



19

**Câncer de mama:
passado, presente
e futuro**



1. DA ANTIGUIDADE ATÉ HOJE: PROGRESSOS

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais prevalente no sexo feminino, com uma incidência global calculada em cerca de 2,3 milhões de novos casos por ano, globalmente¹. O tumor da mama é uma doença conhecida desde a Antiguidade. O câncer de mama foi relatado por Hipócrates na Grécia e descrito em detalhes no Egito Antigo, conforme relatado no Papiro de Edwin Smith, descoberto no século XIX^{2,3}.

Vários artistas da Renascença, como Michelangelo e Rafael, usaram modelos que certamente tinham câncer de mama, como pode ser visto na diferença de volume e de cor dos seios dessas mulheres. A doença, entretanto, era considerada uma catástrofe para a mulher, resultando em sofrimento atroz, ausência de qualquer possibilidade terapêutica e morte certa. Ainda em meados do século XIX, o grande cirurgião francês Alfred Velpeau, professor da Universidade de Paris e uma das maiores autoridades cirúrgicas da época, preconizava o uso de sanguessugas ao redor da mama como único tratamento paliativo possível³.

O fim do século XIX, entretanto, foi auspicioso para o tratamento do câncer de mama. Em apenas três anos consecutivos, uma série de descobertas iniciou um bem-sucedido combate à doença. Em 1894, William Halsted publica um novo conceito e uma nova cirurgia – a mastectomia radical – que propiciou cura do câncer de mama para um percentual significativo de suas pacientes⁴. Halsted iniciara a sua mastectomia radical em 1884, partindo da premissa de que o câncer se irradiava centrifugamente a partir da mama, contaminando os linfonodos axilares e os tecidos perimamários. Portanto, uma cirurgia radical poderia eliminar toda a doença. Sua cirurgia consistia na remoção de toda a glândula mamária, dos músculos peitorais e dos linfonodos axilares ipsilaterais. A cirurgia era agressiva e mutilante, mas, pela primeira vez, se pode relatar pacientes vivas e aparentemente curadas do câncer de mama décadas depois da cirurgia de Halsted. A partir dos anos de 1970, com os trabalhos pioneiros de Fisher nos Estados Unidos⁵ e de Veronesi na Itália⁶, passou-se a utilizar a chamada “cirurgia conservadora” da mama, em que apenas um quadrante ou um segmento da mama é removido cirurgicamente, aliado a uma amostragem menor dos linfonodos axilares, com a técnica do linfonodo sentinela. Essa nova cirurgia, por ser muito menos mutilante, fez com que a aceitação do tratamento fosse muito mais fácil pelas mulheres. Os dados de sobrevida em 20 anos são comparáveis entre a mastectomia radical e a cirurgia conservadora da mama^{5,6}.

Em 1895, Wilhelm Conrad Roentgen, na Alemanha, descreveu um novo tipo de radiação, hoje conhecida como raio-X⁷. Além de seu uso diagnóstico em Medicina, a nova forma de radiação mostrou ser eficaz no combate a recidivas locais do câncer de mama e, já em 1896, surgiram serviços de radioterapia na Europa e nos Estados Unidos. Em apenas cinco anos, havia extensa literatura médica comprovando a eficácia do método.

Em 1896, uma terceira forma de combate à doença foi descoberta: o cirurgião escocês George Beatson propôs a ooforectomia como forma eficaz de tratamento paliativo do câncer de mama metastático⁸, mostrando que cerca de um terço das mulheres jovens, ao ser submetido à ooforectomia, apresentava uma importante melhora clínica de seus sintomas, com duração aproximada de um ano. Apesar de se desconhecer na época o mecanismo de ação da ooforectomia, esse procedimento rapidamente foi aceito pela classe médica como um tratamento paliativo eficaz.

Assim, em rápida sucessão, a Oncologia Mamária passou a ter base clínica e científica para progredir e, principalmente, para tratar as pacientes. O advento da quimioterapia citotóxica, desenvolvida inicialmente como segredo de estado nos Estados Unidos durante a Segunda Guerra Mundial⁹, trouxe outra importante arma para o tratamento do câncer de mama. Os primeiros relatos, da década de 1950, mostravam que o câncer de mama era sensível a agentes alquilantes (como a ciclofosfamida e a L-fenilalanina mostarda) e a agentes antimetabólitos (como o metotrexato e o 5-fluoracil). Com a descoberta de vários outros agentes químicos de grande eficácia, a quimioterapia passou a fazer parte do tratamento paliativo da doença metastática, com resultados modestos em termos de ganho de sobrevida, mas com importante palição dos sintomas da doença.

Uma nova modalidade de tratamento, introduzida no final dos anos de 1960 e considerada revolucionária à época, foi a quimioterapia adjuvante, administrada no período pós-operatório para as pacientes consideradas, então, como sendo de alto risco de recidiva (axila com pelo menos três linfonodos positivos). Os precursores dessa modalidade de tratamento, Bernard Fisher nos Estados Unidos¹⁰ e Gianni Bonadonna na Itália¹¹, demonstraram, por meio de estudos clínicos randomizados, que as pacientes que recebiam tratamento adjuvante antes de desenvolver doença metastática tinham importante ganho de sobrevida livre de doença (SLD) e de sobrevida global (SG). O conceito que baseava esses estudos era de que o tratamento precoce teria mais eficácia em eliminar focos microscópicos da doença, que mais tarde



produziriam metástases à distância. O tratamento quimioterápico adjuvante foi refinado por meio de sucessivos ensaios clínicos e continua até hoje como um dos pilares do tratamento curativo do câncer de mama. O mesmo conceito de “adjuvância” passou a ser aplicado à hormonioterapia e aos agentes anti-HER-2, à medida que essas modalidades de tratamento foram introduzidas na prática médica.

A descoberta, em 1987, de que a amplificação do gene HER-2 (ERBB2), vista em 20% dos casos¹², era responsável pela maior agressividade dos tumores deu início a importantes avanços terapêuticos no tratamento específico desse tipo de tumor. A partir dessa descoberta, ficou claro que o câncer de mama não era uma doença homogênea, mas poderia ser dividida em subgrupos de comportamento biológico e clínico distintos, levando a tratamentos mais específicos e mais eficazes.

Mas foram os trabalhos seminais de Perou e Sorlie¹³, em 2000, que demonstraram de maneira cabal que o câncer de mama é, na verdade, um mosaico de vários subtipos moleculares distintos. Isso foi demonstrado por meio da técnica de perfilamento genômico, que permitiu classificar os tumores em quatro grandes tipos: luminal A (tumores dependentes da via do receptor de estrógeno, com menor ativação das vias proliferativas e bastante sensíveis a tratamentos hormonais), luminal B (tumores dependentes em menor escala da via do receptor de estrógeno, menos sensíveis ao tratamento hormonal e com maior expressão de genes de proliferação celular), HER-2 enriquecidos (com amplificação do gene ERBB2, dependência da via HER-2 e aumento da expressão de genes de proliferação celular) e basaloides ou triplo-negativos (falta de expressão de receptores hormonais, expressão de citoqueratinas e de antígenos de células-tronco, aumento de expressão de genes de proliferação, de neoangiogênese e de metastização). Essa classificação em subtipos moleculares passou a permitir um melhor planejamento terapêutico para as pacientes, bem como deixou clara a diversidade de alterações genômicas possíveis no câncer de mama. Essa foi talvez a maior quebra de paradigma da visão clássica do câncer de mama, que via a doença como uma entidade patológica única.

Apartir desses achados, a abordagem ao tratamento do câncer de mama passou a ser mais precisa, com a utilização de drogas dirigidas a alvos moleculares específicos, como os anticorpos monoclonais anti-HER-2, os anticorpos conjugados a drogas (o sacituzumabe-govitecan, o trastuzumabe-entansina e o trastuzumabe-deruxtecana, entre outros) e os inibidores de tirosina

quinase para alterações moleculares específicas (alpelisibe para alterações do PI3K, capivasertibe para alterações do AKT, tucatinibe para amplificação do HER-2, entre outros). Foram também identificadas alterações genômicas que podem conferir resistência ao tratamento, como as mutações de ESR1, o gene que codifica o receptor de estrogênio e que leva à resistência ao tamoxifeno e aos inibidores de aromatase, mas geralmente não ao fulvestranto. Outras drogas-alvo dirigidas de grande importância foram os inibidores de CDK4/6, introduzidos na prática clínica há poucos anos e cujo principal mérito é o prolongamento de SLD e de SG nas pacientes com doença luminal metastática em primeira e em segunda linha.

A imunoterapia, usada na forma de anticorpos que inibem os *checkpoints* imunológicos (ICIs), é a modalidade mais recentemente introduzida no tratamento do câncer de mama. Os ICIs são capazes de romper o bloqueio que os tumores utilizam para escapar ao sistema imune, que normalmente deveria montar uma resposta imune em face dos neoantígenos presentes no câncer. A imunoterapia, entretanto, tem mostrado eficácia clínica apenas no subgrupo dos tumores basaloïdes (triplo-negativos). No cenário neoadjuvante, está aprovado o uso do pembrolizumabe junto com a quimioterapia¹⁴ em pacientes com doença PD-L1 positiva ou negativa. No cenário de doença metastática, o pembrolizumabe e o atezolizumabe^{15,16} são aprovados para uso em associação com a quimioterapia em pacientes com câncer de mama triplo-negativo PD-L1 positivo. Os tumores luminais e HER-2 enriquecidos normalmente não respondem à imunoterapia, pelo menos com os agentes disponíveis até agora. Isso se dá, provavelmente, por serem tumores com menor instabilidade genômica e que, portanto, geram menos neoantígenos capazes de estimular o sistema imune. De qualquer maneira, espera-se que os resultados na imunoterapia melhorem nos próximos anos, levando o

**VEJA ESSE CONTEÚDO NA ÍNTEGRA
ACESSANDO A OC ACADEMIA:**

<http://ocacademia.com>

