.* Breast cancer treatments: Updates and new challenges. *Journal of personalized medicine*, v. 11, n. 8, p. 808, 2021. doi: 10.3390/jpm11080808
- 9- KREUTZFELDT, J. *et al.* The trastuzumab era: current and upcoming targeted HER2+ breast cancer therapies. *American journal of cancer research*, v. 10, n. 4, p. 1045–1067, 2020. PMID: 32368385
- 10- SHIEN, T.; IWATA, H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. *Japanese journal of clinical oncology*, v. 50, n. 3, p. 225–229, 2020. doi: 10.1093/jjco/hyz213
- 11- LIANG, X. *et al.* Immune checkpoint inhibitors in first-line therapies of metastatic or early triple-negative breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in endocrinology*, v. 14, 2023. doi: 10.3389/fendo.2023.1137464
- 12- LATIF, F. *et al.* Atezolizumab and pembrolizumab in triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *Expert review of anticancer therapy*, v. 22, n. 2, p. 229–235, 2022. doi: 10.1080/14737140.2022.2023011
- 12- GOMES, V. DA C. *et al.* Cuidados de enfermagem para o manejo adequado de náuseas e vômitos em mulheres com câncer de mama em terapia antineoplásica parenteral: revisão integrativa. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, n. 53, p. e3517, 2020. doi: 10.25248/reas.e3517.2020