

**PRINCIPAIS TRATAMENTOS
UTILIZADOS NO COMBATE
AO CÂNCER DE MAMA:
UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

**MAIN TREATMENTS USED
TO FIGHT BREAST CANCER: A
LITERATURE REVIEW**

Augusto Santana Nascimento
UEM
anascimento.bio@gmail.com

Eneri Vieira de Souza Leite Mello
UEM - Universidade Estadual De Maringá
enerileite@gmail.com

Larissa Carla Lauer Schneider
UEM - Universidade Estadual De Maringá
lclschneider2@uem.br

Fernanda Losi Alves de Almeida
UEM - Universidade Estadual De Maringá
flaalmeida@uem.br

Resumo

O câncer de mama é o mais frequente diagnóstico de câncer entre mulheres. Muito progresso tem sido alcançado nos últimos anos em relação ao tratamento, com diagnósticos cada vez mais precoces e precisos. O principal tratamento é a cirurgia, porém tratamentos adjuvantes como a quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal e a imunoterapia reduzem o risco de recidiva do câncer de mama e o risco de morte por essa doença. Geralmente, estas terapias são indicadas após a cirurgia, como um complemento ao tratamento. Este trabalho tem como objetivo apresentar uma revisão de literatura sobre os principais métodos de tratamento do câncer de mama, suas implicações e resultados.

Palavras-chave: Neoplasia mamária; cirurgia; terapias adjuvantes.

Abstract

Breast cancer is the most frequent cancer diagnosis among women. Much progress has been made in recent years in relation to treatment, with earlier and more accurate diagnoses. The main treatment is surgery, but adjuvant treatments such as chemotherapy, radiation therapy, hormone therapy and immunotherapy reduce the risk of breast cancer recurrence and the risk of death from this disease. Usually these therapies are given after surgery as a complement to the treatment. This work aims to present a literature review of the main methods of treatment of breast cancer, its implications and results.

Key-words: Breast neoplasm; surgery; adjuvant treatments.

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima o número de novos casos e de mortes decorrentes de câncer a cada ano. Considerando o câncer de mama, estima-se que 2,1 milhões de novos casos foram diagnosticados no ano de 2018 pelo mundo. É uma das causas de morte mais relevantes entre as mulheres, sendo responsável sozinho por aproximadamente 25% dos casos de câncer e 15% das mortes (BRAY et al., 2018), tornando-se o segundo tipo mais frequente de câncer no mundo e o mais frequente na população feminina. Segundo estimativas do INCA (Instituto Nacional do Câncer), estimam-se 59.700 casos novos de câncer de mama no Brasil, para cada ano do biênio 2018-2019, com um risco estimado de 56,33 casos a cada 100 mil mulheres (ESTIMATIVA 2018 - INCIDÊNCIA DE CÂNCER NO BRASIL, INCA, 2018). Na população brasileira, representa a primeira causa de morte por câncer na população feminina, com 13,68 óbitos/100.000 mulheres em 2015 (ATLAS ONLINE DE MORTALIDADE, INCA, 2016). As regiões Sul e Sudeste são as que apresentam as maiores taxas, com 15,26 e 14,56 óbitos/100.000 mulheres em 2015, respectivamente.

Para muitas mulheres com câncer de mama em estágio inicial, a cirurgia conservadora da mama pode remover qualquer doença macroscópica que tenha sido detectada; entretanto, alguns focos tumorais microscópicos podem permanecer na mama conservada, que poderiam, caso não fossem tratados, levar à recorrência local e/ou a metástases, com risco de vida (ALAOFI; NASSIF; AL-HAJEILI, 2018; GRIEPSMA et al., 2014)

Em pacientes onde não é possível a excisão completa do tumor (por exemplo, inoperável, previamente irradiado), as terapias sistêmicas, como a quimioterapia e a hormonioterapia, continuam sendo a base do tratamento. Sua escolha depende da biologia do tumor, tratamentos sistêmicos anteriores, duração do intervalo livre de doença, comorbidades e preferências do paciente (CARDOSO et al., 2012).

Em relação ao tratamento vigente, a quimioterapia e a terapia hormonal têm sido os principais protocolos terapêuticos adjuvantes utilizados nas últimas décadas (BARGINEAR et al., 2008). Com um melhor entendimento das bases moleculares das vias de sinalização de diferentes tipos de câncer, iniciou-se uma nova era na busca da compreensão destas doenças, sobretudo ao tratamento, onde é possível caracterizar reguladores das propriedades malignas das células cancerígenas, tornando-os alvos moleculares e terapêuticos (MOHAMED et al., 2013), (SANTARPIA et al., 2016). Desta forma, além de quimioterápicos tradicionais, a utilização de anticorpos (imunoterapia) tem surgido como tratamento alternativo (ARTEAGA

et al., 2012; KANG et al., 2014). Alguns já estão sendo utilizados na prática clínica como o trastuzumab, pertuzumab e o docetaxel, que são anticorpos contra HER2, receptor tirosina quinase que é um importante regulador do crescimento das células de câncer de mama.(CARDOSO et al., 2012; SWAIN et al., 2015).

Embora algum progresso tenha sido alcançado nos últimos anos, já fruto do avanço científico e acadêmico, muitas ainda são as perguntas referentes aos mecanismos moleculares que levam à resistência ao tratamento químico destas células. Brevemente, sabe-se que varia de paciente para paciente, trazendo um efeito individualizado e, que concentrações cada vez maiores são necessárias para que se tenha os mesmos efeitos. No entanto, estes tratamentos oferecem uma carga de efeitos colaterais agressivos, comprometendo outras funções e aspectos psicológicos e sociais(COBLEIGH et al., 1999; SUZUKI; TOI, 2007).

Baseado neste cenário, este trabalho tem como objetivo elencar os principais tratamentos utilizados no combate ao câncer de mama, sua eficácia, limitações e resultados.

DESENVOLVIMENTO

Para o desenvolvimento do objetivo proposto, foi realizada uma revisão bibliográfica que consistiu na seleção, análise e interpretação de dados recolhidos na literatura científica, tendo-se realizado a síntese de informações relevantes para a abordagem terapêutica do câncer de mama. As fontes de informação utilizadas foram bibliotecas virtuais como Scielo, livros especializados recentes, artigos publicados por associações ou institutos especializados e artigos científicos, tendo-se utilizado bases de dados como Pubmed ou pesquisa via Google Acadêmico.

No câncer, a célula desenvolve uma alteração genética e passa a crescer descontroladamente, deixa de cumprir sua função de forma apropriada, pode invadir outros tecidos e se disseminar. O sistema imunológico do paciente não mais responde de forma apropriada, permitindo que isso aconteça(HANAHAN; WEINBERG, 2011).

O câncer de mama é considerado uma doença multifatorial e heterogênea, ou seja, não é causado por um fator único, possui subtipos de tumor, acomete principalmente a população feminina (menos de 1% dos casos é diagnosticado em homens) (GNERLICH et al., 2011) e tem a idade como um dos mais importantes fatores de risco para a doença. Cerca de quatro em cada cinco casos ocorrem após os 50 anos. O câncer de mama de caráter

genético/hereditário corresponde a apenas 5% a 10% do total de casos da doença. Os principais fatores de risco são fatores ambientais e comportamentais (obesidade, sedentarismo, consumo de bebidas alcoólicas), fatores reprodutivos e hormonais (uso de contraceptivos hormonais, não ter tido filhos, primeira menstruação antes dos 12 anos, primeira gravidez depois dos 30 anos) e fatores genéticos e hereditários (casos de câncer de mama na família, alteração genética, especialmente nos genes BRCA1 e BRCA2)(FENG et al., 2018), (KAMIŃSKA et al., 2015).

O câncer de mama pode ser lobular ou ductal.No primeiro, as células tumorais surgem nos lóbulos mamários, que são glândulas produtoras de leite; já no segundo, estas células atingem os ductos por onde o leite irá passar até chegar ao mamilo. Além desta classificação, também é importante saber se o câncer é invasivo ou não. Os cânceres não invasivos ficam restritos aos ductos e lóbulos da mama e também são chamados de *in situ*. Caso o câncer tenha se espalhado para fora dos ductos ou lóbulos, é chamado de invasivo (BREASTCANCER.ORG, 2010).

Os principais subtipos do câncer de mama são o luminal (A e B), câncer de mama HER2 positivo e câncer de mama triplo negativo. Esses nomes foram dados de acordo com as características das células cancerosas. Os cânceres luminais representam a maioria dos casos de carcinoma mamário e são os que apresentam o melhor prognóstico de cura. As células cancerosas apresentam o receptor de estrogênio (RE) e o receptor de progesterona (RP), sendo bastante responsivas a tratamentos hormonais com medicamentos como o Tamoxifen e Anastrozol, entre outros. Eles são divididos entre luminal A e luminal B, sendo o subtipo luminal B mais agressivo, pois é caracterizado por um maior número de genes de proliferação celular. A quimioterapia tem pouco efeito nesses tipos de câncer, mas funciona um pouco melhor nos cânceres luminais B(CIRQUEIRA et al., 2011; GOLDBIRSCH et al., 2011).

O subtipo HER2 positivo apresenta super expressão da proteína HER2 e é negativo para os receptores hormonais. Este subtipo desenvolve um crescimento mais acelerado e apresenta um prognóstico ao tratamento bastante ruim antes do desenvolvimento de medicamentos que bloqueiam HER2. Depois do desenvolvimento do medicamento Trastuzumab, o tratamento do câncer de mama HER2 positivo melhorou dramaticamente e hoje se consegue boas taxas de cura e controle de doença quando se usa a quimioterapia em conjunto com o Trastuzumab (terapia-alvo). Atualmente, existem vários medicamentos que agem bloqueando o HER2, como o Lapatinib e o Pertuzumab(CIRQUEIRA et al., 2011; GOLDBIRSCH et al., 2011).

O último subtipo de câncer de mama é conhecido como câncer de mama triplo negativo. É assim chamado por ter como característica a ausência de receptores hormonais de estrogênio e de progesterona e não apresentar o HER2. Por não apresentar receptores, as medicações descritas anteriormente não funcionam, restando como principal tratamento a quimioterapia (CIRQUEIRA et al., 2011; KENNECKE et al., 2010).

A mamografia é apontada como o principal método diagnóstico do câncer de mama em estágio inicial. Quando são detectadas alterações ainda não palpáveis e as mesmas não sofreram metástase, o câncer de mama pode ser curado com cirurgia; já quando o câncer em estágio inicial apresenta metástase, pode ser eficientemente tratado com quimioterapia. Estas abordagens precoces favorecem o tratamento, tornando-o mais efetivo, menos agressivo, com melhores resultados estéticos e eventos adversos reduzidos (BERRY et al., 2005; MORIMOTO et al., 2009).

Quando o câncer de mama já está diagnosticado, as modalidades de tratamento podem ser divididas em tratamento local (cirurgia e radioterapia) ou tratamento sistêmico (quimioterapia, hormonioterapia e terapia-alvo). O que vai determinar o tipo de tratamento a ser utilizado é o tipo do tumor, o local e a extensão do dano causado pelo mesmo, comorbidades do paciente, idade do paciente, tratamentos anteriores, entre outros (CARDOSO et al., 2012).

Cirurgia

A cirurgia é usualmente o primeiro tratamento no combate ao câncer de mama, conseguindo eliminar grande parte do tecido lesionado. Nem sempre é suficiente, pois parte do tecido canceroso pode permanecer no organismo, o que faz necessário um complemento ao tratamento, que é denominado tratamento adjuvante. Caso o paciente receba algum tratamento anterior à cirurgia, a esse tratamento é dado o nome de neoadjuvante (FRANCESCHINI et al., 2015).

O procedimento cirúrgico pode ser a remoção parcial da mama (segmentectomia) ou, para os casos mais avançados, a retirada completa da mama (mastectomia). Sempre que possível é recomendada cirurgia plástica para a reconstrução da mama, visando diminuir a alteração na imagem corporal. Pode ser profilática ou terapêutica (FRANCESCHINI et al., 2015).

Há séculos a cirurgia tem sido a principal modalidade para o tratamento do câncer de mama. A primeira mastectomia radical foi realizada em 1882 por Halsted, que publicou seus

resultados em 1894 (HALSTED, 1907). Sua abordagem continuou sendo o padrão-ouro para o tratamento cirúrgico do câncer de mama por muitas décadas. A partir da década de 90, o tratamento cirúrgico da mama passou de abordagens radicais para procedimentos menos extremos e conservadores da mama, sendo a cirurgia conservadora da mama, também chamada de lumpectomia, acompanhada de radioterapia um tratamento equivalente à mastectomia(TIEZZI, 2007; VERONESI et al., 1990). Porém, recentemente, tem havido uma tendência no aumento das taxas de mastectomia por razões desconhecidas(MCGUIRE et al., 2009).

Com o avanço da doença, o tumor pode se disseminar para os linfonodos axilares e, por este motivo, um ou mais gânglios são removidos e examinados no microscópio. Isto é importante para saber o estadiamento da doença. Os linfonodos podem ser removidos durante a cirurgia para retirar o tumor da mama ou num procedimento separado. Para sua remoção existem dois principais tipos de cirurgia.

A biópsia do linfonodo sentinela consiste na remoção apenas do linfonodo que contém o câncer. Como a disseminação do câncer para os linfonodos segue um trajeto onde necessariamente há um primeiro gânglio pelo qual as células malignas devem passar, apenas esse primeiro linfonodo é retirado (INSTITUTO ONCOGUIA, 2017; URBAN et al., 2001).

Na dissecação axilar dos linfonodos são retirados cerca de 10 a 40 linfonodos axilares. A dissecação não é o procedimento padrão, mas pode ser a melhor forma de se evitar a proliferação de células cancerosas em algumas situações(INSTITUTO ONCOGUIA, 2017).

Radioterapia

A radioterapia é um tratamento utilizado em diferentes tipos de tumores e capaz de impedir o aumento ou mesmo destruir as células cancerosas através da aplicação de raios de alta energia (como os raios X) ou partículas que destroem as células cancerígenas(INFOMAMA, 2017).

Dois tipos principais de radioterapia podem ser usados para tratar o câncer de mama: radiação de feixe externo (teleterapia), onde a radiação é emitida de uma máquina fora do corpo e radiação interna (braquiterapia), na qual uma fonte radioativa é colocada dentro do corpo por um curto período de tempo(AMERICAN CANCER SOCIETY, 2017a).

Nem sempre mulheres com câncer de mama precisam de radioterapia, mas, em algumas situações, esse tratamento é bastante recomendado, como (a) após a cirurgia conservadora da mama, para evitar a recidiva do câncer no seio ou nos gânglios linfáticos

próximos, (b)depois de uma mastectomia, especialmente se o câncer foi maior do que 5 cm ou se o câncer é encontrado nos gânglios linfáticos e (c) se o câncer se espalhou para outras partes do corpo(NADER MARTA et al., 2011).

O tratamento convencional da radioterapia é feito por 5 dias na semana (de segunda a sexta-feira) por cerca de 5 a 6 semanas. Com o avanço das tecnologias, atualmente, muitos médicos têm utilizado a irradiação acelerada da mama em pacientes selecionados para administrar doses maiores em um curto período de tempo(NADER MARTA et al., 2011). Existem vários tipos de irradiação mamária acelerada, como a radioterapia hipofracionada, no intraoperatório ou conformacional.

Na radioterapia hipofracionada, a radiação é administrada em doses maiores por menos tempo - geralmente por apenas 3 semanas. Em mulheres tratadas com lumpectomia e sem o câncer em linfonodos axilares, esta abordagem mostrou-se tão eficiente quanto a radiação durante 5 semanas. Também pode levar a menos efeitos colaterais de curto prazo(DEANTONIO et al., 2016; WHELAN et al., 2010).

A radioterapia no intraoperatório é uma nova técnica na qual é aplicada uma única dose grande de radiação logo após a cirurgia conservadora da mama. Embora este tratamento possa ser muito conveniente para pacientes, estudos preliminares mostram que pode haver uma recidiva local, dados de estudos a longo prazo irão demonstrar a eficácia do tratamento (BROMBERG; HANRIOT; NAZÁRIO, 2013; ESPOSITO et al., 2015; VERONESI et al., 2010).

Na radioterapia conformacional, a radiação é administrada utilizando-se máquinas especiais para que seja mais bem direcionada para a área onde o tumor foi removido. Isso permite que a parte saudável da mama seja poupada. Esta é uma técnica que está em constante atualização, onde a cada ano se desenvolvem e se aprimoram novas formas de tratamento(BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

Outra forma de administrar a radioterapia é através da braquiterapia ou radioterapia interna. Essa técnica consiste na inserção do material radioativo dentro ou próximo ao órgão a ser tratado. Para isso são utilizadas fontes radioativas específicas. Esta modalidade de radioterapia permite que uma dose concentrada da radiação seja aplicada, uma vez que a dose é focada na região lesionada. A braquiterapia trata o tecido canceroso por dentro, e a radiação não viaja através do tecido sadio para atingir o alvo como nas técnicas de radioterapia externa(AMERICAN CANCER SOCIETY, 2017a).

O tipo mais comum de braquiterapia para mulheres com câncer de mama é a intracavitária. Um dispositivo parecido com um cateter (tubo) é colocado no espaço formado pela cirurgia conservadora da mama e é deixado no local até que o tratamento seja concluído. O final do dispositivo dentro da mama é então expandido para que permaneça firmemente no lugar durante todo o tratamento. Para cada tratamento, uma ou mais fontes de radiação (geralmente *pellets*) são colocadas no dispositivo por um curto período de tempo e depois removidas. Os tratamentos são tipicamente administrados duas vezes por dia durante 5 dias em ambulatório. Após o último tratamento, o dispositivo é removido (COZZI et al., 2018; SMITH et al., 2012; TANDERUP et al., 2017)

Quimioterapia

A quimioterapia é o método que utiliza compostos químicos, denominados quimioterápicos, no tratamento de doenças causadas por agentes biológicos. Quando aplicada ao câncer, a quimioterapia é chamada de quimioterapia antineoplásica ou quimioterapia antitumoral. Os agentes utilizados no tratamento do câncer afetam tanto as células normais como as neoplásicas e é por isso que esse tipo de tratamento causa diversos efeitos colaterais. A aplicação pode ser feita por via intravenosa ou por via oral (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2017b).

A quimioterapia adjuvante ajuda a evitar uma recidiva do tumor, já a neoadjuvante é mais utilizada em pacientes com câncer em estágios mais avançados e para diminuir o tamanho do tumor, facilitando o procedimento cirúrgico que poderá ser feito em um momento futuro (AL-HILLI; BOUGHEY, 2016; RAPOPORT et al., 2014).

Diversos são os medicamentos que podem ser utilizados na quimioterapia e, normalmente, é administrada uma combinação dos mesmos. O tratamento pode não ser eficaz, visto que o câncer de mama possui subtipos que respondem de forma diferente aos medicamentos. Assim, essas combinações de quimioterápicos podem ser alteradas para que se tenha uma melhor resposta do organismo (PRAT et al., 2015).

Estudos indicam que para o tratamento de câncer de mama luminal A, cujas células tumorais apresentam uma baixa taxa de proliferação, a quimioterapia não é indicada. Já no câncer de mama luminal B sem superexpressão de HER2, onde a taxa de proliferação celular é maior, a quimioterapia pode ser indicada. No caso de câncer de mama HER2+, a quimioterapia é indicada com um regime baseado em antraciclina/taxano acompanhado de

uma terapia-alvo anti HER2(imunoterapia).Nos casos de câncer de mama triplo negativo, a quimioterapia é o padrão no tratamento (UNTCH et al., 2015), (SERRA et al., 2014).

Um problema recorrente é a aquisição de resistência das células cancerosas frente ao quimioterápico, o que reduz os efeitos desejados do tratamento.Por ser um mecanismo de caráter multifatorial, essa aquisição de resistência tem sido associada a uma série de alterações celulares incluindo aumento na eficiência de reparo do DNA, redução de apoptose, alterações no ciclo celular e no metabolismo de drogas (NASCIMENTO et al., 2017; SZAKÁCS et al., 2006).

A quimioterapia é realizada em ciclos que costumam variar de 1 a 3 semanas. Cada ciclo corresponde ao período em que são administradas determinadas drogas, seguido de um período de descanso. Este tempo de descanso é importante para que as células não tumoraispossam se recuperar dos efeitos das drogas. O número de ciclos do tratamento varia conforme o tipo e estágio do tumor(ANAMPA; MAKOWER; SPARANO, 2015).

Quimioterápicos geralmente provocam efeitos colaterais, visto que seu efeito é sistêmico e afeta tanto as células cancerosas como as saudáveis. Entre os principais efeitos estão: perda de cabelo, perda de apetite, alteração das unhas, náuseas e vômitos, feridas na boca e diarreia. A quimioterapia também afeta a medula óssea e, conseqüentemente, a formação de células sanguíneas, podendo provocar fadiga, maior chance de infecções e aparecimento de hematomas. Todos esses efeitos geralmente desaparecem ao final do tratamento(FERREIRA; FRANCO, 2017; VERDE et al., 2009).

Hormonioterapia

A hormonioterapia, também chamada de terapia endócrina ou hormonal, é um tratamento com função de inibir a atividade dos hormônios que tenham alguma influência no crescimento de um tumor. É usada no tratamento do câncer de mama e de próstata, que estão relacionados a distúrbios hormonais e, portanto, podem ser controlados por meio de inibidores de hormônios ou até mesmo por hormônios que neutralizem efeitos de outros hormônios.A administração dos medicamentos é realizada, principalmente, por via oral(BURSTEIN et al., 2014; REINBOLT et al., 2015)

Assim como a quimioterapia, a terapia hormonal é uma forma de tratamento sistêmico, pois atinge células tumorais em todo o corpo e não apenas na mama. A principal função deste tipo de tratamento é inibir os receptores de estrogênio (RE) e de progesterona (RP).Cerca de 2/3 dos cânceres de mama são receptores hormonais positivos e altos níveis de

estrogênio para esses cânceres estimulam as células tumorais a crescerem e se disseminarem (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2017c; BURSTEIN et al., 2014)

São duas as principais formas de atuação da maioria dos tipos de terapia hormonal para câncer de mama. Elas atuam para bloquear os receptores de estrogênio e, assim, impedem que estas células tumorais recebam o hormônio e sejam estimuladas a crescer (as principais drogas utilizadas neste tipo de tratamento são o tamoxifen e o fulvestrand) ou buscam diminuir o nível de estrogênio e, assim, as células tumorais irão receber uma quantidade menor de hormônio, o que pode ajudar a diminuir a velocidade de crescimento do câncer ou prevenir que ele volte (neste caso, as principais drogas utilizadas são inibidores de aromatase) (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2017c).

Usualmente utilizada como terapia adjuvante, a terapia hormonal é utilizada após a cirurgia como forma de reduzir o risco da recidiva da doença. Geralmente é administrada por pelo menos cinco anos (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2017c).

Terapia-alvo

A terapia-alvo tem como foco o combate específico às células tumorais, direcionando a ação dos medicamentos exclusivamente para as mesmas, reduzindo assim, suas atividades sobre as células saudáveis e também os efeitos colaterais. Dessa forma, o medicamento tem um alvo certo, como alguma molécula específica da célula tumoral, inibindo uma proteína ou alguma via de sinalização (INSTITUTO ONCOLOGIA, 2015).

Diferentemente da quimioterapia que ataca as células sem distinção, combatendo o câncer, mas, ao mesmo tempo, matando células saudáveis, a terapia-alvo utiliza drogas que são desenvolvidas para bloquear o crescimento e a proliferação de células tumorais de maneira específica, causando o menor dano possível às células saudáveis (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018).

O trastuzumab, um anticorpo monoclonal que tem como alvo o domínio extracelular do receptor HER2, é o tratamento padrão para pacientes com câncer de mama HER2+, podendo ser administrado sozinho, concomitantemente ou em sequência à quimioterapia adjuvante (PINTO et al., 2013). Também existem outros medicamentos como pertuzumab, lapatinib e neratinib, todos eles têm como alvo a proteína HER2. Seus efeitos colaterais são geralmente mais leves comparados aos da quimioterapia. O trastuzumab e pertuzumab podem provocar problemas cardíacos, levando à fadiga e falta de ar, que podem ser agravados caso esteja sendo aplicada quimioterapia com doxorubicina ou epirrubina. Estes sintomas

tendem a melhorar quando o tratamento é finalizado. Lapatinib, neratinib e pertuzumab podem provocar diarreia grave (ALMUWAQQAT et al., 2019; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018)

Outra terapia-alvo que vem sendo utilizada busca potencializar os efeitos da terapia hormonal. A maior parte dos cânceres de mama é receptor hormonal positivo, ou seja, estão relacionados com a expressão de estrogênio (ER+) e progesterona (PR+). Os principais medicamentos deste tipo de terapia atuam inibindo proteínas, como CDK4/6 (quinases dependentes de ciclina) durante a fase G1 do ciclo celular. A inibição das quinases impede sua ligação às ciclinas, o que inibe a entrada da célula na fase S de divisão celular, assim, impedem células tumorais de se dividirem, retardando seu crescimento (SAMMONS; TOPPING; BLACKWELL, 2017).

Uma outra terapia-alvo (Everolimus) mira uma proteína chamada mTOR, que está relacionada com a divisão e crescimento celular, e também impede o tumor de desenvolver vasos sanguíneos e, assim, impede seu desenvolvimento (MEISEL et al., 2018; TURNER et al., 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de mama é uma doença heterogênea. Entretanto, grande parte de toda essa diversidade biológica proveniente de alterações do DNA e proteínas pode ser agrupada pelos 4 principais subtipos de câncer de mama.

O tratamento a ser seguido com base nos subtipos de câncer de mama simplifica muito a definição das indicações terapêuticas. As recomendações gerais indicam essencialmente terapia hormonal isolada para pacientes com câncer de mama “Luminal A” e terapia hormonal acompanhada de quimioterapia para pacientes acometidos do subtipo “Luminal B”. Para pacientes com câncer de mama “HER2-positivo” a recomendação é de terapia hormonal, quimioterapia, além de terapia-alvo anti-HER2, enquanto para a maioria dos pacientes com doença “triplo-negativa”, é recomendada quimioterapia.

REFERÊNCIAS

AL-HILLI, Zahraa; BOUGHEY, Judy C. The timing of breast and axillary surgery after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Chinese Clinical Oncology*, [s. l.], v. 5, n. 3, 2016. Disponível em: <<http://cco.amegroups.com/article/view/10194/11233>>. Acesso em: 20 dez. 2018.

ALAOFI, Rawan K.; NASSIF, Mohammed O.; AL-HAJEILI, Marwan R. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer: Review of the literature. *Avicenna journal of medicine*, [s. l.], v. 8, n. 3, p. 67–77, 2018. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30090744>>. Acesso em: 23 out. 2018.

ALMUWAQQAT, Zakaria et al. Breast Cancer and Heart Failure. *Heart Failure Clinics*, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 65–75, 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1551713618300722?via%3Dihub>>. Acesso em: 8 jan. 2019.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Radiation for Breast Cancer | American Cancer Society. 2017a. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/radiation-for-breast-cancer.html#references>>. Acesso em: 17 dez. 2018.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Chemotherapy for Breast Cancer | American Cancer Society. 2017b. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/chemotherapy-for-breast-cancer.html>>. Acesso em: 20 dez. 2018.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Hormone Therapy for Breast Cancer | American Cancer Society. 2017c. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/hormone-therapy-for-breast-cancer.html>>. Acesso em: 8 jan. 2019.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Targeted Therapy for Breast Cancer | American Cancer Society. 2018. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/targeted-therapy-for-breast-cancer.html>>. Acesso em: 8 jan. 2019.

ANAMPA, Jesus; MAKOWER, Della; SPARANO, Joseph A. Progress in adjuvant chemotherapy for breast cancer: an overview. *BMC medicine*, [s. l.], v. 13, p. 195, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26278220>>. Acesso em: 30 jan. 2019.

ARTEAGA, Carlos L. et al. Treatment of HER2-positive breast cancer: current status and future perspectives. *Nature Reviews Clinical Oncology*, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 16–32, 2012. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/nrclinonc.2011.177>>. Acesso em: 23 out. 2018.

BARGINEAR, M. F. et al. Implications of applied research for prognosis and therapy of breast cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*, [s. l.], v. 65, n. 3, p. 223–34, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18243013>>. Acesso em: 3 fev. 2016.

BERRY, Donald A. et al. Effect of Screening and Adjuvant Therapy on Mortality from Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, [s. l.], v. 353, n. 17, p. 1784–1792, 2005. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa050518>>. Acesso em: 23 out. 2018.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, Agência nacional de Saúde Suplementar-ANS. RADIOTERAPIA DE INTENSIDADE MODULADA (IMRT) PARA O CÂNCER DE PRÓSTATA. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/images/stories/Materiais_para_pesquisa/Materiais_por_assunto/InformeATS_n7_Radioterapia_de_Intensidade_Modulada_cancer_prostata.pdf>. Acesso em: 20 dez. 2018.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, Instituto Nacional de Câncer. Atlas On-line de Mortalidade, INCA. 2016. Disponível em: <<https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>>. Acesso em: 9 dez. 2018.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2018 - Incidência de Câncer no Brasil, INCA. 2018. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>>. Acesso em: 22 out. 2018.

BRAY, Freddie et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, [s. l.], 2018. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21492>>. Acesso em: 22 out. 2018.

BREASTCANCER.ORG. O seu guia para entender o laudo médico de câncer de mama Breastcancer.org. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <http://www.breastcancer.org/Images/Pathology_Report_Bro_FINAL_2_portuguese_tcm8-334610.pdf>. Acesso em: 19 fev. 2019.

BROMBERG, Silvio Eduardo; HANRIOT, Rodrigo de Moraes; NAZÁRIO, Afonso Celso Pinto. Radioterapia intraoperatória como protocolo de tratamento do câncer de mama inicial. Einstein (São Paulo), [s. l.], v. 11, n. 4, p. 439–445, 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082013000400006&lng=pt&tlng=pt>. Acesso em: 20 dez. 2018.

BURSTEIN, Harold J. et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, [s. l.], v. 32, n. 21, p. 2255–69, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24868023>>. Acesso em: 8 jan. 2019.

CARDOSO, F. et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, [s. l.], v. 23, n. suppl 7, p. vii11-vii19, 2012. Disponível em: <<https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mds232>>. Acesso em: 23 out. 2018.

CIRQUEIRA, Magno Belém et al. Subtipos moleculares do câncer de mama. Femina, [s. l.], v. 39, n. 10, 2011. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2011/v39n10/a2965.pdf>>. Acesso em: 11 dez. 2018.

COBLEIGH, M. A. et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, [s. l.], v. 17, n. 9, p. 2639–48, 1999. Disponível em: <<http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1999.17.9.2639>>.

Acesso em: 5 nov. 2018.

COZZI, Salvatore et al. Advantages of intraoperative implant for interstitial brachytherapy for accelerated partial breast irradiation either frail patients with early-stage disease or in locally recurrent breast cancer. *Journal of contemporary brachytherapy*, [s. l.], v. 10, n. 2, p. 97–104, 2018. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29789758>>. Acesso em: 17 dez. 2018.

DEANTONIO, Letizia et al. Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer: Long-Term Results in a Series of 85 Patients. *Tumori Journal*, [s. l.], v. 102, n. 4, p. 398–403, 2016. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/full/10.5301/tj.5000511>>. Acesso em: 17 dez. 2018.

ESPOSITO, E. et al. Intraoperative radiotherapy in early breast cancer. *British Journal of Surgery*, [s. l.], v. 102, n. 6, p. 599–610, 2015. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/bjs.9781>>. Acesso em: 20 dez. 2018.

FENG, Yixiao et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes & diseases*, [s. l.], v. 5, n. 2, p. 77–106, 2018. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30258937>>. Acesso em: 23 out. 2018.

FERREIRA, Rebeca Garcia; FRANCO, Laura Ferreira de Rezende. Efeitos colaterais decorrentes do tratamento quimioterápico no câncer de mama: revisão bibliográfica. *Revista da universidade vale do rio verde*, [s. l.], v. 15, n. 2, 2017. Disponível em: <<http://periodicos.unincor.br/index.php/revistaunincor/article/view/3759>>. Acesso em: 20 dez. 2018.

FRANCESCHINI, G. et al. New trends in breast cancer surgery: a therapeutic approach increasingly efficacy and respectful of the patient. *Il Giornale di chirurgia*, [s. l.], v. 36, n. 4, p. 145–52, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26712068>>. Acesso em: 30 jan. 2019.

GNERLICH, Jennifer L. et al. Poorer survival outcomes for male breast cancer compared with female breast cancer may be attributable to in-stage migration. *Annals of surgical oncology*, [s. l.], v. 18, n. 7, p. 1837–44, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21484520>>. Acesso em: 23 out. 2018.

GOLDHIRSCH, A. et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology*, [s. l.], v. 22, n. 8, p. 1736–1747, 2011. Disponível em: <<https://academic.oup.com/annonc/article/22/8/1736/196756>>. Acesso em: 11 dez. 2018.

GRIEPSMA, M. et al. Residual Breast Tissue after Mastectomy: How Often and Where Is It Located? *Annals of Surgical Oncology*, [s. l.], v. 21, n. 4, p. 1260–1266, 2014. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1245/s10434-013-3383-x>>. Acesso em: 23 out. 2018.

HALSTED, W. S. I. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast. *Annals of surgery*, [s. l.], v. 46, n. 1, p. 1–19, 1907. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17861990>>. Acesso em: 17 dez. 2018.

HANAHAN, Douglas; WEINBERG, Robert A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, [s. l.], v. 144, n. 5, p. 646–674, 2011. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867411001279?via%3Dihub>>. Acesso em: 14 fev. 2019.

INFOMAMA. Radioterapia no câncer de mama | Infomama. 2017. Disponível em: <<https://www.infomama.com.br/blog/radioterapia-no-cancer-de-mama/>>. Acesso em: 30 jan. 2019.

INSTITUTO ONCOGUIA. A Terapia Alvo em Oncologia de Precisão - Instituto Oncoguia. 2015. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/terapia-alvo/7210/840/>>. Acesso em: 8 jan. 2019.

INSTITUTO ONCOGUIA. Cirurgia para Câncer de Mama - Instituto Oncoguia. 2017. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/cirurgia-para-cancer-de-mama/1397/265/>>. Acesso em: 17 dez. 2018.

KAMIŃSKA, Marzena et al. Breast cancer risk factors. *Przegląd menopauzalny = Menopause review*, [s. l.], v. 14, n. 3, p. 196–202, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26528110>>. Acesso em: 23 out. 2018.

KANG, Jeffrey C. et al. Engineering multivalent antibodies to target heregulin-induced HER3 signaling in breast cancer cells. *mAbs*, [s. l.], v. 6, n. 2, p. 340–53, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24492289>>. Acesso em: 9 jan. 2019.

KENNECKE, Hagen et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, [s. l.], v. 28, n. 20, p. 3271–7, 2010. Disponível em: <<http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.25.9820>>. Acesso em: 11 dez. 2018.

MCGUIRE, Kandace P. et al. Are Mastectomies on the Rise? A 13-Year Trend Analysis of the Selection of Mastectomy Versus Breast Conservation Therapy in 5865 Patients. *Annals of Surgical Oncology*, [s. l.], v. 16, n. 10, p. 2682–2690, 2009. Disponível em: <<http://www.springerlink.com/index/10.1245/s10434-009-0635-x>>. Acesso em: 17 dez. 2018.

MEISEL, Jane Lowe et al. Evolution of Targeted Therapy in Breast Cancer: Where Precision Medicine Began. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, [s. l.], n. 38, p. 78–86, 2018. Disponível em: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/EDBK_201037>. Acesso em: 8 jan. 2019.

MOHAMED, Ali et al. Targeted therapy for breast cancer. *The American journal of pathology*, [s. l.], v. 183, n. 4, p. 1096–112, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23988612>>. Acesso em: 17 fev. 2016.

MORIMOTO, Tadaoki et al. Current status of breast cancer screening in the world. *Breast Cancer*, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 2–9, 2009. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s12282-008-0077-5>>. Acesso em: 23 out. 2018.

NADER MARTA, Gustavo et al. Câncer de mama estágio inicial e radioterapia: atualização. *Revista da Associação Médica Brasileira*, [s. l.], v. 57, n. 4, p. 468–474, 2011. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0104423011703724>>. Acesso em: 17 dez.

2018.

NASCIMENTO, Augusto S. et al. Phosphoproteome profiling reveals critical role of JAK-STAT signaling in maintaining chemoresistance in breast cancer. *Oncotarget*, [s. l.], v. 8, n. 70, p. 114756–114768, 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29383118>>. Acesso em: 8 jan. 2019.

PINTO, Ana Catarina et al. Trastuzumab for patients with HER2 positive breast cancer: Delivery, duration and combination therapies. *The Breast*, [s. l.], v. 22, p. S152–S155, 2013. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960977613001641?via%3Dihub>>. Acesso em: 17 dez. 2018.

PRAT, Aleix et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *The Breast*, [s. l.], v. 24, p. S26–S35, 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960977615001460?via%3Dihub>>. Acesso em: 7 jan. 2019.

RAPOPORT, Bernardo L. et al. When and How Do I Use Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer? *Current Treatment Options in Oncology*, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 86–98, 2014. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11864-013-0266-0>>. Acesso em: 20 dez. 2018.

REINBOLT, Raquel E. et al. Endocrine Therapy in Breast Cancer: The Neoadjuvant, Adjuvant, and Metastatic Approach. *Seminars in Oncology Nursing*, [s. l.], v. 31, n. 2, p. 146–155, 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749208115000182?via%3Dihub>>. Acesso em: 8 jan. 2019.

SAMMONS, Sarah L.; TOPPING, Donna L.; BLACKWELL, Kimberly L. HR+, HER2-Advanced Breast Cancer and CDK4/6 Inhibitors: Mode of Action, Clinical Activity, and Safety Profiles. *Current cancer drug targets*, [s. l.], v. 17, n. 7, p. 637–649, 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28359238>>. Acesso em: 14 fev. 2019.

SANTARPIA, Libero et al. Deciphering and Targeting Oncogenic Mutations and Pathways in Breast Cancer. *The oncologist*, [s. l.], v. 21, n. 9, p. 1063–78, 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27384237>>. Acesso em: 23 out. 2018.

SERRA, Katia Piton et al. Nova classificação dos carcinomas da mama: procurando o luminal A. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, [s. l.], v. 36, n. 12, p. 575–580, 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032014001200575&lng=pt&nrm=iso&tlng=en>. Acesso em: 8 jan. 2019.

SMITH, Grace L. et al. Association between treatment with brachytherapy vs whole-breast irradiation and subsequent mastectomy, complications, and survival among older women with invasive breast cancer. *JAMA*, [s. l.], v. 307, n. 17, p. 1827–37, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22550197>>. Acesso em: 17 dez. 2018.

SUZUKI, Eiji; TOI, Masakazu. Improving the efficacy of trastuzumab in breast cancer. *Cancer Science*, [s. l.], v. 98, n. 6, p. 767–771, 2007. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1349-7006.2007.00455.x>>. Acesso em: 5 nov. 2018.

SWAIN, Sandra M. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *The New England journal of medicine*, [s. l.], v. 372, n. 8, p. 724–34, 2015. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1413513>>. Acesso em: 2 jan. 2016.

SZAKÁCS, Gergely et al. Targeting multidrug resistance in cancer. *Nature Reviews Drug Discovery*, [s. l.], v. 5, n. 3, p. 219–234, 2006. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/nrd1984>>. Acesso em: 8 jan. 2019.

TANDERUP, Kari et al. Advancements in brachytherapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*, [s. l.], v. 109, p. 15–25, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X16302575?via%3Dihub>>. Acesso em: 17 dez. 2018.

TIEZZI, Daniel Guimarães. Cirurgia conservadora no câncer de mama. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, [s. l.], v. 29, n. 8, p. 428–434, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032007000800008&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 17 dez. 2018.

TURNER, Nicholas C. et al. Advances in the treatment of advanced oestrogen-receptor-positive breast cancer. *The Lancet*, [s. l.], v. 389, n. 10087, p. 2403–2414, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673616324199>>. Acesso em: 8 jan. 2019.

UNTCH, M. et al. Primary Therapy of Patients with Early Breast Cancer: Evidence, Controversies, Consensus: Opinions of German Specialists to the 14th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2015 (Vienna 2015). *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, [s. l.], v. 75, n. 6, p. 556–565, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26166836>>. Acesso em: 8 jan. 2019.

URBAN, Cícero de Andrade et al. Linfonodo sentinela: um novo conceito no tratamento cirúrgico do câncer de mama. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, [s. l.], v. 28, n. 3, p. 216–222, 2001. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912001000300011&lng=pt&tlng=pt>. Acesso em: 17 dez. 2018.

VERDE, Sara Maria Moreira Lima et al. Aversão alimentar adquirida e qualidade de vida em mulheres com neoplasia mamária. *Revista de Nutrição*, [s. l.], v. 22, n. 6, p. 795–807, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732009000600002&lng=pt&tlng=pt>. Acesso em: 20 dez. 2018.

VERONESI, U. et al. Conservative treatment of early breast cancer. Long-term results of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy. *Annals of surgery*, [s. l.], v. 211, n. 3, p. 250–9, 1990. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2106841>>. Acesso em: 17 dez. 2018.

VERONESI, Umberto et al. Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1,822 cases treated with electrons. *Breast Cancer Research and Treatment*, [s. l.], v. 124, n. 1, p. 141–151, 2010. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s10549-010-1115-5>>. Acesso em: 17 dez. 2018.

WHELAN, Timothy J. et al. Long-Term Results of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, [s. l.], v. 362, n. 6, p. 513–520, 2010. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0906260>>. Acesso em: 17 dez. 2018.