

Antonio Carlos
BUZOID

Fernando Cotait
MALUF

Debora de Melo
GAGLIATO

VENCER CÂNCER DE MAMA

evitar • tratar • curar



Apoio:

A Beneficência
Portuguesa
de São Paulo

3^a
EDIÇÃO



VENCER

CÂNCER

DE MAMA

evitar • tratar • curar

A Medicina é uma área do conhecimento em constante evolução. Os protocolos de segurança devem ser seguidos, porém novas pesquisas e testes clínicos podem merecer análises e revisões, inclusive de regulação, normas técnicas e regras do órgão de classe, como códigos de ética, aplicáveis à matéria. Alterações em tratamentos medicamentosos ou decorrentes de procedimentos tornam-se necessárias e adequadas. Os leitores, estudantes e profissionais da saúde que se sirvam desta obra como apoio ao conhecimento, são aconselhados a conferir as informações fornecidas no que concerne a medicamentos, produtos, equipamentos e outro qualquer recurso. É responsabilidade do médico, com base na sua experiência e na avaliação clínica do paciente e de suas condições de saúde e de eventuais comorbidades, determinar as dosagens e o melhor tratamento aplicável a cada situação. As linhas de pesquisa ou de argumentação do autor, assim como suas opiniões, não são necessariamente as da Editora.

Esta obra serve apenas de apoio complementar a estudantes e à prática médica, mas não substitui a avaliação clínica e de saúde de pacientes, sendo do leitor – estudante ou profissional da saúde – a responsabilidade pelo uso da obra como instrumento complementar à sua experiência e ao seu conhecimento próprio e individual.

Do mesmo modo, foram empregados todos os esforços para garantir a proteção dos direitos de autor envolvidos na obra, inclusive quanto às obras de terceiros e imagens e ilustrações aqui reproduzidas. Especificamente nesta obra, as questões foram reproduzidas das respectivas provas, com pequenas alterações referentes a correções de formatação da língua portuguesa. Caso algum autor se sinta prejudicado, favor entrar em contato com a Editora.

Finalmente, cabe orientar o leitor que a citação de passagens desta obra com o objetivo de debate ou exemplificação ou ainda a reprodução de pequenos trechos desta obra para uso privado, sem intuito comercial e desde que não prejudique a normal exploração da obra, são, por um lado, permitidas pela Lei de Direitos Autorais, art. 46, incisos II e III. Por outro, a mesma Lei de Direitos Autorais, no art. 29, incisos I, VI e VII, proíbe a reprodução parcial ou integral desta obra, sem prévia autorização, para uso coletivo, bem como o compartilhamento indiscriminado de cópias não autorizadas, inclusive em grupos de grande audiência em redes sociais e aplicativos de mensagens instantâneas. Essa prática prejudica a normal exploração da obra pelo seu autor, ameaçando a edição técnica e universitária de livros científicos e didáticos e a produção de novas obras de qualquer autor.

Antonio Carlos
BUZAID

Fernando Cotait
MALUF

Debora de Melo
GAGLIATO

VENCER CÂNCER

DE MAMA

evitar • tratar • curar


manole
editora


INSTITUTO
VENCER
o câncer



Apoio:

A Beneficência
Portuguesa
de São Paulo

3^a
EDIÇÃO

Copyright © 2022 Editora Manole Ltda., por meio de contrato com o Instituto Vencer o Câncer.

Logotipos Copyright © Astrazeneca do Brasil Ltda., Gilead Sciences Farmacêutica Do Brasil Ltda., Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda., Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda., Novartis Biociências S.A., Pint Pharma Produtos Médico-Hospitalares e Farmacêuticos Ltda., Real Sociedade Portuguesa de Beneficência.

EDITORA: Eliane Otani
PRODUÇÃO E COORDENAÇÃO EDITORIAL: Eliane Otani
PROJETO GRÁFICO: Eliane Otani
DIAGRAMAÇÃO: Luargraf Serviços Gráficos e Visão Editorial
CAPA: Sopros Design
ILUSTRAÇÕES DE MIOLO: Ewerton Gondari e Sopros Design

e-ISBN 978-65-5576-913-5 (e-book)

Todos os direitos reservados. Nenhuma parte deste livro poderá ser reproduzida, por qualquer processo, sem a permissão expressa dos editores. É proibida a reprodução por fotocópia. A Editora Manole é filiada à ABDR – Associação Brasileira de Direitos Reprográficos.

3ª edição – 2022

Editora Manole Ltda.
Alameda América, n. 876
06543-315 – Santana de Parnaíba – SP – Brasil
Tel.: (11) 4196-6000
www.manole.com.br | <https://atendimento.manole.com.br>

Ficha catalográfica da versão impressa:

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

B996v
3. ed.

Buzaid, Antonio Carlos
Vencer o câncer de mama : evitar, tratar, curar / Antonio Carlos Buzaid,
Fernando Cotait Maluf, Debora de Melo Gagliato. - 3. ed. - Santana de Parnaíba [SP] :
Manole, 2022.
296 p. : il. ; 24 cm.

ISBN 978-65-5576-912-8 [impresso]

1. Mamas - Câncer - Manuais, guias, etc. 2. Mamas - Doenças. 3. Mamas -
Doenças - Diagnóstico. I. Maluf, Fernando Cotait. II. Gagliato, Debora de Melo. III.
Titulo.

22-79559

CDD: 616.99449
CDU: 618.19-006

Gabriela Faray Ferreira Lopes - Bibliotecária - CRB-7/6643

EDITORES

Antonio Carlos Buzaid

Oncologista

Diretor médico geral de oncologia da BP – A Beneficência Portuguesa de São Paulo. Foi membro do comitê gestor do Centro de Oncologia do Hospital Israelita Albert Einstein e diretor-geral do Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês. Atuou como professor assistente da Universidade de Yale, EUA, onde foi diretor da unidade de melanoma e codiretor da unidade de câncer de pulmão. Foi professor associado da Universidade do Texas, no M.D. Anderson Cancer Center, EUA, onde foi também diretor médico do Centro Multidisciplinar de Melanoma e Câncer de Pele. Realizou *fellowship* em oncologia e hematologia no Arizona Cancer Center, EUA.

Fernando Cotait Maluf

Oncologista

Diretor médico associado do Centro Oncológico da BP – A Beneficência Portuguesa de São Paulo e membro do comitê gestor do Centro de Oncologia do Hospital Israelita Albert Einstein. Foi membro integrante e coordenador do programa de residência médica do Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês. Doutor em Urologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Realizou *fellowship* em oncologia clínica no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, EUA. Professor livre-docente da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

Debora de Melo Gagliato

Oncologista

Médica oncologista clínica da BP – A Beneficência Portuguesa de São Paulo. Residência em Oncologia Clínica pelo Hospital A.C. Camargo. Médica certificada pela Educational Commission for Foreign Medical Graduates. Realizou *fellowship* clínico em câncer de mama no M.D. Anderson Cancer Center, EUA.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer aos nossos pacientes, pela constante inspiração; aos nossos familiares, pelo amor incondicional; e aos profissionais que contribuíram de maneira inestimável para a construção deste livro.

Antonio Carlos Buzaid
Fernando Cotait Maluf
Debora de Melo Gagliato

COLABORADORES

Este livro contou com a colaboração de diversos profissionais, com o objetivo comum de compartilhar o conhecimento e informações sobre o câncer de mama.

Alfredo Carlos Simões Dornellas de Barros

Mastologista

Membro do Departamento de Mastologia da BP – A Beneficência Portuguesa de São Paulo. Professor livre-docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Ana Cláudia de Oliveira

Enfermeira

Enfermeira oncologista e coordenadora de enfermagem do Centro de Oncologia da BP – A Beneficência Portuguesa de São Paulo.

Ana Fernanda Centrone

Enfermeira

Enfermeira especialista em oncologia com MBA em gestão de saúde e gerente assistencial/operacional do Centro de Oncologia e Hematologia do Hospital Israelita Albert Einstein.

Ana Luísa de Castro Baccarin

Oncologista

Médica oncologista da Clínica Oncocenter. Responsável técnica do Instituto Ana Baccarin de Oncologia e Qualidade de Vida de São Paulo. Pós-graduanda em nutrologia pelo Hospital Israelita Albert Einstein.

Antonio Luiz Frasson

Mastologista

Médico mastologista com doutorado em radiologia mamária pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Ex-fellow em cirurgia mamária pelo Instituto Nacional de Tumores (1985 a 1987) e membro do *staff* e ex-pesquisador sênior do Instituto Europeu de Oncologia (2001 a 2004), em Milão, na Itália. Membro titular do núcleo de mama do Centro de Oncologia de Hospital Israelita Albert Einstein de São Paulo. Professor adjunto-doutor da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

Carlos E. Bacchi

Patologista

Diretor e patologista responsável pelo Laboratório Bacchi/Consultoria em Patologia, com experiência nas áreas de patologia cirúrgica e imuno-histoquímica há mais de 30 anos.

Erlon Gil

Radioterapeuta

Médico do Centro Oncológico Antônio Ermírio de Moraes. Possui título de especialista pela Sociedade Brasileira de Radioterapia. Membro da American Society for Radiation Oncology (ASTRO).

Fabio Francisco Oliveira Rodrigues

Mastologista

Médico assistente titular do serviço de oncoginecologia e mastologia do Instituto do Câncer Dr. Arnaldo Vieira de Carvalho (ICAVC). Coordenador geral e médico titular do departamento de cirurgia oncológica de mama e ginecologia da BP – A Beneficência Portuguesa de São Paulo. Doutor em medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

Fabrizio Brenelli

Mastologista

Médico mastologista do grupo de mastologia do Hospital São José e da BP – A Beneficência Portuguesa de São Paulo, e do IMAMA de Campinas. *Ex-fellow* em cirurgia mamária e em cirurgia plástica reconstrutora do Instituto Europeu de Oncologia (IEO), em Milão, na Itália (2004 a 2009). Professor doutor-assistente da Divisão de Oncologia Mamária do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM), da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Fernanda Scheer

Nutricionista

Especialista em nutrição funcional pelo Centro Valéria Paschoal de Educação (CVPE), da UNIB. Atua com atendimento clínico em consultório particular desde 2002. Membro do Instituto Brasileiro de Nutrição Funcional (IBNF). Formada em *health coach* pelo Institute for Integrative Nutrition (IIN). Pós-graduanda em nutriendocrinologia funcional da Escola Lair Ribeiro, Uningá.

Filomena Marino Carvalho

Patologista

Médica patologista do Centro Oncológico Antônio Ermírio de Moraes da BP – A Beneficência Portuguesa de São Paulo. Professora associada livre-docente do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Gabriela Novaes Brito Silva

Oncologista

Médica oncologista clínica da BP – A Beneficência Portuguesa de São Paulo.

Graziela Zibetti Dal Molin

Oncologista

Médica oncologista clínica da BP – A Beneficência Portuguesa de São Paulo. *Fellowship* clínico em Oncoginecologia pelo M.D. Anderson Cancer Center, EUA.

Guilherme Novita Garcia

Mastologista

Coordenador do serviço de mastologia do Hospital Paulistano. Presidente da Comissão do Título de Especialista em Mastologia (TEMa). Mestre pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Henrique Alkalay Helber

Oncologista

Médico oncologista clínico do Hospital Israelita Albert Einstein.

Ivo Carelli Filho

Mastologista

Responsável pelo setor de mastologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC). Ex-presidente da Sociedade Brasileira de Mastologia – Regional de São Paulo.

Jéssica Ribeiro Gomes

Oncologista

Pós-graduada em gestão de negócios em saúde pela Fundação Getúlio Vargas (FGV). Ex-residente do centro de oncologia da BP – A Beneficência Portuguesa de São Paulo. Médica oncologista clínica da Rede Meridional.

Juliana Martins Pimenta

Oncologista

Membro titular da BP – A Beneficência Portuguesa de São Paulo. Ex-residente de oncologia clínica do Hospital Sírio-Libanês.

Júlio Antônio Pereira de Araújo

Oncologista

Médico oncologista clínico da BP – A Beneficência Portuguesa de São Paulo.

Luciana Castelli Assmann

Educadora física

Personal trainer formada em Educação Física. Atua com atendimento a paciente oncológico em tratamento. Coordena o programa de atividade física para pacientes com câncer de mama do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) e do Hospital Pérola Byington na Associação AVB (Casa da Mulher).

Luiz Henrique Gebrim

Mastologista

Médico mastologista e diretor do Centro de Referência da Saúde da Mulher do Hospital Pérola Byington de São Paulo. Professor livre-docente da Disciplina de Mastologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Membro do Departamento de Mastologia da BP – A Beneficência Portuguesa de São Paulo. Vice-presidente da Sociedade Internacional de Senologia.

Miguel Sabino Neto

Cirurgião plástico

Médico cirurgião e membro titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica (SBCP). Membro da International Society of Aesthetic Plastic Surgery (ISAPS). Professor livre-docente da Disciplina de Cirurgia Plástica da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Mónica Rodríguez

Cirurgiã plástica

Médica cirurgiã plástica do Hospital Israelita Albert Einstein de São Paulo e do Hospital Moinhos de Vento de Porto Alegre. Mestre em cirurgia pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

Silvio Bromberg

Mastologista cirurgião

Médico mastologista do núcleo de mama do Instituto de Oncologia do Hospital Israelita Albert Einstein de São Paulo e da BP – A Beneficência Portuguesa de São Paulo. Pós-doutor em mastologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP).

Vanessa de Araújo Silva

Enfermeira

Enfermeira oncológica. Mestre em enfermagem. Coordenadora do Programa de Navegação de Pacientes do Instituto Oncoguia.

Vera Lúcia Nunes Aguillar

Radiologista

Médica radiologista da equipe de imagiologia mamária do Laboratório Fleury. Mestre e doutora em radiologia pela Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP).

Wesley Pereira Andrade

Mastologista cirurgião

Mastologista e cirurgião oncológico do Instituto de OncoMastologia de São Paulo e da BP – A Beneficência Portuguesa de São Paulo.

PREFÁCIO

Conhecimento, determinação e esperança na luta contra o câncer de mama

De maneira direta ou indireta, o câncer afeta a todos nós. Portanto, combater essa doença é um trabalho conjunto, que exige a participação dos pacientes, dos médicos e da sociedade como um todo. O câncer de mama não é diferente. Pelo contrário, é um exemplo, na oncologia, de uma doença que pode ser vencida pelo esforço concomitante das pacientes, seus familiares, cirurgiões, radioterapeutas, oncologistas clínicos e profissionais de áreas diversas, como enfermagem, fisioterapia, nutrição, farmácia e psicologia, entre outras. Com todo esse “exército” de pessoas a seu lado, fica mais fácil a batalha da paciente contra o câncer de mama. Entretanto, ainda cabe a ela empregar de maneira eficiente três armas essenciais nessa luta: conhecimento, determinação e esperança. Com este livro, nosso objetivo é ajudá-la a adquirir essas armas.

Embora muito tenha sido feito ao longo das últimas décadas, ainda há mais a ser feito, com o objetivo de reduzir o impacto do câncer, atuando em prevenção, diagnóstico precoce, tratamento e reabilitação de pacientes. Nesse sentido, o câncer de mama é uma situação especial, porque é o câncer sobre o qual existe maior quantidade de informações científicas, o que nos leva a respostas satisfatórias para grande parte das perguntas. Felizmente, grande parte das mulheres destinadas a desenvolver câncer de mama pode ser curada por tratamentos atualmente disponíveis. Além disso, existem formas de reduzir o risco de desenvolvimento da doença ou de diagnosticá-la em fases iniciais, quando há maior chance de cura. Por fim, mesmo nos casos incuráveis, importantes avanços foram feitos nos últimos anos, propiciando mais tempo e melhor qualidade de vida.

As informações científicas podem ser úteis para todos, mas, em geral, precisam ser “traduzidas” em linguagem simplificada, a fim de esclarecer as dúvidas que a paciente e seus familiares costumam ter sobre a doença e o tratamento. Foi com isso em mente que elaboramos os capítulos deste livro na forma de perguntas e respostas, que são dadas por especialistas de renome nacional e internacional em suas

respectivas áreas de atuação. Esperamos que esse formato, aliado à linguagem clara, facilite a compreensão por parte de nossos leitores. E que o maior conhecimento possa servir de base para a determinação e a esperança, ambas necessárias na luta contra o câncer.

A paciente com câncer de mama não está sozinha e, agora, conta com um novo aliado nessa luta!

Dr. Antonio Carlos Buzaid
Dr. Fernando Cotait Maluf
Dra. Debora de Melo Gagliato

SUMÁRIO

capítulo 1 • A MAMA36

O que é a mama? 37

Qual é a função da mama? 37

De que é constituída a mama? 38

capítulo 2 • O CÂNCER DE MAMA. 40

O que é o câncer?. 41

Qual é a diferença entre o tumor benigno e o maligno? 41

Quais são as lesões pré-malignas mais comuns? 41

Em qual faixa etária o câncer de mama é mais comum?. 42

Todos os tumores malignos são iguais? 42

O que faz as células cancerosas crescerem? 43

Como o câncer de mama cresce localmente? 43

Como o câncer pode se espalhar pelo organismo? 44

Para quais órgãos o câncer de mama pode se espalhar? 45

Quais são os sinais e sintomas do câncer de mama localizado? 45

Quais são os sinais e sintomas do câncer de mama avançado? 45

Qual é a localização mais comum dos cânceres de mama? 46

capítulo 3 • OS FATORES DE RISCO 48

O que é um fator de risco?. 49

Quais são os principais fatores de risco? 49

Como se calcula o risco de desenvolver câncer de mama?. 53

A pílula anticoncepcional aumenta o risco de câncer de mama? 54

A reposição hormonal na menopausa aumenta o risco de câncer de mama? 55

O uso contínuo de álcool aumenta o risco de câncer de mama? 56

capítulo 4 • O DIAGNÓSTICO 58

Qual é o papel da mamografia digital?	59
Qual é o papel da tomossíntese?	59
Quando a tomossíntese deve ser feita?	61
Qual é o papel da ultrassonografia?	62
Quando a ultrassonografia deve ser feita?	62
Qual é o papel da ressonância magnética no câncer de mama?	64
Quando a ressonância magnética deve ser feita?	65
Como a ressonância magnética é realizada?	65
Como fazer o diagnóstico de certeza?	66
Quais são os tipos de biópsia?	68

capítulo 5 • A INTERPRETAÇÃO DA BIÓPSIA 70

O que é um exame anatomopatológico?	71
Que informações são importantes no exame anatomopatológico do câncer de mama?	72
O que é o exame imuno-histoquímico?	75
O que é o teste de FISH para HER-2?	76
O que é o HER-2 baixo (HER-2 <i>low</i>)?	77
Quais são os tipos histológicos de câncer de mama e qual é o seu grau de agressividade?	78
Quais são os tipos moleculares de câncer de mama?	79

capítulo 6 • O ESTADIAMENTO 82

O que é estadiamento?	83
Quais são os tipos de estadiamento do câncer de mama?	83
Quais são os estádios do câncer de mama baseado no estadiamento anatômico?	84
Que exames devem ser solicitados para o estadiamento?	89

capítulo 7 • TIPOS DE CÂNCER DE MAMA 90

Quais os grandes tipos de câncer de mama?	91
O que é o grupo HER-2 baixo (HER-2 <i>low</i>)?	91
O que é um tumor HER-2 positivo?	93
O que é um tumor luminal?	93
O que é um tumor triplo-negativo?	96

capítulo 8 • A CIRURGIA 98

Quais são os tipos de cirurgia?	99
Quando se deve optar pela quadrantectomia (remoção parcial da mama)?	99
Como fica a região operada depois da remoção parcial da mama?	100
Quando se deve optar pela mastectomia (remoção total da mama)?	102
Quais são os tipos de mastectomia?	104
Como fica a região operada depois da mastectomia?	106
Quando se deve optar pela adenectomia?	106
Como fica a região operada depois da adenectomia?	108
Quando é necessário remover o mamilo (papila)?	108
O que é a pesquisa do linfonodo sentinela?	109
Quando os linfonodos axilares devem ser removidos?	113
Quais são as possíveis complicações da remoção dos linfonodos axilares?	113
Como deve ser o preparo da paciente para a cirurgia?	115
Como é a recuperação da paciente?	116
Quais são os cuidados durante o pós-operatório?	116
Quando se indica a remoção das mamas preventivamente?	122

capítulo 9 • A RECONSTRUÇÃO DA MAMA 124

Quais são os tipos mais comuns de reconstrução?	125
Que tipo de reconstrução da mama deve ser feito em cada caso?	125
Quais são as vantagens e as desvantagens dos tipos de reconstrução?	129
Quando a reconstrução imediata da mama não deve ser realizada?	130

Quais são as complicações das reconstruções de mama?	130
Quais são as formas de reconstruir o mamilo?	131

capítulo 10 • A RADIOTERAPIA 134

Qual é a finalidade da radioterapia no câncer de mama?	135
O que é radioterapia externa (teleterapia)?	135
Como age a radioterapia?	136
Quais são os tipos de radioterapia externa?	137
Qual é a forma mais recomendada de radioterapia externa?	140
Como são feitas as sessões de radioterapia externa?	141
Em que situações a radioterapia externa é recomendada para pacientes que fizeram cirurgia conservadora?	143
Em que situações a radioterapia externa é recomendada para pacientes que fizeram mastectomia?	143
Em que situações a radioterapia externa é indicada para as pacientes que fizeram uma adenectomia?	144
O que é irradiação parcial da mama?	144
O que é a braquiterapia?	145
O que é a radioterapia intraoperatória?	145
Em que situações a radioterapia externa é indicada para pacientes com doença metastática?	146
Que cuidados a paciente precisa ter durante o tratamento radioterápico?	148
Quais são os efeitos colaterais de curto prazo	148
da radioterapia e como podem ser amenizados?	148
Quais são os efeitos colaterais de longo prazo da radioterapia externa e como podem ser amenizados?	150

capítulo 11 • A HORMONIOTERAPIA 154

O que é hormonioterapia?	155
Como a hormonioterapia funciona?	155
O que é hormonioterapia adjuvante?	156

Quando a hormonioterapia é indicada?	156
Quais são os tipos de hormonioterapia?	156
Como a eficácia da hormonioterapia é medida nas pacientes com câncer avançado?	157
Quais são os efeitos colaterais mais comuns e como podem ser prevenidos?	159

capítulo 12 • A QUIMIOTERAPIA 162

O que é quimioterapia?	163
O que significa o termo quimioterapia adjuvante?	163
Por que a quimioterapia adjuvante é indicada?	164
O que leva o médico a indicar a quimioterapia adjuvante?	164
Como os testes que avaliam o perfil genético dos tumores podem auxiliar a indicação de quimioterapia após a cirurgia?	165
O que significa o termo quimioterapia neoadjuvante?	165
Quando a quimioterapia neoadjuvante é indicada?	167
Quando a quimioterapia na doença metastática é indicada?	168
Quais são os quimioterápicos mais utilizados no tratamento do câncer de mama localizado?	168
Quais são os quimioterápicos mais utilizados no tratamento do câncer de mama metastático?	168
O que fazer quando o primeiro tratamento quimioterápico deixa de funcionar durante a quimioterapia neoadjuvante?	169
O que fazer quando o primeiro tratamento quimioterápico deixa de funcionar nas pacientes com doença metastática?	169
Quais são os efeitos colaterais mais comuns dos quimioterápicos e como podem ser prevenidos?	170

capítulo 13 • INIBIDORES DE CICLINA 4/6 E PIK3CA. . . 176

O que são as quinases dependentes de ciclina (CDKs)?	177
Como funcionam os inibidores de CDK4/6?	177
Quais são os inibidores de CDK4/6?	178
Quais as indicações de uso dos inibidores de CDK4/6?	179

Quais são os efeitos colaterais mais comuns dos inibidores de CDK4/6?	179
O que é a via da PI3K?	180
Quais são os inibidores de PI3K?	180
Qual é a indicação do uso de alpelisibe?	180
Quais são os efeitos colaterais mais comuns do alpelisibe?	181

capítulo 14 • INIBIDORES DE PARP 182

O que são inibidores de PARP?	183
Como funcionam os inibidores de PARP?	183
Como saber se há mutação no gene do BRCA?	183
Quais são os inibidores de PARP?	184
Como devem ser usados os inibidores de PARP?	185
Quando o tratamento com inibidores de PARP é indicado para pacientes?	186
Quais são os efeitos colaterais mais comuns dos inibidores de PARP e como podem ser prevenidos?	186

capítulo 15 • A IMUNOTERAPIA 188

O que é a imunoterapia?	189
Quais são as medicações utilizadas na imunoterapia?	189
Quais são as medicações utilizadas no câncer de mama?	189
Em que situação está indicada a imunoterapia no câncer de mama?	190
Quais são os efeitos colaterais mais comuns da imunoterapia?	192
Quais são as perspectivas?	192

capítulo 16 • ANTICORPOS CONJUGADOS À DROGA . 194

O que são anticorpos conjugados à droga?	195
Como funcionam os anticorpos conjugados à droga?	196
Quais são os ADCs atualmente aprovados para o tratamento do câncer de mama?	196
Quais são os efeitos colaterais mais comuns dos ADCs?	198

capítulo 17 • MEDICAMENTOS QUE BLOQUEIAM O HER-2. 200

O que é o HER-2?	201
Quais são os bloqueadores do HER-2?	202
Como devem ser usados os bloqueadores do HER-2?	204
Quando o tratamento é indicado para pacientes com doença localizada?	204
Quando o tratamento é indicado para pacientes com doença metastática?	205
Quais são os efeitos colaterais mais comuns dos bloqueadores do HER-2 e como podem ser prevenidos?	205
Quais pacientes não devem receber bloqueadores do HER-2?	206

capítulo 18 • TRATAMENTO DA DOENÇA LOCALIZADA LUMINAL-SÍMILE 208

Quais são os tratamentos disponíveis para o câncer de mama localizado?	209
Como o médico classifica a doença localizada?	209
Como se trata a doença inicial?	209
O que fazer após a cirurgia da doença inicial?	210
Dos testes que avaliam os genes do tumor, quais melhor determinam a agressividade da doença inicial?	210
O que fazer para as pacientes com doença localmente avançada?	211
Qual o algoritmo de tratamento em mulheres com idade menor ou igual a 50 anos?	211
Qual o algoritmo de tratamento em mulheres com idade maior que 50 anos?	213

capítulo 19 • TRATAMENTO DA DOENÇA LOCALIZADA TRIPLO-NEGATIVA 214

Quais são os tratamentos disponíveis?	215
Como o médico classifica a doença localizada?	215
Como se trata a doença inicial?	215
O que deve ser feito se a paciente ainda tiver tumor residual após a quimioterapia neoadjuvante?	216

capítulo 20 • TRATAMENTO DA DOENÇA LOCALIZADA HER-2 POSITIVO 220

Quais são os tratamentos disponíveis?	221
Como tratar pacientes com tumor ≤ 2 cm e com axila não suspeita por ultrassonografia?	221
Como deve ser o tratamento sistêmico de pacientes com tumor > 2 cm OU com axila suspeita por ultrassonografia?	222
Como deve ser a abordagem cirúrgica de pacientes com tumor com mais de 2 cm OU com axila suspeita por ultrassonografia?	224

capítulo 21 • TRATAMENTO DA DOENÇA METASTÁTICA LUMINAL-SÍMILE 226

O que é um câncer luminal e luminal-símile?	227
Quais são os tratamentos disponíveis?	227
Qual deve ser a primeira opção de tratamento?	227
Há diferenças entre os diferentes inibidores de CDK4/6?	228
Como é monitorada a eficácia do tratamento?	228
Se houver progressão da doença em vigência do uso de hormonioterapia combinada a inibidores de CDK4/6, há necessidade de quimioterapia?	229

capítulo 22 • TRATAMENTO DA DOENÇA METASTÁTICA TRIPLO-NEGATIVA 230

Quais são os tratamentos disponíveis?	231
Que parâmetros devem ser avaliados para determinar se a paciente é candidata ao tratamento com imunoterapia?	231
Quanto ao uso de inibidores da PARP, que parâmetros devem ser avaliados para determinar se a paciente é candidata a esse tipo de tratamento?	231
Qual é o tratamento indicado em tumores com expressão de PDL-1 positiva?	232
Qual é o tratamento indicado em tumores com mutação germinativa em BRCA1 e BRCA2?	232

Qual é o melhor tratamento para pacientes com tumores sem expressão de PDL-1 e sem mutação germinativa em BRCA1 e BRCA2?	233
Qual é o melhor tratamento para pacientes após progressão da doença à primeira linha?	233
Qual é o algoritmo de tratamento para o câncer de mama triplo-negativo?	234
Existe alguma droga experimental que tem mostrado resultado promissor no câncer de mama triplo-negativo que não responde à quimioterapia convencional?	235

capítulo 23 • TRATAMENTO DA DOENÇA METASTÁTICA HER-2 POSITIVO 236

Quais são os tratamentos disponíveis?	237
Qual é a primeira linha de tratamento?	237
Qual é a escolha de tratamento quando há falha na primeira linha?	238
Qual é a escolha de tratamento quando há a progressão da doença após trastuzumabe/pertuzumabe e trastuzumabe deruxtecana?	238
Quão comum é o envolvimento do sistema nervoso central em pacientes com tumor HER-2 positivo?	239
Qual é o algoritmo de tratamento da doença HER-2 positivo metastática?	240

capítulo 24 • AS MEDICAÇÕES QUE FORTALECEM OS OSSOS 242

O que são os protetores ósseos?	243
Quais são os protetores ósseos?	243
Como os protetores ósseos funcionam?	243
Quando o tratamento é indicado para a prevenção da fragilidade óssea?	244
O que pode ser feito para reduzir o risco de desenvolver osteoporose?	244
Quais são os efeitos colaterais mais comuns do ácido zoledrônico?	245
Quais são os efeitos colaterais mais comuns do denosumabe?	245
Quando o tratamento é indicado para a prevenção das complicações das metástases?	246
Os medicamentos que protegem os ossos podem ajudar a reduzir o risco de recidiva em pacientes com câncer de mama localizado?	246

capítulo 25 • NUTRIÇÃO 248

Como deve ser feita uma dieta equilibrada para a prevenção do câncer?	249
O que é índice glicêmico (IG) e carga glicêmica (CG)?	249
Quais são os alimentos e os nutrientes que podem ajudar a prevenir o câncer de mama?	251
Quais são os alimentos que podem aumentar o risco de câncer de mama?	262
Quais outros alimentos devo evitar?	267
É possível reduzir os efeitos colaterais dos tratamentos com a alimentação?	268

capítulo 26 • ATIVIDADE FÍSICA 272

Como a atividade física pode ajudar na prevenção do câncer de mama?	273
Como a atividade física pode ajudar no tratamento do câncer de mama?	273
Como a atividade física pode ajudar a combater a fadiga causada pelos tratamentos?	274
O exercício físico pode ser feito durante o tratamento com radioterapia e cirurgia?	274
Qual é a importância da atividade física após o tratamento ter sido concluído?	274
Quais são os exercícios mais indicados para cada fase do tratamento?	275

capítulo 27 • PREVENÇÃO DO CÂNCER DE MAMA 278

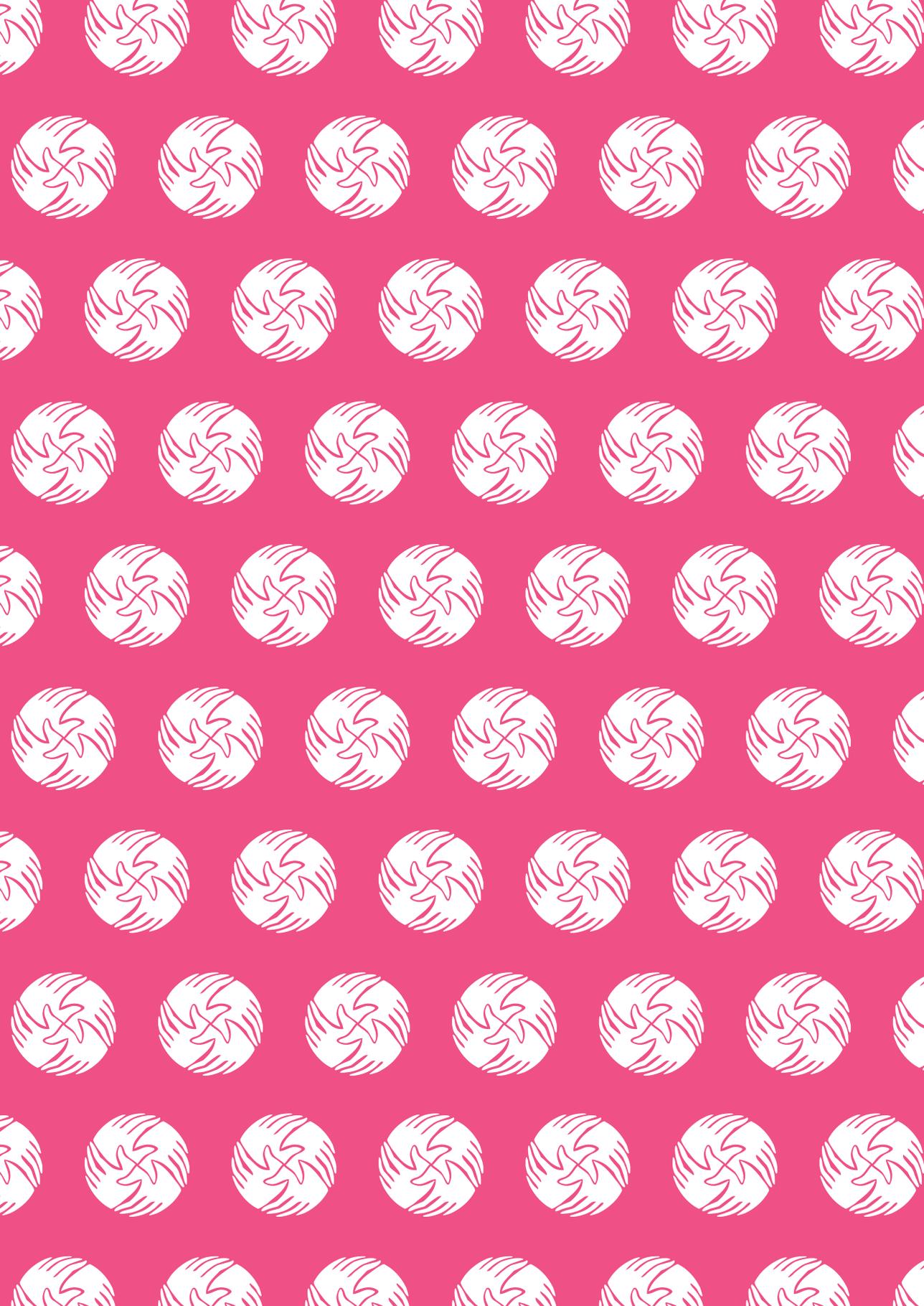
Os exames preventivos são indicados para quais perfis de pacientes?	279
Qual é a idade ideal para começar a fazer a mamografia, assim como outros exames de imagem da mama?	280
Qual é o papel do autoexame?	280
Qual é o papel dos medicamentos na prevenção do câncer de mama?	281
Qual é o papel da cirurgia profilática do câncer de mama?	281
Como deve ser o acompanhamento das pacientes com risco alto de desenvolver câncer de mama?	282
Quais são as estratégias preventivas para a redução de risco nas pacientes de risco alto?	282

capítulo 28 • ACOMPANHAMENTO 284

Qual deve ser o seguimento em pacientes com lesões pré-malignas?	285
Qual deve ser o seguimento em pacientes com tumor de mama localizado?	286
Por que as pacientes com câncer de mama devem se submeter a acompanhamento médico periódico após o tratamento?	286

capítulo 29 • TOUCAS TÉRMICAS PARA REDUZIR A PERDA DE CABELO 288

O que é alopecia?	289
Quais os tipos de toucas existentes no mercado e como funcionam?	289
Em qual temperatura a touca deve ficar?	291
Por quanto tempo devo ficar com a touca térmica?	291
Quais as chances de sucesso com o uso da touca?	291
Em qual temperatura o ambiente deve estar?	292
Sentirei algum incômodo durante o uso da touca?	292
Existe alguma contraindicação?	292
Quando posso lavar o cabelo?	293
Posso fazer LEDterapia?	293
Que dicas adicionais posso receber da enfermeira?	293





A MAMA

Antonio Carlos Buzaid

O que é a mama?

A mama é o órgão desenhado para a amamentação. Ela também tem importante papel na feminilidade e na sexualidade da mulher.

Qual é a função da mama?

A arquitetura da mama foi programada para a amamentação. O leite é produzido pelas células que revestem os lóbulos (alvéolos). Arredondadas, tais estruturas desembocam nos ductos mamários e levam o leite até o bico do seio (também chamado de papila mamária) (Figura 1).

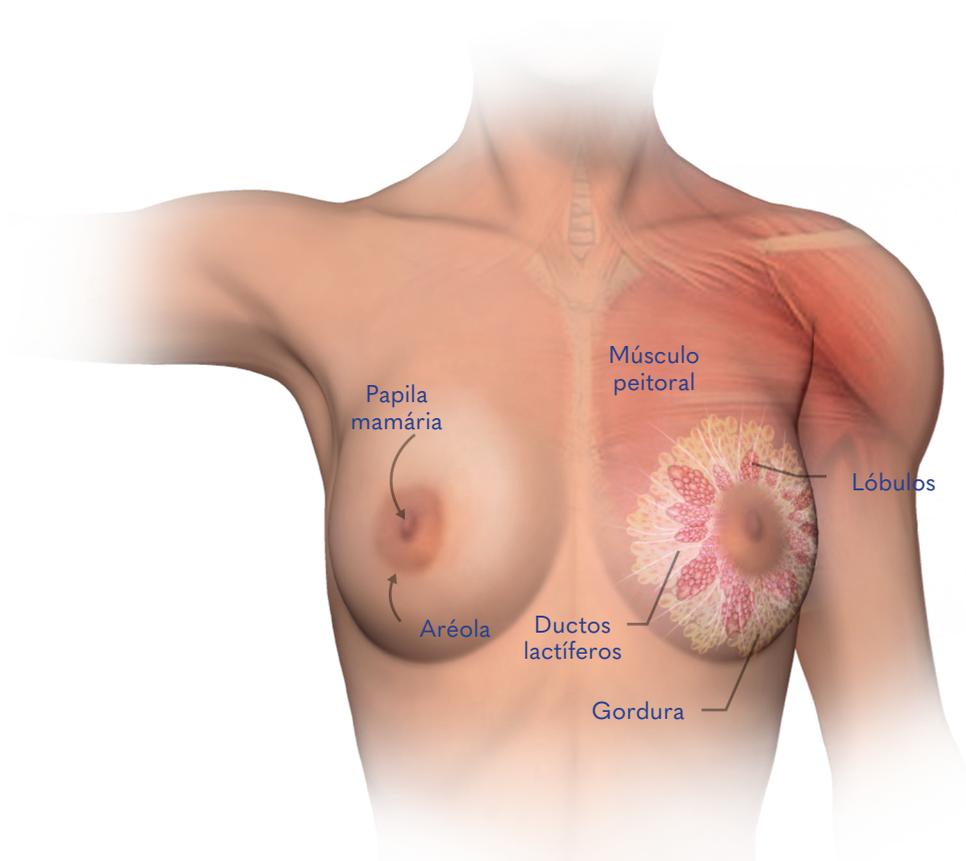


FIGURA 1 • Anatomia da mama.

De que é constituída a mama?

A mama é constituída pelos alvéolos; pelos ductos mamários, que desembocam na papila; e pela gordura de sustentação do parênquima mamário. A pele mais pigmentada, que circunda a papila, é chamada de aréola. O conjunto de papila (ou mamilo) e aréola é chamado de complexo aréolo-papilar (Figura 2) e, em geral, abreviado como CAP pelos médicos.

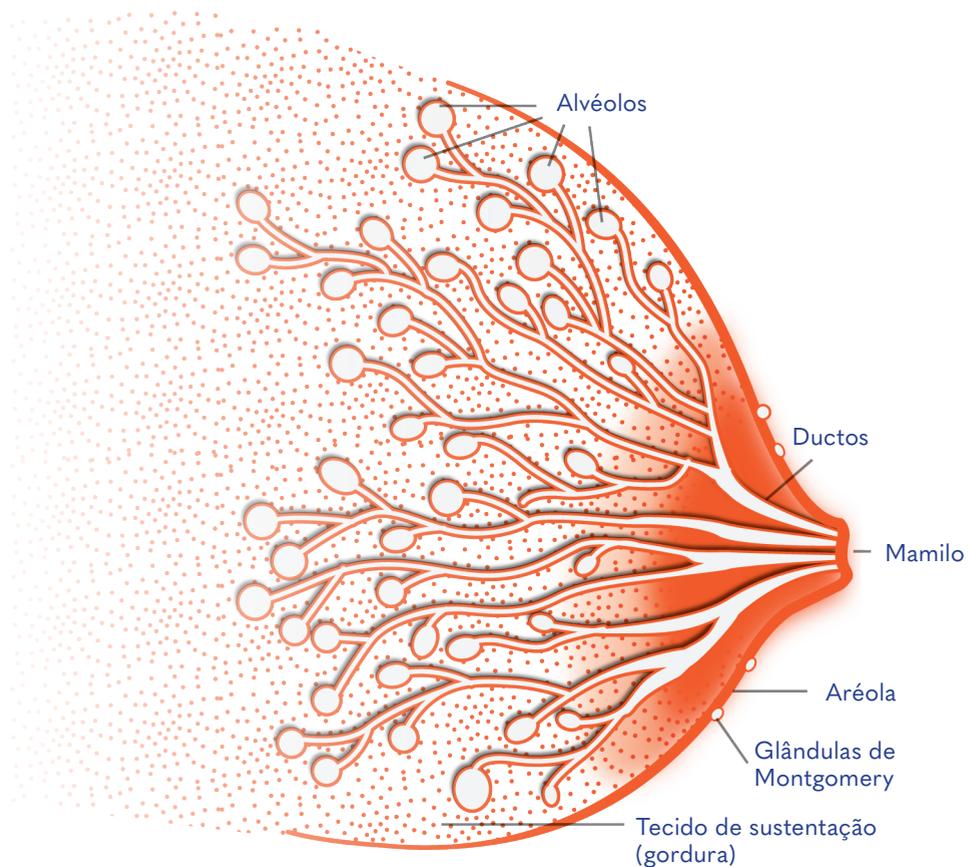


FIGURA 2 • Anatomia mais detalhada da mama.

capítulo
2

O CÂNCER DE MAMA

Antonio Carlos Buzaid

O que é o câncer?

O câncer consiste em uma proliferação descontrolada de células que eram previamente normais e que têm a capacidade de poder se espalhar pelo corpo. Esse processo decorre de várias alterações no DNA da célula, que, em geral, são mutações.

Qual é a diferença entre o tumor benigno e o maligno?

A grande diferença entre o tumor benigno e o maligno é que, no maligno, as células têm a capacidade de invadir os tecidos vizinhos e de se espalhar pelo organismo por meio dos canais linfáticos e dos vasos sanguíneos, processo esse chamado de metástase. Tumor maligno é sinônimo de câncer. Os tumores benignos têm a capacidade de crescer, mas não invadem os tecidos vizinhos; primariamente, eles empurram esses tecidos. Ademais, não têm a capacidade de se espalhar (Tabela 1).

TABELA 1 • Diferenças entre tumor benigno e tumor maligno.

CARACTERÍSTICAS	TUMOR BENIGNO	TUMOR MALIGNO
Proliferação sem controle	Sim	Sim
Capacidade de se infiltrar e destruir o tecido local	Não se infiltra, mas empurra os tecidos normais adjacentes	Infiltra-se e destrói os tecidos normais adjacentes
Capacidade de se espalhar pelos canais linfáticos ou pelos vasos sanguíneos	Não	Sim
Velocidade de crescimento	Lenta	Variável, mas, em geral, rápida

Quais são as lesões pré-malignas mais comuns?

O câncer de mama pode decorrer de lesões pré-malignas. As duas lesões pré-malignas mais comuns são a hiperplasia atípica (ductal ou lobular) e o carcinoma lobular *in situ*. Estima-se que o risco de uma hiperplasia atípica ou de um carcinoma lobular *in situ* (se não for cirurgicamente removido) evoluir para um câncer invasivo é de, aproximadamente, 30% ao longo de 25 anos.

Em qual faixa etária o câncer de mama é mais comum?

A possibilidade de uma mulher ser diagnosticada com câncer de mama aumenta com a idade. Em outras palavras, quanto mais idosa for a mulher, maior o risco de ela ter um diagnóstico de câncer de mama. A taxa aumenta progressivamente até os 60 anos de idade. Depois, o aumento é mais gradual.

Todos os tumores malignos são iguais?

Não. Há mais de dez subtipos de câncer de mama. Alguns têm comportamento menos agressivo, enquanto outros têm comportamento mais agressivo. Para efeitos práticos de tratamento, os cânceres de mama podem ser divididos em três tipos (discutidos com mais detalhes no capítulo 7, *Tipos de câncer de mama*):

- ▶ **Tumores luminais.** São aqueles que têm receptores hormonais (estrógeno e/ou progesterona) e não têm a proteína HER-2 em excesso na superfície da célula (HER-2 negativo).
- ▶ **Tumores HER-2 positivos.** São aqueles que têm a proteína HER-2 em excesso na superfície da célula, independentemente de ter ou não receptores hormonais dentro da célula.
- ▶ **Tumores triplo-negativos.** São aqueles que não têm ambos os receptores hormonais (estrógeno e progesterona) ou têm baixa expressão dos receptores hormonais (menor ou igual a 10%) e não têm, em excesso, a proteína HER-2 na superfície da célula. Daí, o nome triplo-negativo.

Vale ressaltar que todas as células têm um pouco da proteína HER-2 em sua superfície.

O que faz as células cancerosas crescerem?

As alterações nos genes – em geral, as mutações, que levam uma célula normal a se transformar em uma célula cancerosa – são responsáveis por fazer com que a célula cancerosa não pare de crescer. Esses genes são chamados de oncogenes. Os oncogenes produzem substâncias que funcionam como fatores que induzem a proliferação celular – são, portanto, chamados de fatores de crescimento.

Como o câncer de mama cresce localmente?

Se nada for feito, as células cancerosas infiltram o tecido vizinho e o destroem. A infiltração ocorre, inicialmente, na própria mama; depois, pode atingir a pele e os músculos que ficam atrás das mamas (músculos peitorais). Além disso, nesses casos, é muito comum as células cancerosas se espalharem pelos canais linfáticos, produzindo metástases nos linfonodos regionais (Figura 1), e, pelos vasos sanguíneos, metástases em órgãos do corpo.

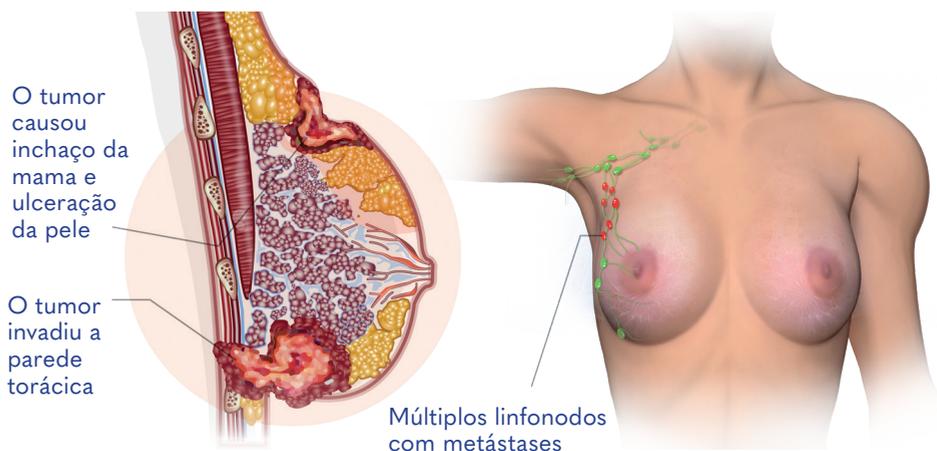


FIGURA 1 • A ilustração mostra a infiltração das células cancerosas na parede torácica e na pele, bem como a forma de disseminação pelos canais linfáticos.

Como o câncer pode se espalhar pelo organismo?

As células cancerosas podem se espalhar por meio dos vasos sanguíneos ou dos vasos linfáticos. Inicialmente, as células produzem enzimas que digerem o tecido vizinho e, depois, entram nos vasos linfáticos ou sanguíneos. Ao entrarem nos vasos sanguíneos, as células podem viajar por todos os órgãos do corpo (Figura 2).

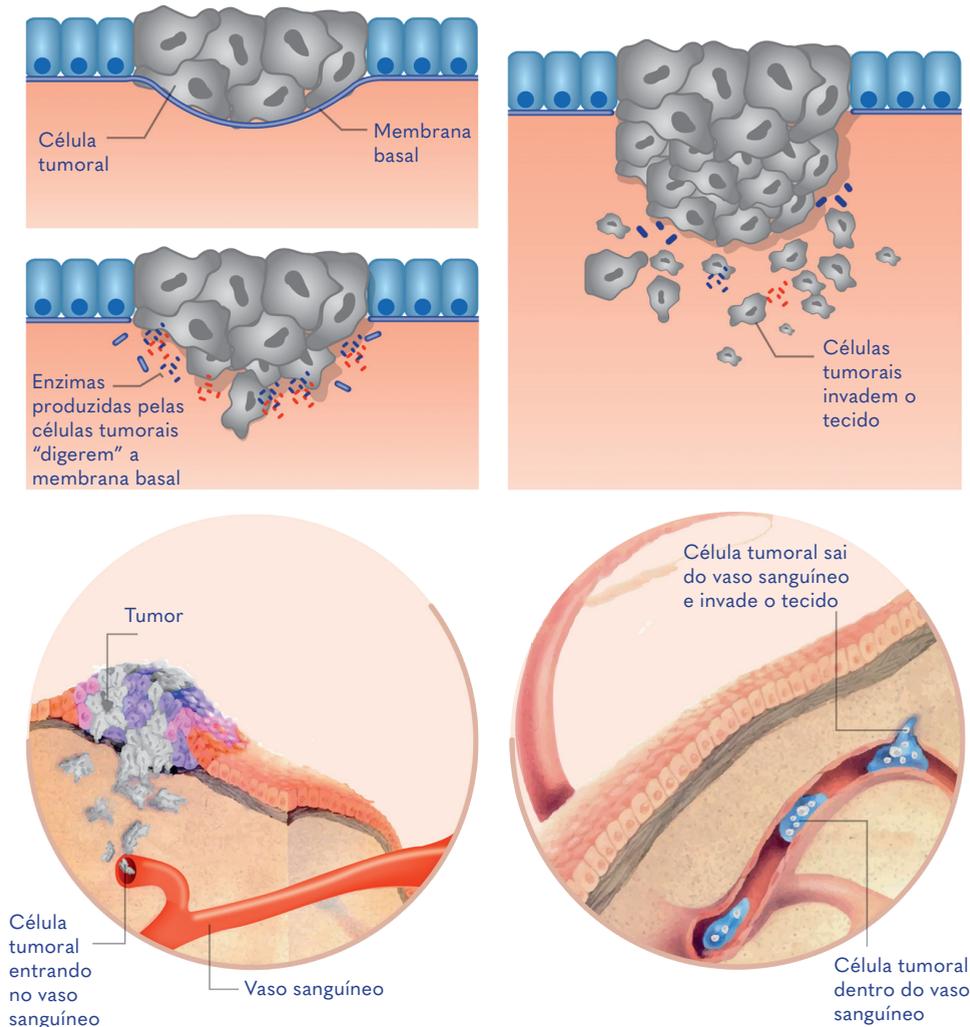


FIGURA 2 • As células cancerosas invadem o tecido normal adjacente. Em seguida, entram na corrente sanguínea, viajando por todo o corpo, até que saem do vaso e invadem determinado órgão.

Para quais órgãos o câncer de mama pode se espalhar?

A depender do tipo de câncer de mama, há uma tendência de as células se alojarem e crescerem em diferentes órgãos. Por exemplo, as células cancerosas do tipo luminal (com expressão de receptores hormonais e HER-2 negativo) tendem a se alojar mais nos ossos. Aquelas com forte expressão do HER-2 (com ou sem expressão de receptores hormonais) ou aquelas que não apresentam expressão nem de receptores hormonais, nem do HER-2 (chamadas triplo-negativas) tendem a se alojar mais frequentemente nos órgãos internos (chamado de órgãos viscerais), como pulmão, fígado e cérebro.

Quais são os sinais e sintomas do câncer de mama localizado?

Na fase inicial da doença, a mulher pode não apresentar nenhum sintoma. No entanto, pode notar apenas um nódulo na mama. Esse nódulo é, em geral, indolor. Contudo, a regra na oncologia é simples: todo nódulo mamário deve ser avaliado para se excluir a possibilidade de câncer – com ou sem dor e independentemente do tamanho.

Quais são os sinais e sintomas do câncer de mama avançado?

Nos casos de câncer avançado, o tumor tende a ocupar a maior parte da mama, podendo infiltrar a pele e os músculos peitorais (que ficam atrás das mamas). A paciente pode sentir dor nessa região, mas esse é um sintoma tardio. Se o câncer se espalhar pelo corpo (metástase), os sintomas dependerão do órgão atingido. Por exemplo, se atingir os ossos, pode provocar dor óssea. Se atingir o fígado, pode provocar dor na região do fígado e cansaço. Se atingir os pulmões, pode provocar falta de ar e tosse. Perda de peso também é um sintoma comum em pacientes com câncer avançado.

Qual é a localização mais comum dos cânceres de mama?

A localização mais comum do câncer de mama é no chamado quadrante superior externo (45%), seguido de região justa areolar (25%), do quadrante superior interno (15%), do quadrante inferior externo (10%) e do quadrante inferior interno (5%) (Figura 3).

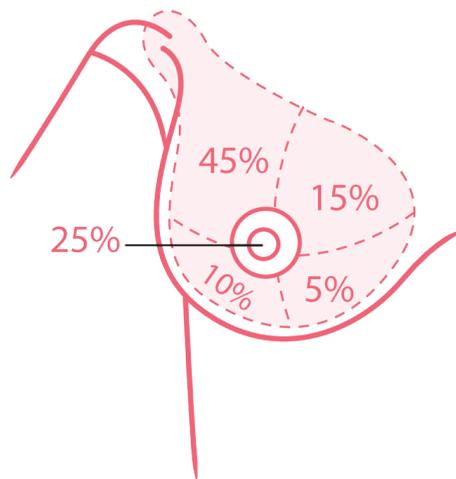


FIGURA 3 • Os quadrantes da mama e a frequência de envolvimento deles pelo câncer.

OS FATORES DE RISCO

Guilherme Novita Garcia
Fernando Cotait Maluf

O que é um fator de risco?

Fator de risco é qualquer situação que aumenta a probabilidade de uma pessoa desenvolver câncer de mama. É importante notar que a presença de um ou mais fatores de risco não significa que uma mulher desenvolverá a doença. Por outro lado, também não existe uma garantia de que mulheres sem fatores de risco não possam apresentar câncer de mama no futuro. A explicação para isso é que ainda não conhecemos tão bem a existência de outros fatores (ambientais e genéticos), que, em conjunto, podem levar ao desenvolvimento do câncer de mama.

Algumas das suspeitas em mulheres sem fatores de risco, sejam de origem ambiental ou familiar, e que desenvolvem câncer de mama são as mutações em genes que ocorrem após o nascimento. Uma mulher apresenta, em média, um risco de 12% de desenvolver câncer de mama durante a vida.

O risco de desenvolver câncer de mama varia conforme alguns fatores ambientais. Por exemplo, o risco de uma mulher na Região Sudeste do Brasil ter câncer de mama é quase três vezes maior em relação àquelas da Região Nordeste (71 casos por 100.000 habitantes *versus* 27 casos por 100.000 habitantes).

Quais são os principais fatores de risco?

Síndromes genéticas

Além de pertencer ao sexo feminino, o fator de risco mais importante é apresentar um defeito genético raro (conhecido como mutação) em dois genes: o BRCA1 e o BRCA2. Mulheres portadoras de mutações em um desses genes, geralmente, pertencem a famílias com diversos casos de câncer de mama e/ou de ovário, especialmente em parentes mais próximas (mães, irmãs e avós). No decorrer da vida, essas mulheres têm mais de 50% de risco de desenvolver a doença.

Existem outros genes que também estão relacionados com o aumento expressivo do risco. Entre os principais estão o PALB2, o TP53, o PTEN, o STK-11, o CDH1, o CHEK2, NF1, BARD1, RAD51C, RAD51D e o ATM. Há várias outras mutações que aumentam o risco do câncer de mama, porém com menor impacto.

Entretanto, é importante notar que a presença de mutações é responsável por apenas 5% a 10% do total dos casos de câncer mamário. A grande maioria dos casos ocorre em mulheres sem alterações genéticas conhecidas.

História familiar

O câncer de mama tem maior incidência em mulheres cujas familiares, em particular de primeiro grau, desenvolveram a doença. Quanto maior o número de parentes portadoras de câncer de mama, maior é o risco de a mulher também ter a doença. Por exemplo, se uma parente de primeiro grau teve a doença, o risco dobra. Se duas tiveram a doença, o risco quintuplica. Do mesmo modo, quanto mais jovem forem as parentes diagnosticadas com câncer de mama, maior é o risco de desenvolver a doença. Isso ocorre mesmo se nenhuma síndrome genética for encontrada.

Exposição a doses altas de radiação no tórax

A exposição a doses altas de radiação na região do tórax aumenta o risco de desenvolver câncer de mama. A exposição à radiação ocorre apenas em situações raras, como: radioterapia durante a infância, tratamento de linfoma de Hodgkin e radiação do corpo total usada em transplante de medula ou em acidentes nucleares.

Idade

O risco de desenvolver tumores malignos na mama aumenta com a idade, sendo mais comum em mulheres com mais de 60 anos. É provável que, se viver até os 90 anos de idade, uma em cada nove ou dez mulheres receba esse diagnóstico.

História prévia de câncer de mama

Uma mulher com diagnóstico de câncer de mama apresenta um risco de, aproximadamente, 1% por ano de desenvolver um segundo tumor de mama. Esse

“outro” tumor de mama é um evento independente do câncer de mama prévio, sendo chamado de segundo tumor primário.

Exposição prolongada ao estrogênio e à progesterona

Ambos os hormônios são essenciais para várias funções fisiológicas da mulher. No entanto, a exposição prolongada a eles é um fator de risco para o desenvolvimento do câncer de mama. Exemplos de situações nas quais ocorre exposição prolongada ao estrogênio e à progesterona incluem:

- ▶ Primeira menstruação antes dos 12 anos de idade.
- ▶ Menopausa após os 54 anos de idade.
- ▶ Nenhuma história de gravidez prévia.
- ▶ Primeira gravidez após os 35 anos de idade.
- ▶ Não amamentação dos filhos.

Lesões pré-malignas

Carcinoma *in situ*. São considerados *in situ* quando as células malignas se encontram circunscritas ao local em que nasceram; em geral, no interior dos ductos ou, mais raramente, nos lóbulos mamários, sem invadir os tecidos vizinhos. Estima-se em 30% o risco de um carcinoma *in situ* não tratado evoluir para uma lesão invasiva após 10 anos.

Hiperplasia atípica ductal ou lobular. É definida como uma proliferação epitelial confinada ao sistema ductal-lobular mamário. O risco de desenvolver câncer de mama em mulheres com hiperplasia atípica é de, aproximadamente, 30% em 25 anos.

Obesidade

Estima-se que as mulheres obesas tenham 30% mais risco de desenvolver câncer de mama em comparação com as mulheres não obesas. Entre as causas está o fato

de que o tecido adiposo em excesso leva ao aumento dos fatores de crescimento produzidos no organismo que estimulam o desenvolvimento de câncer – por exemplo, aumento de substâncias inflamatórias que podem induzir ao câncer e aumento da exposição das células da mama aos hormônios femininos. Estudos sugerem que a falta de exercícios físicos e o hábito de dietas ricas em gordura e açúcar podem também estar associadas a um risco maior de desenvolver câncer de mama. Vale lembrar que, apesar de a medicina não ter comprovado que alimentos gordurosos ou altamente calóricos causem câncer de mama, a dieta saudável sempre deve ser estimulada; afinal, as doenças metabólicas e cardíacas ainda são a principal causa de mortalidade entre as mulheres.

TABELA 1 • Fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama e o seu grau de impacto.

FATORES	AUMENTO DE RISCO
Portadoras de mutação nos genes BRCA1 ou BRCA2	Alto
Idade avançada	Alto
Exposição prévia à radiação na região do tórax	Alto
História de biópsia prévia de mama com diagnóstico de hiperplasia atípica	Moderado
História de vários casos de câncer de mama na família, mesmo SEM mutações genéticas identificadas	Moderado
Primeira menstruação antes dos 12 anos de idade	Moderado
Gestação do primeiro filho depois dos 30 anos de idade	Moderado
Menopausa em idade mais avançada	Moderado
Consumo de álcool	Baixo
Obesidade	Baixo
Mamografia mostrando densidade mamária aumentada	Baixo
Densitometria óssea mostrando densidade óssea aumentada	Baixo
História de biópsia de mama com hiperplasia ductal, porém SEM atipia	Baixo
Trabalho noturno com exposição à luz	Baixo
Terapia de reposição hormonal	Baixo

Como se calcula o risco de desenvolver câncer de mama?

O risco relativo (RR) indica o aumento do risco em relação ao risco basal presente nas mulheres sem fatores de risco aparente. Por exemplo, uma mulher sem fatores de risco aparentes tem 12% de risco de desenvolver câncer de mama ao longo da vida. Para calcular o seu risco, multiplica-se o risco basal (12%) pelo risco relativo, de acordo com o seu fator de risco ($12\% \times 1,8 = 21,6\%$). Na Tabela 2, estão expostos alguns dos principais fatores de risco familiares e pessoais, assim como seu risco relativo.

TABELA 2 • Fatores de risco e seu risco relativo.

ANTECEDENTES FAMILIARES	RR
Câncer de mama ou de ovário (um parente de primeiro grau > 50 anos de idade)	1,8
Câncer de mama ou de ovário (um parente de primeiro grau < 50 anos de idade)	3,3
Câncer de mama ou de ovário (um parente de segundo grau)	1,5
Câncer de mama ou de ovário (dois parentes de primeiro grau > 50 anos de idade)	3,6
Câncer de mama bilateral	3,2
Câncer de mama e de ovário na mesma pessoa	3
Câncer de mama masculino	3 a 5
Mutação genética conhecida	4 a 8
ANTECEDENTES PESSOAIS	RR
Biópsia mamária prévia com atipia ou carcinoma	4
Irradiação torácica antes dos 30 anos de idade	3
Origem judaica asquenaze	4 a 8
Menarca precoce	1,3
Menopausa tardia	1,2 a 1,5
Nuliparidade ou primeira gestação após os 30 anos de idade	1,7 a 1,9
Ausência de amamentação	1,2
Uso de TRH (E+P ou tibolona) na pós-menopausa	1,2

(continua)

TABELA 2 • Fatores de risco e seu risco relativo. (continuação)

ANTECEDENTES PESSOAIS	RR
Densidade mamária elevada na pós-menopausa	5,23
Obesidade na pós-menopausa	1,2 a 1,9
Níveis elevados de estrógeno circulante	5
Consumo constante de álcool (> duas taças/dia)	1,24

RR: risco relativo; TRH: terapia de reposição hormonal; E: estrógeno; P: progesterona.

A pílula anticoncepcional aumenta o risco de câncer de mama?

A resposta é complexa; afinal, todos os estudos realizados até 2017 não mostravam aumento de câncer de mama nas usuárias de anticoncepcional hormonal (pílulas, injeções ou DIU medicado).

No entanto, no final de 2017, foi publicada uma pesquisa que acompanhou cerca de 1,8 milhão de mulheres dinamarquesas por dez anos. O uso de anticoncepcionais hormonais por cinco anos causou um aumento de 20% no risco relativo de câncer de mama. Já o uso por dez anos aumentou esse risco relativo em 38%.

Apesar de os números parecerem muito altos, vale lembrar que esse aumento acontece em cima do risco que cada mulher teria de desenvolver câncer de mama. Portanto, em uma mulher com risco vitalício (durante a vida) de 12% de câncer de mama, o aumento seria de apenas 2,4%. Já em uma mulher com risco vitalício de 50%, o aumento total seria de 10%.

A própria pesquisa dinamarquesa concorda que o aumento é pequeno, pois, na conclusão, diz que o uso de anticoncepcionais hormonais estaria relacionado a apenas 1 caso entre 7.690 mulheres ao ano.

Os anticoncepcionais apresentam muitos outros benefícios, inclusive a diminuição do risco de desenvolver câncer de ovário. Portanto, o uso dessas medicações deve ser discutido individualmente e ajustado de acordo com as necessidades e os riscos de cada mulher.

Obviamente, nas mulheres com risco elevado, seja por mutação genética, seja por história familiar importante, o uso de métodos anticoncepcionais sem hormônios torna-se uma excelente opção.

A reposição hormonal na menopausa aumenta o risco de câncer de mama?

Aparentemente, sim, mas, na maioria dos casos, esse aumento é muito pequeno. A reposição hormonal com estrógeno e progesterona por via oral, pelo período de cinco anos, aumentou o risco relativo de câncer de mama em 24%, segundo os dados do estudo *Women's Health Initiative* (WHI). Nesse mesmo estudo, entretanto, o uso isolado de estrógeno não aumentou o risco de câncer de mama. Vale ressaltar que esse aumento de 24% só tem impacto quando o risco basal da pessoa já é alto. Afinal, uma mulher com baixo risco tem cerca de 12% de risco de desenvolver câncer de mama até os 75 anos de idade. Caso faça uso de terapia hormonal com estrógeno e progesterona, esse risco aumentaria para cerca de 14%.

Outros estudos – por exemplo, o *One Million Women's Study* – também demonstraram que a terapia hormonal com estrógeno e progesterona aumentou o risco de câncer de mama. Embora, aparentemente, a terapia hormonal com estrógeno isolado não aumente o risco, vale lembrar que essa medicação só pode ser utilizada em mulheres que já retiraram o útero, pois ela aumenta o risco de câncer desse órgão.

Outra medicação estudada foi a tibolona, um derivado sintético da progesterona bastante utilizado na reposição hormonal. Os resultados das pesquisas com essa medicação são conflitantes, mas ela aparenta ser segura em mulheres que não tiveram câncer. Não existem estudos com outras formas de terapia hormonal, como as injetáveis ou as transdérmicas (adesivos). Acredita-se que sejam um pouco menos perigosas que os comprimidos, mas, mesmo assim, perigosas. Não há estudos conclusivos sobre medicações fitoterápicas.

A conclusão dessa pergunta é que a terapia de reposição hormonal pode ser utilizada, mas apenas em mulheres sem história prévia de câncer de mama e sempre sob a supervisão de um especialista.

Durante muitas décadas, recomendava-se o uso indiscriminado dessas medicações, como uma espécie de elixir da juventude. Entretanto, com o passar dos anos, algumas pesquisas demonstraram seus efeitos colaterais, causando grande pânico entre as usuárias e aversão ao uso da reposição.

Provavelmente, o correto está entre os extremos. O uso de reposição hormonal deve ser feito apenas por mulheres que apresentem sintomas importantes da

menopausa – como ondas de calor e secura vaginal –, sempre sob a supervisão de especialistas, com a menor duração e a menor quantidade de hormônios possíveis. As vias de administração não orais também devem ser a opção preferida. Nesses casos, os efeitos benéficos da terapia hormonal são indiscutíveis, e seu uso, bastante seguro. Finalmente, vale lembrar que medidas comportamentais relacionadas a uma vida saudável, como dieta adequada e prática regular de exercício físico, também melhoram bastante os sintomas da menopausa e não causam impacto no risco de câncer de mama.

O uso contínuo de álcool aumenta o risco de câncer de mama?

Aparentemente, sim. Estudos sugerem que a ingestão regular de álcool pode ser responsável por até 5 a 11% dos casos de câncer de mama. A explicação para isso reside no fato de que o álcool aumenta os níveis do estrogênio, principal hormônio envolvido na multiplicação das células tumorais nas mamas. Sendo assim, pesquisadores consideram que o consumo de bebidas alcoólicas está diretamente ligado ao crescimento dos tumores conhecidos como “receptores positivos de estrogênio”, ou seja, aqueles que precisam do hormônio para crescer. Como exemplo, cientistas da Escola de Saúde Pública de Harvard e do Hospital da Mulher de Brigham, em Boston, EUA, publicaram os resultados de um estudo de revisão com a participação de quase 136 mil homens e mulheres, com dados coletados em 30 anos de investigação. O estudo avaliou o risco de câncer associado ao consumo de álcool e demonstrou que, entre as mulheres, até uma dose por dia contribuiu para um risco 13% maior de desenvolver câncer, principalmente câncer de mama.

O DIAGNÓSTICO

Vera Lúcia Nunes Aguiilar
Henrique Alkalay Helber
Fernando Cotait Maluf

Qual é o papel da mamografia digital?

A mamografia é o primeiro exame a ser realizado para o rastreamento do câncer de mama, em mulheres com idade a partir dos 40 anos. O objetivo do rastreio é detectar a doença mais cedo, antes de qualquer manifestação clínica, o que significa diagnosticar lesões menores e, conseqüentemente, com maior probabilidade de cura.

Estudos científicos realizados nas últimas décadas demonstraram que a detecção precoce de tumores por meio da mamografia reduz a mortalidade da doença em cerca de 40%. O exame deve ser realizado regularmente, de preferência em intervalos anuais, para que o benefício seja alcançado. As sociedades médicas recomendam o início da mamografia de rotina aos 40 anos de idade (exceto se houver história familiar importante de câncer de mama), sem idade limite para terminar, devendo ser realizado enquanto a mulher estiver em boas condições clínicas.

Os mamógrafos utilizam feixes de raios X, que atravessam a mama e produzem a imagem em filmes ou detectores digitais. Os primeiros aparelhos surgiram na década de 1960 e foram aprimorados ao longo dos anos, com melhorias na qualidade da imagem – o que significa maior precisão diagnóstica – e na redução da dose de radiação. Atualmente, usamos o mamógrafo digital, que permite a avaliação das imagens em monitores de altíssima resolução (no lugar de filmes), facilitando a identificação de tumores cada vez menores, que serão submetidos a tratamentos menos agressivos e com maior chance de cura.

Qual é o papel da tomossíntese?

A tomossíntese, também conhecida como mamografia 3-D, é uma nova evolução tecnológica, desenvolvida a partir da mamografia digital. Seu maior benefício é reduzir a sobreposição dos tecidos que compõem a mama, o que torna mais fácil achar uma lesão, sem necessidade de radiografias adicionais.

Nesse exame, o tubo de raios X do mamógrafo se move como um arco sobre a mama, o que permite a obtenção de projeções com doses baixas de radiação (Figura 1), que serão analisadas separadamente (como se fosse uma animação), em telas de alta definição, pelo radiologista (Figura 2).

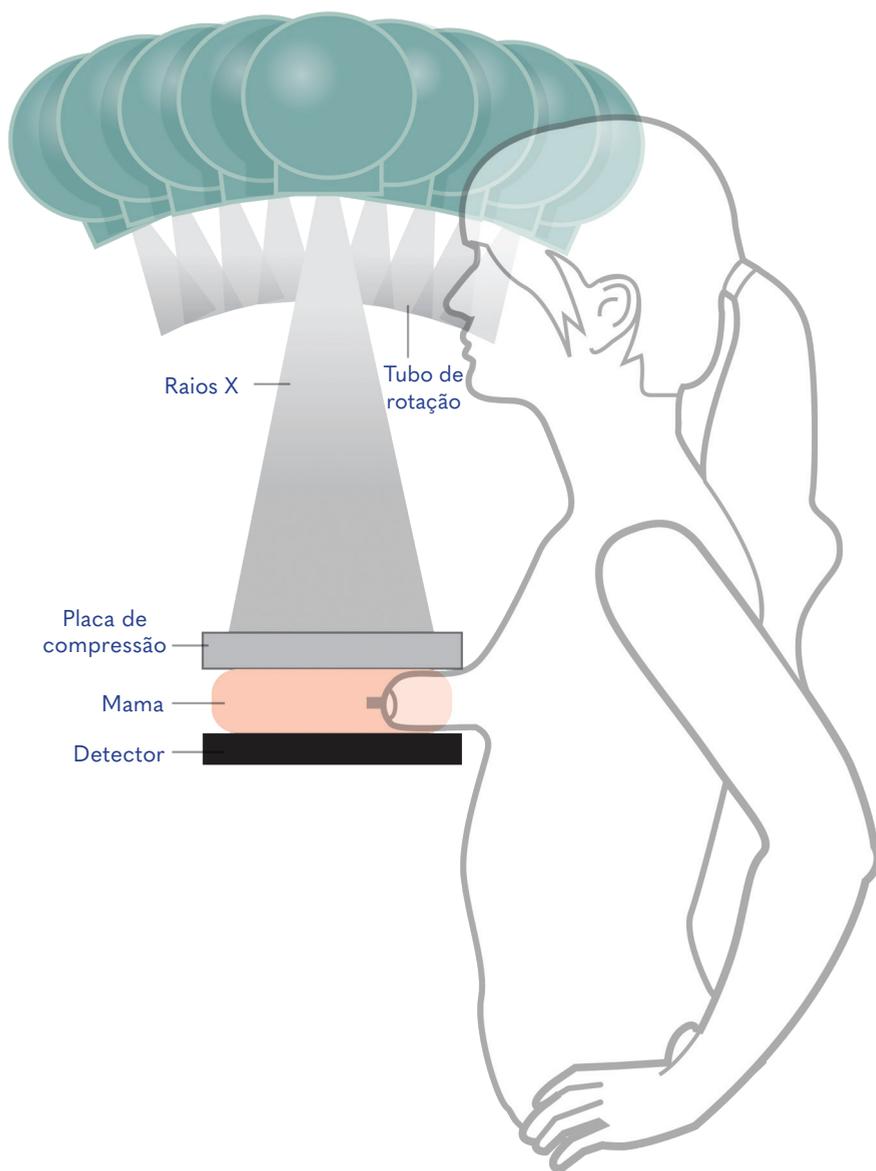


FIGURA 1 • A Figura apresenta como as imagens de tomossíntese são obtidas. Múltiplas imagens são produzidas com o arco de aparelho em movimento. Essas imagens são processadas por um computador para a reconstrução em 3-D.

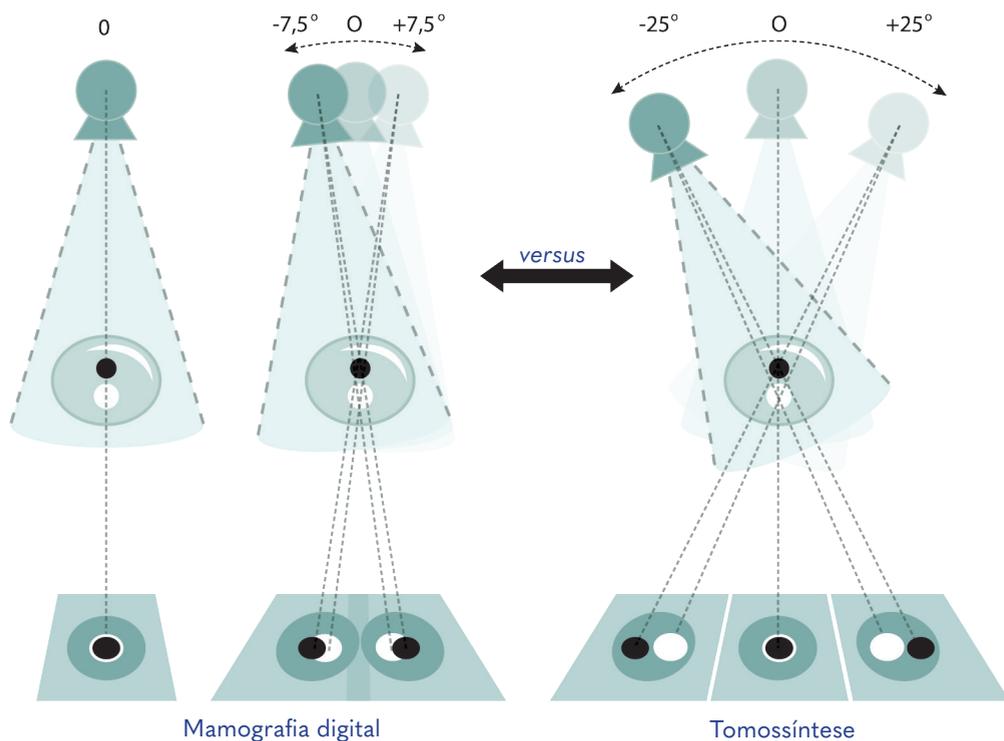


FIGURA 2 • A Figura apresenta a diferença entre a mamografia digital e a tomossíntese, mostrando como imagens obtidas com angulações diferentes podem auxiliar na interpretação da doença, ao evitar que a sobreposição de estruturas dificulte a visualização de um nódulo.

Quando a tomossíntese deve ser feita?

A tomossíntese deve substituir a mamografia digital no rastreamento para o câncer de mama, pois aumenta a taxa de detecção de câncer e, ao mesmo tempo, reduz os resultados falsos positivos, que podem desencadear ansiedade e levar a biópsias desnecessárias.

Pode também ser utilizada para melhor avaliação de alterações diagnosticadas na mamografia convencional, em razão da maior definição da imagem, o que facilita a diferenciação entre lesões benignas e malignas (Figura 2).

Qual é o papel da ultrassonografia?

A ultrassonografia (US) entrou para os recursos de diagnóstico do câncer de mama nos anos de 1990. Utiliza ondas sonoras para detectar o câncer, ou seja, não usa radiação no exame ultrassonográfico. O método é muito utilizado por ser facilmente acessível e bem tolerado pelas pacientes, porque não exige a compressão da mama nem a injeção de contraste. Apesar de a maior indicação da ultrassonografia ser na diferenciação entre cisto (nódulo benigno com conteúdo líquido) e nódulo sólido detectado na mamografia, ela também tem papel relevante em achados palpáveis, que não mostram alterações na mamografia (Figuras 3 e 4). É um método excelente para orientar biópsias percutâneas e para diferenciar nódulos benignos de nódulos possivelmente suspeitos.

Quando a ultrassonografia deve ser feita?

A ultrassonografia deve ser o primeiro exame de imagem para as mulheres grávidas ou que estão amamentando. Por não utilizar radiação, também deve ser o exame de eleição em pacientes jovens, com menos de 35 anos de idade. No rastreamento para câncer de mama, a ultrassonografia deve ser indicada como método complementar à mamografia, sobretudo em mulheres com mamas densas, em razão da menor sensibilidade da mamografia nesses casos.

Mama densa

É a mama que apresenta mais tecido fibroso e glandular que tecido gorduroso. A gordura serve de contraste na mamografia porque não absorve o raio X e fica escura no filme, enquanto o tumor, por absorver a radiação, fica branco (ou denso). Em outras palavras, quanto mais tecido gorduroso tiver a mama, mais fácil será detectar o câncer na mamografia. Por outro lado, quando a mama é densa, pequenas lesões podem ficar camufladas na mamografia, sendo fundamental, nesses casos, o exame complementar com a ultrassonografia. Em tal contexto, a ultrassonografia é extraordinária: um estudo de referência mostrou que é possível detectar de 3 a 4 tumores a mais pela ultrassonografia, não vistos na mamografia, em geral, menores que 1 cm e com probabilidade de cura acima de 95%.

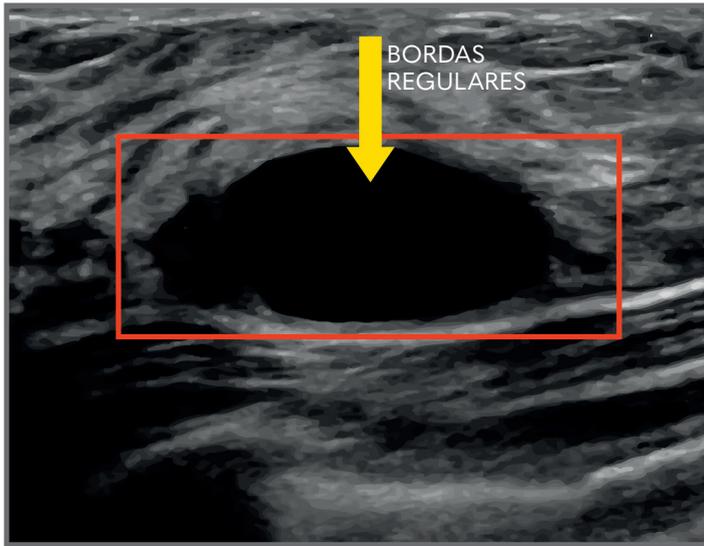


FIGURA 3 • Cisto da mama. Note que o nódulo é escuro (líquido fica preto na US) e os contornos são regulares.

Um ponto deve ser destacado no que se refere à ultrassonografia: o bom resultado do exame está diretamente associado à habilidade do profissional que o realiza. Ele deve ser experiente, metuculoso e conhecedor da anatomia e das doenças da mama.

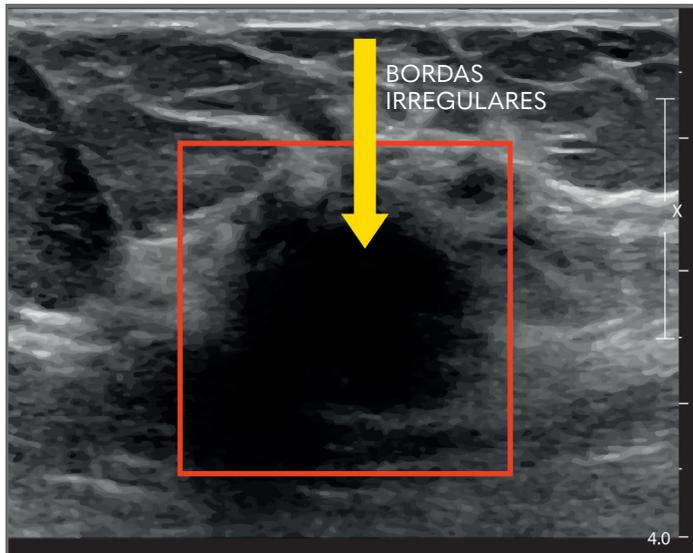


FIGURA 4 • Tumor maligno. Note a forma irregular da lesão, com contornos não definidos.

Qual é o papel da ressonância magnética no câncer de mama?

A ressonância magnética é o exame com maior sensibilidade para a detecção do câncer de mama (Figura 5). O método utiliza um campo magnético extremamente potente (denominado magneto), sem uso de radiação. Esse campo magnético é resultado da interação das ondas de radiofrequência com os átomos de hidrogênio que compõem as moléculas de água, presentes em abundância no corpo humano.

O exame requer o uso de contraste, que estuda a vascularização das lesões e possibilita ao médico visualizar, com mais precisão, a localização e o tamanho do tumor, assim como outros focos da doença. A substância do contraste injetada tem o nome de paramagnética – ou seja, ela é compatível com o campo magnético e não causa, em geral, reações adversas, exceto em pacientes com doença renal.

O exame baseia-se nas características da vascularização dos tumores malignos – as células do câncer liberam substâncias que estimulam a formação de novos vasos

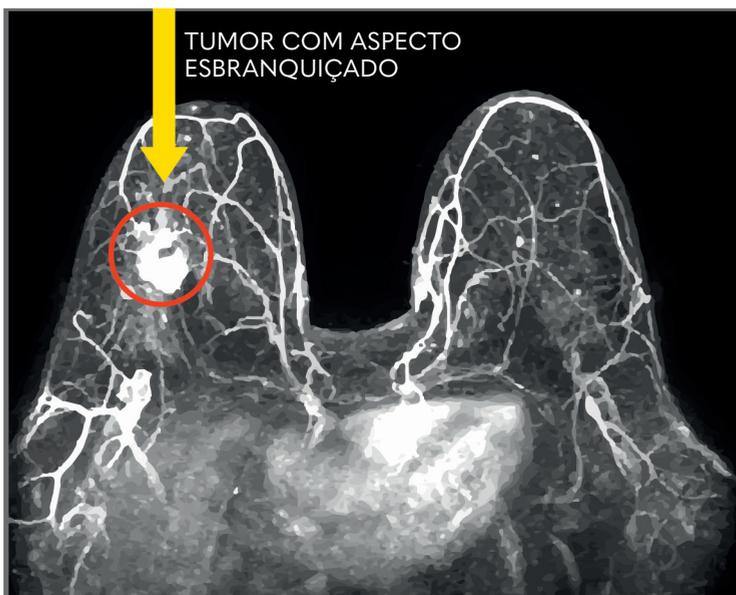


FIGURA 5 • A ressonância magnética da mama direita mostra um tumor com aspecto esbranquiçado. As linhas curvas presentes nas duas mamas são vasos sanguíneos normais.

e de vasos anormais (mecanismo chamado de angiogênese). A injeção de contraste é fundamental na ressonância magnética das mamas, pois é por meio dele que obtemos informações que nos auxiliam a detectar alterações não percebidas nos outros métodos, como mamografia e ultrassonografia.

Por revelar informações sobre o fluxo sanguíneo, a ressonância é considerada o método mais eficaz na detecção do câncer de mama, assim como na avaliação de sua extensão. Contudo, o resultado pode sofrer influências do ciclo menstrual, pois o hormônio feminino (estrógeno) aumenta a vascularização da mama, o que pode levar o médico a indicar biópsias desnecessárias.

Quando a ressonância magnética deve ser feita?

A ressonância magnética é recomendada em diversas situações, pois ela tem papel fundamental no estudo das pacientes de risco alto para câncer de mama, principalmente naquelas com mutação genética ou história familiar importante da doença (parentes de primeiro grau – mãe, irmã ou filha com câncer de mama). Essas mulheres devem se submeter ao exame, associado à mamografia, anualmente. Outra importante indicação da ressonância é a avaliação pré-operatória do câncer de mama, a fim de melhor estimar a extensão ou a presença de focos adicionais. Atualmente, o exame também pode ser recomendado no acompanhamento das pacientes que já foram operadas de câncer de mama, sobretudo naquelas diagnosticadas antes dos 50 anos de idade ou nas que, após essa idade, apresentam mamas densas, para excluir recidivas.

Como a ressonância magnética é realizada?

A paciente se posiciona na máquina de ressonância magnética com a barriga para baixo. Em geral, o exame leva de 15 a 20 minutos para ser feito. Por ser um exame que utiliza ondas de radiofrequência e campo magnético, a ressonância magnética é contraindicada em pacientes com marca-passo no coração, após cirurgia e colocação de clipe para aneurisma cerebral, implantes de ouvido e história de alergia ao contraste.

Como fazer o diagnóstico de certeza?

O diagnóstico da lesão só pode ser feito por meio da análise com o microscópio. Quem o faz é o médico patologista. Apesar de os exames de imagem, como a ultrassonografia, a mamografia e a ressonância magnética, ou mesmo de o autoexame sugerirem ou levantarem a suspeita de que a suposta lesão é um tumor, tais procedimentos não dão o diagnóstico de certeza. Em geral, os médicos optam pela biópsia antes de decidir pela melhor conduta terapêutica. Após a biópsia do nódulo suspeito, o material é encaminhado para o serviço de anatomia patológica, onde será feito o diagnóstico final.

O exame anatomopatológico é realizado fixando-se diversos cortes muito finos do tumor em parafina e corando-os com um corante especial, para que, depois, sejam analisados no microscópio (Figura 6). Além de definir o diagnóstico, a biópsia revela outras importantes características do tumor que podem influenciar o planejamento do tratamento.



FIGURA 6 • Patologista examinando, no microscópio, o material da cirurgia.

Em alguns casos, a biópsia é realizada durante o ato operatório. Nessa situação, o patologista pode empregar a técnica de congelação para fazer o exame anatomopatológico. Isso possibilita confirmar ou afastar o diagnóstico de câncer ainda na sala de cirurgia e decidir pelo tratamento mais adequado. Entretanto, o exame de congelação não é tão preciso quanto o exame anatomopatológico realizado com a técnica de parafina, mas pode orientar a equipe cirúrgica a decidir se adota uma conduta mais radical ou conservadora.

Caso a conduta seja cirúrgica, após a obtenção do diagnóstico com a biópsia, procede-se à remoção completa do tumor e de um ou mais linfonodos, para determinar outras importantes características, incluindo a fase da doença (Figura 7). Trata-se de um exame de importância fundamental, porque definirá as principais características microscópicas da lesão, que permitirão diferenciar as mais agressivas daquelas com comportamento mais indolente.

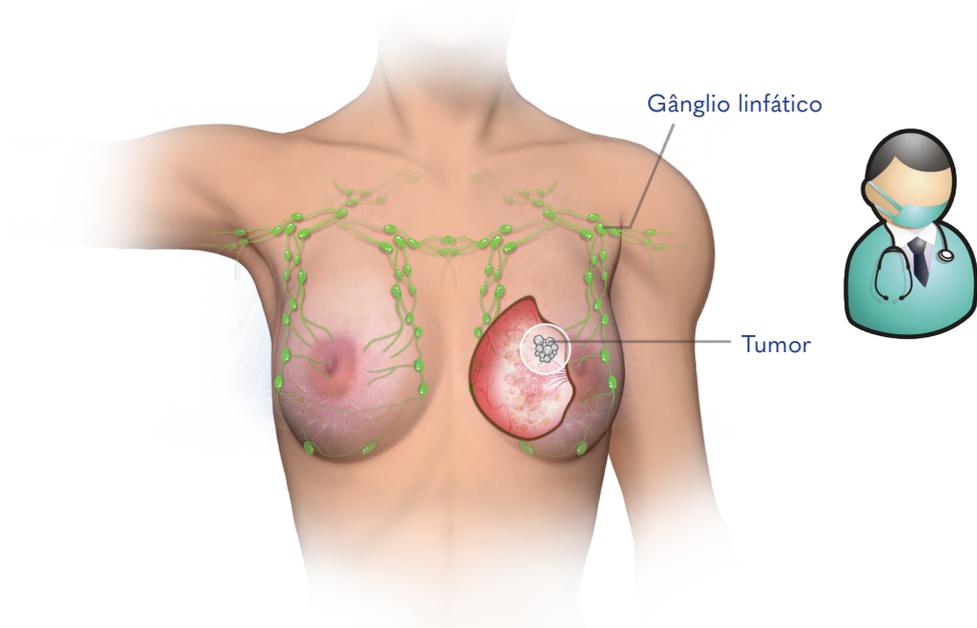


FIGURA 7 • O cirurgião é o responsável pela retirada do tumor e de linfonodos para a análise do patologista.

Quais são os tipos de biópsia?

Há quatro maneiras de fazer uma biópsia do nódulo de mama. Cabe ao médico escolher o melhor método:

1. Biópsia excisional, que consiste na remoção cirúrgica do nódulo (Figura 8A).
2. Punção com agulha fina (Figura 8B).
3. Biópsia percutânea com agulha grossa, chamada de *trucut* ou *core* (Figura 8C).
4. Biópsia percutânea a vácuo (mamotomia), que consiste na biópsia realizada com uma agulha mais grossa (que obtém maior quantidade de tecido), ligada a um aparelho que aspira o tecido do nódulo (Figura 8D).

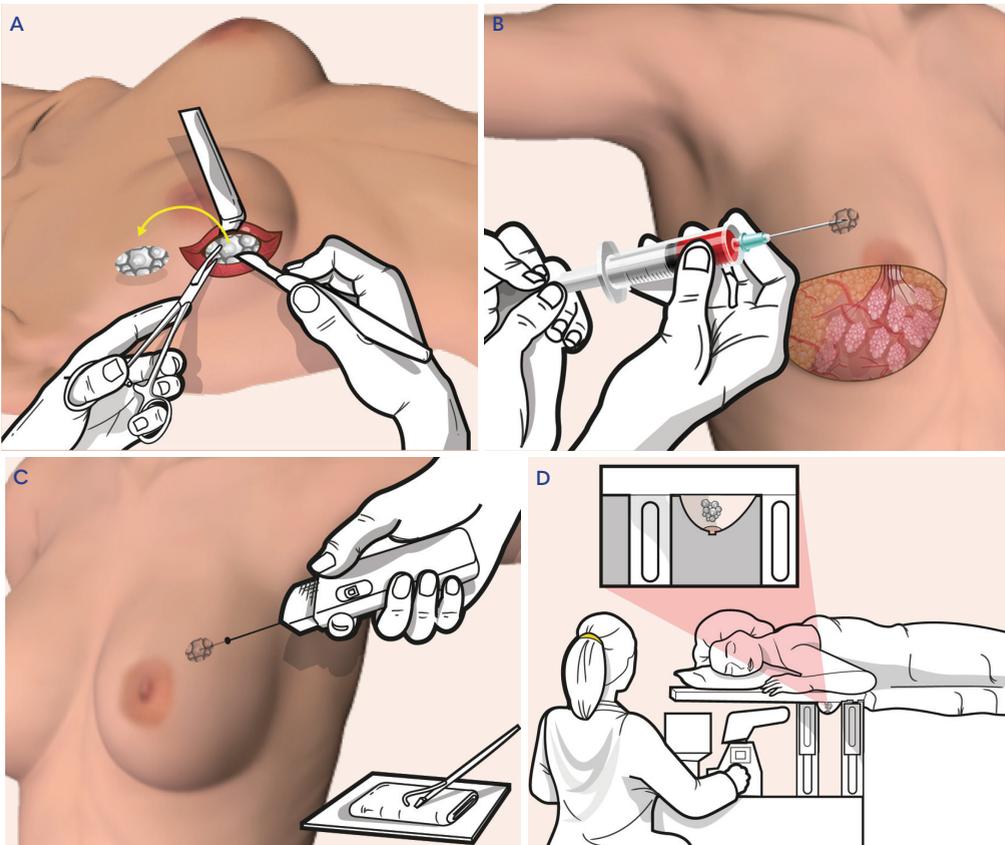


FIGURA 8 • Tipos de biópsia. **A.** Biópsia excisional: permite a retirada do tumor na íntegra. **B.** Punção com agulha fina: obtém um conglomerado de células. **C.** Biópsia com agulha grossa: obtém um pequeno cilindro de tumor. **D.** Biópsia assistida a vácuo: obtém cilindros maiores de tumor.

A INTERPRETAÇÃO DA BIÓPSIA

Carlos E. Bacchi
Filomena Marino Carvalho

O que é um exame anatomopatológico?

O exame anatomopatológico, também conhecido como exame de biópsia, é um procedimento médico realizado nos laboratórios de patologia. Tem a função primordial de analisar, em profundidade, os fragmentos de tecidos ou de células do corpo humano. Após a extração, o material é enviado para o laboratório, e a análise é feita por um médico especialista, o patologista.

O material pode ser retirado por meio de diferentes tipos de agulhas, em um procedimento comum ou em peças completas (mama, útero, rim, bexiga urinária etc.), durante cirurgias, por exemplo.

O fragmento extraído deve ser enviado para o patologista “mergulhado” em uma solução chamada de fixadora, que preserva a morfologia do tecido (o formol a 10% é uma solução fixadora, por exemplo) e permite que o material fique disponível para outros testes, como os genéticos e os moleculares. A análise do material é composta de duas etapas: o exame macroscópico (macroscopia) e o exame microscópico (microscopia).

Ao receber o material, o patologista inicia o exame macroscópico. Nessa etapa, o médico identifica as principais características do tecido, como a cor, a consistência, o aspecto das superfícies e a presença de lesões anômalas. Em seguida, seleciona os fragmentos que serão submetidos ao exame microscópico – esses fragmentos passam por uma série de tratamentos e são preservados em blocos de parafina (Figura 1).

Os fragmentos selecionados e incluídos são cortados em fatias finíssimas, dispostos em lâminas de vidro transparente e corados, a fim de que, finalmente, possam ser analisados no microscópio (Figura 2). As células malignas de câncer de mama têm características específicas (Figura 3).



FIGURA 1 • Tumor incluído em bloco de parafina.

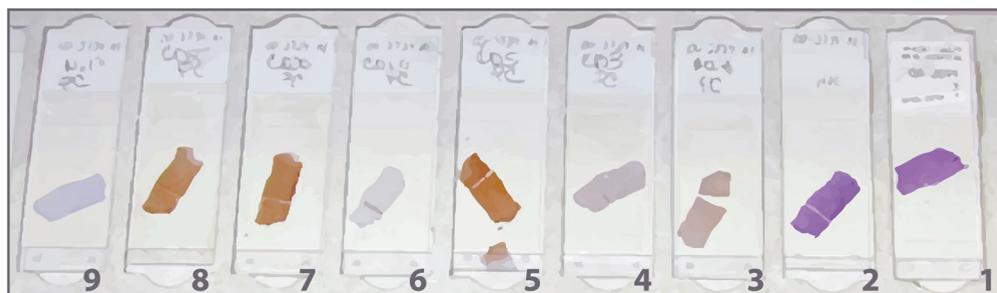


FIGURA 2 • Fragmentos da biópsia em cortes finos e dispostos em lâminas de vidro, para a análise do patologista ao microscópio.

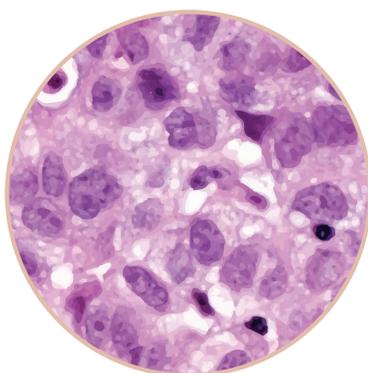


FIGURA 3 • Células de câncer de mama vistas pelo microscópio, com grande ampliação.

Após a avaliação dos cortes, o patologista estabelece o diagnóstico e redige um laudo de exame anatomopatológico. O documento deve conter os dados do paciente, a descrição macroscópica e microscópica do tecido, o diagnóstico e os comentários do patologista. O exame anatomopatológico é uma das três técnicas utilizadas pelo patologista. As outras duas, que serão vistas a seguir, são: exame imuno-histoquímico e exame de hibridização *in situ* (FISH).

Que informações são importantes no exame anatomopatológico do câncer de mama?

O relatório do exame anatomopatológico fornece as informações que auxiliarão na decisão do tratamento adequado para cada caso, assim que o diagnóstico de

câncer é estabelecido. O exame deve definir se a lesão é *in situ* (não invasiva), invasiva ou se apresenta as duas características. Se a lesão for do tipo invasiva, ela pode se disseminar de forma local, regional (para linfonodos) ou sistêmica (metástases). Se ela for do tipo não invasiva, significa que o câncer está restrito aos ductos mamários onde se originou, sem comunicação com os vasos sanguíneos e linfáticos e, portanto, sem risco de disseminação metastática (embora ainda possa progredir para a forma invasiva).

O grau de agressividade dos carcinomas intraductais (*in situ*) – ou seja, o risco de invadir e de recorrer – é determinado principalmente pelo grau nuclear. O grau 3 corresponde às lesões mais agressivas, enquanto os graus 1 e 2 têm menor risco de invasão e de recorrência, sobretudo se não existir comedonecrose (necrose de células neoplásicas dentro do ducto afetado e que, geralmente, se apresenta calcificada e visível ao exame radiológico).

As características do carcinoma invasivo, descritas em exames feitos em cirurgias, têm como objetivo auxiliar a decisão de necessidade de tratamento complementar, como radioterapia, tratamento medicamentoso ou, eventualmente, nova cirurgia. Essas características são:

- ▶ Tamanho do tumor.
- ▶ Extensão do tumor para estruturas adjacentes, como pele e músculo.
- ▶ Determinação de se o tumor foi inteiramente retirado, ou seja, se existe tecido sadio nos planos de ressecção cirúrgica, denominado margem de segurança.
- ▶ Tipo histológico do tumor (ductal, lobular, tubular etc.).
- ▶ Grau histológico de malignidade.
- ▶ Sinais de ativação do sistema de defesa imunológica do organismo.
- ▶ Presença de células malignas em vasos linfáticos ou sanguíneos.
- ▶ Existência de células malignas nos linfonodos regionais.

O tamanho do tumor é informado em centímetros ou milímetros, seja no maior eixo, seja por meio de duas ou três dimensões, para melhor estimativa do volume de doença. Mede-se, inicialmente, pelo exame visual, durante uma cirurgia ou no exame macroscópico, e confirma-se por meio do exame microscópico, que deve discriminar as dimensões dos componentes invasivos e *in situ* da lesão. A dimensão do componente invasivo é um dos elementos na composição do estadiamento (avaliação da extensão da doença) e será considerada na estimativa do potencial de disseminação a distância

(metástases). Entretanto, seu valor depende também da análise, em conjunto, das demais informações, já que um pequeno tumor pode ser muito agressivo e de crescimento rápido, enquanto tumores grandes não necessariamente indicam maior agressividade.

As características de infiltração local são definidas pelo tamanho do tumor dentro da glândula mamária e pela eventual infiltração por proximidade de outras estruturas, como a pele da mama, o complexo aréolo-papilar e os músculos peitorais. No relatório médico, deve-se buscar informações sobre o estado das margens cirúrgicas ou margens de segurança, determinado pela extensão de tecido sadio ao redor do tumor. Margens livres indicam que não há câncer nos planos de ressecção cirúrgica. Alguns relatórios fornecem a extensão dessas margens, já que margens muito próximas em tumores mais agressivos podem indicar maior risco de recorrência. Existem raros casos em que, apesar de margens livres, há disseminação de algumas células a outros segmentos dos ductos mamários mais distantes.

O tipo histológico corresponde à sua classificação morfológica determinada no microscópio. Na maioria dos casos (mais de 80%), os carcinomas não têm um padrão especial e apresentam amplo espectro de comportamento biológico, necessitando de outras informações para serem mais bem caracterizados, como o grau histológico. Esses carcinomas são atualmente denominados “tipo histológico não especial” (anteriormente chamados de ductais). O segundo tipo histológico frequente é o lobular clássico, que corresponde a, aproximadamente, 12% dos cânceres de mama. Os demais tipos histológicos são muito raros, mas merecem ser reconhecidos, já que alguns deles têm um prognóstico distinto das formas não especial e lobular (ver *Quais são os tipos histológicos de câncer de mama e qual é seu grau de agressividade?*).

O grau histológico indica o quanto as células cancerosas são similares às células mamárias normais, ou seja, o grau de diferenciação. Quando o câncer tem células muito parecidas com as células normais, ele é classificado como grau 1 (bem diferenciado, baixo grau). Esses tumores são, em geral, menos agressivos e crescem lentamente. No grau 2 (moderadamente diferenciado, grau intermediário), as células neoplásicas têm aspecto mais heterogêneo e começam a se mostrar um pouco mais diferente do que as células normais, com maior taxa de crescimento em relação ao grau 1. Já o grau 3 (pouco diferenciado, alto grau) tem células muito diferentes das células normais e corresponde, em geral, a tumores com alta taxa de crescimento.

O tecido mamário é constituído por uma rede de canais vasculares linfáticos e sanguíneos que drenam materiais do tecido mamário para a circulação. Esses canais podem carregar células neoplásicas para outros locais, aumentando o risco de metástases. Essa informação no relatório anatomopatológico deve ser considerada na elaboração do planeamento terapêutico.

Alguns tumores, sobretudo aqueles com grau histológico pouco diferenciado, ativam a resposta imunológica do organismo. Esta reconhece o tumor como “estranho” e tenta destruí-lo através das células de defesa, principalmente os linfócitos. A identificação dessas células em meio ao tumor indica que houve ativação.

O comprometimento dos linfonodos ou gânglios linfáticos é um importante componente do estadiamento do câncer de mama. No relatório, deve constar: 1) o número de linfonodos que foram examinados; 2) se eles foram obtidos mediante biópsia do linfonodo sentinela ou em decorrência de esvaziamento total da axila; 3) o número de estruturas comprometidas; e 4) o volume de neoplasia nesses gânglios.

O que é o exame imuno-histoquímico?

É um dos métodos de diagnóstico mais avançados na patologia. O seu princípio é baseado no uso de reagentes (anticorpos) dirigidos contra antígenos (proteínas) celulares específicos. Essas proteínas podem estar localizadas na parede da célula (membrana), no citoplasma ou no núcleo da célula. O termo imuno-histoquímica vem de “imuno” (relativo ao uso de anticorpos) e “histo” (procedimento realizado em tecidos).

No câncer de mama, esse método é utilizado para avaliar se determinado tumor apresenta ou não os chamados receptores hormonais (estrógeno e progesterona) e se há ou não a presença da proteína HER-2. Na presença dessa proteína, a célula cancerosa cresce mais rapidamente. A Figura 4 exemplifica um caso de câncer de mama com a presença da proteína HER-2 na membrana das células tumorais, identificada por meio do estudo imuno-histoquímico. Tal informação é de extrema importância para o oncologista decidir qual é a melhor estratégia terapêutica para sua paciente. Há tratamentos específicos para os cânceres HER-2+, com remédios que se ligam a essa proteína, aumentando a eficácia da quimioterapia.

A atividade proliferativa é uma das características mais importantes nos cânceres e está associada à velocidade de crescimento, à maior chance de resposta a tratamentos

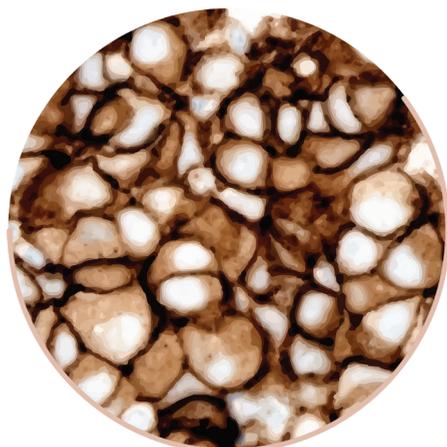


FIGURA 4 • Exame imuno-histoquímico mostrando forte expressão da proteína do HER-2 (chamada hiperexpressão) na membrana da célula tumoral. Note o forte tom marrom nas bordas das células.

quimioterápicos e à menor taxa de resposta ao tratamento hormonal, mesmo quando os receptores hormonais são positivos. Ela pode ser determinada por vários métodos, dentre os quais, a fração de células neoplásicas positivas ao marcador Ki-67, pelo exame imuno-histoquímico. O Ki-67 é uma molécula presente nas células em divisão celular.

O que é o teste de FISH para HER-2?

A hibridização fluorescente *in situ*, conhecida como FISH, vem do inglês: *fluorescence in situ hybridization*. O exame é feito por meio de um microscópio de altíssima tecnologia, o microscópio de FISH (Figura 5).

No câncer de mama em específico, a técnica é utilizada para saber se o gene que produz a proteína HER-2 está presente em excesso nas células do tumor. Quando há aumento do número de cópias do gene que produz o HER-2, o teste é considerado positivo e a paciente recebe a indicação de trastuzumabe, uma eficiente arma terapêutica contra esse tipo de câncer de mama. A Figura 6 exemplifica dois casos de câncer de mama. No primeiro, não há aumento do número de cópias do gene HER-2 (Figura 6A). No outro, há aumento (Figura 6B).



FIGURA 5 • Microscópio de FISH acoplado a um computador.

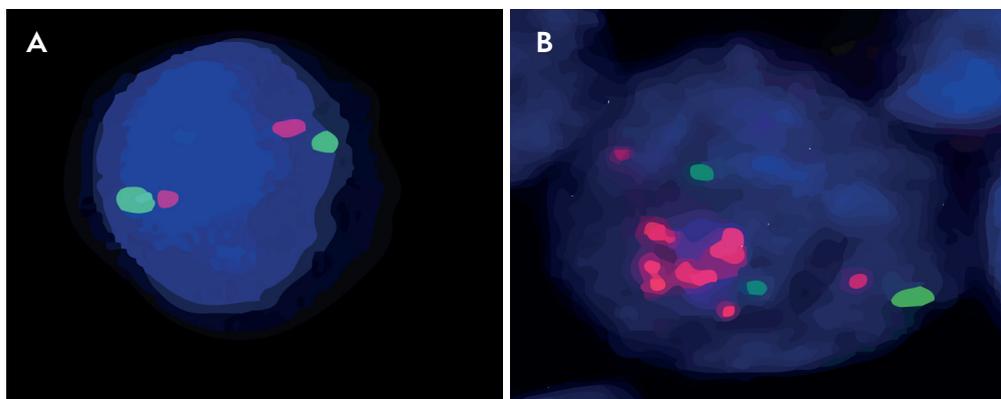


FIGURA 6 • Câncer de mama sem aumento do número de cópias do gene HER-2 (A) e com aumento (B), identificado pelo teste de FISH. Os pontos em rosa representam o gene do HER-2 no núcleo da célula, e os pontos em verde representam o cromossomo 17.

O que é o HER-2 baixo (HER-2 *low*)?

Existe um grupo de tumores de mama – aliás, muito frequente (praticamente, metade dos casos) – em que não há aumento no gene que codifica a proteína HER-2, mas está presente nas células tumorais, ainda que em menor quantidade do que

nos casos que são HER-2-positivos. Esse grupo de tumores é denominado HER-2 *low* (ou HER-2-baixo) (Figura 7). Essa quantidade de proteína HER-2 é suficiente para receber o mesmo trastuzumabe, anticorpo anti-HER-2 utilizado no tratamento dos casos HER-2 positivos, carregado de quimioterápico (ver capítulo 16, *Anticorpos conjugados à droga*), que é liberado no local do tumor, destruindo as células neoplásicas vizinhas. Isso significa que as células neoplásicas dos tumores HER-2 *low* entregam o quimioterápico diretamente na área do tumor.

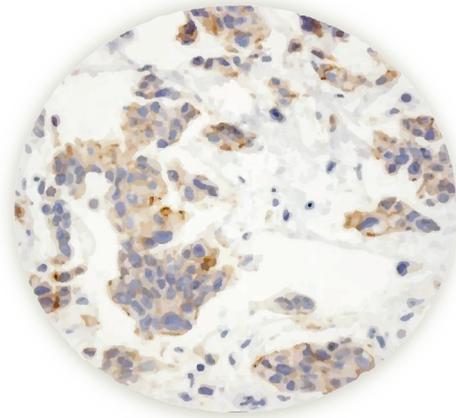


FIGURA 7 • Câncer de mama com expressão fraca da proteína HER-2 na membrana de parte das células. Compare com a Figura 4, que tem forte expressão da proteína HER-2.

Quais são os tipos histológicos de câncer de mama e qual é o seu grau de agressividade?

Para começar, o que é histologia? Trata-se da análise microscópica da composição e da função dos tecidos vivos. Com isso, o médico define o tipo de câncer e o seu grau de agressividade. Há vários tipos histológicos de câncer de mama; a maioria deles está listada na Tabela 1. Outros tipos histológicos, ainda mais raros, podem ser encontrados com comportamento similar aos de tipo não especial ou, então, são pouco conhecidos em razão da sua raridade.

TABELA 1 • Tipos histológicos de câncer de mama, sua frequência e seu grau de agressividade.

TIPO	FREQUÊNCIA	GRAU DE AGRESSIVIDADE
Carcinoma de tipo histológico não especial (ductal)	> 80%	Dependente do estadiamento e das demais características histológicas
Carcinoma lobular infiltrativo	~ 12%	Comportamento similar aos carcinomas de tipo não especial, com as mesmas características (estádio, grau e perfil imuno-histoquímico)
Carcinoma tubular	2%	Prognóstico excelente
Carcinoma cribriforme	< 1%	Prognóstico excelente
Carcinoma adenoide-cístico	< 0,1%	Prognóstico excelente
Carcinoma mucinoso	2%	Prognóstico excelente quando ocorre em mulheres com mais de 55 anos de idade e é de baixo grau de agressividade
Carcinoma metaplásico	1%	Mais agressivo do que os carcinomas de tipo não especial

Quais são os tipos moleculares de câncer de mama?

Existem pelo menos quatro tipos moleculares de câncer de mama. São eles: luminal A, luminal B, HER-2 e basal-símile. As identificações foram feitas por meio da expressão do conjunto de genes dentro do tumor. Cada tipo apresenta um perfil genético próprio, que está associado a um comportamento biológico específico (Tabela 2).

Os carcinomas de tipo luminal (A e B) caracterizam-se pela expressão de genes relacionados aos receptores hormonais e à resposta ao tratamento hormonal. O luminal A apresenta alta expressão dos receptores de estrógeno e progesterona e baixa capacidade de proliferação. O luminal B tem maior velocidade de proliferação. Já os carcinomas HER-2+ têm forte expressão desse gene e, conseqüentemente,

maior atividade proliferativa e maior agressividade. Os carcinomas basal-símiles caracterizam-se por alta atividade proliferativa e não têm expressão de receptores de estrógeno ou progesterona nem da proteína HER-2. Alguns desses tumores são denominados de triplo-negativos e caracterizam-se por um comportamento clínico mais agressivo.

TABELA 2 • O impacto no tratamento de cada tipo molecular.

TIPO MOLECULAR	IMPACTO NO TRATAMENTO
Luminal A	Responde bem ao tratamento hormonal e pouco à quimioterapia
Luminal B, HER-2 negativo	Menor taxa de resposta ao tratamento hormonal, mas tem maior resposta à quimioterapia, em comparação ao luminal A
Luminal B, HER-2 positivo	Menor taxa de resposta ao tratamento hormonal, em relação ao luminal A, e menor possibilidade de resposta aos medicamentos anti-HER-2, em comparação com o HER-2 positivo
HER-2 positivo	Ótima resposta à terapia anti-HER-2
Basal-símile	Quimioterapia é a única opção. Adição de imunoterapia tem mostrado resultados promissores

Os carcinomas de estágio precoce e com receptores hormonais positivos, sobretudo os tumores luminais B, HER-2 negativos, podem ser submetidos a testes de expressão de uma combinação de genes, a fim de avaliar mais precisamente o risco de recorrência. Os testes utilizados são o Oncotype® DX e o Mammaprint®. Eles ajudam o médico a decidir se a paciente deve ou não ser submetida à quimioterapia. Há outros testes com o objetivo de avaliar a elegibilidade para determinado regime terapêutico. O teste do PIK3CA, por exemplo, objetiva identificar uma possível mutação nesse gene em mulheres na pós-menopausa com cânceres de mama que são receptores hormonais positivos e HER-2 negativos (tumores luminais), com doença avançada ou metastática e que progridem durante ou após a hormonioterapia. Esse teste é realizado no tecido do câncer de mama e pode ser feito mesmo em biopsias antigas. Ele é muito importante para auxiliar o oncologista clínico a selecionar o tratamento.

O ESTADIAMENTO

Wesley Pereira Andrade
Fernando Cotait Maluf

O que é estadiamento?

O estadiamento consiste em uma classificação internacional para entender a extensão do tumor no corpo do paciente e caracterizar em que fase de desenvolvimento a doença se encontra. Ele é essencial para definir as estratégias de tratamento mais apropriadas e o prognóstico (chance de cura).

Quanto mais inicial o estadiamento, maiores são as chances de cura e, em geral, mais brandos são os tratamentos.

Quais são os tipos de estadiamento do câncer de mama?

Modernamente, há dois tipos de estadiamento para o câncer de mama:

1. **Estadiamento anatômico.** Consiste em uma classificação baseada apenas no volume de doença. Para esse estadiamento, utilizamos 3 variáveis:
 - ▶ T = tamanho do tumor primário na mama.
 - ▶ N = comprometimento dos linfonodos regionais.
 - ▶ M = metástases a distância.
2. **Estadiamento prognóstico (clínico e patológico) – nova classificação de estadiamento que começou a ser utilizada em 2018.** Consiste em uma classificação baseada no volume de doença associado aos fatores prognósticos/ biologia tumoral avaliados pelo estudo anatomopatológico (grau histológico) e pelo estudo imuno-histoquímico (receptor de estrógeno, receptor de progesterona e HER-2). Esse novo estadiamento foi criado porque as chances de cura de um paciente são influenciadas não apenas pelo volume de doenças, mas também pela agressividade tumoral. Por exemplo, vamos considerar duas pacientes da mesma idade com um câncer de mama de 4 centímetros e com um gânglio comprometido na axila, ou seja, as duas têm a mesma carga tumoral, mas a primeira tem um câncer do subtipo luminal (hormonal) e a outra tem um câncer do subtipo triplo-negativo. Com base nesse comportamento biológico, essas duas pacientes têm chances de cura muito diferentes, apesar de terem volumes tumorais semelhantes, pois o subtipo luminal é pouco agressivo e o subtipo

triplo-negativo é muito agressivo. O estadiamento prognóstico clínico é realizado antes da cirurgia, baseado nos dados provenientes da biópsia percutânea; já o estadiamento prognóstico patológico é realizado após a cirurgia, baseado nos dados provenientes do estudo de todo o material cirúrgico (mama e axila).

Para esse estadiamento, utilizamos 7 variáveis:

- ▶ T = tamanho do tumor primário na mama.
- ▶ N = comprometimento dos linfonodos regionais.
- ▶ M = metástases a distância.
- ▶ Grau histológico (G): variando de 1 a 3.
- ▶ HER-2: positivo (superexpresso) ou negativo (não superexpresso).
- ▶ Receptor de estrogênio: positivo ou negativo.
- ▶ Receptor de progesterona: positivo ou negativo.

Esse perfil de estadiamento é bastante complexo, mas bem mais preciso. Existem alguns aplicativos que ajudam nesse processo complexo de estadiamento – inclusive, um deles é de autoria de um dos autores deste capítulo e está disponível nas lojas virtuais: TNM8 Breast Cancer Calculator.

Quais são os estádios do câncer de mama baseado no estadiamento anatômico?

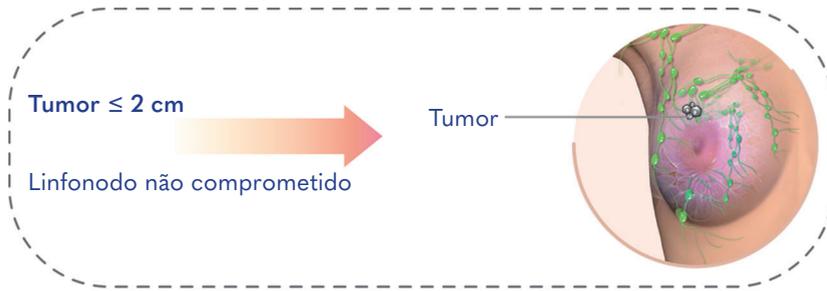
Como em todos os tumores, o estadiamento divide-se em quatro categorias relacionadas com a fase e a gravidade da doença.

Na Tabela 1, apresentamos o estadiamento específico do câncer de mama.

TABELA 1 • Os quatro estádios anatómicos do câncer de mama.

ESTÁDIO	DESCRIÇÃO
I	Tumores menores ou iguais a 2 cm, sem comprometimento dos linfonodos (linfonodos negativos) (Figura 1)
II	Tumores menores ou iguais a 2 cm, com comprometimento dos linfonodos (linfonodos positivos) Tumores entre 2 e 5 cm, com ou sem linfonodos envolvidos (linfonodos negativos ou positivos) Tumores maiores que 5 cm, sem comprometimento dos linfonodos (linfonodos negativos) (Figura 1)
III	Tumores menores ou iguais a 5 cm, com linfonodos grosseiramente comprometidos (linfonodos positivos e/ou fixos uns aos outros [bloco linfonodal]) Tumores maiores que 5 cm, com linfonodos comprometidos (linfonodos positivos) Tumores que se estendem para a parede torácica e/ou a pele, com ou sem linfonodos envolvidos Câncer de mama inflamatório (tipo que se assemelha a uma infecção da mama), com ou sem linfonodos comprometidos (Figura 2)
IV	Metástase em outros órgãos (ossos, pulmão, fígado, cérebro) (Figura 3)

Estádio I



Estádio II

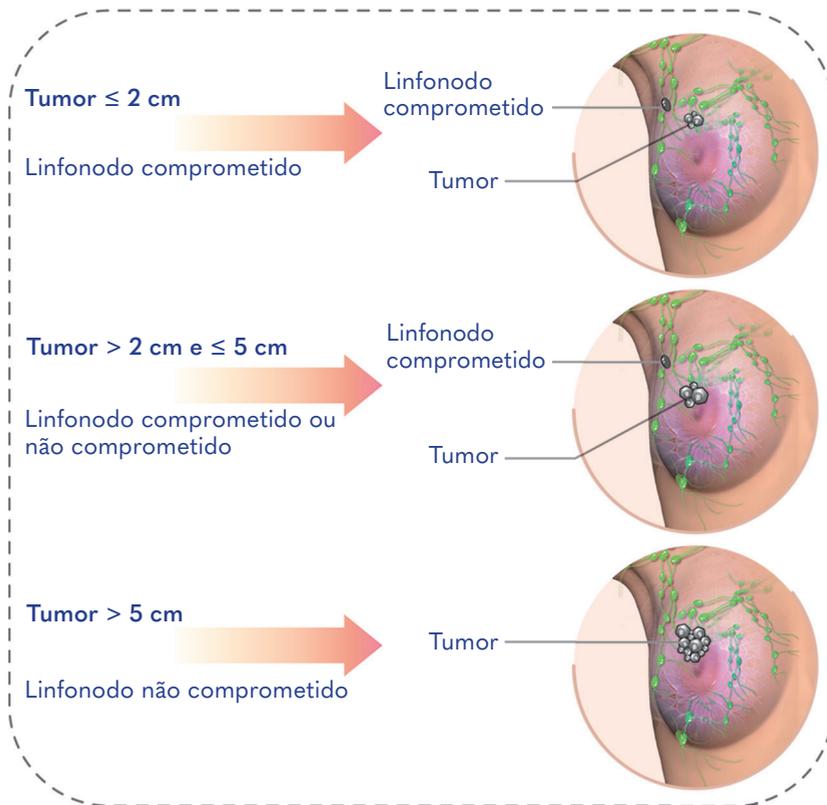


FIGURA 1 • Apresentações clínicas de pacientes em estádios anatômicos I e II.

Estádio III

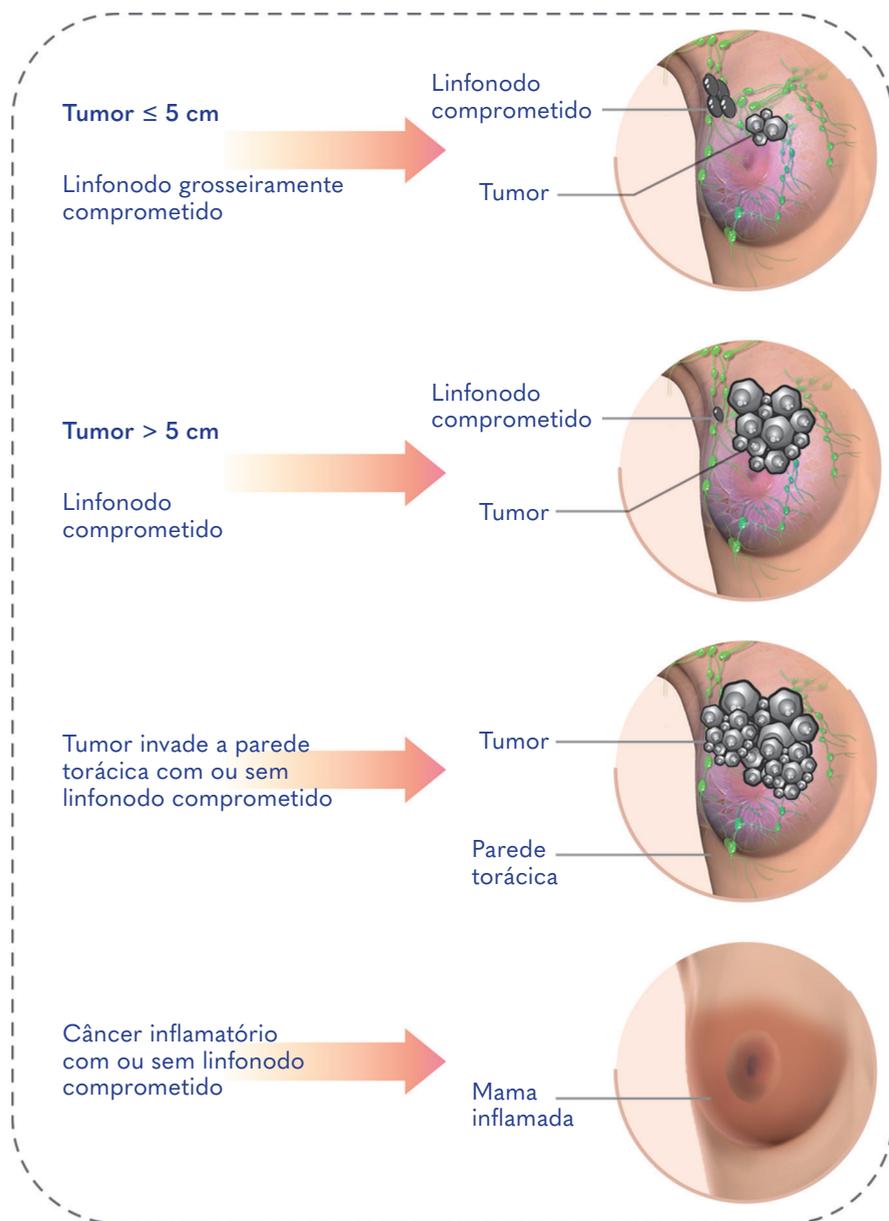


FIGURA 2 • Apresentações clínicas de pacientes em estágio III.

Estádio IV

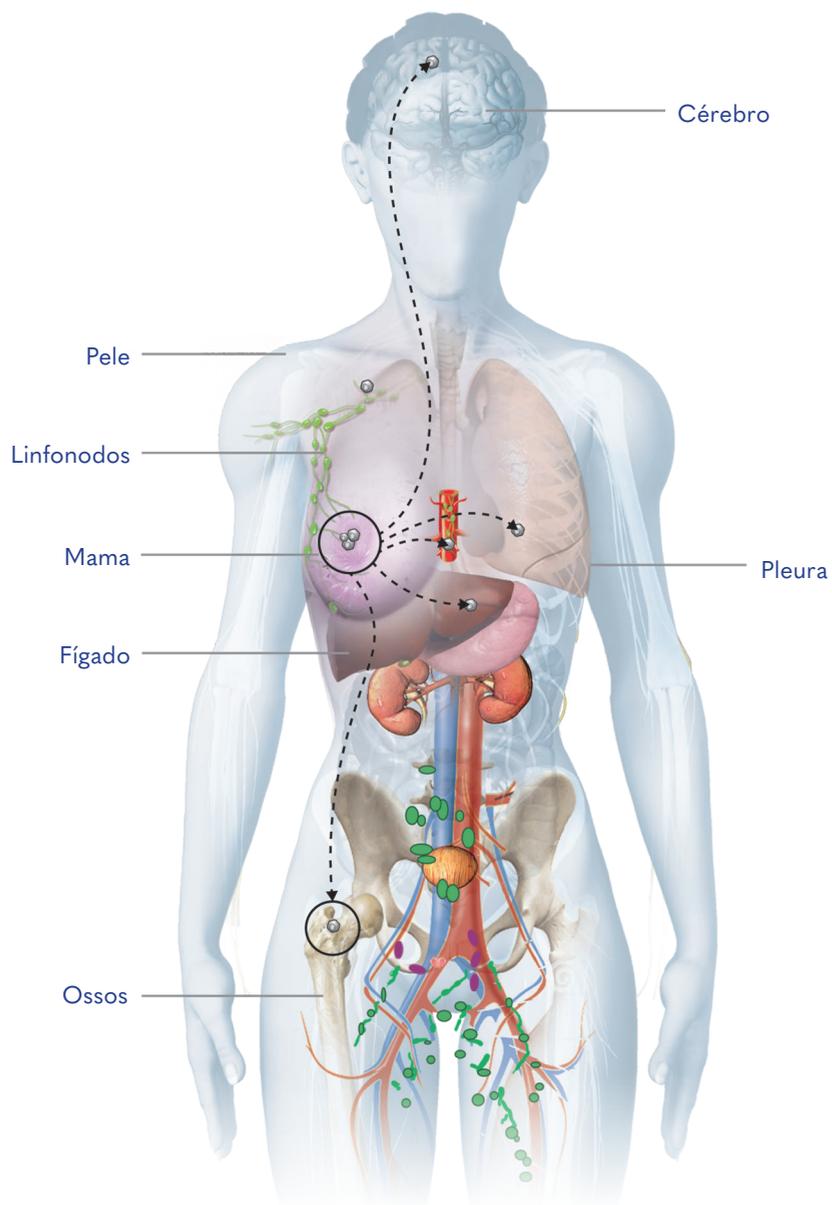


FIGURA 3 • Apresentação clínica do estágio IV, com os possíveis locais de metástase.

Que exames devem ser solicitados para o estadiamento?

Para escolher os tratamentos mais adequados em cada caso, é preciso avaliar se a doença está localizada apenas na mama, se teve acometimento dos linfonodos axilares ou se desenvolveu metástases sistêmicas (que significa comprometimento de outros órgãos, como ossos, pulmão, fígado e cérebro). O risco de metástases sistêmicas é maior em pacientes com tumores grandes ou que apresentam envolvimento dos linfonodos da axila ou, ainda, com tumores biologicamente agressivos (triplo-negativo ou HER-2 positivo).

Os primeiros exames solicitados são aqueles que avaliam as características do tumor primário na mama e nos linfonodos axilares. Esses exames vão pesquisar aspectos importantes do estadiamento, como o tamanho do tumor e o possível comprometimento linfonodal. Os exames que melhor avaliam o tumor primário e os linfonodos são a ultrassonografia, a mamografia e a ressonância magnética das mamas. Eles são úteis tanto para o estadiamento quanto para o diagnóstico do câncer de mama.

A etapa seguinte é a realização de exames para avaliar a presença ou não de metástases em outros órgãos.

No caso de tumores pequenos, sem linfonodos axilares palpáveis, geralmente, não se pedem exames. A depender de cada caso, o médico pode solicitar radiografia de tórax, ultrassonografia do abdome e cintilografia óssea.

No caso de tumores maiores, com linfonodos axilares aumentados, de comportamento biológico agressivo (triplo-negativo ou HER-2 positivo), ou quando existem sinais e sintomas sugestivos de metástases, como dores ósseas, icterícia e falta de ar, são necessários exames mais detalhados, como tomografias, ressonâncias e, em casos especiais, PET-scan (do inglês, *positron emission tomography*).

É importante ressaltar que, na maioria das pacientes, os exames de estadiamento não revelam envolvimento de outros órgãos (metástases), a menos que o tumor seja muito grande ou a paciente tenha extenso envolvimento de linfonodos axilares. Também é fundamental ressaltar que, mesmo com exames normais, podem existir células tumorais no corpo que ainda não atingiram um tamanho detectável pelos exames de imagem, mas que podem se manifestar meses ou anos mais tarde em outros órgãos.

TIPOS DE CÂNCER DE MAMA

Antonio Carlos Buzaid

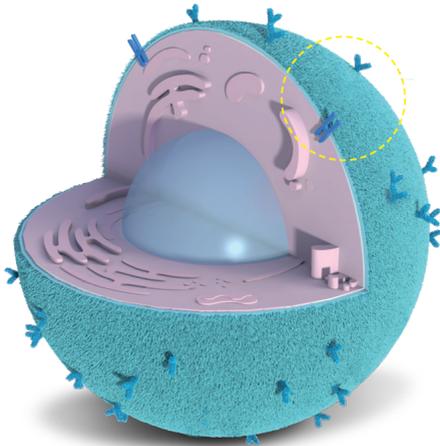
Quais os grandes tipos de câncer de mama?

Para efeito de seleção de tratamento sistêmico, há, em princípio, três grandes tipos de câncer de mama:

- ▶ Tumores luminais.
- ▶ Tumores triplo-negativos.
- ▶ Tumores HER-2 positivos.

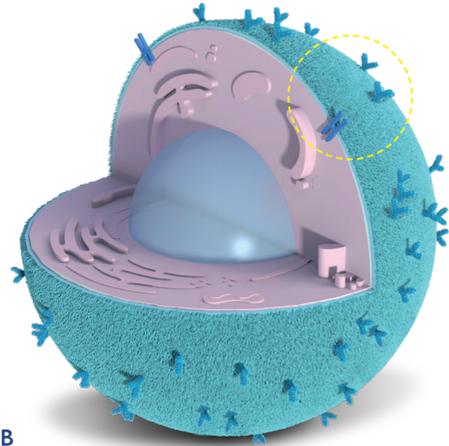
O que é o grupo HER-2 baixo (HER-2 *low*)?

Mais recentemente, um novo grupo chamado HER-2 baixo (em inglês, HER-2 *low*) foi incluído, porque permite que se use uma medicação chamada trastuzumabe deruxtecana, originalmente aprovada para o tumor HER-2 positivo. O tumor HER-2 baixo corresponde àquele que tem expressão discreta (descrita com 1+) ou moderada (descrita com 2+) da proteína HER-2 na superfície da célula tumoral e que não tem amplificação do gene HER-2 (Figura 1). Os resultados fortemente positivos com o trastuzumabe deruxtecana em pacientes com tumores HER-2 baixos, já extensamente pré-tratados, indicam que o trastuzumabe deruxtecana será aprovado também para o HER-2 baixo em um futuro muito próximo no Brasil (já foi aprovado nos Estados Unidos para essa indicação). Os tumores HER-2 baixos podem ser encontrados tanto em tumores luminais quanto nos triplo-negativos, conforme será explicado a seguir. O HER-2 baixo é uma característica do tumor, e não um verdadeiro subtipo de câncer de mama, pois não afeta a evolução da doença.



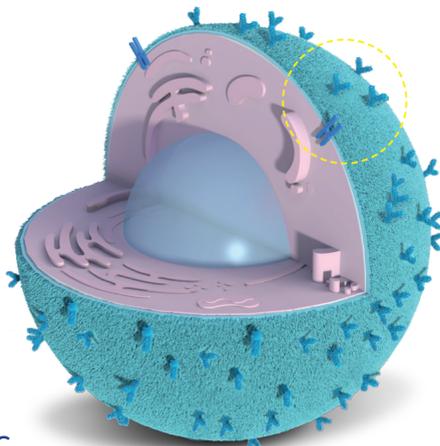
A

HER-2 0: mínima expressão da proteína HER-2 na superfície da célula.



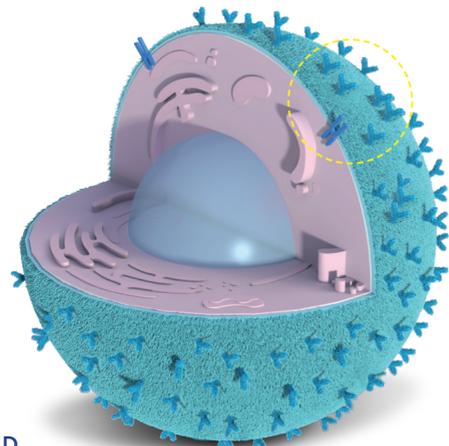
B

HER-2 1+: discreta expressão da proteína HER-2 na superfície da célula.



C

HER-2 2+: moderada expressão da proteína HER-2 na superfície da célula.



D

HER-2 3+: forte expressão da proteína HER-2 na superfície da célula.

FIGURA 1 • A. HER-2 0: mínima expressão da proteína HER-2 na superfície da célula. B. HER-2 1+: discreta expressão da proteína HER-2 na superfície da célula. C. HER-2 2+: expressão moderada da proteína HER-2 na superfície da célula. D. HER-2 3+: forte expressão da proteína HER-2 na superfície da célula.

O que é um tumor HER-2 positivo?

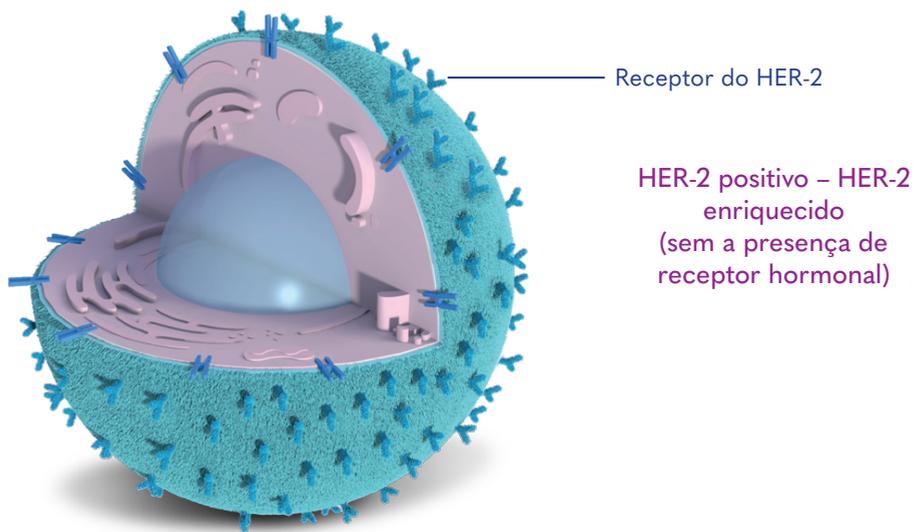
Tumor HER-2 positivo é aquele que, em geral, tem forte expressão da proteína HER-2 na superfície da célula. Por definição, é chamado de HER-2 positivo quando a expressão da proteína é rotulada com 3+ (o máximo de expressão) ou 2+ (moderada expressão), mas com o gene em excesso, chamado de amplificado (ver capítulo 5, *A interpretação da biópsia*, para maiores detalhes). Os tumores HER-2 positivos são divididos em dois grupos (Figura 2).

O que é um tumor luminal?

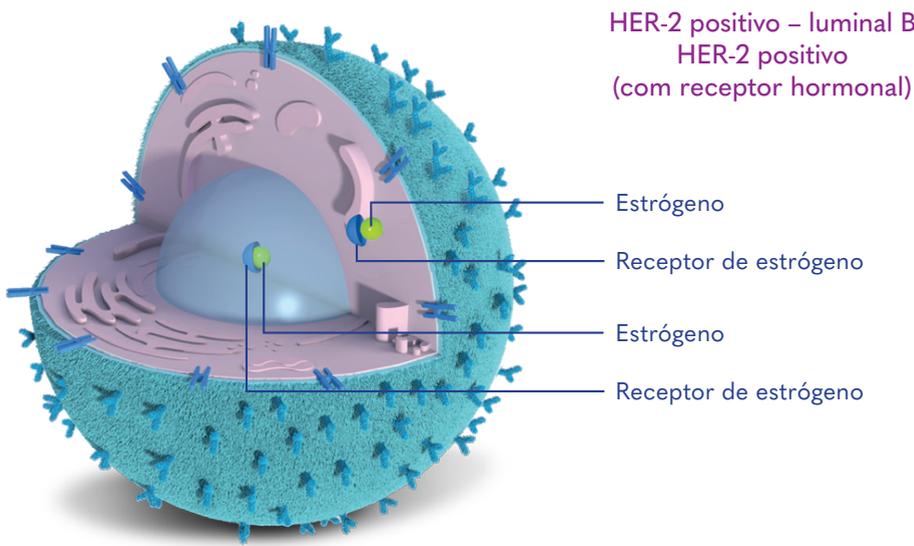
Tumor luminal é aquele que tem expressão relativamente forte de receptores de estrógeno e progesterona (> 10%) e no qual o HER-2 não é superexpresso. Em relação à expressão dos genes da célula cancerosa, os tumores luminais são classificados em: luminal A, quando tem forte expressão dos receptores hormonais (de estrógeno e progesterona) e baixa proliferação celular; e luminal B, quando tem expressão mais baixa do receptor de progesterona e alta proliferação celular. Os tumores luminais A tendem a responder menos à quimioterapia e mais à hormonioterapia. Os tumores luminais B respondem mais à quimioterapia que os luminais A, mas um pouco menos à hormonioterapia.

Os tumores luminais podem ter expressão baixa de HER-2 na superfície (HER-2 baixo), o que permite a utilização do medicamento trastuzumabe deruxtecana. Assim, o tumor luminal, para efeito de seleção de tratamento, tem dois grupos (Figura 3):

- ▶ Receptor hormonal positivo e HER-2 zero.
- ▶ Receptor hormonal positivo e HER-2 baixo.

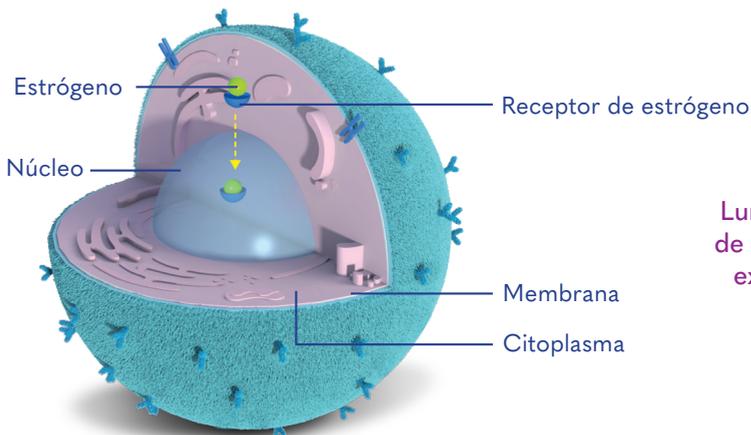


A



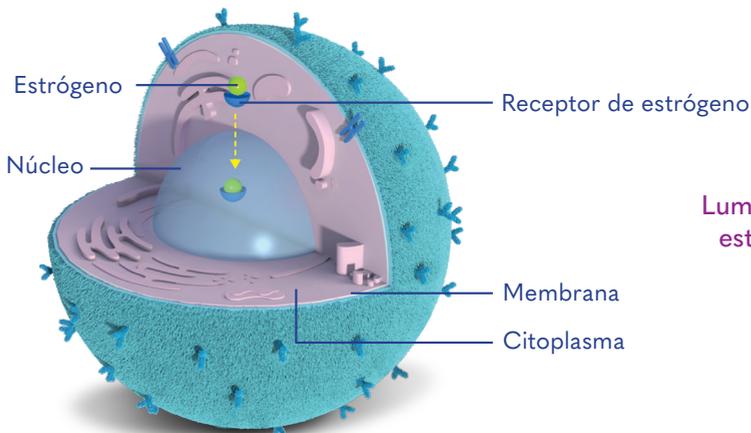
B

FIGURA 2 • Célula tumoral com hiperexpressão do HER-2. A. Sem a presença do receptor hormonal. B. Com a presença do receptor hormonal.



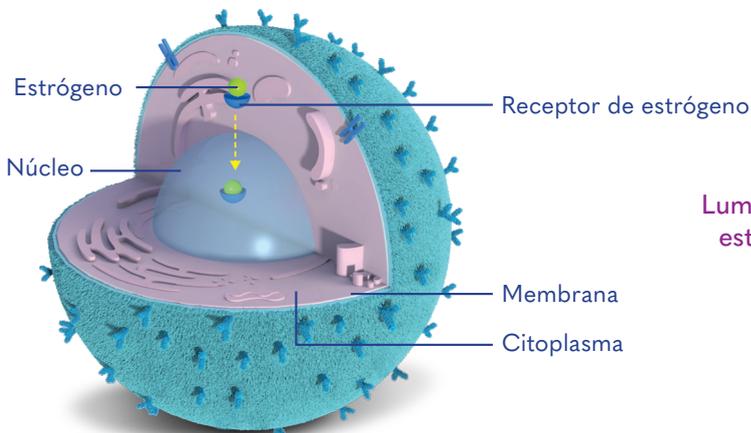
Luminal com receptor de estrógeno e zero de expressão de HER-2

A



Luminal com receptor de estrógeno e expressão de HER-2 1+

B



Luminal com receptor de estrógeno e expressão de HER-2 2+

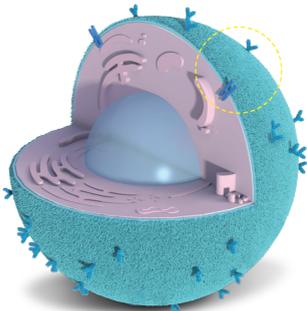
C

FIGURA 3 • Grupos de tumores luminais.

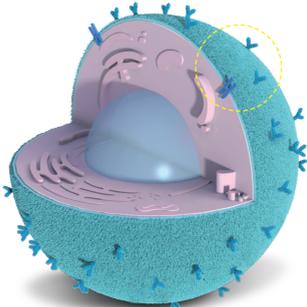
O que é um tumor triplo-negativo?

Tumor triplo-negativo é aquele que não tem expressão relevante de receptores hormonais ($\leq 10\%$) e é HER-2 negativo. À semelhança dos tumores luminais, eles podem ter expressão fraca do HER-2, isto é, HER-2 baixo. Assim, os tumores triplo-negativos podem ser divididos em dois grupos (Figura 4):

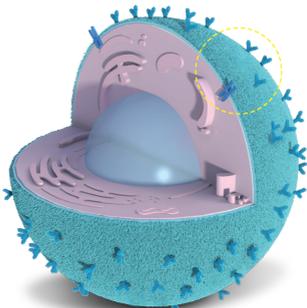
- ▶ Receptor hormonal negativo ($\leq 10\%$) e HER-2 zero.
- ▶ Receptor hormonal negativo ($\leq 10\%$) e HER-2 baixo.



Baixa expressão de receptores hormonais e HER-2 zero



Baixa expressão de receptores hormonais e HER-2 1+



Baixa expressão de receptores hormonais e HER-2 2+
(sem aplicação do gene)

FIGURA 4 • Grupos de tumores triplo-negativos.

A CIRURGIA

Antonio Luiz Frasson

Ivo Carelli Filho

Fabício Brenelli

Luiz Henrique Gebrim

Fabio Francisco Oliveira Rodrigues

Silvio Bromberg

Quais são os tipos de cirurgia?

A escolha do tipo de cirurgia para mulheres com câncer de mama depende, basicamente, da relação entre o tamanho do tumor e o tamanho da mama. Também é preciso levar em conta se a paciente já tem indicação de tratamentos complementares, como radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia. O objetivo principal da cirurgia é remover o tumor e uma quantidade de tecidos normais em volta dele, para garantir uma margem de segurança. Além disso, sempre que possível, tenta-se fazer com que a cirurgia tenha também um excelente resultado estético, desde que isso não comprometa o tratamento oncológico.

Conforme explicado no capítulo 4, *O diagnóstico*, tudo começa com um diagnóstico bem feito, especialmente em relação ao tamanho do tumor. Para tumores menores, existem tratamentos mais conservadores, como a quadrantectomia (também chamada de segmentectomia, tumorectomia alargada ou cirurgia parcial da mama), que é a remoção de apenas uma parte da mama. Quando a remoção é total, é chamada de mastectomia. Os tipos de cirurgia para tumores localmente avançados são a mastectomia radical modificada, a mastectomia simples ou a quadrantectomia, quando a redução tumoral com tratamento medicamentoso pré-cirurgia (chamado de tratamento neoadjuvante) é possível. Para tumores que não comprometem a pele ou para lesões aparentemente pequenas no exame físico, mas extensas pela mamografia, quando a preservação da glândula mamária não é possível, podem ser feitas mastectomias modificadas: mastectomia com preservação de pele (mas com a retirada de aréola e de papila) e mastectomia com preservação de pele, de aréola e de papila (também chamada de adenectomia).

Quando se deve optar pela quadrantectomia (remoção parcial da mama)?

A quadrantectomia deve ser utilizada sempre que for possível retirar todo o tumor com margens livres e, ao mesmo tempo, obter um bom resultado estético. As margens são consideradas livres quando a avaliação ao microscópio, feita pelo patologista durante e após a cirurgia, confirma que não há células tumorais naqueles tecidos em

volta do tumor. Do ponto de vista estético, a quadrantectomia deve deixar a mama operada com aparência semelhante à que tinha antes da cirurgia ou, eventualmente, até melhor.

Em geral, a quadrantectomia é indicada para a remoção de tumores pequenos e únicos, que podem ser retirados sem que haja mutilação da mama. Em quase todos os casos em que se indica a quadrantectomia, as pacientes devem receber radioterapia adjuvante (tratamento administrado depois da cirurgia, para a prevenção e a redução do risco de recidiva), com o objetivo de eliminar focos microscópicos de câncer que ainda podem estar presentes na mama.

Como fica a região operada depois da remoção parcial da mama?

O aspecto estético após esse tipo de cirurgia depende de dois fatores: a quantidade de tecido retirada e o tamanho da mama. De maneira geral, quanto menor o tumor, menor a alteração estética (Figura 1). Em mamas maiores, a retirada de tecido tende a ser maior, e o objetivo é tentar obter um resultado estético aceitável pela paciente.

Atualmente, com o advento da oncoplastia, técnica cirúrgica que consiste na abordagem da mama visando à correção dos defeitos estéticos acarretados pela retirada do tumor e à simetria mamária, os resultados estéticos tornaram-se mais aceitáveis, inclusive nos casos de tumores maiores e/ou de assimetrias prévias ou quando a paciente tem um desejo prévio de melhora da estética mamária (Figura 2).

Em mamas com pequeno volume, a retirada do tumor pode acarretar uma alteração estética mais significativa, se não for realizado o preenchimento da área operada, o que pode ser feito por meio de implantes de silicone ou de enxertos com tecidos do próprio corpo (Figura 3).



FIGURA 1 • Cirurgia conservadora com resultado estético favorável (cicatriz periareolar na mama direita).

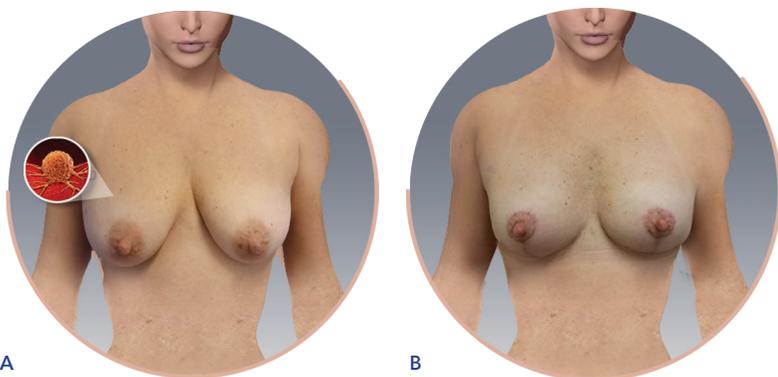


FIGURA 2 • Oncoplastia. Mamas “caídas” antes da cirurgia (A). A oncoplastia removeu o tumor, com a correção da “queda” e a simetria das mamas (B).

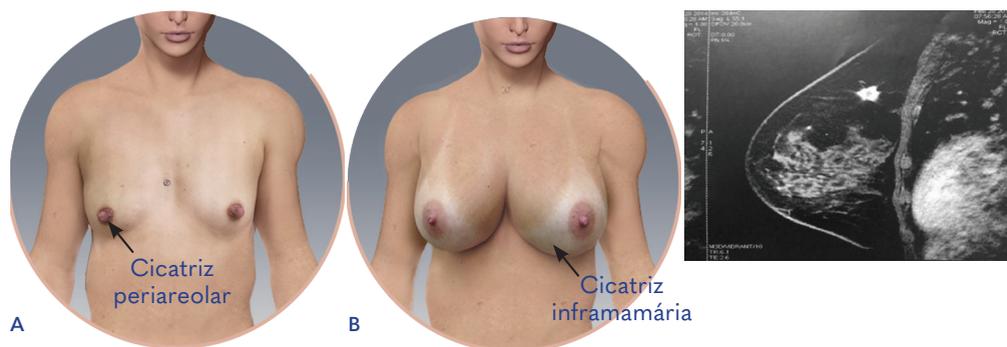


FIGURA 3 • Mamas com pequeno volume (A) e com grande volume (B), sem a realização da simetria, com cicatriz periareolar à direita (em A) e cicatriz inframamária à esquerda (em B).

Quando se deve optar pela mastectomia (remoção total da mama)?

A mastectomia deve ser realizada nos seguintes casos:

- ▶ **Tumores grandes**, geralmente, com diâmetro maior que 5 cm, quando não é possível a retirada da lesão com margens livres e com resultado estético aceitável (Figura 4).
- ▶ **Mamas pequenas**. Mesmo que o tumor não seja grande, sua remoção pode resultar em defeito estético em mulheres com mamas pequenas. Nesses casos e sempre que a relação entre o tamanho do tumor e o tamanho da mama não permitir uma cirurgia conservadora (casos em que é necessário remover mais da metade da glândula mamária), é preferível realizar a mastectomia.
- ▶ **Tumores inflamatórios**. São tumores que acometem a pele e fazem com que ela pareça inflamada. Isso decorre do extenso envolvimento dos vasos linfáticos da pele pelo tumor (Figura 5).

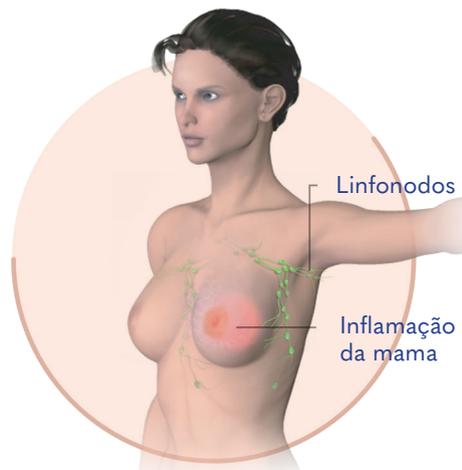
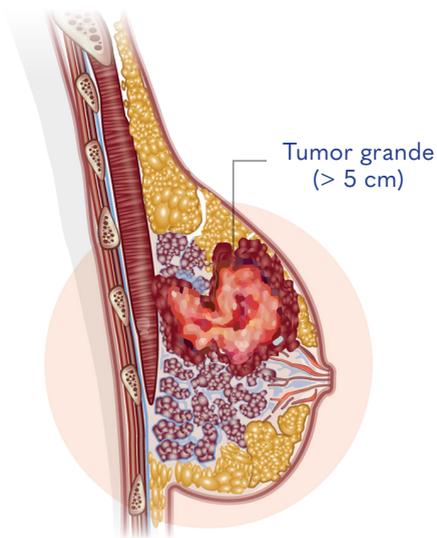


FIGURA 4 • Tumores grandes (geralmente, com diâmetro maior que 5 cm) ou tumores para os quais a relação entre o tamanho do tumor e o tamanho da mama não permite uma cirurgia conservadora (casos em que é necessário remover mais da metade da glândula mamária).

FIGURA 5 • Tumor inflamatório. A mastectomia é indicada mesmo na regressão do tumor após a quimioterapia.

- ▶ **Tumores multicêntricos.** Quando há vários tumores na mesma mama, mesmo que pequenos, é impossível preservar a glândula mamária, sendo necessária a mastectomia (Figura 6).
- ▶ **Tumores avançados.** Tumores que invadem a parede torácica (musculatura ou ossos) ou que acometem a pele, causando erosões ou crescendo para fora da mama (Figura 7).

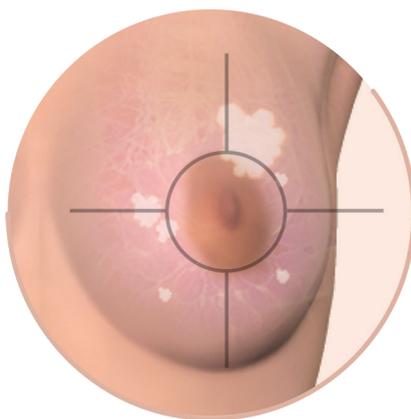


FIGURA 6 • Câncer de mama multicêntrico. Lesões, ainda que pequenas, em diferentes quadrantes da mama.

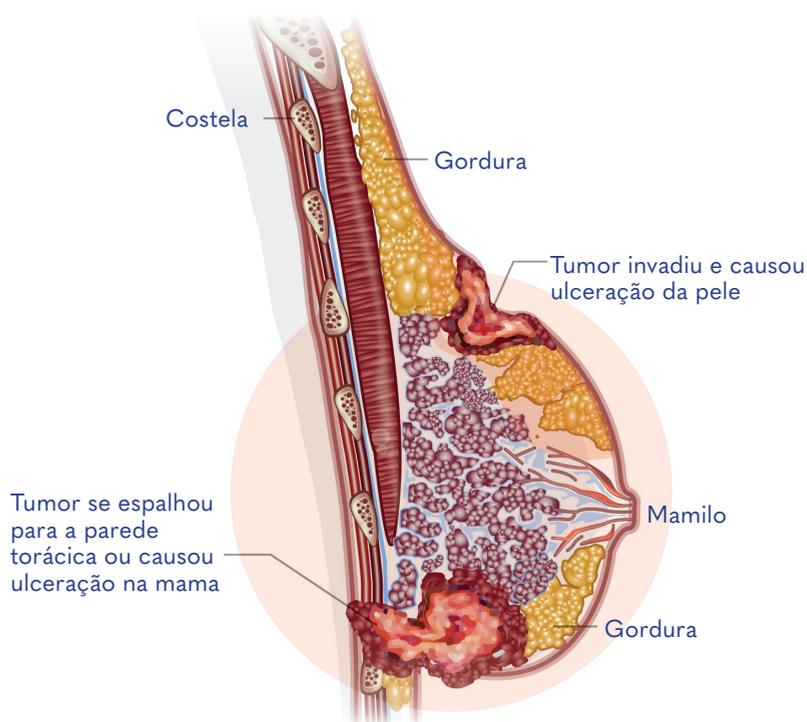


FIGURA 7 • Tumores avançados que acometem a pele, causando úlceras ou crescendo para fora dela, ou tumores que invadem a parede torácica (musculatura intercostal ou ossos da caixa torácica).

- ▶ **Tumores que apresentam calcificações extensas** na mama, mesmo que sejam tumores *in situ* (não invasivos). Para remover toda a lesão com segurança oncológica, em alguns casos, é necessário remover toda a mama.
- ▶ **Recidiva do tumor na mesma mama.** O tratamento padrão nesses casos é a mastectomia, havendo exceções que permitem uma nova quadrantectomia.
- ▶ **Contraindicação para a radioterapia.** Quando já se sabe, de antemão, que a radioterapia não poderá ser realizada por qualquer motivo, a cirurgia conservadora não pode ser indicada, dando-se preferência à mastectomia.
- ▶ **Cirurgia preventiva.** Em casos de mutações genéticas específicas (por exemplo, de genes BRCA) ou de alto risco familiar para câncer de mama, a mastectomia é uma opção cirúrgica para a redução do risco. É importante ressaltar que a presença dessas mutações é responsável por apenas 5% a 10% do total de casos de câncer de mama.

Quais são os tipos de mastectomia?

Há cinco tipos de mastectomia (retirada de toda a glândula mamária):

- ▶ **Radical:** retirada de toda a glândula mamária, da pele (incluindo a aréola e o mamilo) e dos dois músculos peitorais (maior e menor), que ficam abaixo da glândula. Nesses casos, também são removidos os linfonodos da axila. Hoje em dia, a técnica é raramente indicada, sendo recomendada apenas quando o músculo peitoral está comprometido pelo tumor.
- ▶ **Radical modificada:** retirada de toda a glândula mamária, da pele (incluindo a aréola e o mamilo) e dos linfonodos da axila, mas com preservação dos músculos peitorais maior e menor (Figura 8).
- ▶ **Simples:** retirada de toda a glândula mamária e da pele (incluindo a aréola e a papila), com preservação dos linfonodos da axila e dos músculos peitorais maior e menor.
- ▶ **Preservadora de pele (também chamada de mastectomia *skin sparing*):** retirada de toda a glândula mamária e apenas de parte da pele (incluindo a aréola e a papila). Essa técnica é sempre associada à reconstrução mamária imediata (Figura 9).

- **Preservadora de pele e de mamilo (também chamada de adenectomia):** retirada apenas da glândula mamária, com preservação da pele, inclusive da aréola e da papila (Figura 10).



FIGURA 8 • Mastectomia radical modificada. Retirada de toda a pele da mama, da glândula e dos linfonodos axilares. Na mastectomia total, os linfonodos são preservados.

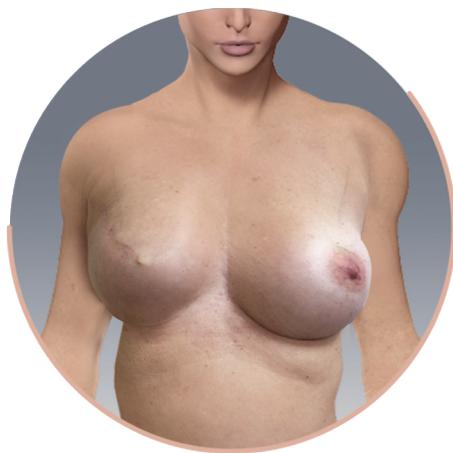


FIGURA 9 • Mastectomia *skin sparing*. Retirada de toda a glândula mamária, com pequena quantidade de pele, incluindo a aréola e o mamilo, podendo ser realizada a reconstrução imediata, com implante e simetrização.



FIGURA 10 • Adenectomia. Remoção apenas da glândula mamária, preservando toda a pele, a aréola e o mamilo.

Como fica a região operada depois da mastectomia?

A mastectomia sem a reconstrução das mamas resulta na ausência total da glândula mamária, da pele da mama, da aréola e da papila (Figura 11).



FIGURA 11 • Mastectomia de mama esquerda sem reconstrução mamária, ou oncoplastia.

Quando se deve optar pela adenectomia?

A remoção da glândula mamária, com preservação da pele, da aréola e da papila, é ideal para pacientes com mamas de volume pequeno/médio e com discreto grau de “queda” (ptose das mamas). Nos casos de mama de maior volume, a adenectomia deve se associar a uma técnica de mamoplastia, para que o excesso de pele seja removido. Quando o médico opta pela adenectomia, a reconstrução mamária deve ser sempre realizada em conjunto (Figura 12).

Embora seja uma técnica de mastectomia mais recente, existe comprovação de segurança oncológica. Portanto, pode-se optar por adenectomia nas seguintes situações:

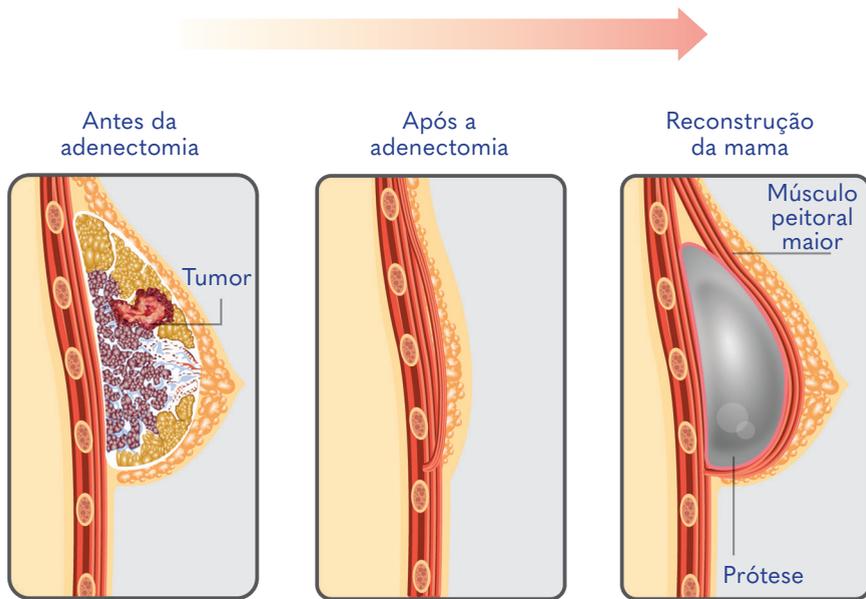


FIGURA 12 • Ilustração de adenectomia. Após a cirurgia, resta apenas a pele da mama, a aréola e a papila. Geralmente, a reconstrução é feita com implante, posicionado abaixo do músculo peitoral maior.

- ▶ Quando o tumor estiver longe da aréola e do mamilo. Segundo alguns estudos científicos, a distância segura entre o tumor e o mamilo é de, pelo menos, 2 cm, mas esse conceito é cada vez menos utilizado, desde que haja margens livres seguras entre o tecido retirado e a mama remanescente.
- ▶ No caso de tumores grandes, desde que esteja longe da pele e haja possibilidade de margens livres.
- ▶ Quando houver tumores pequenos e multicêntricos, ou seja, em diferentes quadrantes da mama.
- ▶ Quando houver tumores *in situ* (não invasivos) extensos, desde que estejam longe do mamilo e que não haja indicação de mastectomia.
- ▶ Quando houver alto risco familiar para câncer de mama ou mutações genéticas específicas (por exemplo, de genes BRCA), desde que não haja indicação de mastectomia radical ou simples.

Como fica a região operada depois da adenectomia?

Um exemplo do resultado da adenectomia é mostrado na Figura 13.

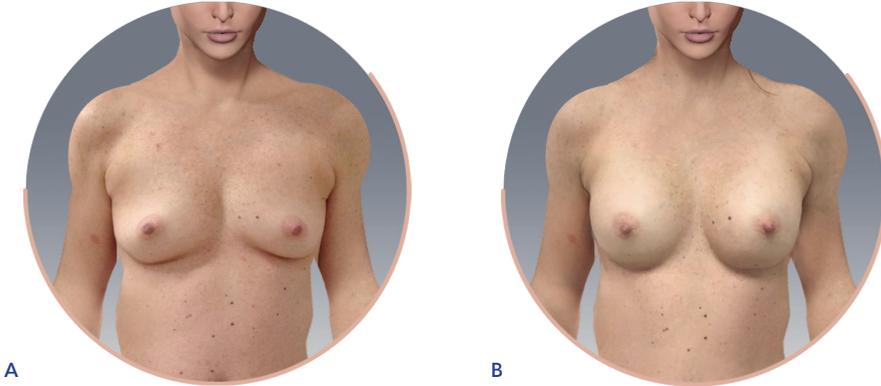


FIGURA 13 • Ilustrações de uma paciente jovem, com mutação genética, em que foram realizadas adenectomia bilateral e reconstrução com implante. **A.** Antes da cirurgia. **B.** Depois da reconstrução mamária.

Quando é necessário remover o mamilo (papila)?

A retirada do mamilo é feita quando ele está comprometido ou quando a doença está muito próxima dele, impossibilitando a retirada do tumor com margem de segurança. Os exames de imagem (mamografia, ultrassonografia ou ressonância magnética) podem revelar o comprometimento da papila, mas é a biópsia realizada durante a cirurgia que confirma a presença de células malignas no tecido abaixo da aréola e da papila. Em alguns casos, mesmo que o tumor não esteja tão próximo, o médico patologista recomenda ao mastologista ampliar a margem cirúrgica, obrigando o cirurgião a remover mais tecido abaixo da aréola e a papila (junto com vasos sanguíneos que nutrem a pele). Nesses casos, ambas (aréola e papila) devem ser removidas, para que não haja escurecimento e necrose da região no pós-operatório.

Após a retirada cirúrgica da mama, pode-se optar por fazer um enxerto com a pele da própria paciente (enxerto autólogo), para a reconstrução imediata da aréola e da papila, ou deixar a reconstrução para um segundo momento, após a conclusão de todo o tratamento adjuvante.

O que é a pesquisa do linfonodo sentinela?

Os linfonodos, também chamados de gânglios linfáticos, são órgãos encontrados em várias regiões do corpo, responsáveis pela produção de anticorpos, ligados uns aos outros por vasos linfáticos, formando o que se chama de sistema linfático (Figura 14). Há grupos de linfonodos no pescoço, nas axilas, no tórax, no abdome, na pelve e na virilha.

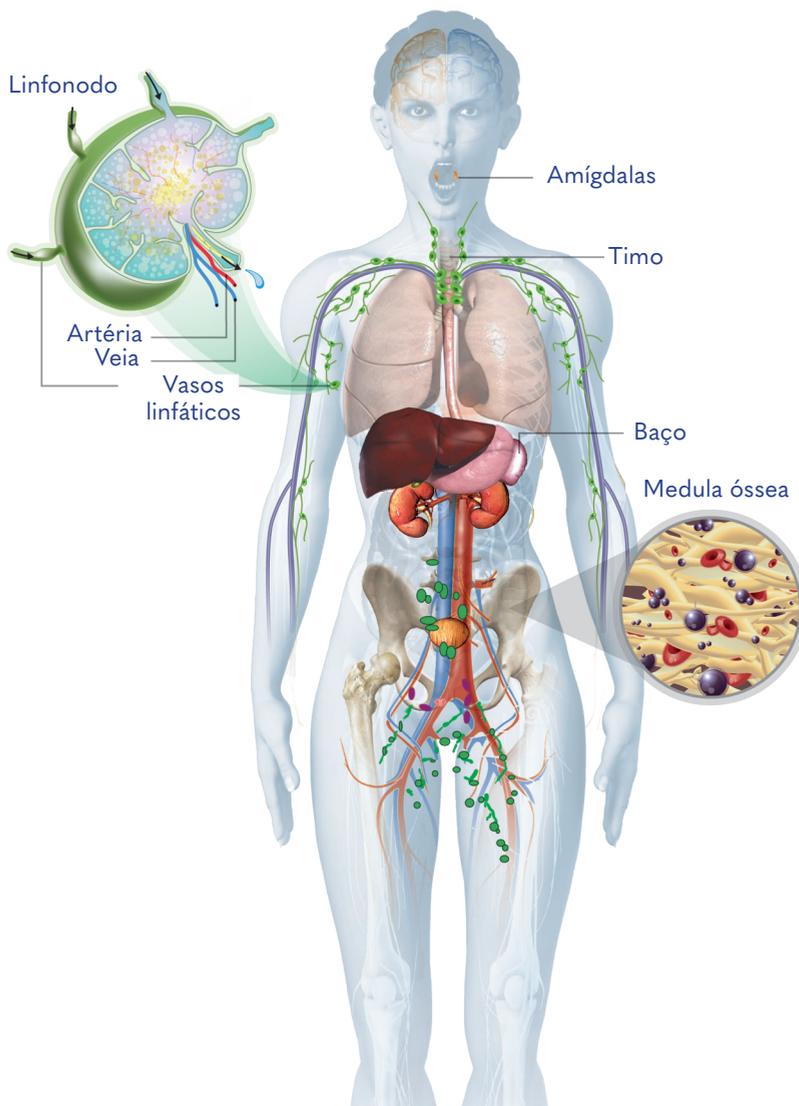


FIGURA 14 • Sistema linfático.

O sistema linfático transporta a linfa, um líquido claro que flui através dos vasos linfáticos e dos linfonodos, carregando, de volta para o sistema circulatório, o excesso de fluido que existe entre as células. Mais de 75% da linfa vinda das mamas passa pelos linfonodos axilares, sendo esta uma das principais rotas para a disseminação das células do câncer; essas células podem circular através dos canais linfáticos, atingindo os linfonodos e levando à ocorrência de metástases na axila.

O linfonodo sentinela é o primeiro linfonodo (ou grupo de alguns linfonodos) ao qual chegam as células tumorais que se deslocaram do tumor original. Portanto, a pesquisa cuidadosa desse(s) linfonodo(s) permite ao médico patologista saber se existe(m) metástase(s) na região axilar.

Após a identificação do câncer de mama, a pesquisa (ou biópsia) do linfonodo sentinela pode ser feita de três maneiras: por meio de injeção de corante, pela técnica de medicina nuclear ou as duas combinadas.

Na biópsia por injeção de corante, a paciente está sob anestesia geral e recebe a injeção de uma substância de cor azul na região lateral da mama (próxima a axila), ao redor da aréola ou próximo ao tumor. Após cerca de 5 minutos, o médico faz uma incisão de mais ou menos 4 cm na pele da axila do mesmo lado da mama e identifica o(s) linfonodo(s) azul(is) (Figura 15). Procedem-se à extração de um ou mais linfonodos, que são encaminhados para o médico patologista avaliar, ao microscópio, se há células tumorais presentes.

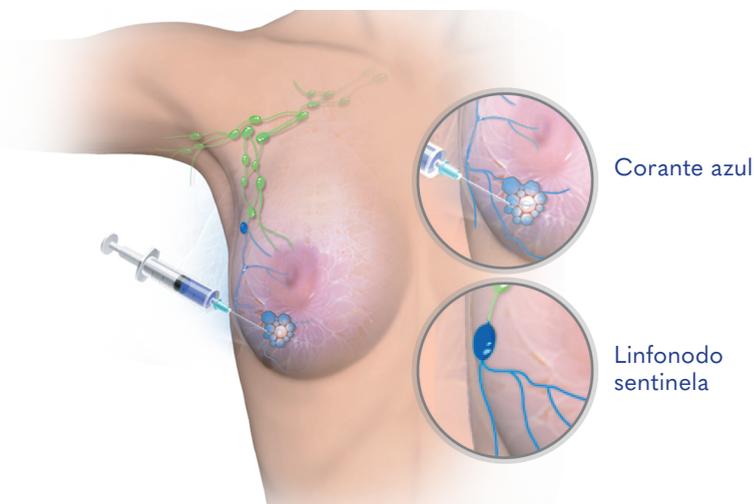


FIGURA 15 • Remoção do linfonodo sentinela, identificado após a injeção do corante azul.

A segunda maneira de pesquisar o linfonodo sentinela, que é mais custosa, pode ser realizada apenas em locais em que há departamento de medicina nuclear. Esse método consiste na injeção de um material radioativo (coloide marcado com tecnécio), no mesmo local em que seria feita a injeção do corante. Em seguida, um exame denominado linfocintilografia detecta a localização na região axilar onde se deposita a radiação injetada. Nessa região, localiza-se o linfonodo sentinela. A paciente é, então, encaminhada ao centro cirúrgico, onde é submetida a uma pequena incisão no local determinado. Com o auxílio de um aparelho chamado gama probe (aparelho portátil composto de sonda de detecção e sistema de registro digital da radiação gama) (Figura 16), o médico identifica o(s) linfonodo(s) sentinela(s) impregnado(s) da substância radioativa e o(s) remove (Figura 17), enviando-o(s) ao patologista para análise.

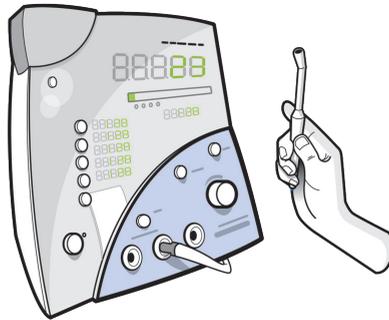


FIGURA 16 • Gama probe, aparelho localizador do linfonodo sentinela.

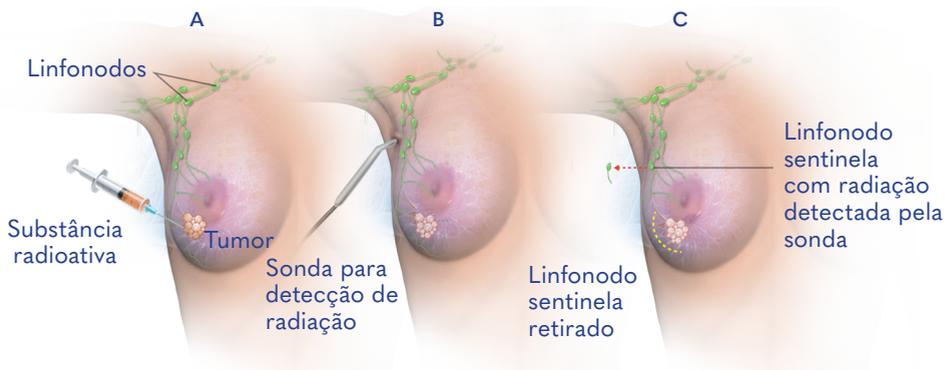


FIGURA 17 • Esquema sequencial da pesquisa do linfonodo sentinela. A. Injeção da substância radioativa. B. Localização do linfonodo sentinela com o probe (sonda). C. Retirada do linfonodo sentinela para análise.

Os dois métodos (corante e material radioativo) podem ser usados em combinação (Figura 18), principalmente em casos de comprometimento axilar prévio (que se tornou negativo após tratamento neoadjuvante), pois essa associação de métodos diminui a taxa de falso-negativo. No pós-operatório imediato do procedimento, a paciente poderá sentir uma pequena queimação na área da cirurgia e um leve adormecimento em volta da incisão da pele. A injeção do corante azul tingirá a superfície mamária e a urina, mas, geralmente, esses efeitos duram poucos dias.

Na época em que não era feita a biópsia do linfonodo sentinela, toda paciente com câncer de mama submetia-se à retirada de todos os linfonodos da axila (normalmente, entre 20 e 40 linfonodos). Com frequência, isso causava problemas como o linfedema, ou seja, o acúmulo crônico de líquido no braço do lado em que era feita a cirurgia, ocorrência rara hoje em dia.

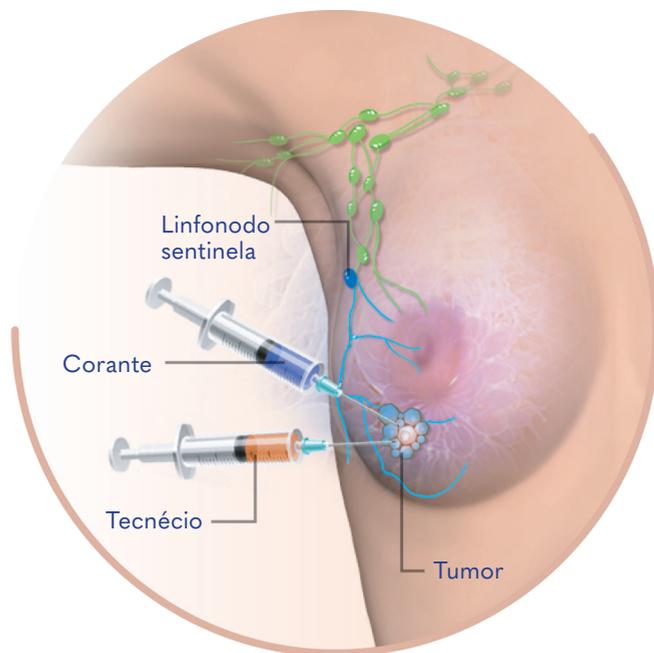


FIGURA 18 • Injeção do corante azul e do coloide radioativo na mama com o tumor.

Quando os linfonodos axilares devem ser removidos?

Quando o patologista constatar que o linfonodo sentinela está livre de células tumorais, está encerrada a avaliação da axila, porque é pouco provável que outros linfonodos tenham sido afetados pela doença. Entretanto, se o patologista identificar células tumorais no linfonodo sentinela, pode ser necessária a retirada de mais linfonodos, uma vez que outros também podem ter sido comprometidos.

Em pacientes submetidas a uma cirurgia conservadora, como a quadrantectomia, com um ou dois linfonodos sentinelas afetados e que irão receber tratamento adjuvante (radioterapia e quimioterapia e/ou hormonioterapia após a cirurgia), não é necessário remover os linfonodos axilares restantes.

Em pacientes submetidas à mastectomia, com um ou dois linfonodos envolvidos e que não irão receber radioterapia, é comum o cirurgião optar pela retirada dos linfonodos axilares restantes, embora ainda haja dúvidas sobre a necessidade dessa cirurgia adicional.

Em pacientes com mais de dois linfonodos envolvidos, sejam eles sentinelas ou não, a remoção dos linfonodos axilares restantes é indicada, independentemente de ter sido feita cirurgia conservadora. Quando os linfonodos axilares são facilmente palpados pelo médico durante o exame físico e considerados suspeitos, é indicada a remoção adicional dos linfonodos.

Pacientes que realizaram quimioterapia neoadjuvante também podem ser submetidas à pesquisa do linfonodo sentinela, porém, se qualquer linfonodo estiver comprometido, é necessária a retirada dos demais.

Quais são as possíveis complicações da remoção dos linfonodos axilares?

Por si só, a cirurgia pode causar lesão dos tecidos operados, e essa lesão pode ser agravada por infecções, pela radioterapia, por obstrução venosa e, até mesmo, pela obesidade. Os linfonodos axilares também são responsáveis pela drenagem linfática da mão e do braço, trazendo a linfa em direção à região axilar.

Quando os linfonodos axilares são removidos, cria-se um desequilíbrio entre a produção e a remoção da linfa, podendo gerar o inchaço da região, que é chamado de linfedema. Os cirurgiões dividem os linfonodos de acordo com o seu nível de

envolvimento (Figura 19). O risco de linfedema é proporcional à extensão da cirurgia e ao número de linfonodos retirados; sua remoção total (chamada de dissecação axilar completa) pode aumentar em até 40% o risco de linfedema no futuro (Figura 20), enquanto a remoção de apenas linfonodos do nível I, por exemplo, reduz esse risco para cerca de 10%. Quando se faz apenas a pesquisa do linfonodo sentinela, o risco de linfedema torna-se menor que 3%.

Outras consequências da remoção dos linfonodos axilares são:

- ▶ **Cording ou axillary web syndrome.** É a formação de um “cordão” visível na axila, o qual se intensifica quando a paciente estende o braço. Esse cordão não é rígido, mas tende a restringir os movimentos do braço. O *cording*, que pode ocorrer após a remoção dos linfonodos axilares ou após a radioterapia, nem sempre é acompanhado de linfedema. Reabilitação com a atuação da fisioterapia, alongamento do ombro e do braço, drenagem linfática e mobilização (massagem) do local por um período de até 60 dias podem solucionar o problema.

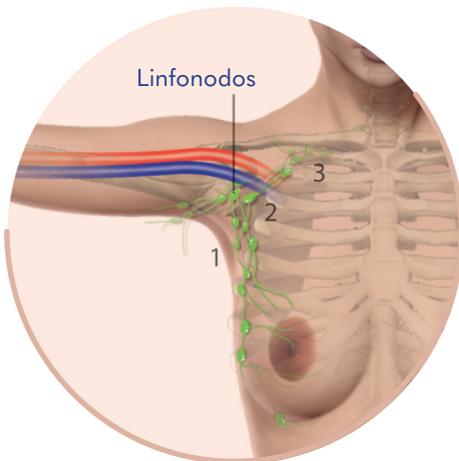


FIGURA 19 • Distribuição dos linfonodos em três níveis. Em geral, apenas os linfonodos dos níveis 1 e 2 são removidos.



FIGURA 20 • Linfedema moderado em braço direito em uma paciente submetida a uma dissecação linfonodal completa.

- ▶ **Celulite.** É um processo infeccioso, agudo e difuso no tecido subcutâneo do braço e que se caracteriza por vermelhidão, dor e inchaço (edema). A celulite, que geralmente é consequência de contaminação bacteriana por *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus pyogenes*, deve ser tratada com antibiótico e anti-inflamatório, o que geralmente soluciona o problema.
- ▶ **Dor.** Algumas pacientes podem ter dor no braço após a cirurgia. Isso decorre, em geral, de lesão cirúrgica nos nervos que passam na região da axila em direção ao braço. Essa dor e/ou desconforto são chamados de neuropáticos, porque se devem à lesão dos nervos, e, geralmente, são resolvidos com um programa intensivo de fisioterapia. Mais raramente, a dor nesse local pode ser decorrente da chamada capsulite adesiva do ombro, ou “ombro congelado”, fenômeno pós-operatório sem causa aparente, mas, em geral, está relacionado a uma fisioterapia inadequada após a cirurgia.

Como deve ser o preparo da paciente para a cirurgia?

Durante essa importante fase do tratamento do câncer de mama, as pacientes devem ser preparadas sob vários aspectos:

- ▶ Do ponto de vista emocional, a paciente deve receber o suporte necessário e preparar-se para o tratamento.
- ▶ É importante conhecer o tipo de procedimento cirúrgico a que se submeterá.
- ▶ Do ponto de vista da doença, devem ser feitos exames laboratoriais e de imagem, para seu adequado estadiamento (ver capítulo 6, *O estadiamento*) e conhecimento da condição atual de saúde antes da cirurgia com anestesia geral.
- ▶ Ainda do ponto de vista médico, é importante fazer uma avaliação das medicações que podem interferir com a coagulação ou com a anestesia.
- ▶ A paciente deve ser orientada quanto à aquisição prévia de sutiã específico para a utilização após a cirurgia, facilmente encontrado em lojas de lingerie.

Os exames necessários para a realização da cirurgia são exames de imagem e laboratoriais. Nas mulheres com mais de 50 anos de idade, também é feita uma avaliação cardíaca, em geral, por eletrocardiograma.

As medicações utilizadas no dia a dia devem ser informadas para toda a equipe que acompanha a paciente. Algumas interferem na coagulação do sangue, como a aspirina, o *ginkgo biloba* e os anticoagulantes orais. Esses medicamentos devem ser suspensos antes da cirurgia (no caso da aspirina em específico, pelo menos sete dias antes). O jejum antes da cirurgia é de oito horas, inclusive para líquidos.

A decisão final sobre o tipo de cirurgia na mama afetada, na axila e na outra mama depende de vários fatores ligados à doença (em especial, o estadiamento), ao volume e ao formato das mamas (por exemplo, se são “caídas”), assim como a outros problemas de saúde que a paciente possa ter. O mastologista deve informar à paciente o tipo de cirurgia planejada. Todavia, existem situações em que a conduta é modificada com base nas informações obtidas durante a cirurgia, como a real dimensão do tumor e o comprometimento do mamilo ou dos linfonodos axilares. Algumas alterações podem ser diagnosticadas apenas no exame de congelação, feito pelo patologista durante a cirurgia. Nos casos em que é preciso remover toda a mama, geralmente, é feita sua reconstrução imediata. A remoção da outra mama é mais comum nos casos de alterações genéticas ou quando vários familiares da paciente foram afetados por câncer de mama ou de ovário.

Como é a recuperação da paciente?

A recuperação após a cirurgia mamária costuma ser satisfatória. O tempo médio de internação hospitalar é de 1 a 3 dias, dependendo do tipo de cirurgia. A paciente volta a se alimentar nas primeiras horas após a cirurgia, assim que estiver bem acordada. Os curativos serão realizados e orientados de acordo com a preferência de cada médico. Em geral, os pontos e os drenos serão retirados depois de 7 a 14 dias.

Quais são os cuidados durante o pós-operatório?

Cuidados básicos

O médico deve orientar a paciente quanto à utilização de antibiótico, anticoagulante, analgésicos e alimentação adequada, conforme o procedimento cirúrgico realizado.

São importantes os cuidados com o corpo, como limpeza minuciosa e manuseio adequado do dreno para prevenir complicações, como infecções ou problemas de cicatrização. O dreno tem a finalidade de retirar sangue e secreções que se acumulam no local operado.

As complicações mais comuns são decorrentes da dissecação axilar ou da transposição de tecidos do próprio corpo (enxerto), usados nas cirurgias reparadoras. O mais importante é uma adequada e intensa programação de reabilitação, acompanhada sempre da realização sistemática de drenagem linfática.

Fisioterapia

Além dos cuidados básicos, a prática da fisioterapia no pós-operatório das cirurgias de câncer de mama é de extrema importância. Quanto mais precocemente ela for feita, melhor. A fisioterapia tem os seguintes objetivos:

- ▶ Facilitar a movimentação precoce, evitando transtornos de movimento e de força muscular.
- ▶ Reduzir a dor, adequar a respiração e reduzir os problemas cicatriciais, como as aderências.
- ▶ Alertar sobre os cuidados com o braço do lado operado, a fim de prevenir o linfedema.
- ▶ Evitar e/ou tratar alterações posturais.

Os exercícios propostos no pós-operatório imediato enfatizam a ideia de movimentação precoce até o limite da dor (Figura 21). Não há restrição de movimento de ombro, já que estudos recentes mostram que exercícios bem orientados previnem o linfedema, as retrações de pele e as disfunções de ombro, além de favorecerem o retorno às atividades funcionais. Após a retirada do dreno, a paciente tem liberdade maior para os movimentos. Geralmente, nessa fase, são feitos exercícios mais amplos (Figura 22).

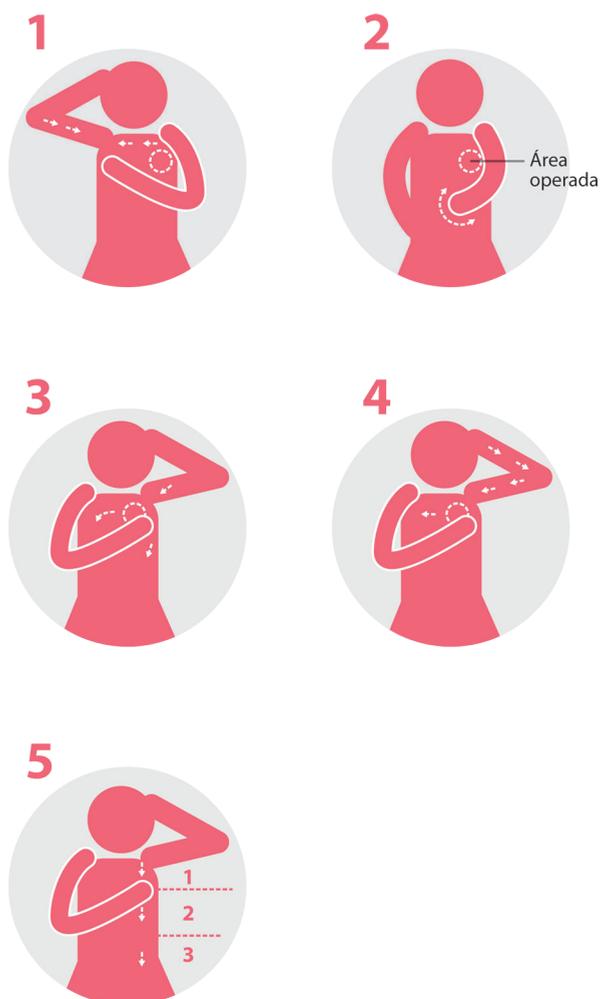


FIGURA 21 • Movimentos recomendados no pós-operatório.

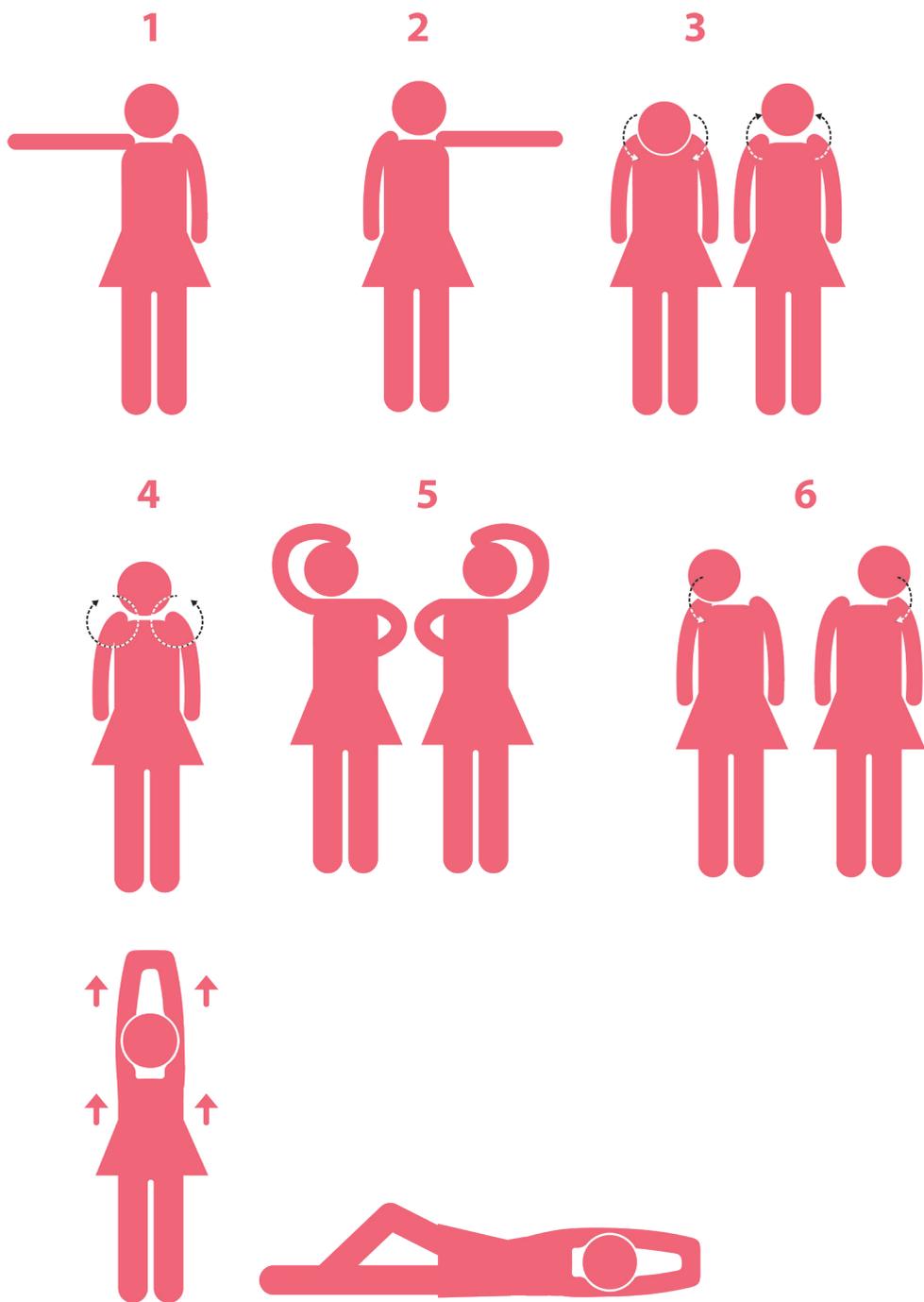


FIGURA 22 • Movimentos mais amplos recomendados no pós-operatório.

Cuidados para reduzir o risco de linfedema

- ▶ Tratar micoses nas unhas e no braço.
- ▶ Evitar traumatismos cutâneos, como cortes, arranhões, picadas de inseto, queimaduras, retiradas de cutículas e depilação.
- ▶ Evitar o uso de banheiras quentes e saunas.
- ▶ Manter a pele hidratada e limpa.
- ▶ Usar luvas de proteção ao realizar as atividades do lar, como cozinhar, fazer jardinagem e lavar louça, e ao ter contato com produtos químicos.
- ▶ Prestar atenção aos sinais de infecção no braço, como vermelhidão, inchaço e aumento de temperatura.
- ▶ Usar meia de compressão no braço por 1 ano após a cirurgia.

Quais são as possíveis complicações da cirurgia da mama?

O risco de complicações pós-cirúrgicas depende de diversos fatores, como o tipo de cirurgia realizada, as características anatômicas da mama, o estágio do câncer e outros problemas de saúde que a paciente possa ter, além de fatores técnicos relacionados à experiência do cirurgião.

As seguintes situações podem, objetivamente, comprometer o sucesso da cirurgia: tumores avançados, mamas muito grandes, mamas “caídas”, grande quantidade de tecido ressecado durante o procedimento cirúrgico, idade avançada, obesidade, hipertensão arterial crônica mal controlada, tabagismo e diabetes.

Complicações imediatas (até 10 dias de pós-operatório)

- ▶ **Maiores:** hematoma e necrose do retalho mamário (pele da mama), com necessidade de nova intervenção cirúrgica. Essas complicações são pouco frequentes.
- ▶ **Menores:** hematoma que não necessita de intervenção cirúrgica, infecção, acúmulo de linfa (seroma), não cicatrização da pele (deiscência) da área operada. Em geral, essas complicações não requerem nova intervenção cirúrgica.

Complicações tardias

Uma das complicações tardias é o linfedema, descrito anteriormente. Mesmo sem linfedema, pode haver uma sensação de peso no braço do lado operado. Em cerca de 15% dos casos, ocorrem aderências na cicatriz, o que pode causar restrição da amplitude de movimento do braço do lado operado. Quando se usam expansores e implantes mamários, pode ocorrer a contratura da cápsula que envolve a prótese em decorrência de fibrose. Isso ocorre em cerca de 10% dos casos em que eles são usados, porém, se for realizada radioterapia, o risco aumenta consideravelmente.

A “escápula alada” é outra complicação tardia possível, ocasionada pela lesão definitiva do nervo torácico longo durante a cirurgia axilar, o que causa um “aspecto de asa” nas costas da paciente e que pode limitar alguns movimentos, além de poder causar dor no ombro (Figura 23).



FIGURA 23 • “Escápula alada”: lesão do nervo torácico longo ou nervo de Bell.

Outras complicações são abaulamento abdominal (pós-cirurgia de retalho do músculo reto abdominal [TRAM]), infecção da tela abdominal (pós-cirurgia de TRAM), expulsão da prótese, esvaziamento do expansor e, por fim, necrose do retalho mamário (Figura 24).



FIGURA 24 • Sofrimento da papila após adenomastectomia com reconstrução mamária imediata.

Quando se indica a remoção das mamas preventivamente?

A cirurgia de remoção da glândula mamária (chamada adenectomia ou adenomastectomia) pode ser realizada quando o risco de desenvolver a doença é elevado. Isso ocorre em pacientes com mutações dos genes BRCA1, BRCA2, TP53, PALB2 ou de outros genes de história familiar, cujo risco de câncer de mama pode ser de até 60% aos 80 anos de idade.

Em geral, a adenectomia traz benefício quando realizada entre 35 e 55 anos de idade. As indicações da adenectomia devem ser discutidas individualmente nos casos em que a mulher tem risco individual elevado, seja por mutação genética, história familiar importante ou lesões precursoras do câncer de mama.

A RECONSTRUÇÃO DA MAMA

Miguel Sabino Neto
Mónica Rodríguez

Quais são os tipos mais comuns de reconstrução?

Há dois tipos mais comuns de reconstrução da mama: a reconstrução com implantes e a reconstrução com retalhos. Os implantes são as próteses de silicone, as próteses expansoras e os expansores de tecidos, espécies de bexiga que podem ter seu volume aumentado gradativamente. Essa é a técnica mais utilizada. Os retalhos usados para reconstrução podem ser de pele, de gordura e de músculo, transferidos de outras regiões do corpo. Atualmente, o uso de enxerto de gordura na reconstrução das mamas está sendo cada vez mais indicado na reparação parcial e, algumas vezes, até mesmo, na reconstrução total das mamas.

Que tipo de reconstrução da mama deve ser feito em cada caso?

A escolha do tipo de reconstrução a ser feito depende do tipo de cirurgia, do tamanho das mamas e de seu formato, especialmente, se elas forem “caídas”. Além disso, a necessidade ou não de radioterapia após a cirurgia influencia a escolha.

Na retirada total da mama em que a pele, a aréola e o mamilo são preservados (adenectomia), o cirurgião plástico pode escolher entre colocar uma prótese de silicone, uma prótese expansora ou um expansor de tecidos. Algumas vezes, essa decisão ocorre durante a própria cirurgia. Contudo, na maioria dos casos, a escolha é feita já no pré-operatório (Figura 1).

Nas cirurgias em que a pele é poupada, mas é preciso retirar a aréola e o mamilo (mastectomia), os dois métodos podem ser usados e os retalhos também podem ser utilizados na reconstrução da mama.

Nas mastectomias mais radicais, em que é necessário retirar toda a pele, a reconstrução é feita em duas etapas. Primeiro, são utilizados os expansores. Depois, eles são substituídos por próteses de silicone (Figura 2) ou retalhos. Os retalhos mais comuns são do músculo grande dorsal (Figuras 3 e 4) e do músculo reto do abdome (TRAM; em inglês, *transverse rectus abdominis myocutaneous*) (Figuras 5 e 6). Esse retalho também pode ser utilizado com técnicas de microcirurgia.

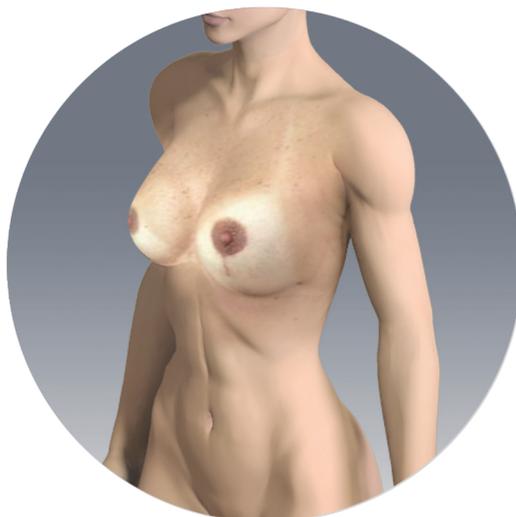
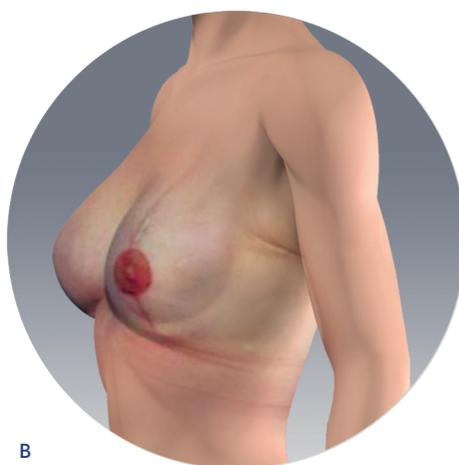


FIGURA 1 • Reconstrução da mama com prótese de silicone, após adenectomia.



A



B

FIGURA 2 • Reconstrução da mama com expansor, após mastectomia radical. **A.** Primeira etapa: expansor. **B.** Segunda etapa: nova cirurgia para a colocação de prótese de silicone.



FIGURA 3 • Reconstrução da mama com retalho do músculo grande dorsal, após mastectomia radical.

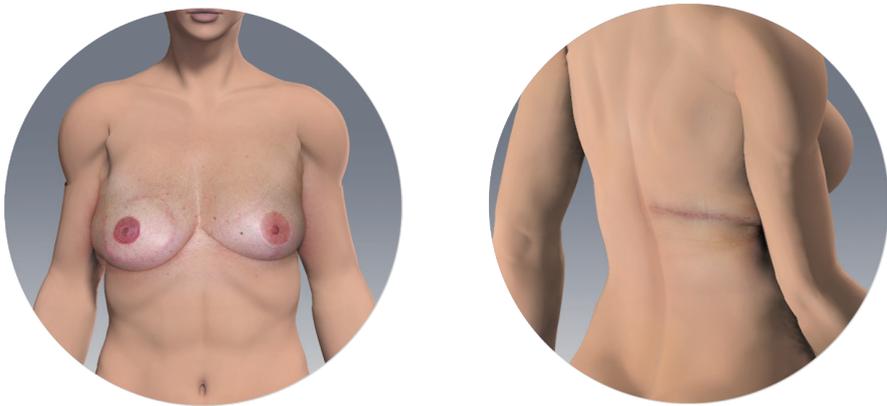


FIGURA 4 • Reconstrução da mama com retalho do músculo grande dorsal, após mastectomia, e cicatriz nas costas após a reconstrução.

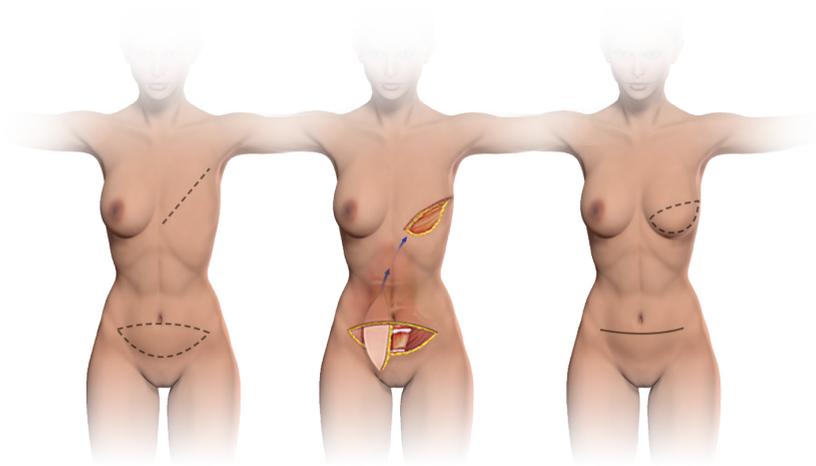


FIGURA 5 • Reconstrução da mama com retalho do músculo reto do abdome (TRAM), usando um ou dois músculos.



FIGURA 6 • Pré e pós-operatório de reconstrução da mama com retalho do músculo reto do abdome (TRAM).

As pacientes submetidas a cirurgias conservadoras, como a quadrantectomia, também podem precisar de uma reparação plástica. Nesses casos, na maioria das vezes, utiliza-se a técnica de redução das mamas (mamoplastia) (Figura 7).



FIGURA 7 • Reconstrução da mama após quadrantectomia, com técnica de mamoplastia.

Quais são as vantagens e as desvantagens dos tipos de reconstrução?

As vantagens e as desvantagens das próteses, dos expansores de tecidos e dos retalhos podem ser vistas na Tabela 1.

TABELA 1 • Vantagens e desvantagens dos tipos de reconstrução.

TIPOS DE RECONSTRUÇÃO	VANTAGENS	DESvantagens
Prótese de silicone ou prótese expansora	A cirurgia é tecnicamente mais simples e mais rápida. Além disso, seu custo é relativamente baixo. A técnica não deixa cicatriz em outras regiões do corpo.	Pode ser preciso trocar a prótese. Isso ocorre, sobretudo, nos casos de radioterapia. A mama pode ficar mais fria com a prótese.
Expansor de tecidos	Assim como no caso da reconstrução com prótese, a cirurgia é tecnicamente simples e rápida. O custo é baixo e a técnica não deixa cicatriz em outras regiões do corpo.	Existe a necessidade de sessões semanais para a expansão. Depois de um tempo, é necessário, ainda, trocar o expansor por uma prótese. A paciente pode sentir dor durante a expansão.
Retalhos	O retalho dá um aspecto mais natural à mama. Não é necessário trocar o retalho. Quando o tecido é extraído do abdome, o resultado é semelhante ao de uma plástica de abdome.	As operações são mais longas, pois a técnica é mais difícil de ser realizada. O procedimento deixa cicatrizes em outras regiões do corpo. O tempo de recuperação é maior. A retirada do retalho pode prejudicar alguns movimentos.

Quando a reconstrução imediata da mama não deve ser realizada?

A decisão de fazer a cirurgia de reconstrução deve ser considerada sempre que possível. O desejo e as condições clínicas da paciente influenciam fortemente essa decisão. No entanto, há condições fundamentais que devem ser levadas em conta: obesidade, debilidade da paciente, anemia ou problemas circulatórios. Tais situações clínicas exigem uma cirurgia mais rápida, o que pode dificultar a reconstrução imediata. Muitas vezes, a reconstrução quase duplica o tempo de cirurgia. Há, ainda, outros fatores que influenciam a decisão final, como:

- ▶ A necessidade de realizar outros tratamentos depois da cirurgia, como quimioterapia e radioterapia.
- ▶ O tamanho original da mama e do tumor no momento da ressecção (retirada).
- ▶ Mulheres fumantes devem parar de fumar pelo menos dois meses antes da cirurgia. Isso possibilita melhor cicatrização e diminui os riscos de necrose dos retalhos e outras complicações.
- ▶ Idade avançada associada a comorbidades, como diabetes, hipertensão e tabagismo, que podem aumentar a possibilidade de fracasso da reconstrução.

Quais são as complicações das reconstruções de mama?

Assim como todos os tipos de cirurgia, a reconstrução da mama está sujeita a complicações no pós-operatório. Com exceção da recidiva tumoral no local reconstruído, as complicações estão associadas às técnicas escolhidas.

- ▶ **Reconstruções com expansor de tecido.** A prótese que será expandida posteriormente é colocada em uma posição atrás do músculo grande peitoral. Nas reconstruções imediatas realizadas com essa técnica, há grandes descolamentos do expansor. Além disso, existe o risco de sangramentos e hematomas, acúmulo de líquido próximo à cicatriz (chamado de seroma) e saída total ou parcial da prótese pela cicatriz (chamada de extrusão). A expansão excessiva em uma só sessão deve ser evitada, para que não haja sofrimento vascular e outras complicações.

- ▶ **Reconstruções com próteses de silicone.** Quando não há a necessidade de retirada de pele e há uma boa cobertura da prótese, tanto com músculo quanto com pele, é possível utilizar uma prótese mamária definitiva após a mastectomia. O uso da prótese mamária definitiva em reconstruções pode levar às mesmas complicações associadas à colocação de próteses nas mamoplastias estéticas: infecção, acúmulo de líquido próximo à cicatriz, soltura dos pontos, saída total ou parcial da prótese pela cicatriz e endurecimento da mama. A frequência dessas complicações aumenta quando a mama reconstruída recebe tratamento radioterápico após a colocação do implante.
- ▶ **Reconstruções com retalhos musculocutâneos.** São indicadas quando, para a reconstrução, é necessário ter tecido para cobrir a área da ferida ou quando a área que recebe o tecido tem cobertura cutânea muito precária, em razão da extensa retirada de pele ou por sequelas da radioterapia. A complicação mais temida nesses casos é a necrose (morte) do retalho. O grave problema pode ocorrer pela falta de sangue no tecido (isquemia) ou congestão venosa (quando o sangue chega ao local, mas retorna com dificuldade). A necrose manifesta-se por perdas parciais ou, até mesmo, totais do pedaço de pele colocado na área de reconstrução. A necrose é mais comum em pacientes com fatores que afetam a circulação sanguínea, como diabetes, hipertensão e hábito de fumar. Outra complicação comum, porém específica, para as reconstruções totais com retalho do músculo reto do abdome (TRAM) é a hérnia abdominal, que resulta da fraqueza da parede abdominal, causada pela retirada do TRAM, que, normalmente, sustenta essa parede. A fim de minimizar a lesão muscular, as técnicas com microcirurgia têm sido cada vez mais empregadas, embora tenham maior dificuldade técnica.

Quais são as formas de reconstruir o mamilo?

A reconstrução da aréola e do mamilo constitui o passo final na criação da nova mama. O procedimento tem o objetivo de tornar a mama que foi submetida à mastectomia semelhante à mama do lado oposto. A técnica é feita em fases. Inicialmente, realiza-se a reconstrução do mamilo por meio de enxertos ou de retalhos locais. Em seguida, faz-se a aréola por enxerto da pele da aréola contralateral ou de outras áreas doadoras. Todavia, a aréola também pode ser criada por

tatuagem/pigmentação da pele, algo cada vez mais comum (Figura 8). Nesse caso, as complicações são menores.



FIGURA 8 • Criação da papila (bico), seguida de tatuagem para a criação da aréola.

capítulo **10**

A RADIOTERAPIA

Erlon Gil

Qual é a finalidade da radioterapia no câncer de mama?

A radioterapia desempenha um papel essencial no tratamento de pacientes com câncer de mama, desde a doença em estágio inicial até os casos mais avançados. Seu principal objetivo é diminuir as possíveis recidivas locais, mas também pode ser utilizada para promover alívio dos sintomas em lesões metastáticas. Na maioria dos casos, ela é realizada de forma externa, chamada de teleterapia.

O que é radioterapia externa (teleterapia)?

É um método de tratamento local, que utiliza radiação de alta energia para destruir ou inibir o crescimento da célula tumoral. A radiação é emitida por um aparelho chamado acelerador linear (Figura 1), que, de forma externa, atinge a área interna do organismo – no caso, a mama –, sem que haja contato direto com a paciente.

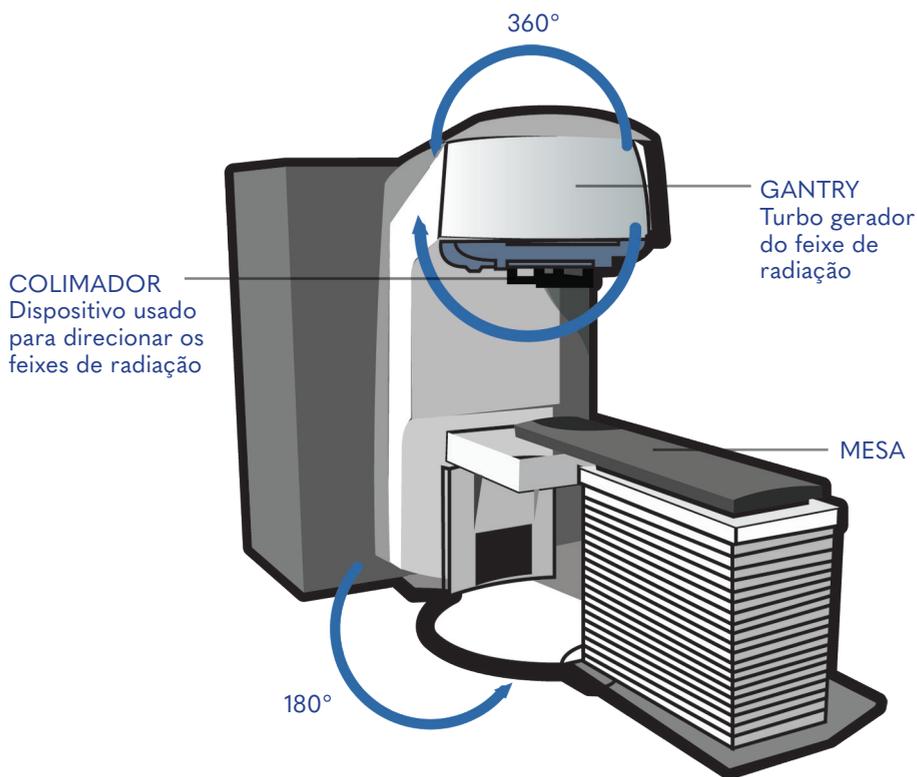


FIGURA 1 • Aparelho de radioterapia externa.

Como age a radioterapia?

Quando a radiação entra em contato com o tecido, ocorre a transferência de energia, que quebra ligações químicas estáveis, como as da molécula de DNA. A quebra da molécula de DNA pode ocorrer de forma direta, pela radiação, ou indireta, pela ação de radicais livres. Os radicais livres são moléculas instáveis e extremamente reativas que se formam por meio de reações específicas com a molécula de água, abundante em nosso organismo. Quanto maior a dose de radiação, maior o dano provocado no DNA e maior a chance de morte celular (Figura 2).

Vale lembrar que as células normais também são atingidas nesse processo. No entanto, elas apresentam uma capacidade maior de regeneração do dano causado pela radiação do que as células tumorais. Dessa forma, na maioria das vezes, a doença é destruída, e as células normais se recuperam após o fim do tratamento. Além disso, a radioterapia moderna, com técnicas precisas, possibilita que as células doentes recebam doses elevadas de radiação, ao mesmo tempo em que as células normais do organismo são protegidas.

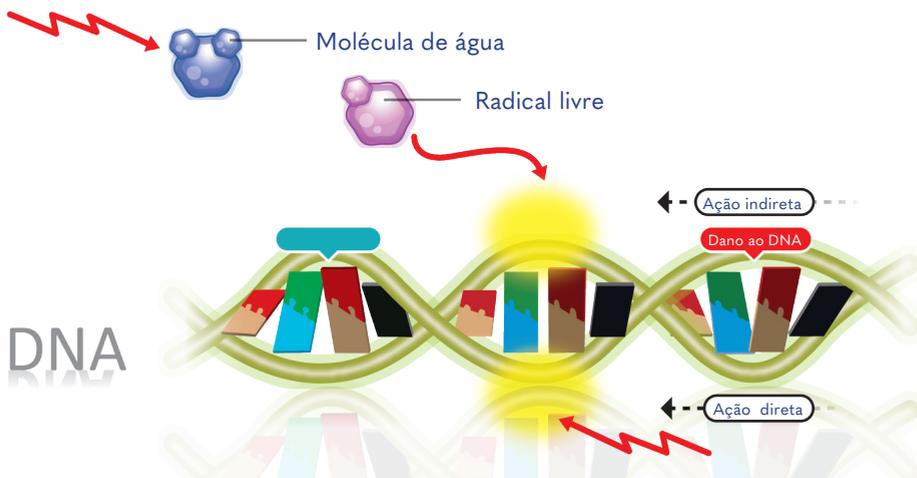


FIGURA 2 • Molécula de DNA e a ação da radioterapia.

Quais são os tipos de radioterapia externa?

Existem diferentes técnicas de radioterapia externa.

Radioterapia externa convencional. É o tipo mais arcaico e ainda é utilizada em alguns serviços no tratamento do câncer de mama. Por meio de estruturas anatômicas e referências ósseas, elaboram-se os campos da área a ser tratada (Figura 3). Como não existe a visão tridimensional das estruturas, essa forma de radioterapia exige margens de tratamento mais amplas, o que acarreta, como consequência, o aumento dos efeitos colaterais.

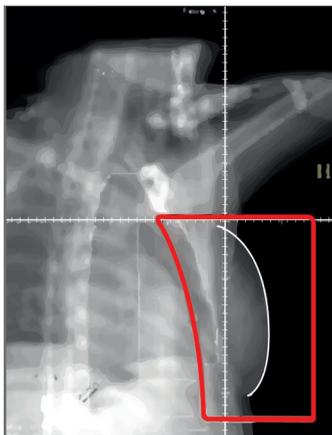


FIGURA 3 • Campo de tratamento na radioterapia convencional, com base apenas em referências ósseas.

Radioterapia conformada em três dimensões (RTC 3-D). Para o planejamento do tratamento, utilizam-se exames de imagem de alta definição como referência e sistemas computadorizados. Por meio dos exames e desses sistemas, são realizados o delineamento e a reconstrução das estruturas, determinando, assim, o campo de irradiação e as áreas que devem ser protegidas.

Radioterapia com intensidade modulada do feixe (IMRT). Além de todo o planejamento da radioterapia conformada em 3-D, ainda é possível controlar o feixe de tratamento, o que possibilita o uso de doses mais intensas na área doente, poupando a região onde a intensidade dos raios é indesejada. É como se fosse possível “esculpir” a dose de tratamento, diminuindo ainda mais os efeitos colaterais (Figura 4).

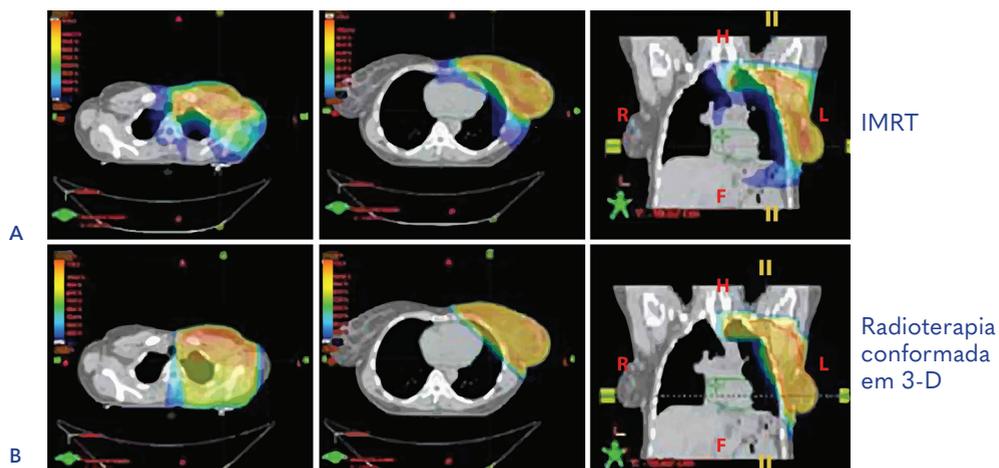


FIGURA 4 • Diferença de distribuição de dose entre o planejamento da radioterapia conformada em 3-D (B) e o da IMRT (A) na irradiação da mama, da fossa supraclavicular e da região dos linfonodos da mamária interna esquerda. O pulmão esquerdo recebe menos dose no planejamento com IMRT.

Radioterapia em arco modulada volumetricamente (VMAT). É uma evolução da técnica de IMRT. De maneira muito mais rápida, a radiação é liberada de forma contínua, enquanto o aparelho gira em torno do paciente (Figura 5).

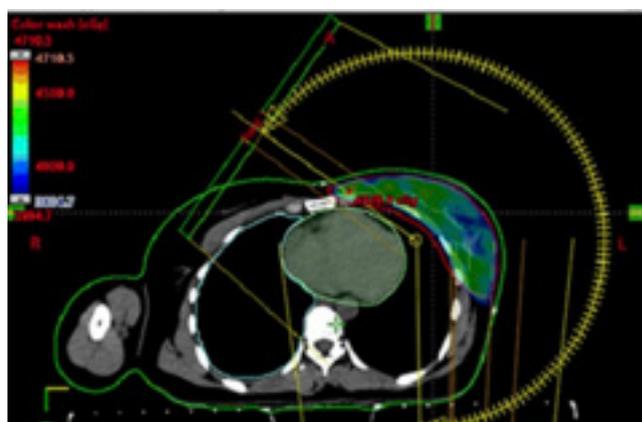


FIGURA 5 • Distribuição de dose com radioterapia em arco modulada volumetricamente (VMAT).

Radioterapia guiada por imagem (IGRT). Diferentemente dos outros tipos descritos de radioterapia (convencional, conformada, IMRT e VMAT), que são maneiras de se distribuir a dose de radiação, a IGRT é uma maneira de assegurar que o posicionamento da paciente é o mesmo da tomografia de planejamento. A vantagem dessa técnica é que permite maior garantia de que a dose de radiação está sendo administrada de forma correta no local planejado. Com isso, pode-se diminuir as margens de incerteza ao redor do alvo, levando a uma menor irradiação nos tecidos saudáveis, o que pode se traduzir em menor chance de toxicidade decorrente do tratamento. A IGRT utiliza métodos de imagem realizados no aparelho de radioterapia, como radiografias e tomografias computadorizadas (*cone-beam CT*).

Radioterapia em inspiração profunda. O controle respiratório pode ser realizado de maneira a tratar a paciente apenas em uma determinada fase da respiração. Por exemplo, na inspiração, há maior distanciamento entre a mama e o coração, e, assim, o tratamento pode ser planejado administrando-se menor dose de radiação ao coração e aos seus vasos, diminuindo a chance de complicações futuras, como infarto agudo do miocárdio. Essa técnica é indicada especialmente para pacientes com tumores de mama esquerda (Figura 6).

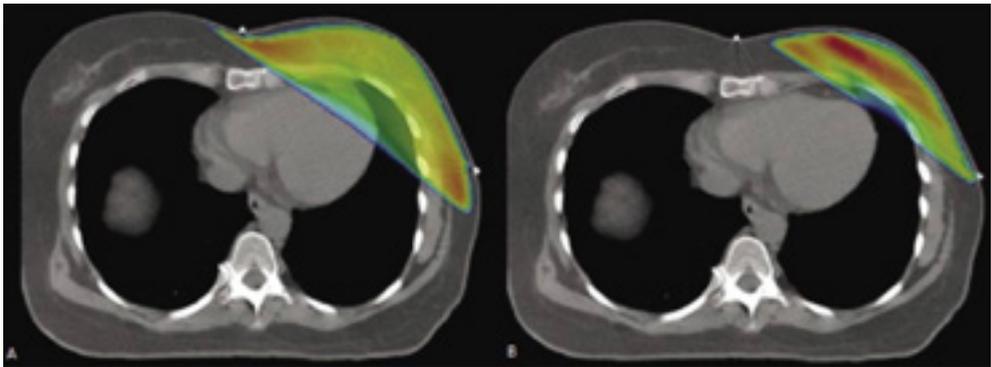


FIGURA 6 • Radioterapia em inspiração profunda.

Qual é a forma mais recomendada de radioterapia externa?

Na maioria dos casos, a radioterapia conformada em 3-D é suficiente para o tratamento adequado das pacientes (Figura 7). Apenas em situações especiais, como anatomia desfavorável e gânglios que estão próximos à borda lateral do esterno, a técnica de IMRT/VMAT é superior, pois propicia doses mais homogêneas e poupa o volume pulmonar e a mama contralateral irradiada (ver Figuras 4 e 5).

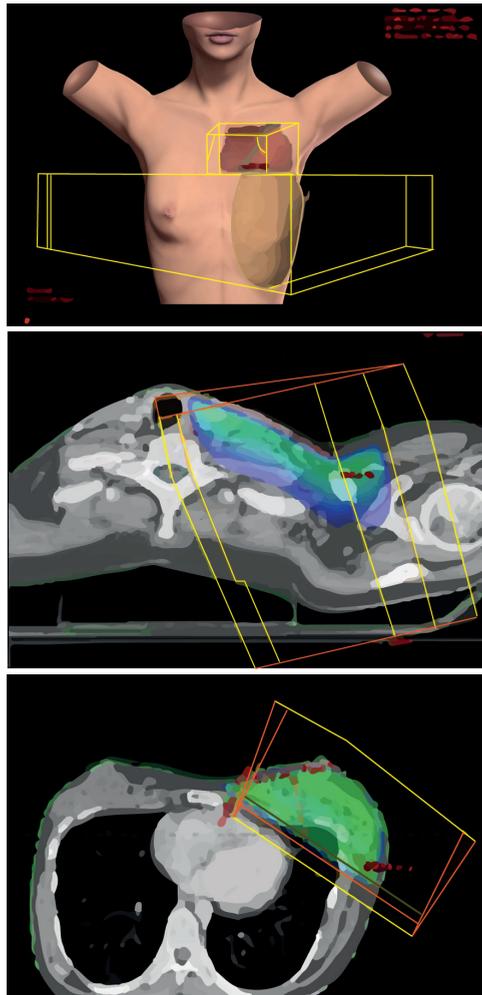


FIGURA 7 • Reconstrução em três dimensões e distribuição de dose no caso de tratamento da mama e da fossa supraclavicular esquerda, usando a radioterapia conformada em 3-D.

Como são feitas as sessões de radioterapia externa?

Na maioria dos casos, o tratamento radioterápico é feito de forma ambulatorial, ou seja, sem necessidade de internação hospitalar. As doses são diárias, com a frequência de cinco vezes por semana – de segunda a sexta-feira. Cada sessão dura em torno de 15 minutos. No caso da mama, o tratamento completo pode levar de uma a seis semanas, a depender do esquema e da finalidade do tratamento prescrito pelo médico. O número exato de aplicações depende da avaliação médica, considerando diversos fatores, como a idade da paciente, as características do tumor, o tipo de cirurgia realizada e os tecidos vizinhos incluídos no campo de irradiação.

Geralmente, a radioterapia é administrada após a cirurgia ou após a conclusão dos ciclos da quimioterapia, com o objetivo de eliminar as células tumorais que possam ter restado no local ou próximo da região do tumor.

Antes de passar pela radioterapia propriamente dita, a paciente se submete a uma simulação do tratamento. Nessa etapa, com o auxílio de acessórios especiais, a paciente é posicionada de forma que todo o tórax fique alinhado (Figura 8).

Nos casos de radioterapia conformada ou IMRT/VMAT, a simulação é sempre realizada por meio de uma tomografia computadorizada do tórax. As imagens do exame são enviadas para um programa de computador, em que o alvo a ser tratado e os órgãos adjacentes são delineados em cada corte da tomografia pelo médico radioterapeuta (Figura 9). Após esse processo, inicia-se a distribuição dos campos de tratamento com o cálculo de dose, a fim de se atingir a dose prescrita no alvo, evitando, ao máximo, a irradiação dos órgãos vizinhos.

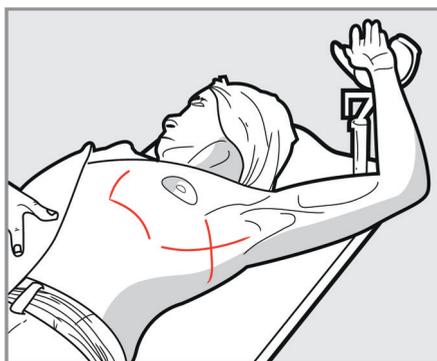


FIGURA 8 • Posicionamento da paciente.

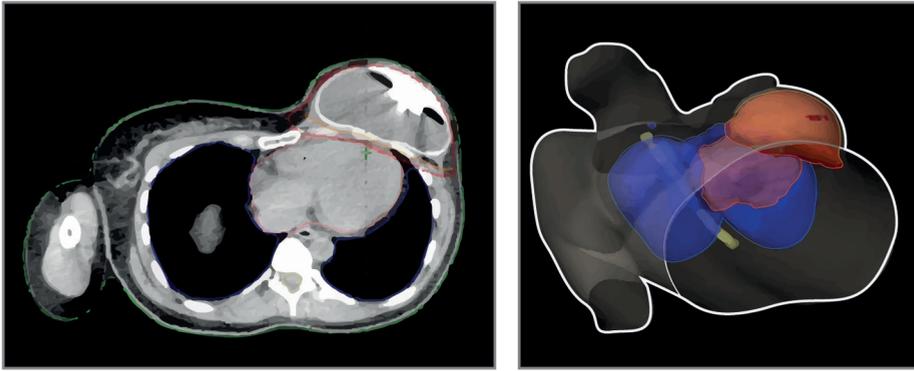


FIGURA 9 • Corte axial de tomografia computadorizada de tórax, demonstrando a mama reconstruída e os órgãos vizinhos (coração e pulmões). Reconstrução volumétrica das estruturas em três dimensões.

A cada sessão, técnicos especializados acomodam a paciente no aparelho e liberam a aplicação após a verificação da dose e dos campos de tratamento, conforme o planejamento (Figura 10). Durante a aplicação, as pacientes são monitoradas por um circuito interno de som e TV.

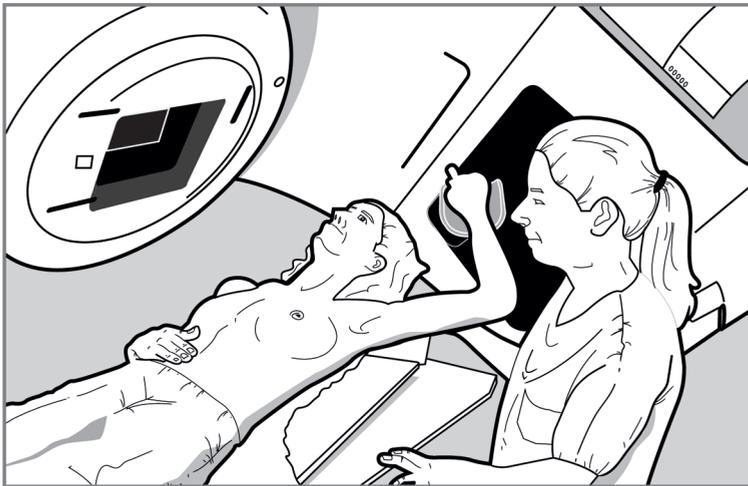


FIGURA 10 • Paciente posicionada no acelerador linear pelo técnico da radioterapia.

Em que situações a radioterapia externa é recomendada para pacientes que fizeram cirurgia conservadora?

Todas as pacientes, com raras exceções, devem receber radioterapia após uma cirurgia conservadora, visando a eliminar possíveis focos de células tumorais que tenham ficado na área próxima ao tumor. O tratamento é muito importante para reduzir o risco de recidiva local. O volume a ser irradiado nessas pacientes inclui toda a mama. Em situações em que há comprometimento de linfonodos, também se pode irradiar a axila e a região da fossa supraclavicular.

Por muitos anos, o tempo padrão de tratamento era de cinco a seis semanas, com 25 a 30 sessões. Esquemas mais curtos, chamados de hipofracionamento, têm ganhado cada vez mais espaço. Nesse tipo de tratamento, há redução do número total de sessões, permitindo a conclusão do tratamento em torno de três semanas, em virtude do aumento da dose diária. Mais recentemente, têm-se avaliado protocolos com redução ainda maior do número de sessões, com tempo total de tratamento de apenas uma semana. Estudos mostram que, em pacientes com câncer de mama inicial, em que não há necessidade da irradiação dos linfonodos, não há diferença entre 15 e 5 sessões quanto ao controle local ou à toxicidade. Em tempos de pandemia da covid-19, esse é um esquema interessante, em razão da praticidade e da menor exposição dos pacientes aos serviços de saúde. É importante ressaltar que o tipo de fracionamento oferecido pelo médico depende de cada caso.

O uso da radioterapia é discutível quando a paciente tem mais de 65 anos de idade, tumores pequenos, com receptores hormonais fortemente positivos e não tem comprometimento dos linfonodos da axila.

Em que situações a radioterapia externa é recomendada para pacientes que fizeram mastectomia?

Em geral, o tratamento de radioterapia externa é indicado para pacientes com tumores com mais de 5 cm de diâmetro ou que apresentam invasão de músculo ou de pele, ou, ainda, para aquelas com linfonodo positivo na axila ou com extravasamento além da cápsula do linfonodo. Nesses casos, a radioterapia é feita no plastrão (que corresponde à região onde estava a mama que foi retirada) e na região da fossa supraclavicular. Em situações especiais, pode-se discutir a irradiação da região dos linfonodos da cadeia mamária interna. Os esquemas de fracionamento são os mesmos utilizados para pacientes que fizeram cirurgia conservadora.

Em que situações a radioterapia externa é indicada para as pacientes que fizeram uma adenectomia?

A radioterapia feita depois de uma adenectomia (que corresponde à retirada cirúrgica de toda a glândula mamária, com preservação da pele, da aréola e do mamilo) segue, em geral, as mesmas indicações da mastectomia. No entanto, a indicação de radioterapia deve ser considerada e discutida com o médico em outros cenários, como no caso de pacientes jovens com perfil hormonal triplo-negativo ou naquelas com linfonodo sentinela positivo e que não realizaram dissecação da região axilar. Outros fatores considerados incluem: presença de tecido mamário residual, lesão próxima do complexo aréolo-papilar e características adversas na patologia cirúrgica.

O que é irradiação parcial da mama?

É uma modalidade de radioterapia que tem por objetivo reduzir o volume irradiado, restringindo a dose prescrita apenas ao leito tumoral, e não mais à mama inteira. Com isso, é possível utilizar esquemas de tratamento mais curtos, com cerca de uma a duas semanas, ou, até mesmo, tratar com dose única, durante a realização da cirurgia.

Essa modalidade está indicada para casos com baixo risco de recorrência e pode ser realizada tanto de forma externa, por meio de radioterapia conformada ou IMRT (Figura 11), quanto de forma interna, utilizando outras técnicas, como a braquiterapia ou radioterapia intraoperatória.

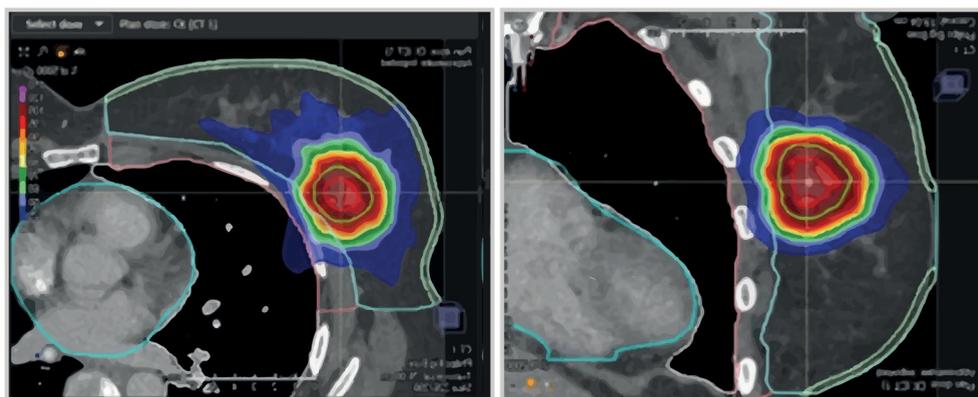


FIGURA 11 • Radioterapia parcial da mama com IMRT.

O que é a braquiterapia?

É um tipo de irradiação parcial da mama, em que se usam aplicadores especiais durante a cirurgia. Eles podem ser intersticiais, que atravessam o tecido mamário, ou intracavitários, que preenchem o espaço em que o tumor foi retirado. No pós-operatório imediato, esses aplicadores são conectados por meio de cateteres a um robô, que conduz uma fonte radioativa. Essa fonte percorre o interior dos aplicadores, distribuindo a dose conforme planejado (Figura 12).

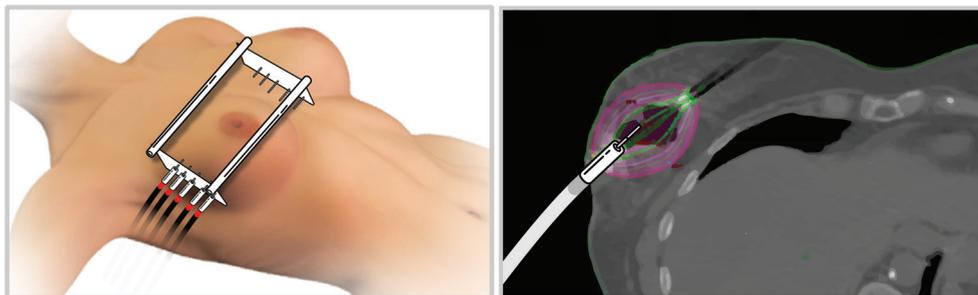


FIGURA 12 • Braquiterapia intersticial (A) e intracavitária (B).

O que é a radioterapia intraoperatória?

A radioterapia intraoperatória é outra forma de irradiação parcial da mama e consiste na aplicação de uma única dose de radiação na região de onde foi retirado o tumor, antes do fechamento da ferida operatória.

A aplicação é feita em uma sala de cirurgia especialmente blindada. Ela pode ser realizada dentro do local em que se encontra o acelerador linear (aparelho de radioterapia) ou em lugares em que se utiliza um acelerador portátil, de dimensões reduzidas (Figura 13).

Essa modalidade de tratamento pode ser considerada em casos de pacientes com idade superior a 50 anos, com lesões de até 2 cm de diâmetro sem comprometimento de pele, linfonodos negativos e comprovação de margens cirúrgicas livres. A radioterapia intraoperatória tem se mostrado promissora, com vantagens que incluem a redução do tempo de tratamento, da toxicidade, do intervalo da terapia adjuvante e dos custos, porém ainda está inserida em protocolos de estudos.

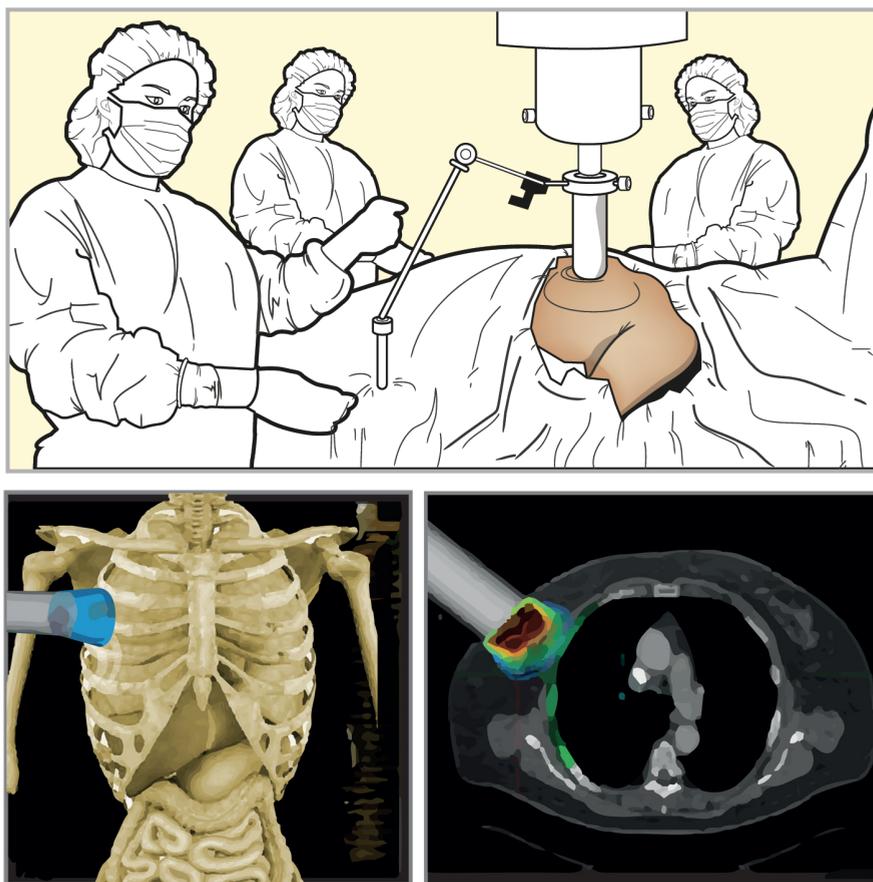


FIGURA 13 • Radioterapia intraoperatória com planejamento e distribuição de dose. A dose limita-se à cavidade da cirurgia de onde foi retirado o tumor.

Em que situações a radioterapia externa é indicada para pacientes com doença metastática?

As células cancerígenas podem se espalhar para outras partes do corpo. Quando isso acontece, ocorre a chamada metástase. Nesses casos, a radioterapia pode ser utilizada como tratamento paliativo, ou seja, para irradiar áreas em que o tumor está crescendo e comprometendo o tecido, mesmo que a doença não seja mais curável. Um exemplo é a radioterapia para lesões ósseas com risco de fratura ou para controlar a dor decorrente do crescimento tumoral no osso (Figura 14).

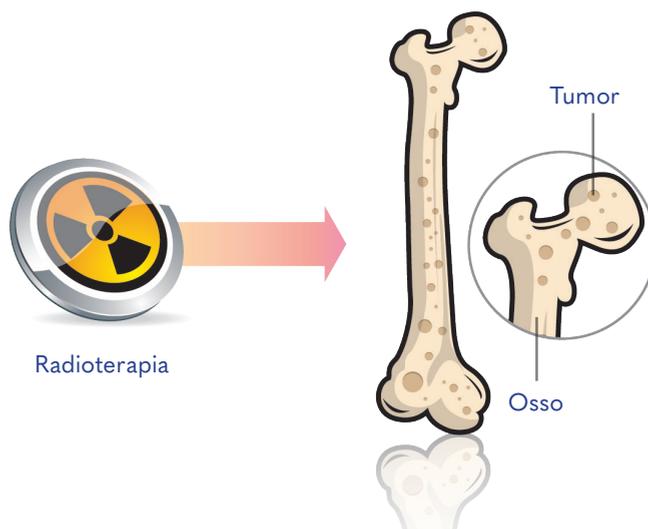


FIGURA 14 • Radioterapia como tratamento paliativo para controlar dor ou outros sintomas do câncer de mama avançado envolvendo os ossos.

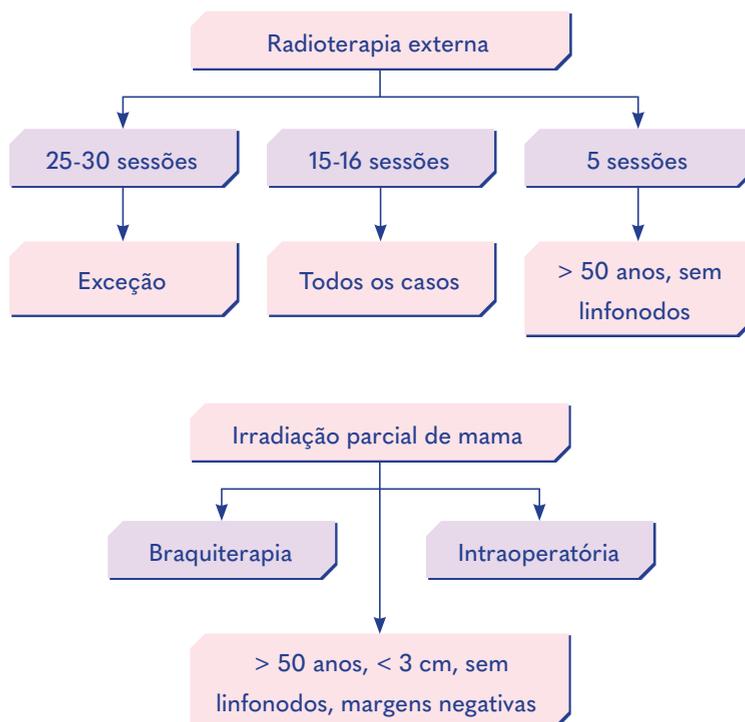


FIGURA 15 • Opções de radioterapia no câncer de mama.

Que cuidados a paciente precisa ter durante o tratamento radioterápico?

Não é preciso mudar os hábitos de vida durante a radioterapia. Muitos acreditam que se deve evitar o contato físico com a paciente durante o tratamento. Não é verdade. A paciente não se torna radioativa com a radioterapia. Há apenas algumas recomendações:

- ▶ **Alimentação.** Recomenda-se uma dieta pobre em gorduras e rica em frutas, vegetais, grãos integrais e fibras. A alimentação não altera o tratamento, mas, comprovadamente, diminui o risco de reincidência da doença.
- ▶ **Atividade física.** Durante o tratamento, não há contraindicação à prática de exercícios físicos. Os exercícios devem ser estimulados, pois são essenciais para a saúde do organismo. Estudos demonstram que a atividade física aumenta as chances de cura da doença.
- ▶ **Trabalho.** Não há contraindicação, a menos que a paciente não esteja com boas condições clínicas.
- ▶ **Uso de medicações.** Embora alguns medicamentos possam interferir na radioterapia, em geral, não há problema em usar as medicações de costume durante o tratamento. É importante que o médico radioterapeuta conheça todos os remédios, até mesmo, os homeopáticos ou “naturais”.
- ▶ **Cuidados locais.** Durante o tratamento, as pacientes devem tomar alguns cuidados com a pele da área irradiada. Veja mais detalhes na questão “Quais são os efeitos colaterais de curto prazo da radioterapia e como podem ser amenizados?”.

Quais são os efeitos colaterais de curto prazo da radioterapia e como podem ser amenizados?

Todos os tratamentos podem causar efeitos colaterais. No entanto, isso não quer dizer que todas as pacientes necessariamente os terão. Os efeitos mais comuns durante a radioterapia são:

Cansaço

Embora a maioria das pacientes se sinta bem o suficiente a ponto de manter as atividades cotidianas, algumas sofrem de cansaço, principalmente nas últimas semanas de tratamento. Pacientes com depressão, ansiedade, estresse, insônia e problemas emocionais são as que mais podem apresentar o sintoma. Caso isso ocorra, recomenda-se mudar os padrões de atividade. Deve-se repousar e dormir bem, assim como usar medicações indicadas pelo médico. É fundamental ter uma dieta equilibrada.

Reações de pele

Esse é o efeito colateral mais comum durante a radioterapia. Ele está diretamente relacionado ao volume e ao formato da área irradiada, assim como ao planejamento do tratamento realizado. Após a segunda semana de tratamento, a mama pode ficar apenas avermelhada ou sofrer descamação seca e úmida. Há casos de úlcera.

Recomenda-se evitar loções, cremes, perfumes, desodorantes ou qualquer outra substância na área de tratamento, assim como depilar a axila com lâminas, esfregar ou coçar a área. Não se devem usar tecidos sintéticos do tipo nylon, lycra ou tecidos mistos com muita fibra sintética. Deve-se dar preferência a roupas de algodão. A indicação é lavar a área irradiada com água e sabão e enxugar com uma toalha macia, sem esfregar. A paciente deve proteger a pele da exposição ao sol com filtro solar e roupas que cubram a região. É importante ressaltar que não há comprovação de que qualquer tipo de substância previna as reações de pele. Tratamentos com cremes e pomadas tópicas devem ser feitos apenas com o consentimento do médico.

Dificuldade para engolir

Em casos raros, nos quais é necessário utilizar o tratamento da radioterapia na fossa supraclavicular, algumas pacientes podem desenvolver dor e ter dificuldade para engolir, em razão da alteração provocada no esôfago. Nesses casos, indica-se a ingestão de alimentos mais pastosos, em temperatura ambiente. Medicações prescritas pelo médico ajudam na melhora desse sintoma.

Quais são os efeitos colaterais de longo prazo da radioterapia externa e como podem ser amenizados?

Os efeitos descritos na questão anterior desaparecem em duas a quatro semanas após o fim da radioterapia. Em alguns casos, porém, há efeitos que surgem depois de meses ou anos – são os chamados efeitos crônicos. Os efeitos crônicos mais comuns são:

Alterações de pele/subcutâneas

A pele pode ficar mais pigmentada. Também podem surgir marcas vermelhas no formato de “aranha” (telangiectasias), efeito causado pelo dano do tratamento a pequenos vasos sanguíneos. Os tecidos irradiados ficam menos elásticos e endurecidos (fibrose). Tratamento à base de vitamina E e medicamentos que melhoram o fluxo sanguíneo (como a pentoxifilina) têm demonstrado melhora nas pacientes que desenvolvem esse tipo de alteração.

Linfedema

É o inchaço do membro superior do lado da mama tratada e que surge com o procedimento cirúrgico de retirada dos linfonodos da axila. O sintoma pode piorar após a radioterapia decorrente da fibrose, prejudicando a circulação dos vasos linfáticos. Há linfedemas menos graves, como os que se desenvolvem apenas depois de atividades físicas e que melhoram com o repouso, e os mais graves, que são irreversíveis, com complicações de pele e predisposição a infecções (Figura 16). Nos dias de hoje, com a melhora das técnicas cirúrgicas e da radioterapia, esse é um efeito colateral incomum em suas formas mais graves.



FIGURA 16 • Linfedema (inchaço) de braço esquerdo após mastectomia e radioterapia.

Pneumonite

É uma alteração pulmonar decorrente da radioterapia. Habitualmente, menos de 7% do pulmão é irradiado, e esse volume é maior quando é necessária a irradiação da fossa supraclavicular e dos linfonodos da cadeia mamária interna. Normalmente, as pacientes podem apresentar alterações em exames de imagem sem o desenvolvimento de sintomas (Figura 17).

As raras pacientes que desenvolvem sintomas de pneumonite podem apresentar falta de ar, tosse seca e febre. Geralmente, o quadro é autolimitado, mas, em alguns casos, é necessário o uso de esteroides. Durante e após o tratamento com radioterapia, é importante parar de fumar – o cigarro pode predispor e piorar a alteração pulmonar.

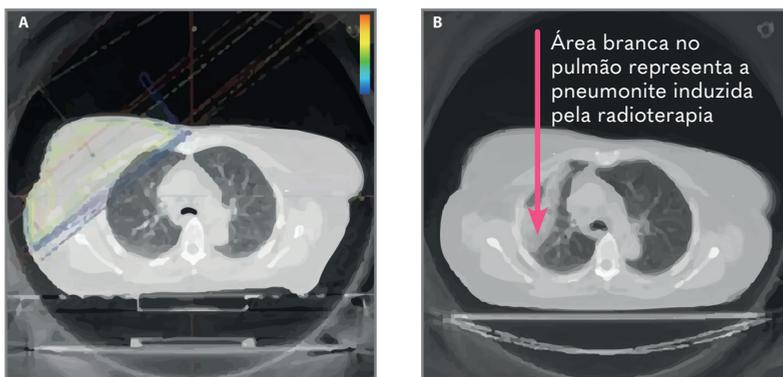


FIGURA 17 • Imagem de tomografia do tórax demonstrando a relação da radioterapia com o desenvolvimento de pneumonite após seis meses do término do tratamento.

Alterações cardíacas

Normalmente, alterações cardíacas ocorrem após 10 a 15 anos do término do tratamento e em pacientes cuja mama esquerda foi irradiada. No entanto, com as novas técnicas de radioterapia, hoje em dia, as alterações cardíacas são raramente observadas.

Alterações na prótese mamária

A radioterapia em pacientes que tiveram a mama reconstruída com prótese de silicone ou expansores pode levar ao desenvolvimento da chamada contratura capsular, que é a perda da elasticidade da cápsula que envolve a prótese. Isso é decorrente do processo de cicatrização e da fibrose que se forma ao redor do implante de silicone. Em alguns casos, a mama fica endurecida, podendo evoluir com dor e alteração do formato e da estética da mama. Tais pacientes devem trocar a prótese mamária (Figura 18). Mesmo com maiores taxas de complicação, a radioterapia não é uma contraindicação à reconstrução mamária.



FIGURA 18 • Exemplo de formação de cápsula na mama esquerda com retração da prótese, após três anos do término da radioterapia.

A HORMONIOTERAPIA

Antonio Carlos Buzaid

O que é hormonioterapia?

A hormonioterapia é uma forma de tratamento que interfere nos sinais celulares dependentes de hormônio e que resultam na proliferação de células tumorais. Em geral, a hormonioterapia consiste em bloquear os sinais da via de estrógeno. Entretanto, doses muito altas de hormônio feminino, como estrógeno, e de hormônio masculino, como testosterona, podem também levar à morte da célula cancerosa, mas essa é uma estratégia menos usada atualmente. Como o câncer de mama, frequentemente, depende de hormônios para sobreviver, a hormonioterapia é muito útil nessa doença.

Como a hormonioterapia funciona?

Para crescer e se disseminar, diversos tipos de câncer dependem de hormônios produzidos pelo organismo. Os hormônios agem como fatores de crescimento porque ativam genes responsáveis pela multiplicação celular. Em cerca de 85% dos casos de tumores malignos de mama, as células cancerosas são estimuladas pelos hormônios femininos, o estrógeno e a progesterona. Para que esse estímulo funcione, as células tumorais têm que ter receptores para o estrógeno e/ou para a progesterona. A hormonioterapia funciona bloqueando a ação dos hormônios (principalmente, o estrógeno) na célula tumoral. Isso é feito, em geral, por meio do bloqueio da ligação do estrógeno ao seu receptor, da degradação (destruição) do receptor de estrógeno ou, ainda, da redução da quantidade de estrógeno no sangue, o que diminui sua ligação com o receptor. As células cancerosas podem não responder à hormonioterapia, mesmo tendo receptores hormonais bloqueados. Isso ocorre porque, dentro da célula, existem outras vias ativadas, que fazem com que ela continue a crescer. Há drogas que bloqueiam essas vias, como everolimo (que bloqueia a mTOR) e inibidores de ciclinas (que bloqueiam a quinase dependente de ciclina – CDK 4/6), revertendo, em parte, a resistência à hormonioterapia. Os inibidores de ciclinas são uma classe de drogas que, em geral, quando combinadas com hormonioterapia, aumentam muito a sua eficácia. No capítulo 13, *Inibidores de ciclina 4/6 e PIK3CA*, discutiremos com detalhes sobre os inibidores de ciclinas.

O que é hormonioterapia adjuvante?

A hormonioterapia adjuvante é aquela utilizada de maneira preventiva após uma cirurgia que foi realizada com o objetivo de curar o tumor primário da mama. É comum pacientes perguntarem por que se prescreve hormonioterapia adjuvante (preventiva) se o tumor foi completamente removido. A resposta é que, embora o tumor tenha sido completamente removido, pode ainda haver focos microscópicos de doença no corpo da paciente, os quais não são detectados por exames de imagem e de sangue. A finalidade do tratamento adjuvante é, portanto, tentar destruir esses focos que podem ou não existir.

Quando a hormonioterapia é indicada?

A menos que haja alguma forte contraindicação, a hormonioterapia é indicada para todas as mulheres portadoras de câncer de mama que apresentam positividade para receptores hormonais (estrógeno e/ou progesterona). A positividade é avaliada por um exame denominado imuno-histoquímica, no qual o tumor é examinado ao microscópio pelo médico patologista. A indicação da hormonioterapia é feita tanto de forma adjuvante quanto na doença avançada (metastática).

Quais são os tipos de hormonioterapia?

Há três maneiras pelas quais a hormonioterapia funciona (Figura 1):

- ▶ Bloqueando a ligação entre o estrógeno e o seu receptor (o exemplo de medicamento é o tamoxifeno). Nesse caso, o nível de estrógeno não diminui. Na verdade, se for medido no sangue, o nível de estrógeno até aumenta nas mulheres que recebem tamoxifeno, mas o hormônio não é capaz de se ligar ao seu receptor.
- ▶ Eliminando o receptor de estrógeno da célula (o exemplo de medicamento é o fulvestranto). Nesse caso, o fulvestranto se liga ao receptor, levando à sua destruição dentro da célula. O resultado é uma redução da quantidade de receptores de estrógeno na célula cancerosa.

- ▶ Reduzindo os níveis de estrógeno. Em mulheres que menstruam (chamadas de pré-menopáusicas), a redução dos níveis de estrógeno é feita pela supressão da função dos ovários (já que mais de 90% do estrógeno é produzido antes da menopausa). Isso pode ser feito por cirurgia (ooforectomia) ou por medicações que bloqueiam a função dos ovários – os chamados análogos ou antagonistas do LHRH. Em mulheres na pós-menopausa (fase da vida em que os ovários não funcionam mais e os níveis de estrógeno são, portanto, muito baixos), uma redução adicional dos níveis de estrógeno é feita pelo bloqueio de uma enzima chamada aromatase (as medicações que fazem isso recebem o nome de inibidores da aromatase). Essa enzima, presente sobretudo nas glândulas suprarrenais e na gordura do corpo, é a grande responsável por transformar a pequena quantidade de hormônio masculino produzido no organismo da mulher em estradiol (tipo de estrógeno mais comum no corpo). Os inibidores da aromatase levam a uma redução adicional dos níveis de estrógeno na pós-menopausa de mais de 90%. É importante ressaltar que os inibidores da aromatase podem ser usados nas mulheres na pós-menopausa como agentes isolados. Entretanto, nas mulheres que estão na pré-menopausa, os inibidores da aromatase só podem ser usados se a supressão ovariana for feita ao mesmo tempo, seja com medicamentos que suprimem os ovários ou com cirurgia.

Como a eficácia da hormonioterapia é medida nas pacientes com câncer avançado?

Na mulher com câncer avançado, a primeira finalidade da hormonioterapia é o controle da doença. Quando o câncer regride com hormonioterapia, o benefício pode ser prolongado. A chance de uma paciente se beneficiar da hormonioterapia é maior quando os dois receptores hormonais (estrógeno e progesterona) estão presentes na célula cancerosa. A avaliação da eficácia da hormonioterapia pode ser feita de três maneiras:

- ▶ Por critérios clínicos (por exemplo, a paciente tinha dor óssea que melhorou com o tratamento).
- ▶ Por marcadores tumorais (como o CA15-3 e/ou CEA). A redução desses marcadores indica, em geral, que o tratamento está ajudando.

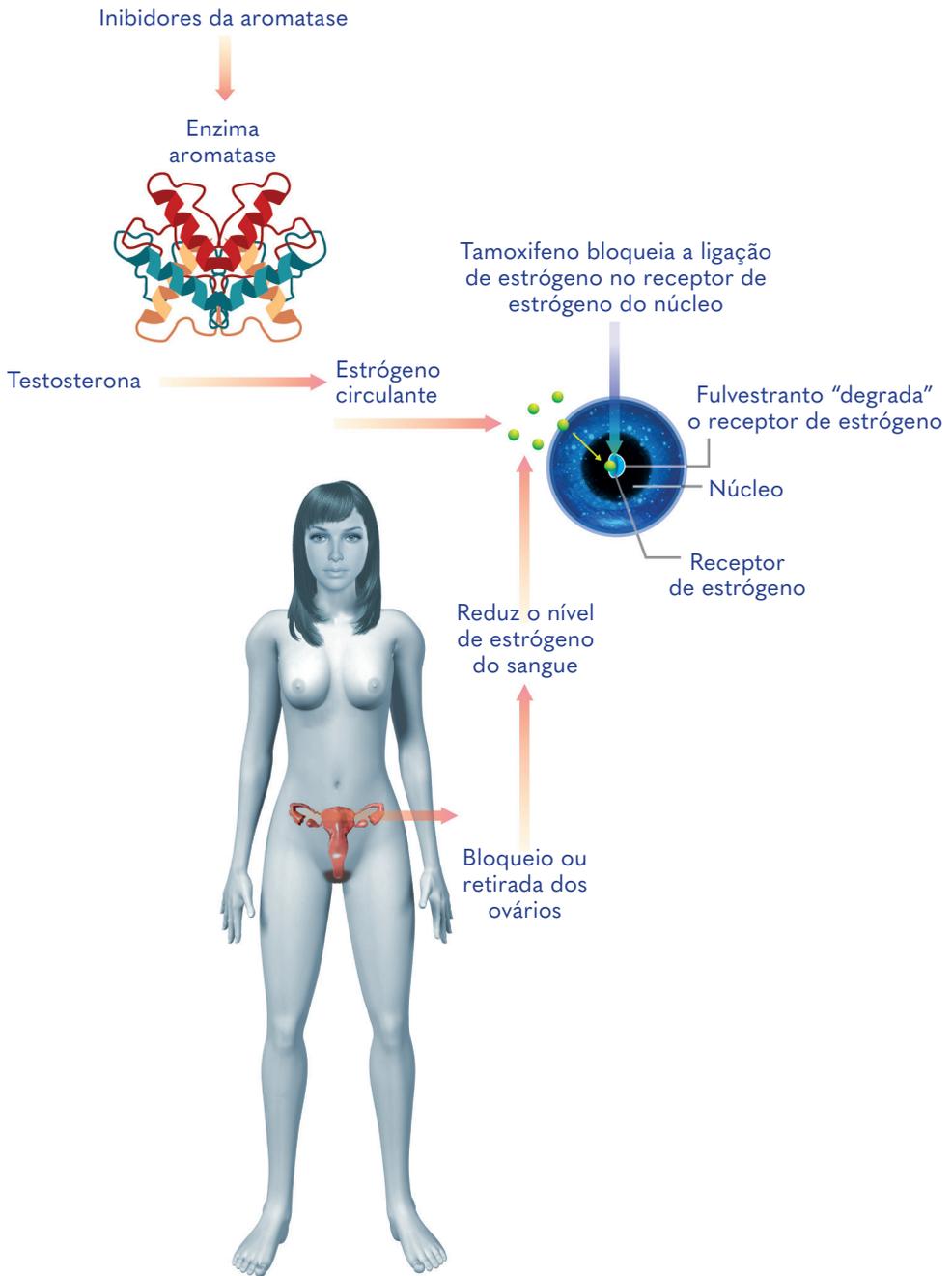


FIGURA 1 • Mecanismos de ação da hormonioterapia. Pode-se reduzir o hormônio que alimenta o crescimento do tumor por meio da supressão (retirada do órgão que produz o hormônio), ou o bloqueio da ligação dos hormônios nos receptores das células tumorais, ou, ainda, eliminando o receptor de estrógeno da célula.

- ▶ Por exames de imagem. Quando a paciente tem somente metástases nos ossos e marcadores tumorais normais, o exame por PET-TC, embora caro, é um dos melhores exames para avaliar a resposta ao tratamento. Outros exames de imagem, como tomografia computadorizada e ressonância magnética, também podem ser úteis, a depender da localização das metástases. A cintilografia óssea é um exame ruim para avaliar a resposta das metástases ósseas ao tratamento.

Quais são os efeitos colaterais mais comuns e como podem ser prevenidos?

Os efeitos colaterais dependem do tipo de hormonioterapia usada.

Tamoxifeno (Figura 2). Ondas de calor como as da menopausa, ganho de peso, corrimento vaginal, secura vaginal, aumento de risco de câncer de útero, aumento de risco de trombose, diminuição de massa óssea nas mulheres na pré-menopausa, aumento de massa óssea nas mulheres na pós-menopausa e, raramente, alterações da visão (alterações na retina) são os principais efeitos colaterais. A eficácia do tamoxifeno pode ser reduzida por alguns medicamentos, principalmente os antidepressivos. Por isso, as pacientes devem sempre informar o oncologista sobre todas as medicações em uso.

Inibidores da aromatase (anastrozol, letrozol e exemestano). Ondas de calor como as da menopausa, secura vaginal, dor nas juntas e musculares, perda de massa óssea e diminuição da libido são os principais efeitos colaterais. Em geral, não interagem com outros medicamentos. A atividade física reduz as dores nas juntas e as musculares. Para a secura vaginal, podem ser úteis creme vaginal com promestrieno, aplicação de terapia com laser e creme vaginal com DHEA (prasterona). Não é permitido o uso de creme vaginal com estradiol, pois esse hormônio é absorvido, reduzindo a eficácia dos inibidores da aromatase.

Fulvestranto. É uma medicação injetável, administrada de modo intramuscular, e muito bem tolerada. Pode causar leve náusea, dor nas juntas e dor no local da injeção.

COM TAMOXIFENO

**COM INIBIDORES
DA AROMATASE**

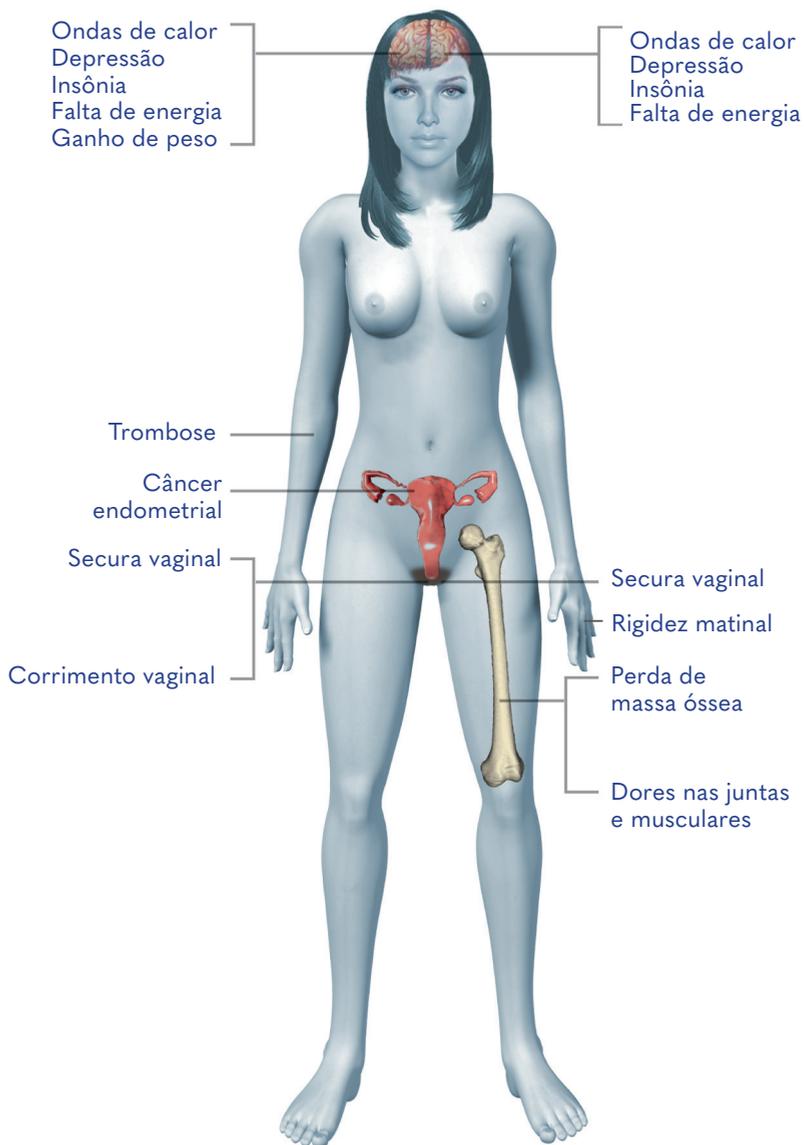


FIGURA 2 • Efeitos colaterais do tamoxifeno e dos inibidores da aromatase.

capítulo
12

A QUIMIOTERAPIA

Henrique Alkalay Helber
Fernando Cotait Maluf

O que é quimioterapia?

Trata-se do método que utiliza compostos químicos (os quimioterápicos) no tratamento de doenças. A origem da quimioterapia é muito interessante. Durante a Segunda Guerra Mundial, médicos do exército norte-americano, que trabalhavam nas pesquisas de um gás venenoso (a mostarda nitrogenada), observaram a queda do número de glóbulos brancos dos técnicos que manipulavam o produto.

Como os pacientes com leucemia e linfoma costumam ter um excesso de glóbulos brancos, os médicos do exército decidiram testar a mostarda nitrogenada como forma de tratamento. Numa época em que essas doenças eram fatais em curto prazo, as remissões obtidas impressionaram a todos. Foi a primeira demonstração de que era possível tratar leucemias e linfomas com medicações químicas. Surgia, assim, a quimioterapia para tratar o câncer. Posteriormente, foi observada também a possibilidade de usar essas medicações nos chamados tumores sólidos, como o câncer de mama, por exemplo.

Atualmente, há diversas medicações dotadas de atividade antitumoral. Elas podem ser empregadas isoladamente (monoquimioterapia) ou em diversas associações com outros agentes quimioterápicos (poliquimioterapia). Além disso, a quimioterapia pode ser usada em conjunto com outros tipos de medicações contra o câncer, como os anticorpos (trastuzumabe, pertuzumabe), associadas à imunoterapia. Mais recentemente, foram criadas moléculas em que a quimioterapia se encontra conjugada aos anticorpos, como o T-DM1 e o trastuzumabe deruxtecana, com excelentes resultados em tumores de mama HER-2 positivo.

O que significa o termo quimioterapia adjuvante?

Um tratamento é chamado de adjuvante quando é feito após a realização de um tratamento definitivo, em geral, a cirurgia. O intuito desse tipo de tratamento é aumentar as chances de cura da paciente. Além da quimioterapia adjuvante, existem outras formas de tratamentos adjuvantes, usadas para complementar o efeito da cirurgia, como a radioterapia (ver capítulo 10, *A radioterapia*), a hormonioterapia (ver capítulo 11, *A hormonioterapia*) e as drogas que bloqueiam o HER-2 (ver capítulo 17, *Medicamentos que bloqueiam o HER-2*).

Por que a quimioterapia adjuvante é indicada?

A quimioterapia adjuvante é administrada com o objetivo de destruir focos microscópicos de células cancerosas que ainda possam persistir em algum lugar do organismo, mas que não sejam detectáveis por exames de sangue ou de imagem com as tecnologias que dispomos hoje na prática clínica.

O que leva o médico a indicar a quimioterapia adjuvante?

O risco de a paciente apresentar focos microscópicos é estimado com base no quadro clínico e nas características do tumor. Com base nessas informações, o médico faz uma estimativa do risco e decide se há ou não indicação de uma ou mais modalidades de tratamento adjuvante.

Tome-se como exemplo uma mulher com câncer de mama, em que o exame anatomopatológico realizado depois da cirurgia tenha mostrado um tumor de 5 cm de diâmetro com diversos linfonodos axilares comprometidos. Em tal condição, apenas 30 de cada 100 mulheres seriam curadas apenas com a cirurgia. Isso significa que 70% das pacientes na mesma situação já têm focos microscópicos no corpo, mesmo que os exames não mostrem isso.

Suponhamos agora que a administração de quimioterapia adjuvante, nesse caso, tenha um impacto de 50% no resultado final. Em outras palavras, 50% das 70 mulheres que apresentariam recidiva da doença (ou seja, 35) seriam curadas pelo tratamento adjuvante. A chance de cura passaria, então, de 30% para 65%.

Agora, tome-se como exemplo uma paciente com risco menor: uma mulher com um tumor de 1,5 cm de diâmetro e com linfonodos axilares negativos. Essa paciente tem um risco de recidiva de apenas 20% (ou seja, 80% de cura com a cirurgia). Com o uso da quimioterapia adjuvante, a taxa de cura aumentaria de 80% para 90%.

A maior dificuldade do médico é saber quais pacientes terão esse benefício pela quimioterapia, uma vez que o benefício será visto apenas em uma porcentagem dos casos. Em outras palavras, a quimioterapia adjuvante não beneficia todas as pacientes que a recebem. Por isso, o médico deve indicar a quimioterapia para todas as pacientes com certo risco de recidiva, porque ainda não há métodos que possibilitem

saber, com certeza, quais pacientes ficarão curadas justamente por terem recebido a quimioterapia adjuvante.

No primeiro caso citado como exemplo, seriam beneficiadas 35 em cada 100 pacientes tratadas; dessas 100 pacientes, 30 já estavam curadas pela cirurgia e 35 apresentarão recidiva apesar do tratamento. Todavia, as 100 pacientes seriam tratadas, justamente porque não há como saber de antemão quem são aquelas que ficarão curadas por terem recebido a quimioterapia adjuvante. A Figura 1 ilustra esse ponto.

É importante ressaltar que a medicina, em especial a oncologia, encontra-se em constante evolução, e já temos algumas evidências de que, em pouco tempo, já existirão exames capazes de evidenciar quais pacientes têm focos microscópicos da doença e, conseqüentemente, que se beneficiariam de tratamento adjuvante com quimioterapia.

Como a quimioterapia é um tratamento caro e com muitos efeitos colaterais, a adjuvância deve ser indicada apenas depois da análise criteriosa da relação custo/benefício.

Como os testes que avaliam o perfil genético dos tumores podem auxiliar a indicação de quimioterapia após a cirurgia?

Além da avaliação convencional, com base no estágio e nas características do tumor, existem novas formas para estimar o risco de recidiva: com base em alterações genéticas do próprio tumor. A análise de diversos genes que controlam o comportamento biológico do câncer de mama permite estimar o risco em cada caso, o que ajuda o médico a decidir pelo uso ou não da quimioterapia adjuvante. Há, hoje, cinco testes disponíveis no Brasil: o Oncotype® DX, o MammaPrint®, o Prosigna®, o Breast Cancer IndexSM e o EndoPredict®. Nenhum deles é perfeito na predição do risco, principalmente nas mulheres com menos de 50 anos de idade; todos são muito caros, feitos fora do Brasil e demoram de duas a três semanas para ficar prontos.

O que significa o termo quimioterapia neoadjuvante?

Um tratamento é chamado de neoadjuvante quando é administrado antes de um tratamento principal ou definitivo, em geral, a cirurgia ou a radioterapia.

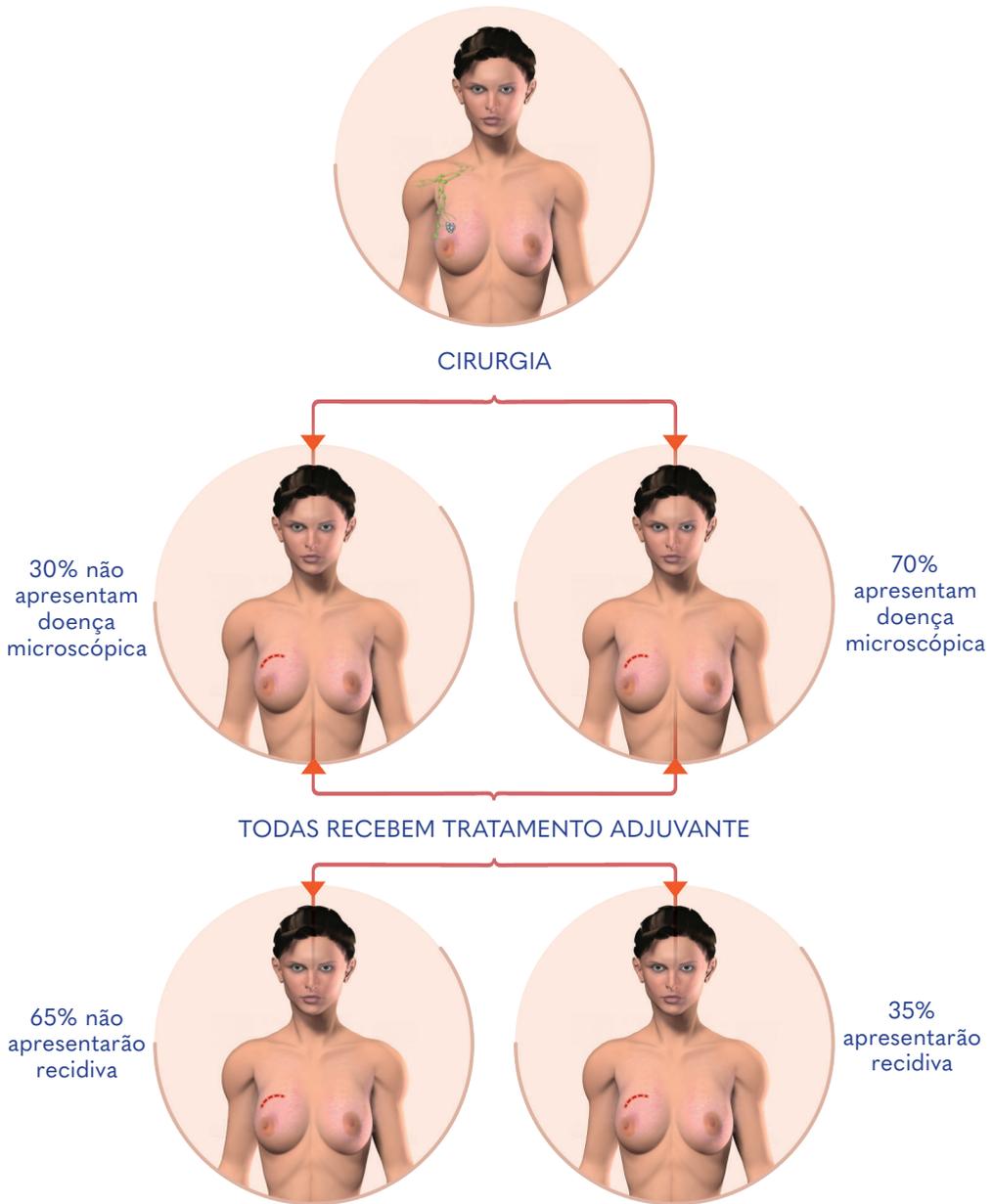


FIGURA 1 • Mulher com câncer de mama de 5 cm de diâmetro e com múltiplos linfonodos comprometidos. Depois da cirurgia, apesar de os exames de imagem e de sangue estarem normais, ela corre o risco de 70% de ter focos microscópicos da doença. Nesses casos, ao destruir os focos microscópicos da doença, a quimioterapia adjuvante aumenta a chance de cura.

Quando a quimioterapia neoadjuvante é indicada?

No caso do câncer de mama, o tratamento neoadjuvante tem duas grandes vantagens: reduzir o tamanho do tumor antes da cirurgia, para que se possa evitar a mastectomia, e avaliar a eficácia do tratamento. A Figura 2 mostra um exemplo de paciente cujo tumor era muito grande e em quem a quimioterapia neoadjuvante reduziu o tumor e possibilitou a realização de uma cirurgia conservadora (quadrantectomia).

A avaliação de resposta ao tratamento neoadjuvante é de suma importância em dois tumores: o HER-2 positivo e o triplo-negativo (ver capítulo 7, *Tipos de câncer de mama*, para mais detalhes sobre a definição desses subtipos). A sensibilidade do tumor ao tratamento será avaliada pelo patologista, na ocasião da cirurgia. A razão pela qual o tratamento neoadjuvante é tão importante nos tumores HER-2 positivos e triplo-negativos é que o tratamento após a cirurgia é modificado, a depender da resposta obtida com o tratamento neoadjuvante. Por exemplo, no caso dos tumores HER-2 positivos, se houver doença residual na peça cirúrgica, a paciente deve ser tratada com outra terapia anti-HER-2, chamada T-DM1 (ver capítulo 20, *Tratamento da doença localizada HER-2 positivo*). No caso de tumores triplo-negativos, caso haja doença residual na peça cirúrgica, as pacientes devem receber seis meses de quimioterapia adjuvante com capecitabina, outra droga quimioterápica (ver capítulo 19, *Tratamento da doença localizada triplo-negativa*).

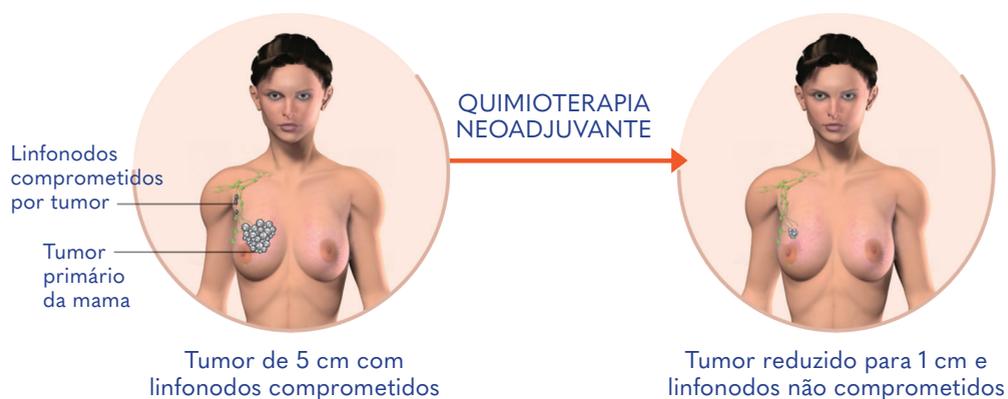


FIGURA 2 • Impacto da quimioterapia neoadjuvante na redução de um tumor de mama, possibilitando a realização de uma cirurgia conservadora.

Quando a quimioterapia na doença metastática é indicada?

A quimioterapia na doença metastática é indicada nos tumores luminais-símile, quando não há resposta com hormonioterapia associada à terapia-alvo (ver capítulo 21, *Tratamento da doença metastática luminal-símile*, para mais detalhes).

Nos tumores HER-2 positivos, a quimioterapia é usada em combinação com a terapia anti-HER-2.

Nos tumores triplo-negativos, a quimioterapia é a arma mais importante. Em casos selecionados, pode ser combinada com a imunoterapia (ver capítulo 22, *Tratamento da doença metastática triplo-negativa*, para mais detalhes).

Quais são os quimioterápicos mais utilizados no tratamento do câncer de mama localizado?

Os medicamentos mais utilizados são a doxorrubicina, a ciclofosfamida, o paclitaxel e o docetaxel. Em algumas situações, como nos tumores triplo-negativos, pode ser utilizada a carboplatina e, em casos selecionados, a capecitabina. Esquemas de tratamentos mais antigos incluem medicamentos como metotrexato e 5-fluoruracila, que ainda podem ser usados, apesar de terem indicações mais restritas.

Quais são os quimioterápicos mais utilizados no tratamento do câncer de mama metastático?

Os medicamentos mais utilizados na doença metastática incluem:

- ▶ capecitabina (oral);
- ▶ carboplatina (endovenosa);
- ▶ ciclofosfamida (oral ou endovenosa);
- ▶ cisplatina (endovenosa);
- ▶ docetaxel (endovenoso);
- ▶ doxorrubicina (endovenosa);
- ▶ doxorrubicina lipossomal (endovenosa);

- ▶ eribulina (endovenosa);
- ▶ 5-fluoruracila (endovenosa);
- ▶ gencitabina (endovenosa);
- ▶ irinotecano (endovenoso);
- ▶ metotrexato (endovenoso);
- ▶ paclitaxel (endovenoso);
- ▶ vinorelbina (oral ou endovenosa).

O que fazer quando o primeiro tratamento quimioterápico deixa de funcionar durante a quimioterapia neoadjuvante?

Felizmente, essa é uma situação incomum – ocorre em menos de 10% dos casos. Se, durante o tratamento neoadjuvante, o médico perceber que o tumor não está regredindo ou, pior, que está aumentando, ele deve interromper a estratégia de tratamento e, se possível, submeter a paciente à cirurgia. Caso isso não seja possível em um primeiro momento, deve usar outro tipo de quimioterapia, em geral, combinada com a radioterapia, para tentar reduzir o tumor, indicando a cirurgia em seguida.

O que fazer quando o primeiro tratamento quimioterápico deixa de funcionar nas pacientes com doença metastática?

De forma geral, quando a doença compromete outros órgãos, ela não pode ser mais erradicada por completo. O objetivo do médico, nesse momento, então, é manter a doença sob controle. Isso ocorre porque, por melhor e mais eficaz que o medicamento seja, em algum momento, o câncer “aprende a se defender” da agressão sofrida pela quimioterapia e passa a ser resistente ao tratamento.

A resistência do tumor ao tratamento é indicada pela piora nos resultados dos exames de imagem, pelo aumento dos marcadores tumorais – CEA e CA 15-3 (exames de sangue) – ou pela piora do quadro clínico. Nesse momento, é importante a mudança de tratamento – em geral, substituir por medicações que atacam o câncer por mecanismos diferentes em relação ao medicamento anterior. Felizmente, existem

muitas opções de quimioterápicos para as pacientes com câncer de mama. O fato de o tumor não responder mais a uma determinada medicação não impede que ele responda a uma próxima.

Quais são os efeitos colaterais mais comuns dos quimioterápicos e como podem ser prevenidos?

Náuseas e vômitos

Os quimioterápicos podem causar náuseas e vômitos, mas, com os medicamentos antieméticos disponíveis hoje, consegue-se bloquear a náusea em mais de 90% dos casos. Entre os medicamentos usados no tratamento do câncer de mama, os que mais causam esses efeitos são a ciclofosfamida, a cisplatina, o docetaxel e a doxorubicina.

Há cuidados preventivos que ajudam a evitar os efeitos indesejados, como:

- ▶ Procurar alimentar-se a cada três horas. Evitar a sensação de fome, pois piora a náusea.
- ▶ Consumir gengibre com frequência. Um estudo norte-americano observou uma redução de 40% da sensação de náusea após a administração do equivalente a 2,5 mg de gengibre em pó antes e depois de sessões de quimioterapia.
- ▶ Evitar o consumo de alimentos fritos, empanados, gordurosos, muito doces, condimentados ou com odor muito forte.
- ▶ Preferir alimentos mais secos, como biscoitos, pães, cereais e casquinhas integrais.
- ▶ Evitar a ingestão de líquidos durante a refeição. Ingeri-los nos intervalos, em quantidades pequenas e com muita frequência. Eles devem estar gelados ou em temperatura ambiente, mas nunca quentes.
- ▶ Evitar deitar-se após as refeições, pois a digestão pode ser prejudicada. Permanecer sentada por, pelo menos, uma hora após as refeições.

Diarreia

Dos quimioterápicos usados no câncer de mama, os que mais podem causar diarreia são capecitabina, 5-fluoruracila e docetaxel.

As medidas a serem tomadas variam de acordo com o quadro clínico. Há várias medicações antidiarreicas, mas elas combatem os sintomas e quase nunca, a causa. Por isso, é muito importante investigar a causa para descartar outros problemas graves, como infecção intestinal. Se a paciente sentir tonturas ou dores abdominais fortes e a diarreia for persistente ou intensa, deverá entrar em contato com o serviço médico o quanto antes.

As medidas úteis em caso de diarreia são:

- ▶ Ingerir dois litros ou mais de líquidos ao dia, para repor as perdas (água de coco natural, chás).
- ▶ Evitar a ingestão de bebidas gasosas, como água com gás ou refrigerantes.
- ▶ Evitar o consumo de alimentos gordurosos, fritos, condimentados ou muito doces.
- ▶ Evitar o consumo de alimentos crus, frutas com a casca e cereais integrais ricos em fibras, como linhaça, chia, quinoa e aveia.
- ▶ Evitar o consumo de leite de vaca e seus derivados (queijo, sorvete, molhos cremosos).
- ▶ Priorizar o consumo de frutas obstipantes (que “prendem o intestino”), como maçã e pera sem casca, banana e goiaba.
- ▶ Evitar o consumo de arroz integral e de leguminosas (feijão, lentilha, grão-de-bico), priorizando vegetais como batata-inglesa, chuchu, inhame, cará, batata-salsa, cenoura cozida.

Constipação

Alguns quimioterápicos, como a vinorelbina, assim como as medicações contra a náusea, podem causar constipação (dificuldade para evacuar). Há vários medicamentos bastante eficazes para tratar esse sintoma e que podem ser usados preventivamente, a fim de evitar que os sintomas surjam caso haja um antecedente de constipação.

As medidas preventivas são:

- ▶ Ingerir, no mínimo, dois litros de líquidos ao dia (água, água de coco natural ou suco de frutas).
- ▶ Aumentar o consumo de fibras na dieta: arroz integral, cereais integrais, frutas secas, frutas laxativas (mamão, laranja e tangerina com bagaço, ameixa seca, caqui, manga,

figo e kiwi), vegetais folhosos (chicória, agrião, rúcula, espinafre, couve, brócolis), chia, linhaça, farinha de coco e sementes oleaginosas (castanhas e nozes).

- ▶ Incluir uma colher de sopa de azeite de oliva extravirgem cru ou óleo de coco em saladas ou preparações prontas.
- ▶ Procurar praticar exercícios físicos regulares, de acordo com a orientação médica.

Infecções

Pacientes com câncer de mama em tratamento quimioterápico correm maior risco de contrair infecções por bactérias, fungos ou vírus, pelos seguintes motivos:

- ▶ A quimioterapia no combate ao câncer de mama age sobre as células da medula óssea, que são constituídas, dentre outros, pelos glóbulos brancos, responsáveis pela defesa imunológica.
- ▶ Quando os glóbulos brancos caem, o paciente fica mais suscetível a infecções.
- ▶ Falta de sono, dieta inadequada, estresse, fadiga, efeitos colaterais do tratamento e a própria evolução do câncer enfraquecem o sistema imunológico.
- ▶ A maioria dos quimioterápicos aumenta (em algum grau) o risco de desenvolver infecções.
- ▶ Há medicamentos que estimulam a produção de células brancas, chamados de fatores estimulantes de colônia, que previnem a queda das células brancas e ajudam na sua recuperação. Dependendo do tipo de quimioterapia usada, esses medicamentos são utilizados preventivamente.

Perda de apetite

São múltiplas as causas de perda de apetite no paciente com câncer: alterações do metabolismo, náuseas, vômitos, boca seca, dificuldade para engolir, efeitos colaterais da quimioterapia e uso de sedativos, entre outras. Curiosamente, em poucos pacientes, por algum mecanismo desconhecido, ocorre o oposto: aumento de apetite e ganho de peso.

As medidas úteis em caso de perda de apetite são:

- ▶ Consumir alimentos nutritivos e com grande densidade calórica, como abacate, óleo de coco, castanhas, nozes, açai e azeite de oliva.

- ▶ Na impossibilidade da ingestão de alimentos sólidos, priorizar preparações mais líquidas, como sucos, sopas cremosas, vitaminas e iogurtes.
- ▶ Enriquecer preparações e vitaminas com cereais, como linhaça, aveia, quinoa, amaranto e chia.
- ▶ Procurar alimentar-se várias vezes ao dia (de três em três horas), por meio de pequenas porções.
- ▶ Evitar ingerir líquidos nas refeições (a menos em casos de boca seca ou dificuldade para engolir). O ideal é fazê-lo 30 minutos antes ou depois das refeições principais.

Fadiga

A fadiga associada ao câncer caracteriza-se pela sensação persistente de cansaço e exaustão, mesmo quando o esforço físico é mínimo, como durante o banho, ao andar do quarto até a sala ou ao subir dois ou três degraus. Pode-se dizer que a fadiga é o efeito colateral mais comum dos tratamentos contra o câncer de mama, sendo um sintoma que também pode estar associado à própria doença.

Atenção:
fadiga não é sinônimo de piora da doença nem de falha do tratamento. Muitas vezes, o sintoma está relacionado a complicações que podem ser controladas: anemia, depressão, insônia ou dor.

As seguintes medidas podem ser úteis para combatê-la:

- ▶ Andar de 15 a 30 minutos por dia.
- ▶ Reduzir as atividades domésticas ou no trabalho.
- ▶ Escolher o período do dia de maior disposição para fazer as tarefas que não podem ser adiadas.
- ▶ Dormir oito horas por dia e tirar pequenos cochilos no meio do dia.
- ▶ Evitar ingerir bebidas alcoólicas e consumir refeições pesadas pelo menos duas horas antes de ir para a cama.
- ▶ Não ver TV na cama. Procurar ler ou ouvir música sob a luz de um abajur antes de se deitar.

Lesões na mucosa da boca (mucosites)

Mucosites são inflamações da mucosa da boca, que podem provocar ulcerações, desconforto e dor forte. A melhor maneira de lidar com as mucosites é preveni-las ou, pelo menos, tratá-las precocemente. A maioria dos quimioterápicos pode causar mucosite. Dos quimioterápicos usados no câncer de mama, os que mais podem ocasionar esse efeito colateral são a capecitabina, a 5-fluoruracila, a doxorubicina e o docetaxel.

As medidas úteis em caso de mucosite são:

- ▶ Consumir preferencialmente alimentos macios ou pastosos, como sopas cremosas, purês, pães macios, suflês, macarrão, iogurtes, ovos, cremes de frutas. Se necessário, liquidificar os alimentos (incluindo as carnes) para facilitar a deglutição.
- ▶ Evitar o consumo de alimentos quentes, picantes e/ou salgados.
- ▶ Evitar alimentos duros e secos, como torradas, biscoitos, granola e vegetais crus.
- ▶ Evitar alimentos salgados, frutas cítricas ou ácidas (laranja, limão, lima, acerola, maracujá, abacaxi), picles, vinagre, alimentos condimentados e bebidas alcoólicas ou gasosas, que podem causar irritação na mucosa oral.
- ▶ Evitar cigarro e alimentos ricos em cafeína (café, chá preto, chá mate).
- ▶ Preferir os alimentos em temperatura ambiente. Alimentos muito quentes ou muito gelados podem causar desconforto.
- ▶ Se necessário, utilizar um canudo para tomar líquidos.
- ▶ Utilizar uma escova de dente macia e fazer uma boa higiene bucal.

Queda de cabelo (alopecia)

Alguns quimioterápicos contra o câncer de mama atacam as células dos folículos responsáveis pelo crescimento dos pelos.

A queda de cabelo costuma surgir duas ou três semanas depois de iniciado o tratamento e tende a progredir com a repetição dos ciclos. O cabelo recomeça a crescer em um a dois meses depois de encerrado o tratamento. Em seis meses a um ano, voltará ao normal.

Alguns quimioterápicos podem causar queda de cabelo. Dos quimioterápicos usados em câncer de mama, os que mais podem ocasionar esse efeito colateral são a doxorubicina, o docetaxel e o paclitaxel. A eribulina, a ciclofosfamida e o irinotecano

podem ocasionar queda de cabelo em torno de 50% dos casos. A touca térmica pode reduzir a queda de cabelo, a depender do tipo de quimioterapia usada (ver capítulo 29, *Toucas térmicas para reduzir a perda de cabelo*, para mais detalhes).

Anemia

Quando o número de glóbulos vermelhos diminui muito, os tecidos não recebem oxigênio suficiente para exercer suas funções – isso é a anemia. Os glóbulos vermelhos são produzidos na medula óssea, sob o comando de um hormônio liberado pelos rins (eritropoietina). Todos os quimioterápicos aumentam (em algum grau) o risco de anemia.

A evolução do câncer e o próprio tratamento podem causar anemia por meio de vários mecanismos, como:

- ▶ Ação tóxica da quimioterapia sobre as células da medula óssea.
- ▶ Inflamação causada pelo câncer, o que resulta em anemia.
- ▶ Invasão das células cancerosas na medula óssea.
- ▶ Subnutrição, que leva às deficiências de vitamina B12, de ferro e de ácido fólico.
- ▶ Sangramentos.

Os sintomas da queda drástica de glóbulos vermelhos são:

- ▶ Cansaço extremo, fadiga e fraqueza muscular.
- ▶ Taquicardia e falta de ar aos esforços.
- ▶ Palidez, tonturas, sensação de desmaio e dificuldade de concentração.
- ▶ Dor de cabeça e sensação de “cabeça oca”.
- ▶ Dificuldade para aquecer o corpo.
- ▶ Insônia.

A suspeita ocorre quando há evidência de palidez da pele e das mucosas. A confirmação vem por meio do exame de sangue (hemograma). A anemia pode ser tratada com transfusões de glóbulos vermelhos ou com a administração do hormônio eritropoietina. Se a causa for deficiência de vitamina B12, de ferro ou de ácido fólico, indica-se a reposição desses micronutrientes.

INIBIDORES DE CICLINA 4/6 E PIK3CA

Debora de Melo Gagliato
Antonio Carlos Buzaid

O que são as quinases dependentes de ciclina (CDKs)?

A replicação do DNA é essencial para o crescimento e a disseminação do câncer. A ativação de quinases dependentes de ciclina (CDKs), por meio da interação com fatores como o receptor de estrógeno ativado, é de fundamental importância para a progressão do ciclo celular, permitindo que as células tumorais se proliferem. As CDKs 4 e 6 são as ciclinas responsáveis por bloquear uma proteína guardiã do DNA (denominada RB). Com esse bloqueio, a RB não fica disponível para realizar a parada do ciclo de proliferação das células tumorais, e as células cancerosas crescem.

O conhecimento dessa fisiopatologia permitiu o desenvolvimento de ensaios clínicos explorando inibidores de CDK4/6 em combinação com hormonioterapia em pacientes diagnosticadas com câncer de mama metastático receptor hormonal positivo.

Como funcionam os inibidores de CDK4/6?

Os inibidores de CDK4/6, como o próprio nome sugere, são medicamentos que bloqueiam CDK4/6, impedindo, dessa forma, a proliferação das células tumorais (Figura 1). A adição de inibidores de CDK4/6 à terapia endócrina (hormonioterapia) melhorou significativamente o tratamento de mulheres na pós e pré-menopausa com câncer de mama receptor hormonal positivo e HER-2 negativo avançado, quando comparado à terapia endócrina isolada. Ou seja, as mulheres que usam essas medicações vivem mais e permanecem mais tempo em uma mesma linha de tratamento, sem apresentar progressão do tumor.

Atualmente, os inibidores de CDK4/6 são incorporados no rol da Agência Nacional de Saúde (ANS) e estabelecidos como um novo tratamento padrão para o câncer de mama avançado com receptor hormonal positivo e HER-2 negativo.

Até os dias atuais, nenhum biomarcador molecular ou clínico é capaz de identificar de maneira confiável um grupo de pacientes que não obtêm benefícios com a adição desses medicamentos à terapia endócrina. Todas as pacientes com diagnóstico de câncer de mama receptor hormonal positivo e HER-2 negativo (tumores luminais) avançado devem receber essas medicações.

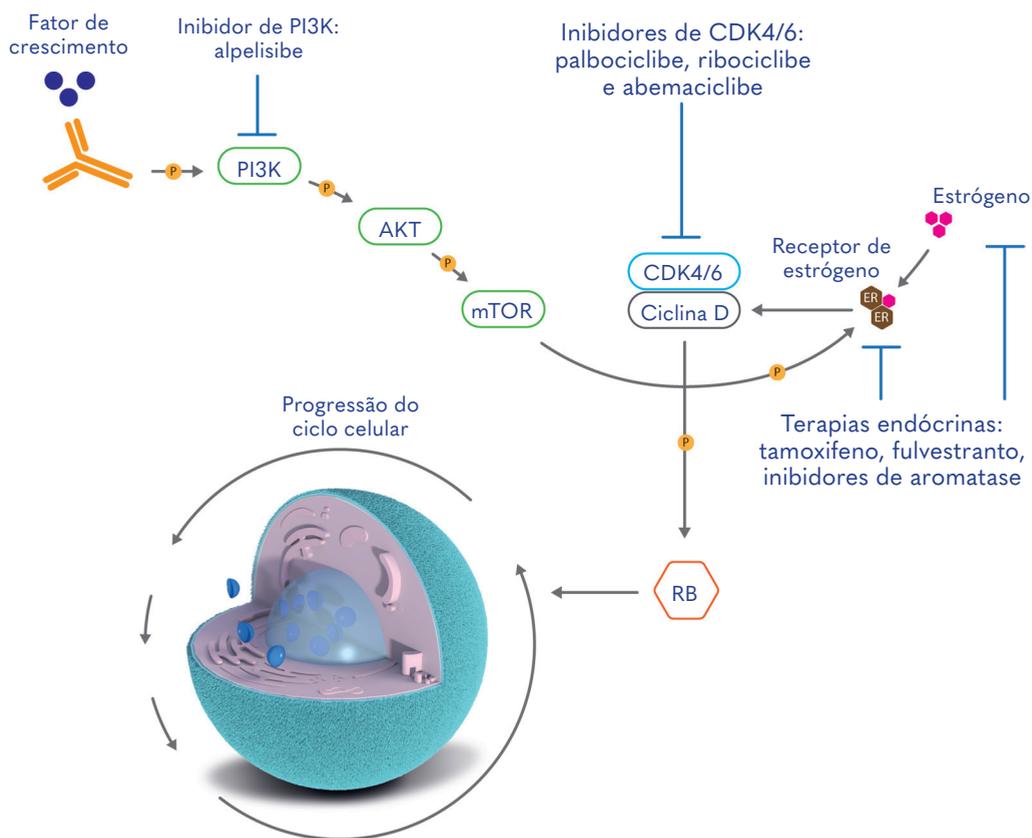


FIGURA 1 • Os inibidores de CDK4/6, como palbociclibe, ribociclibe e abemaciclibe, inibem a CDK4/6, que deixa de ativar a proteína RB, e a célula para de proliferar. Note que o estrógeno também ativa a ciclina D; por isso, o bloqueio hormonal é igualmente importante.

Quais são os inibidores de CDK4/6?

Atualmente, temos disponível três inibidores de CDK4/6: palbociclibe, ribociclibe e abemaciclibe. Estudos apontam para diferenças em atividade clínica dos inibidores de CDK4/6 em diferentes contextos da doença. O palbociclibe e o ribociclibe são aprovados em combinação com hormonioterapia. O abemaciclibe pode ser usado sem combinação com hormonioterapia (isto é, isoladamente) em pacientes que já foram tratadas com todas as linhas de hormonioterapia e tiveram progressão da doença (situação chamada de doença hormônio refratária).

Quais as indicações de uso dos inibidores de CDK4/6?

Os inibidores de CDK4/6 são indicados no tratamento adjuvante, ou seja, aquele que é oferecido ao paciente com o intuito de prevenir recidiva após a realização da cirurgia definitiva de mama. Nesse contexto, o único inibidor de CDK4/6 que evidenciou impacto em reduzir o risco de recidiva foi o abemaciclibe, o qual está indicado para uso em pacientes com alto risco de recorrência, portadoras de tumores com expressão de receptor hormonal e ausência de amplificação de HER-2 por dois anos, concomitantemente ao uso de terapia endócrina adjuvante. Alto risco de recidiva para o uso do abemaciclibe é definido como presença de comprometimento linfonodal axilar de grande volume (quatro ou mais linfonodos acometidos pela doença) ou comprometimento linfonodal mais limitado (um a três linfonodos comprometidos) com algum fator adicional de risco, sendo eles: tamanho do tumor na mama maior ou igual a 5 cm, grau histológico 3, ou índice de proliferação Ki67 **maior ou igual a 20%**. O abemaciclibe é combinado ao tamoxifeno ou ao inibidor da aromatase, e, em pacientes na pré-menopausa, pode também ser combinado à terapia de supressão ovariana. Após o término dos dois anos de abemaciclibe, a terapia endócrina adjuvante é mantida, em geral, por um total de cindo a dez anos.

Os inibidores de CDK4/6 também são apropriados para pacientes com doença metastática, e a escolha entre eles é determinada pela sensibilidade prévia à terapia endócrina, pelas comorbidades do paciente e pelo perfil de efeitos colaterais de cada medicação.

Quais são os efeitos colaterais mais comuns dos inibidores de CDK4/6?

Na prática clínica, as medicações inibidoras de CDK4/6 são muito bem toleradas. O efeito colateral mais comum é a fadiga, que, em geral, é bastante leve e, muitas vezes, pode nem ser percebida pela paciente. Principalmente, no uso de palbociclibe e de ribociclibe, pode haver alterações no hemograma, em geral, com queda nos níveis de neutrófilos, que são as células brancas que defendem o organismo contra infecções. Dessa forma, é muito importante seguir a recomendação médica e realizar coletas de hemograma periódicas, principalmente no início do uso das medicações. Apesar de ser comum a queda das células de defesa, a ocorrência de febre ou de

infecções é bastante rara. O abemaciclibe tem menor efeito sobre os neutrófilos, mas tem como efeito colateral mais comum a diarreia. Assim, o médico pode orientar pequenas alterações na dieta e, até mesmo, o uso de medicações que limitam a ocorrência desse efeito colateral.

O que é a via da PI3K?

A fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K) é uma molécula que faz parte de uma das vias intracelulares mais importantes para a promoção do crescimento e o desenvolvimento de tumores sólidos, podendo ser considerada uma grande reguladora do câncer. A ativação da via da PI3K contribui para o desenvolvimento de tumores e para a resistência ao tratamento do câncer. Sabemos que cerca de 40% dos tumores de mama têm mutação no gene PIK3CA (que codifica a proteína PI3K), o que leva à ativação dessa via, sendo um mecanismo de proliferação e de crescimento de tumores. Nesse contexto, há grande interesse no desenvolvimento de medicações que bloqueiam essa via.

Quais são os inibidores de PI3K?

Atualmente, o alpelisibe é o único inibidor específico de PI3K, que inibe seletivamente a subunidade alfa do gene. Essa medicação foi associada a uma importante eficácia no tratamento de câncer de mama avançado receptor hormonal positivo e HER-2 negativo, com mutação em PIK3CA. No estudo que levou à aprovação do alpelisibe, ele foi combinado com o fulvestranto, um medicamento bloqueador hormonal.

Qual é a indicação do uso de alpelisibe?

O alpelisibe é indicado no tratamento de pacientes portadores de tumores com expressão de receptor hormonal e ausência de amplificação de HER-2, em contexto de doença metastática, após progressão da doença à primeira linha de tratamento com inibidor de CDK4/6 e com inibidor da aromatase. A medicação é combinada com fulvestranto, uma medicação que degrada o receptor de estrógeno, e tem efeito

sinérgico com alpelisibe. Para ser elegível ao uso dessa medicação, é mandatória a presença da mutação de PI3K no tumor.

Quais são os efeitos colaterais mais comuns do alpelisibe?

Os eventos adversos mais frequentes relacionados ao tratamento com alpelisibe são aumento da glicose no sangue (hiperglicemia) e erupções cutâneas semelhantes a uma reação alérgica (*rash* cutâneo). As alterações de pele manifestam-se, geralmente, como manchas avermelhadas, que podem acometer o corpo todo e são associadas à coceira local. Outros efeitos podem incluir náuseas (50%), diarreia (42%), vômitos (31%), diminuição do apetite (42%) e fadiga (30%).

A hiperglicemia é ligada à inibição específica de PIK3CA e, por isso, é tão frequente no tratamento com essas medicações. Portanto, é muito importante o monitoramento da glicemia, havendo, em geral, a necessidade de associação de outras medicações para controlar, de forma adequada, esse efeito colateral.

INIBIDORES DE PARP

Graziela Zibetti Dal Molin

O que são inibidores de PARP?

PARP é a sigla em inglês para a enzima poli adenosina difosfato ribose polimerase. Essa enzima está envolvida em um dos mecanismos fundamentais do reparo do DNA humano quando ocorre alguma falha. O inibidor de PARP é uma medicação que atua exatamente nessa enzima, bloqueando sua ação.

Como funcionam os inibidores de PARP?

Em nosso DNA, é armazenada a nossa informação genética. O DNA humano é formado por duas fitas que se enrolam no formato de uma espiral. O DNA pode sofrer danos por diferentes causas, como mutações genéticas, por doenças ou pelo próprio envelhecimento, o que pode levar à morte celular. Para evitar o dano do DNA e a conseqüente morte das células, o DNA lança mão de mecanismos próprios para retificar essas falhas através de enzimas. A enzima PARP é uma delas. Outra via de reparo do DNA é através das proteínas codificadas pelo gene BRCA. Aproximadamente 5 a 10% das pacientes com câncer de mama apresentam mutação no gene BRCA (que pode ser BRCA1 ou BRCA2). Quando há mutação nesse gene, o DNA da paciente não é reparado adequadamente, e o reparo do DNA fica muito dependente da enzima PARP. Se bloqueamos a função dessa enzima com um inibidor, chamado de inibidor de PARP, o DNA não consegue ser reparado e a célula morre (Figura 1).

Como saber se há mutação no gene do BRCA?

O gene do BRCA pode apresentar uma mutação chamada de germinativa ou somática. A mutação germinativa ocorre em todas as células do indivíduo e é herdada de um gene vindo da mãe ou do pai. O teste para avaliar a mutação germinativa é feito por sangue ou saliva. Já a mutação somática ocorre somente nas células cancerosas, enquanto as outras células do corpo continuam saudáveis. Nesse caso, a mutação

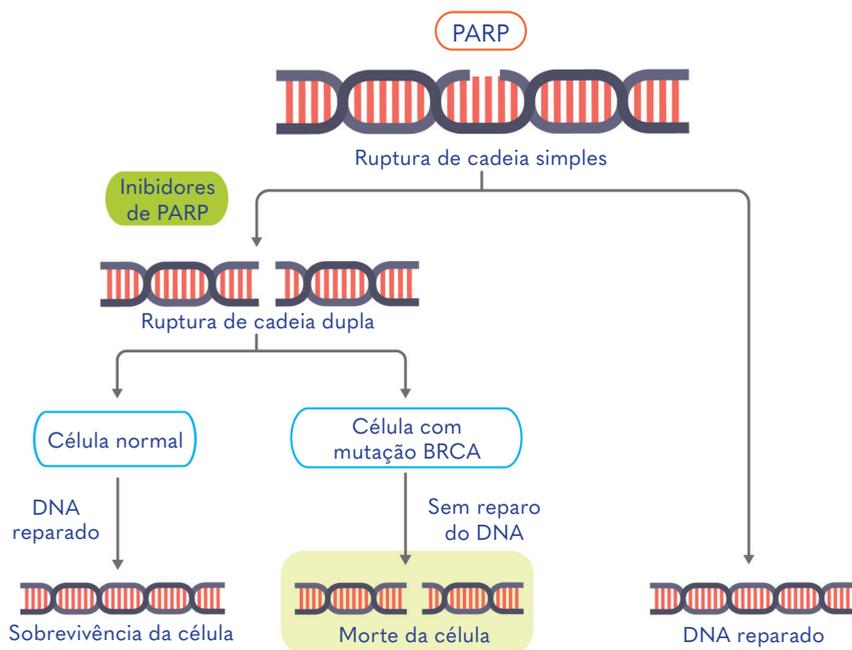


FIGURA 1 • Mecanismo de ação dos inibidores de PARP.

não é herdada de alguém da família, mas, sim, adquirida pelas células cancerosas. Ela é testada na peça da biópsia do câncer de mama (Figura 2).

Atualmente, os inibidores de PARP são aprovados apenas para pacientes com mutações germinativas do BRCA, embora os inibidores de PARP também funcionem nos casos com mutação somática.

Quais são os inibidores de PARP?

Atualmente, há dois inibidores de PARP aprovados para o câncer de mama: olaparibe e talazoparibe. O olaparibe também pode ser utilizado em pacientes com câncer de ovário, câncer de próstata e câncer de pâncreas metastático, sempre que carreguem a mutação do BRCA.

Há outros inibidores de PARP que são utilizados somente no câncer de ovário, como o niraparibe e o rucaparibe, mas eles não foram avaliados no tratamento do câncer de mama.

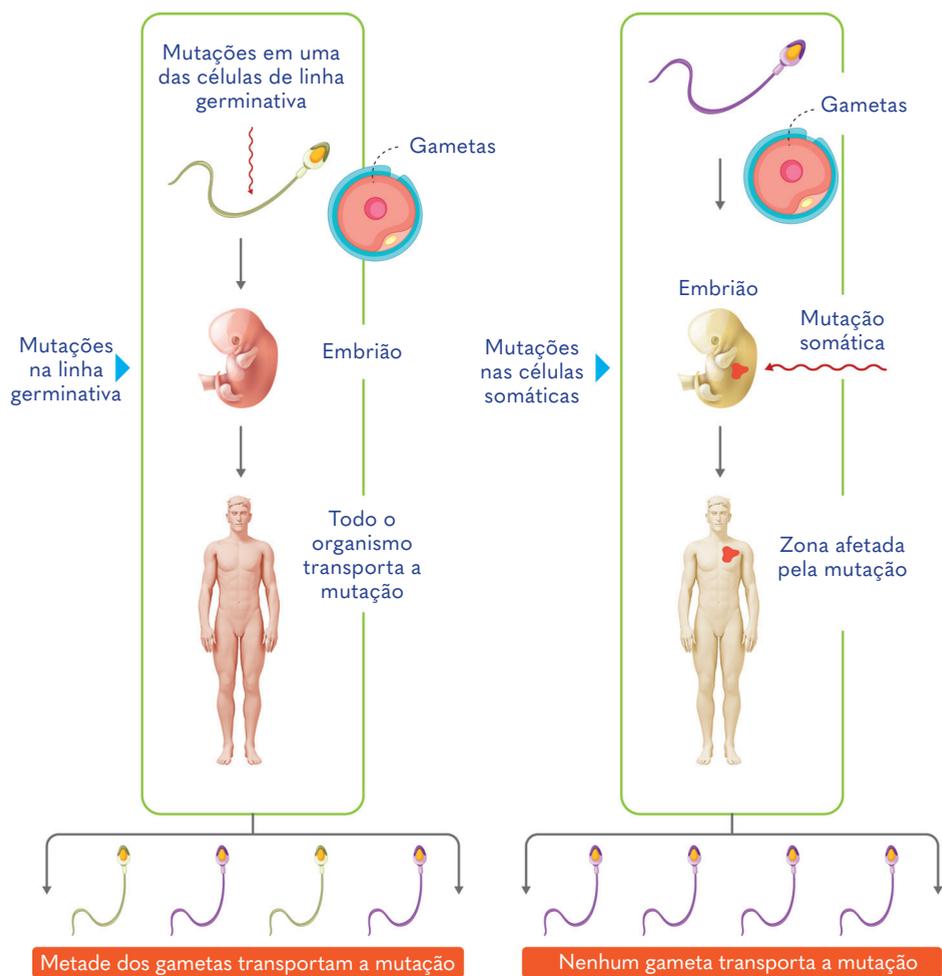


FIGURA 2 • Diferença entre mutações germinativas do BRCA e mutações somáticas.

Como devem ser usados os inibidores de PARP?

Os inibidores de PARP são drogas orais (comprimidos) que devem ser utilizadas de forma contínua. A paciente deve sempre reportar ao seu oncologista todos os medicamentos que usa, para que seja realizada uma avaliação a respeito da interação dos inibidores de PARP com algum dos medicamentos de uso contínuo.

Os inibidores de PARP são utilizados como tratamento único, não sendo empregados em associação com quimioterapia, imunoterapia ou hormonioterapia, exceto em contexto de estudo clínico.

Quando o tratamento com inibidores de PARP é indicado para pacientes?

O tratamento com inibidores de PARP está aprovado em bula nas pacientes com câncer de mama metastático com presença de mutação germinativa do BRCA. Há dados que mostram que também há atividade dos inibidores de PARP quando há mutação somática do gene BRCA ou do gene PALB2, mas essas indicações não estão aprovadas em bula. Os inibidores da PARP olaparibe e talazoparibe são indicados como tratamento nas pacientes com presença de metástases que fizeram tratamento prévio com quimioterapia (tipo triplo-negativo) ou com quimioterapia ou hormonioterapia (tipo luminal). Para essas pacientes, o uso de inibidores da PARP deve ser por tempo indefinido e suspenso somente se houver progressão de doença ou efeitos colaterais que limitem seu uso. Mais recentemente, o uso de olaparibe foi aprovado para pacientes que estão em tratamento curativo, para reduzir a chance de recidiva do câncer. As pacientes que podem receber o olaparibe nesse contexto precisam ter o câncer do tipo triplo-negativo ou luminal de alto risco para recorrência. No contexto curativo, o uso de olaparibe é de um ano.

Quais são os efeitos colaterais mais comuns dos inibidores de PARP e como podem ser prevenidos?

Os principais efeitos colaterais dos inibidores de PARP são anemia, fadiga, náuseas, vômitos e alteração do hábito intestinal, sendo mais frequente a constipação e menos comum a diarreia.

Habitualmente, são medicações bem toleradas pelas pacientes. Os principais efeitos colaterais ocorrem mais frequentemente nos primeiros meses do uso; após esse período, tendem a melhorar. Nenhum dos inibidores de PARP produz queda de cabelo de modo significativo.

capítulo 15

A IMUNOTERAPIA

Jéssica Ribeiro Gomes
Antonio Carlos Buzaid

O que é a imunoterapia?

A imunoterapia é um tipo de tratamento que estimula o sistema imunológico, possibilitando que as células imunes que o compõem reconheçam e combatam as células tumorais.

Isso é importante porque as células do câncer têm a capacidade de se proliferar continuamente e de utilizar mecanismos para escapar da ação do sistema imunológico, impedindo de serem eliminadas pelo organismo. Por exemplo, elas podem se “camuflar” para não serem reconhecidas pelo sistema imunológico ou produzir substâncias que suprimem a ação das células imunes.

Quais são as medicações utilizadas na imunoterapia?

As medicações mais modernas atualmente utilizadas pertencem à classe dos chamados inibidores de *checkpoints*. Estes são pontos regulatórios existentes no sistema imunológico com a função de controlar a sua própria atividade e evitar reações autoimunes, isto é, reações em que o sistema imune ataca o próprio corpo.

Os inibidores de *checkpoints* são anticorpos que atuam no bloqueio de receptores específicos das células T (um dos tipos de célula que fazem parte do sistema imunológico) ou, então, das células tumorais, de forma a ativar a ação do sistema imunológico contra o tumor. Os mais comuns são os inibidores de CTLA-4, de PD-1 e de PDL-1 (Figura 1).

A ligação do PDL-1 (presente na célula tumoral) com o PD-1 paralisa o linfócito T, que é o grande soldado do sistema imune. Dessa forma, a célula do câncer fica livre para se proliferar (Figura 2). As medicações que inibem o PD-1 ou o PDL-1 bloqueiam a interação entre essas duas moléculas e, com isso, impedem que o sistema imunológico seja paralisado. Assim, permitem que o sistema imune ataque o tumor (Figura 2). Exemplos de inibidores de PD-1 são o pembrolizumabe e o nivolumabe, e de inibidores de PDL-1 são o atezolizumabe, o avelumabe e o durvalumabe.

Quais são as medicações utilizadas no câncer de mama?

No câncer de mama, utilizam-se as medicações pembrolizumabe e atezolizumabe, que são inibidores de PD-1 e de PDL-1, respectivamente.

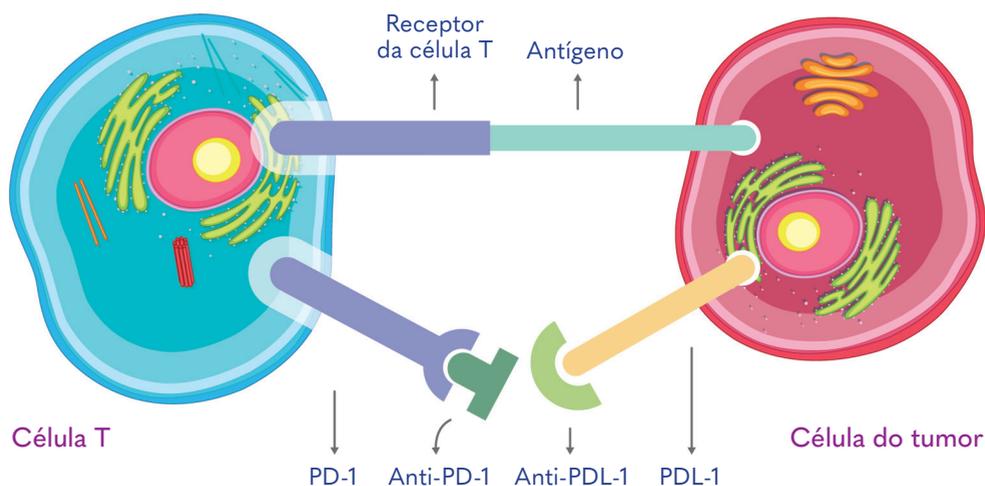


FIGURA 1 • Pontos de atuação dos inibidores de *checkpoints* anti-PD-1 e anti-PDL-1.

Em que situação está indicada a imunoterapia no câncer de mama?

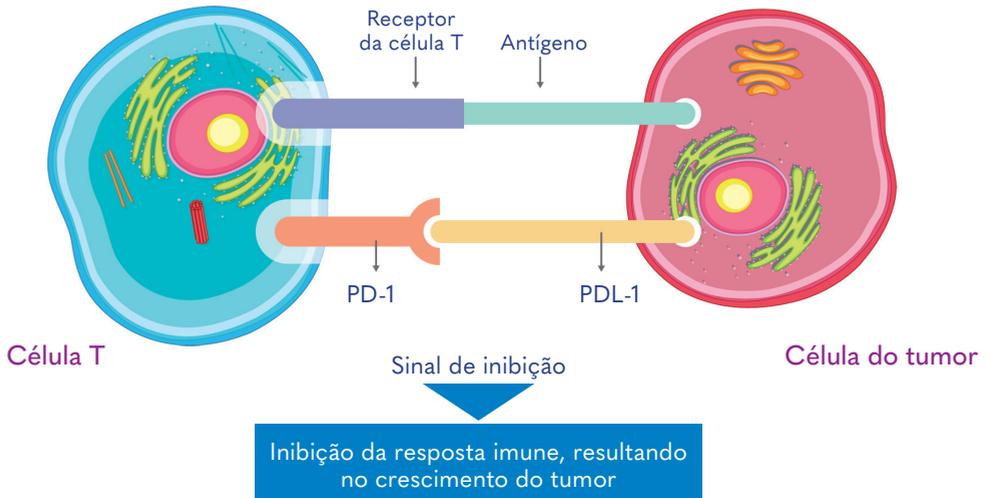
Atualmente, a imunoterapia é aprovada apenas para o subtipo de câncer de mama triplo-negativo (ou seja, com ausência de receptores hormonais de estrogênio e progesterona e ausência da expressão da proteína HER-2).

Seu uso encontra-se aprovado no Brasil em dois cenários, ambos em combinação com a quimioterapia.

O primeiro cenário é o do câncer de mama triplo-negativo localmente avançado, ou seja, quando o tumor está localizado primariamente na mama e tem tamanho maior do que 2 cm e/ou acometimento de gânglio na axila. Nesse caso, antes da cirurgia da mama, deve-se realizar tratamento com pembrolizumabe em conjunto com a quimioterapia (o chamado tratamento neoadjuvante). Após a cirurgia, o pembrolizumabe pode ser continuado por mais seis meses, com ou sem quimioterapia, a depender da presença ou não de tumor residual na mama após a terapia neoadjuvante.

O segundo cenário é o do câncer de mama triplo-negativo metastático (quando o tumor acomete outros órgãos além da mama) com expressão de PDL-1 no tumor

Inibição da resposta da célula T e evasão imune após ligação de PD-1 e PDL-1



Ativação da resposta imunológica mediada pela célula T com o uso dos anticorpos anti-PD-1 e anti-PDL-1 (os chamados inibidores de *checkpoint*), para evitar a ligação do PD-1 ao PDL-1

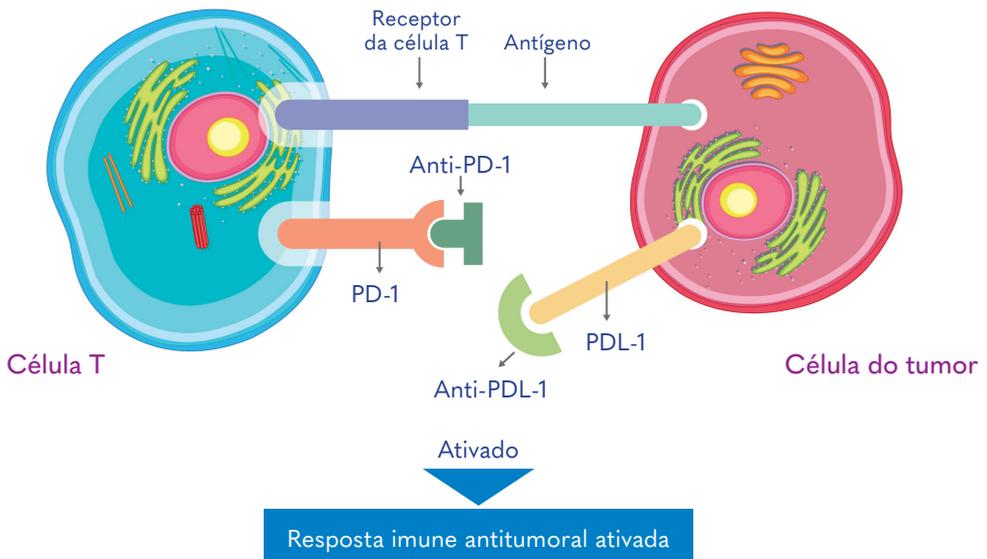


FIGURA 2 • Relação entre a célula T do sistema imunológico e a célula tumoral. A. A interação entre PD-1 e PDL-1 gera um sinal inibitório para o sistema imunológico, permitindo o crescimento do tumor. B. O uso de anticorpos anti-PD-1 e anti-PDL-1 impede a interação entre essas moléculas e reativa a ação do sistema imunológico contra o tumor.

e/ou nas células imunes ao redor, em pacientes sem tratamento prévio. Ao contrário da neoadjuvância (em que mesmo tumores com PDL-1 negativos se beneficiam da quimioimunoterapia), no cenário de doença metastática, apenas tumores com expressão de PDL-1 se beneficiam do tratamento. Assim, é necessário a testagem da expressão do PDL-1 antes de indicar a quimioimunoterapia no câncer de mama triplo-negativo. Nessa situação, utiliza-se o pembrolizumabe combinado a algumas opções de quimioterapia (nab-paclitaxel, paclitaxel ou carboplatina com gencitabina). Outra opção é o uso de atezolizumabe em associação com nab-paclitaxel.

Quais são os efeitos colaterais mais comuns da imunoterapia?

Os efeitos colaterais ocorrem por um excesso de estimulação do sistema imunológico, que passa a agir contra as células do próprio organismo do paciente. Essa hiperestimulação pode ocorrer, basicamente, contra qualquer órgão, sendo os mais comumente afetados a pele (causando uma erupção cutânea que lembra uma reação alérgica), o intestino (ocasionando uma inflamação conhecida por colite e/ou diarreia), a tireoide (causando hipotireoidismo ou hipertireoidismo) e o pulmão (causando uma inflamação do pulmão conhecida por pneumonite). Na maioria das vezes, são reações leves e controláveis, embora raramente possam ocorrer efeitos colaterais mais graves.

Quais são as perspectivas?

Ainda não existem estudos que demonstrem benefícios no uso de imunoterapia especificamente nos subtipos de câncer de mama que não sejam triplo-negativos (ou seja, naqueles com presença de receptores hormonais de estrogênio e progesterona e/ou presença de expressão da proteína HER-2). Entretanto, o pembrolizumabe mostrou-se ativo no tratamento de pacientes com tumores de qualquer origem que apresentem alterações bem específicas na análise da patologia feita em um material do tumor obtido por meio de biópsia ou de cirurgia. Essas alterações incluem a presença de uma alta carga de mutação e/ou da chamada instabilidade de microssatélites. Embora essa estratégia seja autorizada para uso nos Estados Unidos, ela ainda não está aprovada no Brasil para o tratamento do câncer de mama.

capítulo 16

ANTICORPOS CONJUGADOS À DROGA

Júlio Antônio Pereira de Araújo
Debora de Melo Gagliato

O que são anticorpos conjugados à droga?

São moléculas criadas pela fusão entre um anticorpo monoclonal e um agente quimioterápico específico, chamado de *payload*. Essa fusão é feita por meio de um *linker*, que funciona como uma âncora de conexão entre o quimioterápico e o anticorpo (Figura 1).

O anticorpo monoclonal é especificamente desenhado para se conectar a um receptor expresso nas células tumorais (por exemplo, ao receptor HER-2 em células tumorais de câncer de mama) e levar para dentro dessas células o agente quimioterápico, que pode levar à sua morte.

Os anticorpos conjugados à droga (ADC) são uma classe terapêutica em franca expansão e pesquisa para o tratamento dos diversos tumores sólidos (mama, pulmão, bexiga, dentre outros), com a finalidade de entregar, de forma mais seletiva, drogas oncológicas bastante potentes às células cancerosas, minimizando os danos às células saudáveis. Essa estratégia aumenta a eficácia da medicação e minimiza os efeitos colaterais.

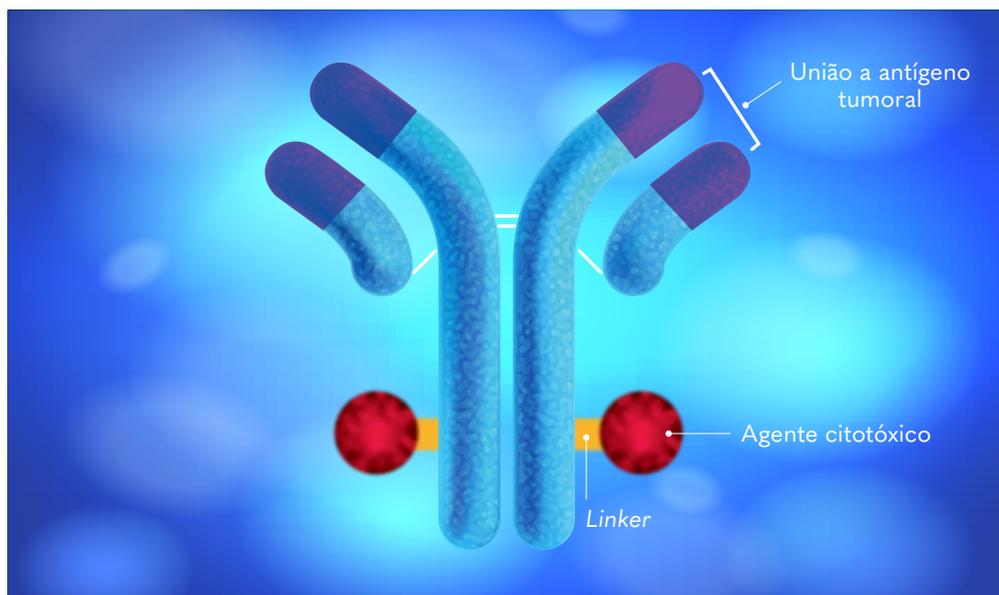


FIGURA 1 • Esquema representativo de um ADC. Em azul claro, o anticorpo monoclonal conecta-se, com sua parte em roxo, especificamente a um antígeno na célula tumoral. Em amarelo, o *linker*. Em vermelho, o agente quimioterápico (chamado de *payload*).

Como funcionam os anticorpos conjugados à droga?

O ADC desenvolvido para um receptor específico expresso na superfície da célula tumoral liga-se a esse receptor e é internalizado pela célula. Uma vez dentro da célula, o *linker* é quebrado e o quimioterápico é liberado dentro da célula, na qual passa a agir. O agente quimioterápico atua em vias específicas do ciclo celular, que culminam na destruição da célula cancerosa (Figura 2).

O *linker* tem papel fundamental no funcionamento do ADC, pois ele deve ser estável enquanto estiver na circulação sanguínea e deverá ser rompido apenas quando internalizado pela célula tumoral. Dessa forma, os efeitos colaterais sistêmicos dos quimioterápicos são minimizados.

Outro mecanismo muito importante que pode ocorrer com alguns ADCs é o chamado efeito *bystander*, fenômeno caracterizado pela ação do quimioterápico nas células tumorais adjacentes àquelas que foram atingidas diretamente pelo ADC.

Nem todos os ADCs têm efeito *bystander*. O T-DM1 (trastuzumabe entansina), que se liga à proteína HER-2, não tem esse efeito. Por outro lado, o trastuzumabe deruxtecana, que também se liga ao HER-2 como o T-DM1, tem efeito *bystander*, bem como o sacituzumabe govitecana. Esse mecanismo garante que células tumorais, mesmo sem expressão do antígeno alvo, também sejam destruídas, o que explica a maior eficácia desses ADCs.

É importante ressaltar que os ADCs que têm efeito *bystander* provocam mais efeitos colaterais do que os ADCs que não têm esse efeito. Isso ocorre porque parte da droga citotóxica que atinge a célula próxima cai também na circulação sanguínea, resultando em mais efeitos colaterais.

Quais são os ADCs atualmente aprovados para o tratamento do câncer de mama?

Atualmente, temos disponíveis três ADCs para o uso em pacientes diagnosticados com câncer de mama:

- ▶ Trastuzumabe entansina (T-DM1).
- ▶ Trastuzumabe deruxtecana (T-DXd).
- ▶ Sacituzumabe govitecana.

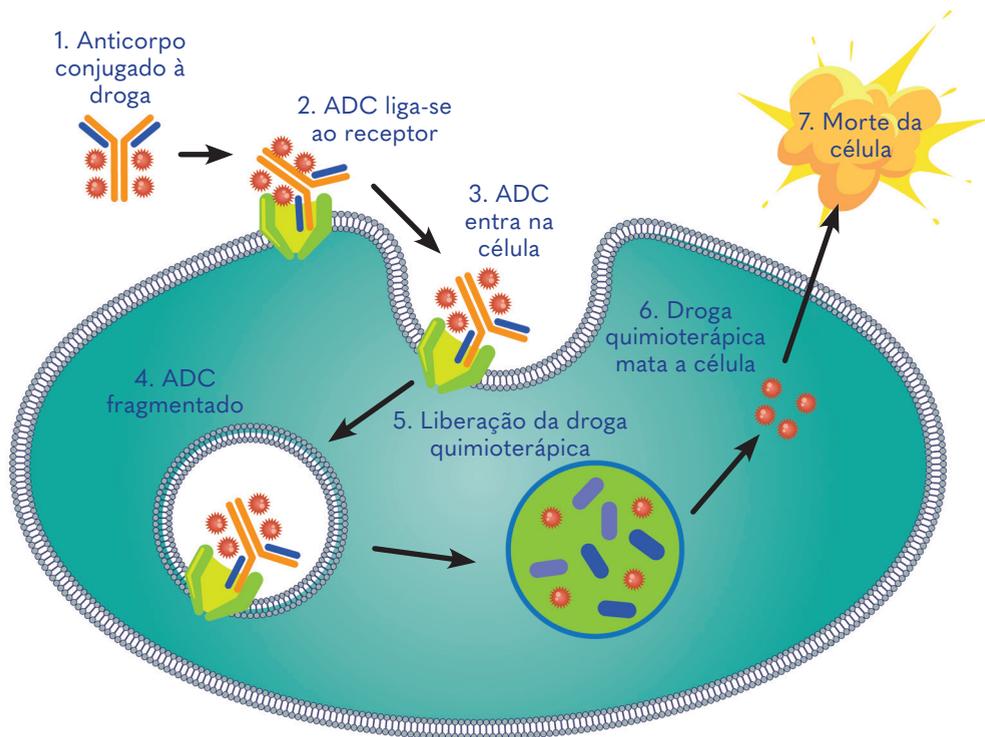


FIGURA 2 • Esquema representativo do mecanismo de ação dos ADCs.

O T-DM1 é composto do trastuzumabe, um anticorpo contra a proteína HER-2, com a entansina (DM1), uma droga antimicrotúbulos como *payload* (ver capítulo 17, *Medicamentos que bloqueiam o HER-2*, para mais detalhes). O T-DM1 foi aprovado, inicialmente, para ser utilizado no tratamento de câncer de mama HER-2 positivo, metastático ou avançado, sem indicação de cirurgia. Em 2019, o T-DM1 foi aprovado também no tratamento adjuvante (realizado após a cirurgia), ou seja, para pacientes com câncer HER-2 positivo localizado que apresentam doença residual invasiva após o tratamento neoadjuvante (realizado antes da cirurgia) baseado em taxano e terapia anti-HER-2.

O T-DXd é composto pelo trastuzumabe, como o T-DM1, mas com um *payload* diferente, chamado deruxtecana, um potente inibidor de topoisomerase I. É indicado para o tratamento do câncer de mama HER-2 positivo, irressecável ou metastático, em pacientes que receberam pelo menos um regime anterior de terapia anti-HER-2. Recentemente, o trastuzumabe deruxtecana foi aprovado nos Estados Unidos para

tumores com característica HER-2 baixo e deve ser aprovado no Brasil em futuro próximo para essa indicação.

O sacituzumabe govitecana é composto por um anticorpo cujo alvo é o antígeno de superfície celular do trofoblasto humano 2, abreviado como TROP-2, expresso na maioria dos cânceres de mama, e acoplado ao SN38, um inibidor da topoisomerase I. É indicado para pacientes com câncer de mama triplo-negativo metastático localmente avançado ou metastático e que receberam, pelo menos, duas linhas de terapia sistêmica prévia, sendo uma delas para doença metastática.

Quais são os efeitos colaterais mais comuns dos ADCs?

Na prática clínica, essas medicações são bem toleradas, porém alguns efeitos colaterais podem demandar redução de dose ou, até mesmo, suspensão do tratamento.

Os eventos adversos mais comuns do T-DM1 são alterações das enzimas do fígado, redução dos níveis de plaquetas e neuropatia (alteração nos nervos periféricos).

O efeito colateral mais preocupante do T-DXd é a pneumonite, inflamação no pulmão, que ocorre em torno de 10% a 15% dos casos tratados. Por ser um evento potencialmente fatal, hoje se recomenda que a paciente realize tomografia de tórax a cada seis semanas no primeiro ano de tratamento, para a monitoração desse possível efeito colateral. Ademais, qualquer suspeita clínica de que esse evento esteja ocorrendo, como surgimento de tosse, falta de ar, queda da saturação de oxigênio ou cansaço para realizar as atividades do dia a dia, o médico deve interromper o tratamento imediatamente. Outros eventos menos graves que podem ocorrer com T-DXd incluem neutropenia (diminuição dos glóbulos brancos), anemia, náuseas, vômitos, fadiga, queda de cabelo, constipação e diarreia.

As reações adversas mais comuns em pacientes tratadas com sacituzumabe govitecana são náuseas e vômitos, neutropenia, anemia, dor abdominal, diarreia ou constipação intestinal, fadiga, alopecia, erupção cutânea e diminuição do apetite.

MEDICAMENTOS QUE BLOQUEIAM O HER-2

Juliana Martins Pimenta
Antonio Carlos Buzaid

O que é o HER-2?

HER é a sigla para *human epidermal receptor*. Há quatro tipos de HER, que vão de 1 a 4. O HER-2, especificamente, é uma proteína que fica na superfície da célula tumoral. Como toda proteína, o HER-2 é codificado por um gene, também chamado HER-2. Quando há um aumento do número de cópias do gene (a chamada amplificação do gene), ocorre também um aumento do número de receptores do HER-2 na superfície da célula. Esse crescimento do número de receptores (a chamada hiperexpressão do receptor) resulta no aumento da proliferação da célula tumoral (Figura 1). A hiperexpressão do HER-2 ocorre em, aproximadamente, 20% dos casos de câncer de mama.

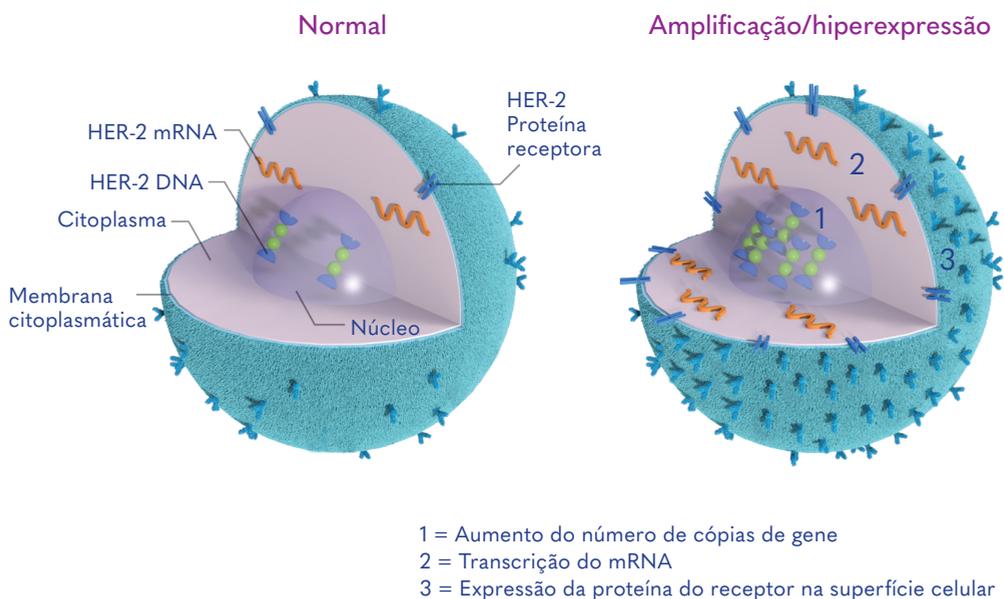


FIGURA 1 • Célula de câncer de mama com expressão normal de HER-2 e com hiperexpressão de HER-2. Note que o aumento do número de cópias do gene do HER-2 resulta em aumento do HER-2 mRNA e do receptor na superfície da célula, a chamada hiperexpressão do HER-2.

Quais são os bloqueadores do HER-2?

Há diversas medicações que atuam no HER-2, muitas delas disponíveis no Brasil, como o trastuzumabe, o pertuzumabe, o T-DM1, o trastuzumabe deruxtecana, o lapatinibe e o neratinibe (Figura 2). Os quatro primeiros são anticorpos produzidos em laboratório, enquanto os dois últimos não são anticorpos. Também existem outras medicações novas, como o tucatinibe, já aprovado nos EUA e que, provavelmente, será aprovado e estará disponível em breve no Brasil. As medicações anti-HER-2 são muito efetivas e importantes no tratamento desse subtipo de tumor de mama.

Recentemente, diante de uma excelente resposta ao tratamento com o anticorpo conjugado à droga trastuzumabe deruxtecana, mesmo em tumores com baixa expressão de HER-2, surgiu uma nova caracterização de câncer de mama, chamada HER-2 baixo (HER-2 *low*), que é definida pela fraca expressão de HER-2. Esse grupo representa 50% dos casos de câncer de mama.

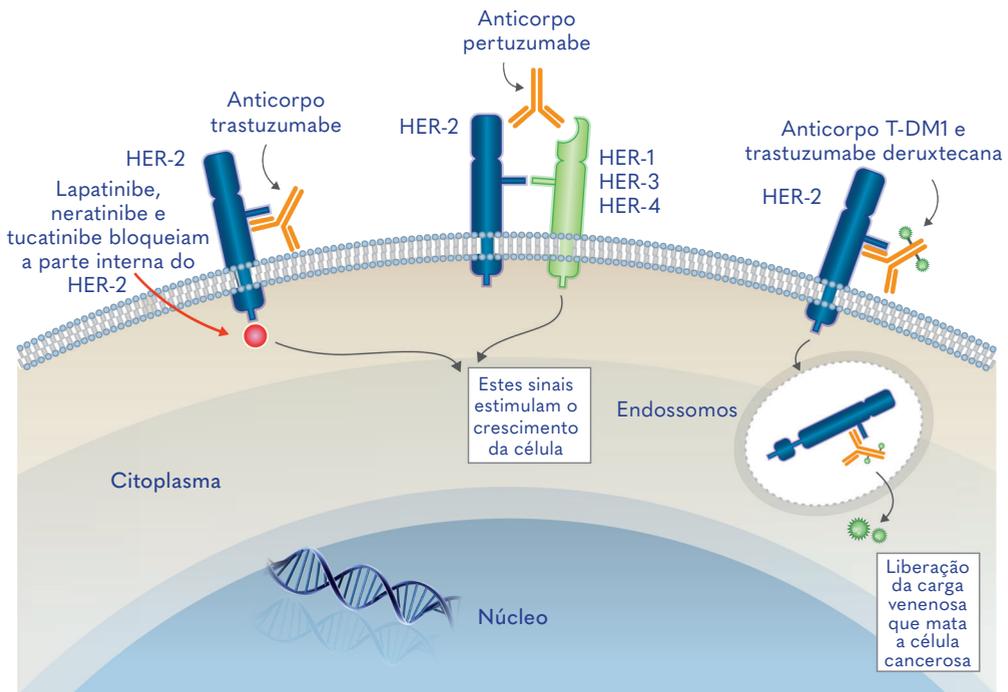


FIGURA 2 • Mecanismo de ação das medicações anti-HER-2.

O trastuzumabe liga-se ao receptor do HER-2 na parte externa da célula e impede ou reduz sua proliferação. O pertuzumabe liga-se também à parte externa do receptor do HER-2, mas em um ponto diferente daquele em que se liga o trastuzumabe. Esse bloqueio impede que o HER-2 se ligue a outros membros da “família HER”, como HER-1, HER-3 e HER-4. Isso é importante porque a ligação do HER-2 com esses outros membros da família HER (a chamada dimerização) aumenta ainda mais a proliferação da célula tumoral. O T-DM1 (Figura 3) é o próprio trastuzumabe, que carrega consigo uma quimioterapia chamada entansina (uma quimioterapia que funciona como uma carga venenosa). Esse tipo de medicação é chamado de anticorpo conjugado à droga.

Quando se usa o T-DM1, a entansina chega diretamente à célula tumoral, pois é lá que está o HER-2, ao qual se liga o trastuzumabe. O trastuzumabe deruxtecana é um outro anticorpo conjugado à droga, que associa o trastuzumabe a uma medicação quimioterápica derivada do exatecano. O lapatinibe, o neratinibe e o tucatinibe ligam-se à parte interna do receptor do HER-2 e bloqueiam sua função.

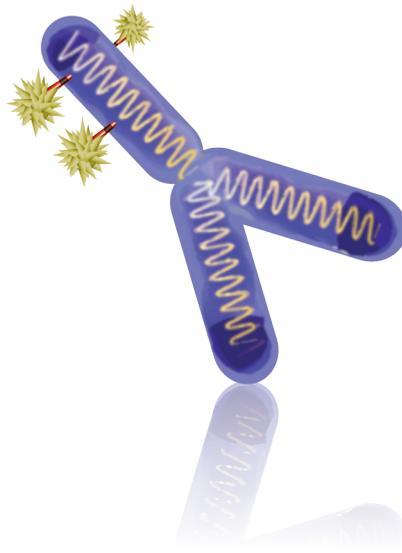


FIGURA 3 • Anticorpo conjugado à droga, que pode ser o T-DM1 ou o trastuzumabe deruxtecana. As esferas espiculadas representam a medicação quimioterápica que corresponde à carga venenosa. O roxo representa o anticorpo trastuzumabe.

Como devem ser usados os bloqueadores do HER-2?

Os bloqueadores do HER-2 podem ser usados em combinação tanto entre eles quanto com a quimioterapia, ou sozinhos. Por exemplo, na primeira linha (tratamento inicial) de câncer de mama metastático HER-2 positivo, a combinação de uma quimioterapia da família dos taxanos (como paclitaxel ou docetaxel) com o trastuzumabe e o pertuzumabe é a melhor opção de tratamento. O T-DM1 e o trastuzumabe deruxtecana são utilizados sozinhos.

Em pacientes com tumores que são positivos para HER-2 e negativos para receptores hormonais, a combinação de trastuzumabe com lapatinibe pode ser útil em casos de doença metastática. Em pacientes que falham à quimioterapia com taxanos, trastuzumabe e pertuzumabe, o trastuzumabe deruxtecana mostrou-se muito ativo e é, hoje, a segunda linha de tratamento. A combinação de trastuzumabe com capecitabina e tucatinibe, assim como o trastuzumabe deruxtecana, são muito ativos nas pacientes em que a doença atingiu o cérebro (metástases cerebrais).

Quando o tratamento é indicado para pacientes com doença localizada?

A combinação de quimioterapia com trastuzumabe está indicada, em geral, para pacientes com tumores HER-2 positivo, com diâmetro maior que 5 mm (mesmo com linfonodo negativo). Para tumores maiores de 20 mm e para todas as pacientes com linfonodos positivos, é indicada a combinação de quimioterapia com trastuzumabe e pertuzumabe, preferencialmente antes da cirurgia – chamada de tratamento neoadjuvante. Não se observa mais a presença de câncer residual na peça cirúrgica em mais da metade das pacientes que recebem quimioterapia combinada com trastuzumabe e pertuzumabe antes da cirurgia, o que é chamado de resposta patológica completa. A evolução das pacientes que conseguem uma resposta patológica completa é muito boa, com chances altas de cura. Em pacientes que têm uma resposta patológica completa, é recomendado seguir o tratamento com trastuzumabe e pertuzumabe (ou, em alguns casos, apenas trastuzumabe), até completar um ano de tratamento. Nas pacientes que não têm uma resposta patológica completa, é recomendada a troca do tratamento anti-HER-2 para T-DM1 (ver capítulo 20, *Tratamento da doença localizada HER-2 positivo*, para mais

detalhes). Para as pacientes com risco muito alto de recorrência e tumores receptores hormonais positivos, pode ser considerado o uso de neratinibe após o término de um ano do tratamento anti-HER-2.

Quando o tratamento é indicado para pacientes com doença metastática?

Se a doença for metastática, a melhor opção de tratamento de primeira linha é a quimioterapia associada ao trastuzumabe e ao pertuzumabe. Os resultados são claramente melhores em comparação com a quimioterapia isolada – ou seja, sem a associação de medicações que bloqueiam o HER-2. Em caso de progressão (ou seja, se o tratamento parar de funcionar), pode ser utilizado o trastuzumabe deruxtecana e, posteriormente, o T-DM1, ou quimioterápicos ainda não utilizados, ou, até mesmo, hormonioterapia (se o tumor tiver receptor hormonal positivo e HER-2 positivo) combinada com trastuzumabe ou lapatinibe. A combinação de trastuzumabe com lapatinibe sem quimioterapia também pode ser considerada para pacientes com tumores HER-2 positivo e receptores hormonais negativos. Quando disponível no Brasil, medicação como o tucatinibe será outra excelente opção de tratamento para esse subtipo de tumor (ver capítulo 23, *Tratamento da doença metastática HER-2 positivo*, para mais detalhes).

Quais são os efeitos colaterais mais comuns dos bloqueadores do HER-2 e como podem ser prevenidos?

Os anticorpos trastuzumabe e pertuzumabe têm, em geral, poucos efeitos colaterais se usados isoladamente ou quando administrados em conjunto.

- ▶ **Anticorpos isolados.** Os efeitos colaterais são muito raros e incluem febre no momento da infusão e, muito raramente (em menos de 1% dos casos), enfraquecimento acentuado do coração, levando a uma insuficiência cardíaca. Mesmo no caso de insuficiência cardíaca, o problema melhora após a suspensão das medicações anti-HER-2.

- ▶ **Quimioterapia feita com paclitaxel ou docetaxel, administrados com trastuzumabe e pertuzumabe.** Os efeitos colaterais mais comuns são redução dos glóbulos brancos, formigamento das mãos e dos pés (neuropatia) e diarreia.
- ▶ **T-DM1.** Pode reduzir as plaquetas e causar elevação das enzimas hepáticas.
- ▶ **Lapatinibe.** Pode causar diarreia, erupção cutânea semelhante à acne, inflamação próxima das unhas (paroníquia) e inflamação nas solas dos pés.
- ▶ **Trastuzumabe deruxtecana.** Os principais efeitos colaterais incluem redução dos glóbulos brancos, anemia, náuseas e risco de inflamação no pulmão. Essa inflamação no pulmão, chamada pneumonite, requer monitoração constante, com tomografias periódicas de tórax, para a detecção e o tratamento mais precoce, caso ocorra.
- ▶ **Tucatinibe.** Pode ocorrer diarreia, alterações de pele nas palmas das mãos e plantas dos pés, náuseas e fadiga.
- ▶ **Neratinibe.** Além de náuseas e vômitos, pode causar uma grave diarreia, sendo necessários cuidados especiais com relação a esse efeito colateral.

Nenhum dos medicamentos anti-HER-2 (exceto o trastuzumabe deruxtecana) produz queda de cabelo. É recomendado acompanhamento com ecocardiograma, para a monitorização do risco de insuficiência cardíaca. Outros efeitos colaterais, como náuseas e diarreia, podem ser tratados com medicações específicas.

Quais pacientes não devem receber bloqueadores do HER-2?

Medicações anti-HER-2 devem ser administradas apenas a pacientes com tumores com hiperexpressão do HER-2. Isso pode ser verificado pelo teste imuno-histoquímico ou pelo teste de hibridização *in situ*, que detecta o aumento do número de genes do HER-2 (amplificação do HER-2). Uma exceção é o trastuzumabe deruxtecana, que também é ativo em tumores com baixa expressão do HER-2 (HER-2 baixo). Pacientes com insuficiência cardíaca não devem, em princípio, receber a terapia anti-HER-2.

TRATAMENTO DA DOENÇA LOCALIZADA LUMINAL-SÍMILE

Antonio Carlos Buzaid
Luiz Henrique Gebrim

Quais são os tratamentos disponíveis para o câncer de mama localizado?

Para a doença localizada, os tratamentos utilizados são a cirurgia, a quimioterapia, a radioterapia, a hormonioterapia (HT) e a combinação de HT com abemaciclibe adjuvantes. As outras modalidades de tratamento, como terapia-alvo anti-HER-2 e imunoterapia, não são aplicáveis para esse subtipo de câncer de mama.

Como o médico classifica a doença localizada?

Para efeitos práticos, o médico divide a doença localizada em dois grupos:

- ▶ Doença inicial.
- ▶ Doença localmente avançada.

A doença inicial consiste em tumores pequenos (em geral, menores que 3 cm) e sem linfonodos axilares envolvidos pelo câncer (ou seja, sem metástase axilar). A doença localmente avançada é aquela com tumores grandes e/ou linfonodos axilares grosseiramente envolvidos.

Como se trata a doença inicial?

A cirurgia é o tratamento mais importante. Em geral, o cirurgião retira parte da mama (um quadrante) e realiza a pesquisa do linfonodo sentinela. A depender da localização do tumor, da presença de outros focos ou de microcalcificações, do tamanho da mama e do desejo da paciente, pode ser necessário retirar a mama inteira. A remoção total da mama, em relação à parcial, seguida de radioterapia preventiva (chamada de radioterapia adjuvante), não aumenta as chances de cura. É comum pacientes pedirem que seja removida toda a mama, como se isso aumentasse as chances de cura ou evitasse a necessidade de tratamento suplementar. Esse conceito está errado, pois cerca de 15% do tecido mamário (próximo da pele e do mamilo) permanecem, nessa modalidade de cirurgia, para permitir que os vasos sanguíneos possam nutrir a aréola. Ademais, o tratamento suplementar, como quimioterapia e hormonioterapia

adjuvantes, não depende do tipo de cirurgia realizada, mas, sim, das características do tumor e do risco de recorrência. Ressalta-se que existem complicações frequentes decorrentes da retirada total da mama, como necrose, perda quase total da sensibilidade do mamilo, rejeição da prótese e assimetria das mamas.

O que fazer após a cirurgia da doença inicial?

Depende do resultado do exame anatomopatológico. Se o tumor for pequeno (< 3 cm) e os gânglios axilares vierem negativos, o médico discutirá se é necessária ou não a quimioterapia preventiva (quimioterapia adjuvante). As mulheres com idade inferior a 50 anos têm, em geral, doença mais agressiva, sendo comum a necessidade de quimioterapia adjuvante. Se houver somente um a dois linfonodos sentinela positivos, não há necessidade de retirada de outros linfonodos axilares. Se houver mais de dois linfonodos positivos, em geral, recomenda-se a retirada de mais gânglios axilares (dissecção axilar). Contudo, cada caso é único e deve ser avaliado individualmente.

Dos testes que avaliam os genes do tumor, quais melhor determinam a agressividade da doença inicial?

Há testes que avaliam os genes do tumor (chamados de testes genômicos) e que auxiliam a determinação da agressividade da doença e, assim, ajudam o médico a decidir se a paciente precisa ou não de quimioterapia adjuvante. Nenhum deles é perfeito nessa determinação, ocorrendo erros com mais frequência em mulheres com idade inferior a 50 anos. Os dois testes mais usados são o Oncotype® DX e o Mammaprint®. Todos têm custo elevado. Nas mulheres com idade acima de 50 anos, esses testes têm mais alto desempenho e predizem melhor a evolução da doença. Dependendo das características da patologia, não é necessário nenhum teste. Por exemplo, para uma mulher com tumor menor que 2 cm, idade acima de 50 anos, com carcinoma grau histológico 1, receptor de estrógeno de 100%, receptor de progesterona de 100%, HER-2 negativo e Ki67 de 5%, recomenda-se o tratamento apenas com hormonioterapia adjuvante. Por outro lado, uma mulher de 35 anos de idade, com tumor de 3 cm, grau histológico 3, receptor de estrógeno de 50%, receptor de progesterona de 10%, HER-2

negativo e Ki67 de 70% deve ser tratada com quimioterapia adjuvante, mas também sem a necessidade de teste genômico. Nesse último caso, as características patológicas já indicam que se trata de tumor mais agressivo.

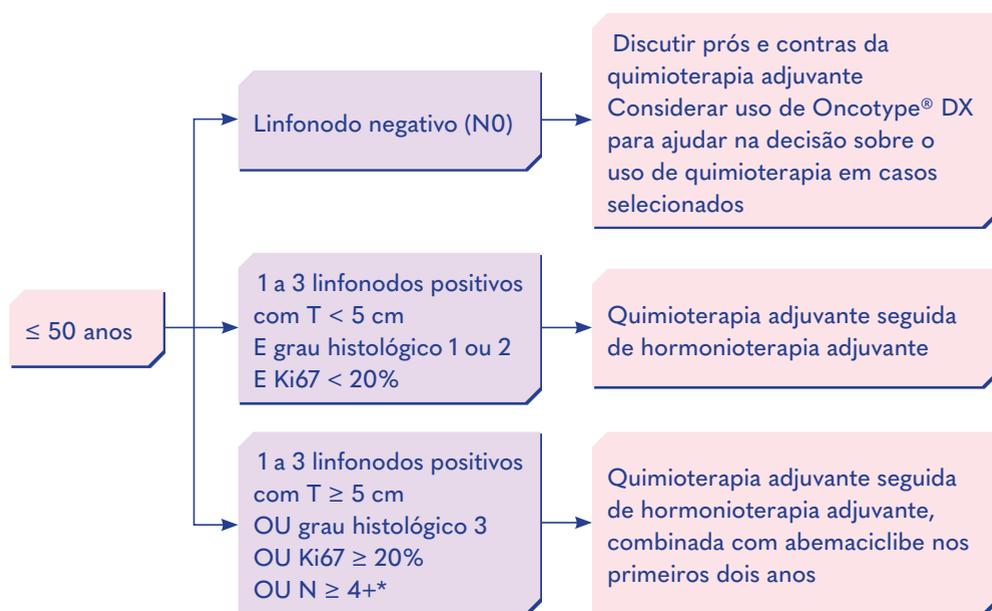
O que fazer para as pacientes com doença localmente avançada?

Nessa situação, é muito importante um estadiamento detalhado da doença, para excluir metástase a distância. O melhor exame é o PET-TC (sigla, em inglês, para tomografia computadorizada por emissão de pósitrons). Caso não disponível, o PET-TC pode ser substituído por tomografia computadorizada de tórax, de abdome e de pelve, acompanhada de cintilografia óssea. Se não houver metástase a distância, a paciente pode receber quimioterapia ou hormonioterapia pré-operatória (chamada pelos médicos de neoadjuvante). A hormonioterapia neoadjuvante é usada, principalmente, em mulheres muito idosas, com tumor luminal A símile e que não tolerariam quimioterapia. Ademais, o tumor luminal A símile responde pouco à quimioterapia. Para mulheres jovens, a quimioterapia é favorecida. A sequência de tratamento mais comum consiste em quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia, radioterapia e, por fim, hormonioterapia adjuvante. O tipo de cirurgia (conservadora ou radical) depende da extensão inicial do tumor, do comprometimento da pele e, principalmente, da regressão da doença após o tratamento hormonal ou quimioterápico. A reconstrução da mama pode ser imediata ou tardia, desde que não retarde o tratamento radioterápico necessário para reduzir o risco de recidiva nas margens do tumor, na pele ou nos linfonodos.

Qual o algoritmo de tratamento em mulheres com idade menor ou igual a 50 anos?

Em mulheres com 50 anos de idade ou menos, com linfonodo negativo, favorecemos, se disponível, o teste de Oncotype® DX, para determinar a necessidade ou não de quimioterapia adjuvante. Caso não seja possível realizar o teste, devemos discutir os prós e os contras da quimioterapia adjuvante (Figura 1), com base na idade da paciente e nas características patológicas do tumor. Em pacientes com metástase

em linfonodo, recomendamos, como padrão, o uso de quimioterapia adjuvante. As assinaturas gênicas têm desempenho ruim em mulheres jovens para determinar a necessidade ou não de quimioterapia adjuvante. Caso a paciente tenha metástase em quatro ou mais linfonodos, ou em um a três linfonodos associados a tumor grau 3, ou tumor maior ou igual a 5 cm, ou com Ki67 (índice de proliferação) maior ou igual a 20%, o inibidor de ciclina abemaciclibe deve ser acrescentado à hormonioterapia nos primeiros dois anos. Nas pacientes com quatro ou mais linfonodos envolvidos e portadoras de mutação germinativa no BRCA1 ou 2, devemos discutir também o uso de olaparibe, inibidor da PARP adjuvante (ver capítulo 14, *Inibidores de PARP*, para mais detalhes) – que ainda não foi aprovado para essa indicação no Brasil. Após a aprovação do olaparibe e do abemaciclibe nesse contexto clínico, dá-se preferência ao uso de olaparibe, pois este parece ter maior ganho em sobrevida global.

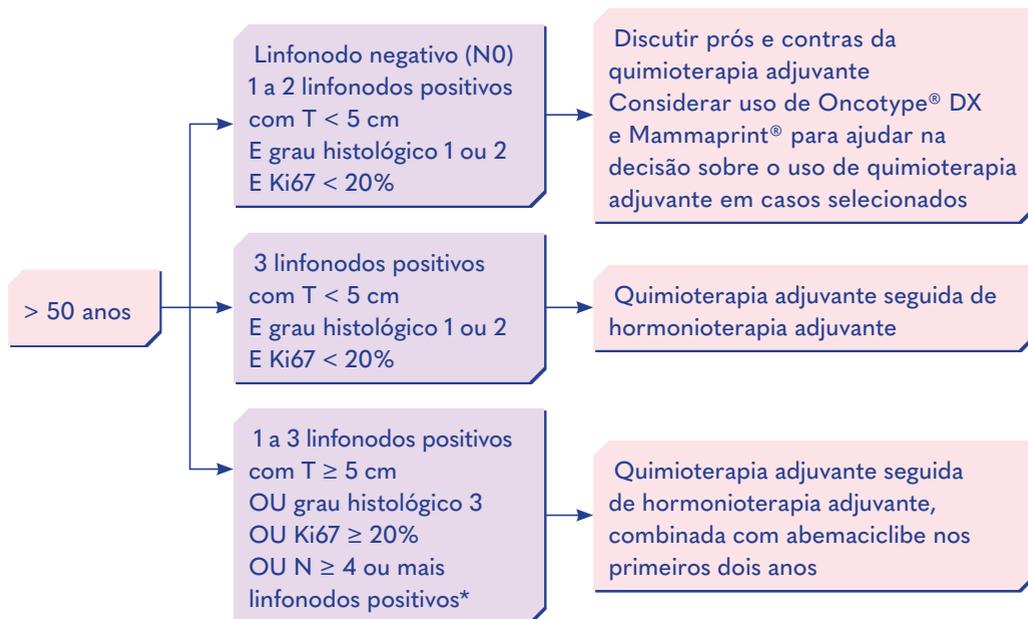


*Nas pacientes com mutação do BRCA e com 4 ou mais linfonodos envolvidos, recomendamos uso de olaparibe adjuvante por 1 ano conjuntamente com hormonioterapia, ao invés de abemaciclibe.

FIGURA 1 • Algoritmo de tratamento para mulheres com tumores luminais e idade menor ou igual a 50 anos.

Qual o algoritmo de tratamento em mulheres com idade maior que 50 anos?

Nas pacientes com idade maior que 50 anos com linfonodo negativo (N0) ou metástase em um ou dois linfonodos, recomenda-se realizar, se possível, o teste Oncotype® DX ou o Mammaprint®, para melhor determinar necessidade ou não de quimioterapia adjuvante (Figura 2). Caso o Oncotype® DX tenha um escore menor ou igual a 25 ou o Mammaprint® mostre baixo risco, recomendamos não administrar quimioterapia adjuvante, e sim apenas hormonioterapia adjuvante. Caso o Oncotype® DX tenha escore maior que 25 ou Mammaprint® mostre alto risco, recomendamos quimioterapia adjuvante. Nesses casos, assim como em pacientes com três linfonodos positivos, caso o tumor seja maior que 5 cm, ou grau histológico 3, ou Ki67 maior ou igual a 20%, devemos também acrescentar abemaciclibe adjuvante nos primeiros dois anos de hormonioterapia adjuvante. Para pacientes com quatro ou mais linfonodos positivos, devemos administrar quimioterapia, seguida de radioterapia adjuvante, seguida de hormonioterapia combinada com abemaciclibe adjuvante, nos primeiros dois anos.



*Nas pacientes com mutação do BRCA e com 4 ou mais linfonodos envolvidos, recomendamos uso de olaparibe adjuvante por 1 ano conjuntamente com hormonioterapia, ao invés de abemaciclibe.

FIGURA 2 • Algoritmo de manejo de pacientes com mais de 50 anos de idade com tumores luminais.

TRATAMENTO DA DOENÇA LOCALIZADA TRIPLO-NEGATIVA

Antonio Carlos Buzaid
Fabrício Brenelli

Quais são os tratamentos disponíveis?

Para a doença triplo-negativa localizada, os tratamentos utilizados são a cirurgia, a quimioterapia, a imunoterapia e a radioterapia. As outras modalidades de tratamento, como a hormonioterapia e a terapia-alvo anti-HER-2, não são aplicáveis para esse subtipo de câncer de mama no contexto da doença localizada.

Como o médico classifica a doença localizada?

Para efeitos práticos, o médico divide a doença localizada em dois grupos:

- ▶ Doença inicial.
- ▶ Doença localmente avançada.

A doença inicial consiste em tumores pequenos (menores ou iguais a 2 cm) e sem linfonodos axilares envolvidos pelo câncer (metástase axilar). A doença localmente avançada é aquela com tumores > 2 cm e/ou linfonodos axilares envolvidos.

Como se trata a doença inicial?

Diferentemente do que ocorre com os tumores luminais iniciais, em que a cirurgia é realizada antes de qualquer outro tratamento, nos tumores triplo-negativos, a quimioterapia antes da cirurgia tem papel muito importante. Recomendamos a colocação de um clipe metálico no centro dos tumores triplo-negativos iniciais. Como a chance de resposta radiológica completa é alta após a quimioterapia neoadjuvante (de cerca de 50%), esse clipe permite que o radiologista e o cirurgião possam localizar a área exata onde o tumor estava, possibilitando a realização de uma cirurgia mais precisa e conservadora. Essa estratégia representa uma grande vantagem para a paciente. Em relação ao tratamento sistêmico, recomendamos que pacientes com tumores maiores ou iguais a 1 cm recebam quimioterapia pré-operatória (chamada de neoadjuvante). Para pacientes com tumores entre 1 e 2 cm e com axila negativa, recomendamos quimioterapia neoadjuvante com carboplatina e paclitaxel ou o esquema com carboplatina/paclitaxel seguido de doxorrubicina/ciclofosfamida. Para

pacientes com tumores > 2 cm E/OU com axila positiva (em geral, confirmada por biópsia de agulha fina), recomendamos esquema de quimioimunoterapia, que foi recentemente aprovado no Brasil, conforme delineado na Figura 1. Em princípio, considerando que não haja piora da doença durante a quimioterapia ou a quimioimunoterapia, a paciente deve receber todo o tratamento antes da cirurgia e, depois, ser operada.

O que deve ser feito se a paciente ainda tiver tumor residual após a quimioterapia neoadjuvante?

O prognóstico da paciente com câncer triplo-negativo depende da magnitude do efeito da quimioterapia sobre o tumor. Se não houver tumor residual, o que chamamos de resposta patológica completa (RCp), o prognóstico é excelente, e a paciente não recebe nenhum tratamento adicional, exceto radioterapia, se indicada (nem todos os casos necessitam de radioterapia). Na Figura 1, delineamos todo o algoritmo de tratamento. No caso de pacientes com tumores > 2 cm ou linfonodo positivo, o estudo original que levou à aprovação de quimioimunoterapia neoadjuvante (o chamado Keynote 522) administrou pembrolizumabe adjuvante por 9 ciclos para todas as pacientes após a cirurgia, até mesmo para aquelas que tiveram RCp. Entretanto, vários autores julgam que o prognóstico dessas pacientes é muito bom, não justificando manter a imunoterapia após a cirurgia. O tópico permanece controverso e deve ser discutido individualmente com cada paciente.

Caso haja tumor residual e a paciente não tenha mutação germinativa do BRCA1 ou 2, ela deve receber tratamento com uma quimioterapia oral após a cirurgia, chamada de capecitabina, por aproximadamente 6 meses, e radioterapia, se indicada. Essa quimioterapia aumenta as chances de cura da paciente, não produz queda de cabelo e mexe muito pouco com as células sanguíneas. Produz descamação, vermelhidão e aumento da pigmentação da pele da palma das mãos e da sola dos pés, chamada de síndrome mão e pé. É um efeito cumulativo, sendo que há pouco efeito colateral nos primeiros ciclos, mas piora com o tempo. Entretanto, esses efeitos são totalmente reversíveis. A utilização da capecitabina nos casos em que não há resposta patológica completa aumenta a taxa de cura das pacientes com tumor triplo-negativo, sendo um grande avanço dos últimos anos (Figura 1).

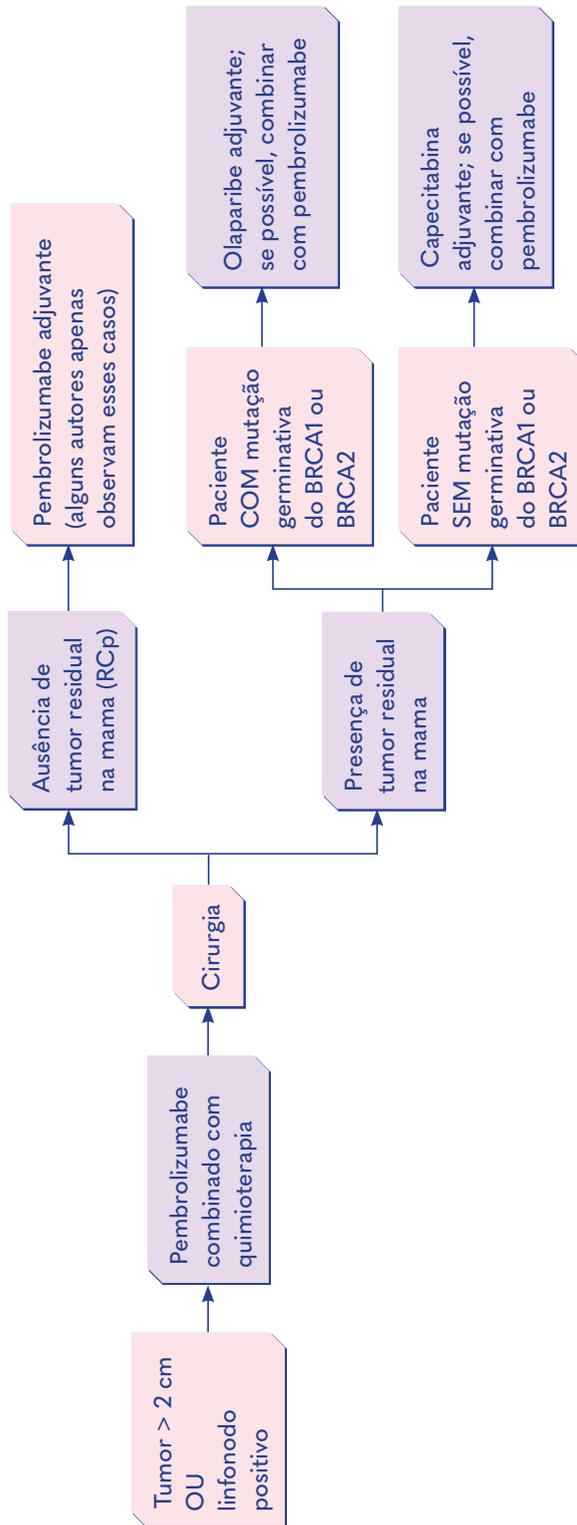


FIGURA 1 • Algoritmo de tratamento de tumores triplo-negativos com T > 2 cm ou linfonodo positivo.

Caso haja tumor residual e a paciente tenha mutação germinativa do BRCA 1 ou 2, ela deve receber uma droga alvo oral adjuvante chamada olaparibe (ver capítulo 14, *Inibidores de PARP*, para mais detalhes dessa medicação). O olaparibe adjuvante é administrado por 1 ano. Essa medicação aumenta as chances de cura. Há dados que sugerem uma interação sinérgica entre olaparibe e pembrolizumabe. Assim, se possível, favorecemos que o pembrolizumabe seja combinado com o olaparibe. Entretanto, caso seja necessário escolher, damos preferência ao olaparibe nesse contexto clínico (ver Figura 1).

capítulo 20

TRATAMENTO DA DOENÇA LOCALIZADA HER-2 POSITIVO

Antonio Carlos Buzaid
Alfredo Carlos Simões Dornellas de Barros

Quais são os tratamentos disponíveis?

Para a doença localizada, os tratamentos utilizados são a cirurgia e a quimioterapia associada à terapia anti-HER-2 e à hormonioterapia, se o tumor tiver receptores hormonais. As outras modalidades de tratamento, como a quimioterapia isolada e a imunoterapia, não são utilizadas para esse subtipo de câncer de mama.

Como tratar pacientes com tumor ≤ 2 cm e com axila não suspeita por ultrassonografia?

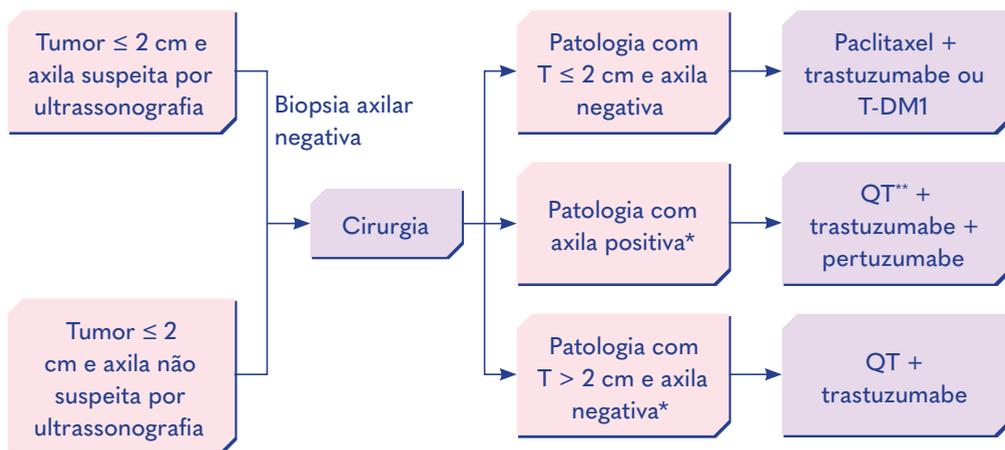
Para pacientes com tumores de até 2 cm no maior diâmetro e com axila negativa, isto é, sem suspeita de haver metástase por ultrassonografia, a cirurgia inicial é a melhor estratégia.

A cirurgia, nesses casos, não difere da cirurgia habitual para tumores iniciais: ressecção segmentar e biópsia de linfonodo sentinela. Recomenda-se uma remoção tecidual maior para a adequada obtenção de margens cirúrgicas livres, às vezes, dificultada nas neoplasias com HER-2 positivo. Após a quimioterapia, indica-se a radioterapia no tecido mamário remanescente.

Caso a patologia mostre que, de fato, o tumor tem tamanho menor ou igual a 2 cm e o linfonodo sentinela da axila não apresenta foco de metástase (o que ocorre em 80% dos casos), recomenda-se um tratamento mais brando, com a medicação paclitaxel administrada semanalmente por 12 semanas, associada à terapia anti-HER-2, chamada trastuzumabe, durante o período de paclitaxel, e, depois, isoladamente, até completar um ano. Com o uso da touca gelada, é possível prevenir queda de cabelo em 90% dos casos que recebem esse tratamento (ver capítulo 29, *Toucas térmicas para reduzir a perda de cabelo*). No caso de pacientes que não podem receber quimioterapia (por exemplo, pacientes com diabetes e danos importantes nos nervos, condição chamada de neuropatia periférica) ou que sejam muito idosas ou debilitadas para fazer esse tratamento, a melhor opção é usar uma outra medicação anti-HER-2, chamada T-DM1, por um ano (ver capítulo 17, *Medicamentos que bloqueiam o HER-2*, para detalhes sobre essa molécula).

Caso, na patologia, haja metástase em linfonodo axilar (o que ocorre em aproximadamente 20% dos casos com ultrassonografia não suspeita), preconiza-se quimioterapia associada a bloqueio duplo anti-HER-2, que consiste na combinação de

trastuzumabe com pertuzumabe, administrados durante a quimioterapia e, depois, isoladamente, até completar um ano. Se, na patologia, o tumor tiver mais que 2 cm e o linfonodo for negativo, recomendamos um esquema intermediário de tratamento, que consiste em quimioterapia com trastuzumabe isolado, em vez de bloqueio duplo anti-HER-2 (Figura 1).



*Axila positiva ou axila negativa significam presença ou não de metástase em linfonodo axilar, respectivamente.

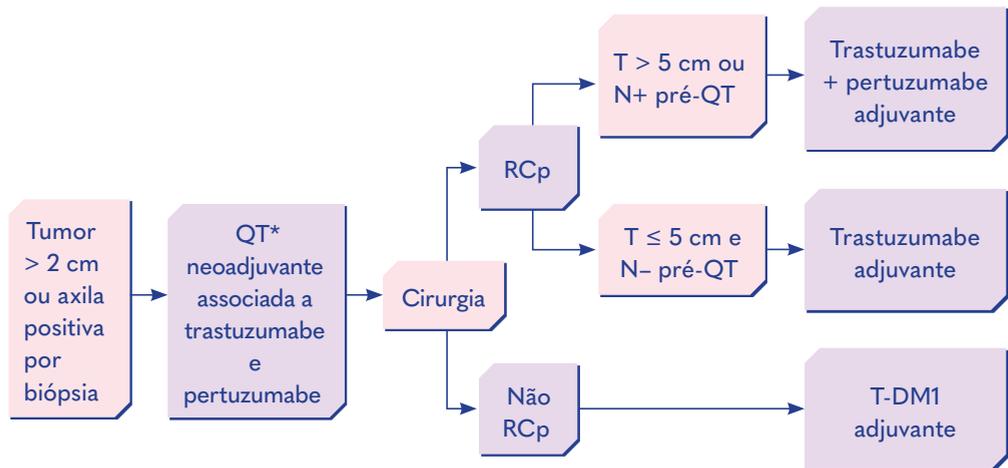
**Favorecemos o esquema de quimioterapia que consiste em carboplatina e docetaxel ou paclitaxel.

FIGURA 1 • Algoritmo de tratamento de pacientes com tumores relativamente pequenos e axila negativa.

Como deve ser o tratamento sistêmico de pacientes com tumor > 2 cm OU com axila suspeita por ultrassonografia?

Para pacientes com tumor com mais de 2 cm no maior diâmetro (determinado por ressonância magnética ou ultrassonografia das mamas) ou com axila suspeita por ultrassonografia, recomendamos biópsia com agulha fina do linfonodo suspeito. Caso

o resultado seja positivo por biópsia ou se o tumor da mama for maior que 2 cm, recomenda-se tratamento com quimioterapia associado a bloqueio duplo anti-HER-2 (trastuzumabe mais pertuzumabe) neoadjuvante, isto é, administrado antes da cirurgia da mama. Favorece-se o esquema de quimioterapia com carboplatina e docetaxel ou paclitaxel (chamado TCH+P). Se, após a cirurgia, a paciente tiver, na patologia, tumor residual na peça cirúrgica, indica-se mudar o tratamento para outra medicação anti-HER-2: o T-DM1, administrado a cada três semanas por 14 doses. Caso não haja tumor residual na peça cirúrgica (o que chamamos de resposta patológica completa) e se a paciente tinha tumor entre 2 e 5 cm e com axila negativa antes do tratamento neoadjuvante, aconselhamos usar trastuzumabe isolado até completar um ano. Caso a paciente apresente axila positiva por biópsia ou tumor maior que 5 cm (chamado de T3) ou que envolva a pele (chamado de T4), a despeito da resposta patológica completa, prescreve-se o uso de bloqueio duplo anti-HER-2 com trastuzumabe e pertuzumabe até completar um ano (Figura 2).



*Favorecemos o esquema de QT, que consiste em carboplatina e docetaxel ou paclitaxel, chamado de TCH+P. RCp: resposta patológica completa. N+: linfonodo axilar positivo. N-: linfonodo axilar negativo. QT: quimioterapia.

FIGURA 2 • Algoritmo de tratamento de pacientes com T > 2 cm e/ou axila positiva.

Como deve ser a abordagem cirúrgica de pacientes com tumor com mais de 2 cm OU com axila suspeita por ultrassonografia?

Nessa condição, deve-se iniciar com tratamento sistêmico, ao qual esse tipo de tumor é particularmente sensível, conforme descrito no item anterior. Isso vai tratar precocemente a eventual doença micrometastática, o que aumenta os índices de sucesso do tratamento e reduz a extensão da cirurgia, possibilitando que se mude o planejamento de uma mastectomia para uma cirurgia com retirada parcial da mama.

Como o tumor costuma regredir significativamente com a terapia sistêmica, desaparecendo, com muita frequência, à palpação e nos métodos de imagem, é necessário marcar o local original do tumor antes da quimioterapia, a fim de fornecer posterior orientação para o cirurgião. Duas técnicas são empregadas com esse objetivo: a colocação de um clipe metálico ou a marcação com pequenos pontos de tatuagem (tinta nanquim) da área de pele correspondente à projeção cutânea da lesão. Geralmente, opta-se pela primeira manobra para tumores menores e profundos e pela segunda nos casos de tumores maiores ou superficiais.

Para tumores que, inicialmente, medem até 5 ou 6 cm e com discreto envolvimento linfonodal axilar, tendo em vista a elevada chance de desaparecimento do acometimento dos linfonodos, tem sido recomendada uma biópsia ampliada de linfonodo sentinela, em vez da dissecação axilar completa. Essa biópsia ampliada consiste na remoção de pelo menos três linfonodos, que devem vir com resultado negativo, incluindo-se, obrigatoriamente, entre eles, o linfonodo sentinela marcado antes da cirurgia (radioisótopo e/ou corante) e aquele que estava comprometido, que pode ou não ser o próprio linfonodo sentinela.

TRATAMENTO DA DOENÇA METASTÁTICA LUMINAL-SÍMILE

Debora de Melo Gagliato
Antonio Carlos Buzaid

O que é um câncer luminal e luminal-símile?

Conforme discutido no capítulo 7, *Tipos de câncer de mama*, os tumores luminais são aqueles que têm genes que indicam uma certa dependência da via estrogênica. Essa definição baseia-se nos tipos de genes que estão ativos na célula, os quais são detectados por meio de testes complexos que estudam o perfil dos genes da célula, como o PAM-50. O termo luminal-símile é utilizado quando usamos apenas a imuno-histoquímica (sem analisar os genes), demonstrando a expressão dos receptores de estrógeno e/ou progesterona e não demonstrando expressão da proteína HER-2.

Quais são os tratamentos disponíveis?

Para a doença avançada luminal-símile, os tratamentos disponíveis consistem, em geral, em terapia endócrina (chamada também de hormonioterapia) combinada com uma droga-alvo. A primeira opção de tratamento consiste em inibidores da aromatase combinados a um inibidor de CDK4/6 (ver capítulo 13, *Inibidores de ciclina 4/6 e PIK3CA*, para mais detalhes). Outras opções, após falha do regime anteriormente mencionado, consistem em terapia endócrina combinada a inibidor de PIK3CA (ver capítulo 13, *Inibidores de ciclina 4/6 e PIK3CA*, para mais detalhes), terapia endócrina combinada a um inibidor de mTOR, um inibidor de PARP (ver capítulo 14, *Inibidores de PARP*, para mais detalhes) e quimioterapia citotóxica (ver capítulo 12, *A quimioterapia*, para mais detalhes).

Qual deve ser a primeira opção de tratamento?

A combinação de terapia endócrina combinada a um inibidor de CDK4/6 (palbociclibe, ribociclibe ou abemaciclibe) é sempre a primeira opção. A associação dessas duas modalidades de tratamento resulta em controle bastante adequado da doença, com bom perfil de tolerância e manutenção de qualidade de vida. Os inibidores de CDK4/6 revolucionaram o tratamento da doença avançada hormônio positivo, com aumento da taxa de resposta, da sobrevida livre de progressão e da sobrevida global em relação à hormonioterapia isolada. Raramente, se a paciente

apresentar volume da doença muito grande, com comprometimento da função dos órgãos vitais, pode ser necessária a realização de quimioterapia agressiva primeiro.

Há diferenças entre os diferentes inibidores de CDK4/6?

Em termos de eficácia, dentre os três inibidores de CDK4/6, as atualizações dos grandes estudos que levaram à aprovação das respectivas medicações demonstram algumas diferenças entre os três agentes disponíveis. Como exemplo, citamos a atividade do abemaciclibe na população primariamente resistente à terapia endócrina, isto é, aquelas pacientes cujo tumor recorre nos primeiros dois anos da terapia endócrina adjuvante ou não responde à terapia endócrina na primeira linha na doença metastática. O palbociclibe e o ribociclibe não parecem mostrar boa eficácia nesse contexto clínico. Adicionalmente, as medicações são distintas em relação ao perfil de efeitos colaterais. Por exemplo, o abemaciclibe tem alta incidência de diarreia e baixa incidência de redução das células brancas, enquanto o palbociclibe e o ribociclibe têm alta incidência de redução das células brancas e baixa incidência de diarreia. Por esse motivo, ao avaliar a indicação de uma droga em detrimento da outra, o médico especialista deve ponderar todos os aspectos relacionados à biologia e à evolução da doença do paciente.

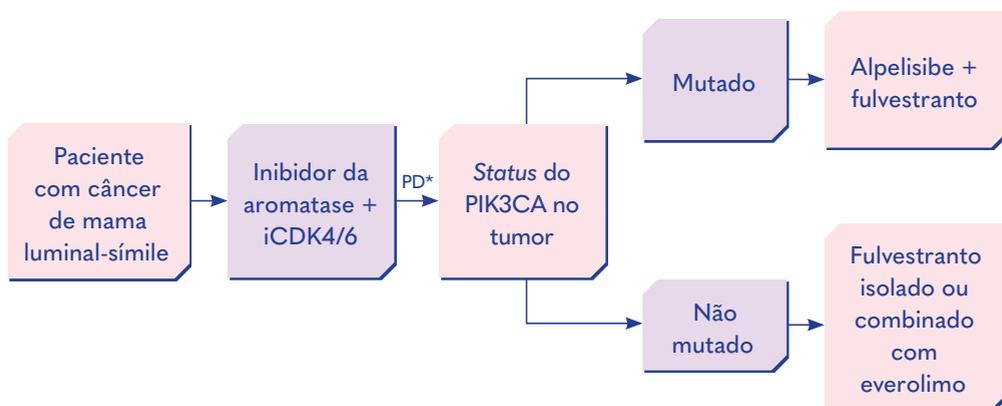
Como é monitorada a eficácia do tratamento?

O tratamento é monitorado por alguns parâmetros muito importantes. O primeiro deles é a apresentação clínica da paciente, ou seja, o médico irá monitorar o bem-estar da paciente, se há ou não presença de sintomas relacionados à doença, bem como a evolução dos sinais e sintomas ao longo do tratamento. Outro parâmetro muito importante é a realização de exames de imagem periódicos, que podem consistir em tomografia computadorizada de tórax, de abdome e de pelve, acompanhada de cintilografia óssea ou do PET-TC (sigla, em inglês, para tomografia computadorizada por emissão de pósitrons). Além disso, em alguns pacientes, a dosagem sérica de marcadores tumorais pode auxiliar no monitoramento de resposta ao tratamento. Ressaltamos que nenhum desses parâmetros, isoladamente, é suficiente para

estabelecer falha do tratamento e que o médico especialista irá interpretar todos os dados mencionados em conjunto, para, assim, avaliar a evolução da doença e a resposta ao tratamento proposto.

Se houver progressão da doença em vigência do uso de hormonioterapia combinada a inibidores de CDK4/6, há necessidade de quimioterapia?

Geralmente, não há necessidade de realizar quimioterapia nesse cenário, mas existem exceções. Uma avaliação médica pormenorizada é necessária a fim de estabelecer o melhor tratamento. A disponibilidade de outras modalidades de hormonioterapia, aliada também ao desenvolvimento e à aprovação de novas drogas-alvo, faz com que a combinação de droga-alvo com outra forma de hormonioterapia seja o próximo tratamento mais comumente utilizado. Nesse contexto, é fundamental conhecer o *status* de mutação somática de PIK3CA da paciente, para a escolha da terapia-alvo que deve ser combinada à hormonioterapia (Figura 1).



*PD: Progressão da doença – pacientes que têm grande piora da doença podem precisar de quimioterapia. Cabe ao oncologista clínico tomar essa decisão.

FIGURA 1 • Algoritmo de tratamento de pacientes com doença luminal-símile metastática.

TRATAMENTO DA DOENÇA METASTÁTICA TRIPLO-NEGATIVA

Debora de Melo Gagliato
Graziela Zibetti Dal Molin
Antonio Carlos Buzaid

Quais são os tratamentos disponíveis?

Para o tratamento da doença avançada de tumores sem expressão de receptor hormonal (RH) e sem expressão de HER-2, denominada doença triplo-negativa, as opções disponíveis consistem em quimioterapia, quimioterapia combinada à imunoterapia (ver capítulo 15, *A imunoterapia*, para mais detalhes), drogas inibidoras de PARP e anticorpos conjugados à droga (ver capítulo 14, *Inibidores de PARP*, e capítulo 16, *Anticorpos conjugados à droga*, para mais detalhes).

Que parâmetros devem ser avaliados para determinar se a paciente é candidata ao tratamento com imunoterapia?

Para determinar se uma paciente é candidata ao tratamento com imunoterapia, deve-se avaliar a expressão de PDL-1, por meio da imuno-histoquímica nas células cancerosas e no infiltrado imune adjacente à neoplasia.

Atualmente, temos duas opções de imunoterapia para uso em pacientes diagnosticados com câncer de mama triplo-negativo metastático: atezolizumabe e pembrolizumabe. Para avaliar se o paciente é candidato a uma dessas medicações, o tipo de anticorpo utilizado para o teste imuno-histoquímico varia. Essa avaliação pode ser realizada tanto no tecido primário da mama quanto na lesão metastática. Ressaltamos que a taxa de positividade é superior na mama e nos linfonodos em relação aos demais tecidos e, por isso, esses devem ser os materiais de escolha na avaliação desse parâmetro. Destacamos também que o anticorpo utilizado na reação imuno-histoquímica para a determinação da expressão de PDL-1 é específico para cada medicação que se pretende utilizar, sendo o SP 142 utilizado para a avaliação do uso de atezolizumabe e o 22C3 para a avaliação do uso de pembrolizumabe.

Quanto ao uso de inibidores da PARP, que parâmetros devem ser avaliados para determinar se a paciente é candidata a esse tipo de tratamento?

Para o uso de inibidores da PARP (hoje, temos olaparibe e talazoparibe aprovados no Brasil), é necessário avaliar se a paciente é portadora de mutações germinativas

(herdadas do pai ou da mãe) nos genes BRCA1, BRCA2 e PALB2. Dados recentes demonstram que tumores com mutação adquirida, chamada também de somática, nos genes BRCA1 e BRCA2 também respondem bem aos inibidores de PARP. Caso não haja mutação germinativa, recomendamos avaliar a possibilidade de mutações somáticas nos genes BRCA1 e BRCA2. As mutações somáticas são testadas no material da biópsia do tumor e as mutações germinativas são testadas pelo sangue ou pela saliva.

Qual é o tratamento indicado em tumores com expressão de PDL-1 positiva?

Se a avaliação para PDL-1 na imuno-histoquímica pelo anticorpo 22C3 vier com escore CPS (do inglês, *combined positive score*) maior ou igual 10, o tratamento de escolha, nesse contexto, consiste na combinação dos agentes quimioterápicos nab-paclitaxel ou paclitaxel ou carboplatina com gemcitabina associado ao imunoterápico pembrolizumabe. Se essa avaliação for negativa, deve-se, então, proceder à pesquisa da expressão de PDL-1 pelo anticorpo SP 142. Se positiva, o que ocorre em apenas 10% dos casos, o paciente é candidato a receber a combinação de atezolizumabe com nab-paclitaxel. Essas são as opções de tratamento para pacientes que com câncer de mama avançado que nunca receberam terapia prévia no cenário de doença metastática. Ressaltamos que a combinação de quimioterapia com imunoterapia na população com biomarcador positivo (PDL-1) foi associada a importante ganho na taxa de sobrevida.

Qual é o tratamento indicado em tumores com mutação germinativa em BRCA1 e BRCA2?

Nesse contexto, se não houver expressão de PDL-1 na imuno-histoquímica, favorecemos terapia com inibidor de PARP como primeira opção. No Brasil, temos, atualmente, disponíveis para uso dois inibidores de PARP: olaparibe e talazoparibe. Ambos são aprovados para pacientes com mutação germinativa do BRCA1 ou BRCA2. Novos estudos também vêm mostrando benefício dessa medicação em pacientes que possuem mutação germinativa em PALB2, além de mutação adquirida (somática)

no tumor em BRCA1 e BRCA2, aumentando o universo de pacientes que podem se beneficiar dessa estratégia de tratamento. Em geral, as medicações são bem toleradas, e os principais efeitos colaterais são náusea leve, alterações no hemograma e fadiga.

Qual é o melhor tratamento para pacientes com tumores sem expressão de PDL-1 e sem mutação germinativa em BRCA1 e BRCA2?

Nesse contexto, o tratamento de escolha de primeira linha é a quimioterapia. Em geral, prefere-se o uso de quimioterapia em monoterapia, que acarreta menos efeitos colaterais que a quimioterapia em combinação, com os mesmos desfechos de sobrevida. No entanto, pode haver a necessidade de combinar agentes quimioterápicos, dependendo da sintomatologia causada pelo tumor, do volume da doença e de sua repercussão no funcionamento dos órgãos. Há, ainda, a possibilidade de combinar um agente antiangiogênico à quimioterapia, denominado bevacizumabe. Essa medicação tem o papel de inibir a vascularização do tumor, aumentando a taxa de redução tumoral e o tempo de controle da doença.

Qual é o melhor tratamento para pacientes após progressão da doença à primeira linha?

Em pacientes que já experimentaram progressão à primeira linha de tratamento com quimioterapia, o padrão, em linha subsequente, consiste no uso de um anticorpo conjugado à droga denominado sacituzumabe govitecana. Trata-se de um anticorpo monoclonal contra um antígeno (receptor ancorado na membrana da célula tumoral) denominado TROP-2. Ao adentrar na célula tumoral, há a liberação de um agente quimioterápico, o SN-38, que é o composto ativo do quimioterápico irinotecano. O SN-38 também atinge células cancerosas que estão próximas, o chamado efeito *bystander* (Figura 1). O sacituzumabe govitecana é uma droga endovenosa, cujos principais efeitos colaterais são: diarreia, queda de glóbulos brancos, náuseas, vômitos, fadiga e queda de cabelo. O estudo ASCENT demonstrou que essa medicação foi substancialmente superior em relação à quimioterapia comum e, por isso, é a escolha em detrimento dos antigos agentes quimioterápicos.

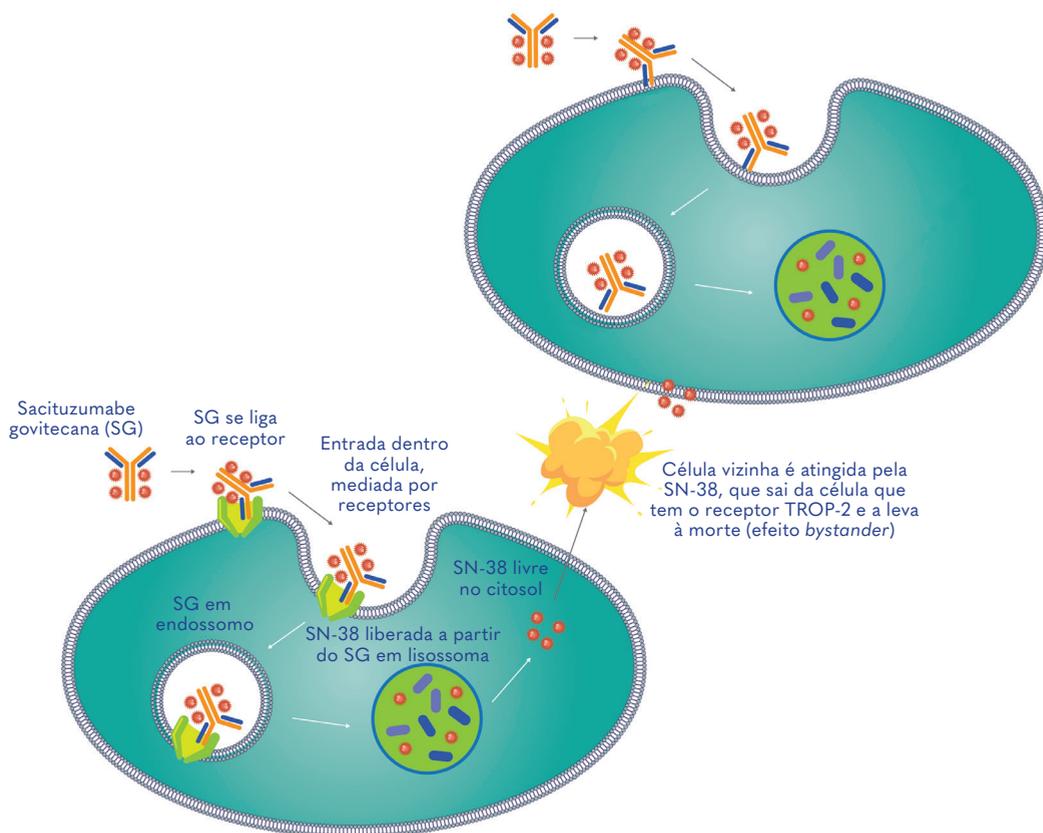


FIGURA 1 • Mecanismo de ação do sacituzumabe govitecana (SG). O anticorpo que carrega uma carga venenosa (uma quimioterapia chamada SN-38) se liga ao receptor TROP-2, é internalizado e, dentro da célula, libera a carga venenosa. Essa carga venenosa mata a célula cancerosa e ainda atinge outras células cancerosas que estão próximas (efeito *bystander*).

Qual é o algoritmo de tratamento para o câncer de mama triplo-negativo?

O primeiro passo é checar a proteína PDL-1, conforme descrito anteriormente. Se positiva, a paciente é candidata à quimioimunoterapia como melhor opção. Se a PDL-1 é negativa, devemos saber se a paciente tem ou não mutação do BRCA. Se BRCA mutado, a paciente pode ser candidata ao tratamento com olaparibe ou talazoparibe na primeira linha. A quimioterapia com platinantes é também muito útil

nesse contexto. Se BRCA negativo, a paciente recebe quimioterapia como agente único ou combinada com outras drogas quimioterápicas ou com bevacizumabe (Figura 2). O bevacizumabe é um agente antiangiogênico, isto é, que bloqueia a formação de vasos sanguíneos no tumor e aumenta a eficácia da quimioterapia. A seleção do tratamento e das medicações envolve vários fatores, como volume de doença e intervalo entre o término da quimioterapia e o aparecimento de doença metastática. Pacientes que têm progressão de doença com quimioterapia devem receber sacituzumabe govitecana.

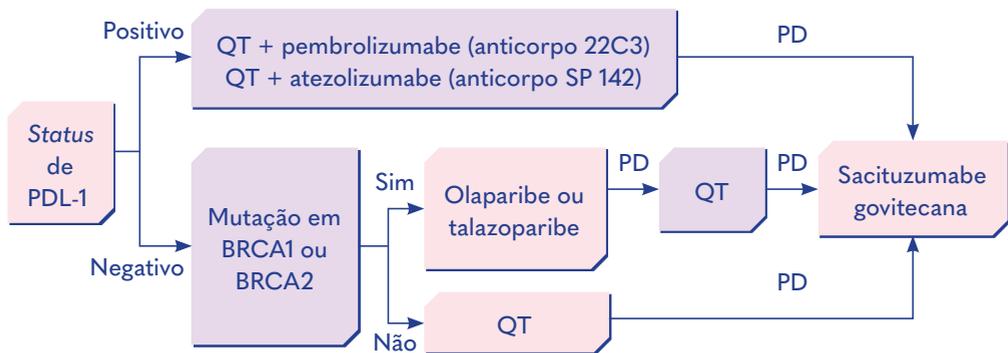


FIGURA 2 • Algoritmo de tratamento de pacientes com doença triplo-negativa metastática. QT: quimioterapia; PD: progressão da doença.

Existe alguma droga experimental que tem mostrado resultado promissor no câncer de mama triplo-negativo que não responde à quimioterapia convencional?

Há muitas medicações novas, além de inéditas combinações de medicações já aprovadas sob avaliação em ambiente de pesquisa clínica no tratamento do câncer de mama triplo-negativo. A lista é grande e inclui desde novas drogas-alvo, que têm o objetivo de bloquear alterações e mutações especificamente presentes em determinado indivíduo, até novos anticorpos conjugados à droga, terapias celulares adotivas, terapias de injeção intratumoral, dentre outras.

TRATAMENTO DA DOENÇA METASTÁTICA HER-2 POSITIVO

Debora de Melo Gagliato
Antonio Carlos Buzaid

Quais são os tratamentos disponíveis?

Para o tratamento da doença avançada de tumores com hiperexpressão de HER-2, denominada doença HER-2 positivo (ver capítulo 7, *Tipos de câncer de mama*, para mais detalhes), as opções disponíveis consistem em:

- ▶ Quimioterapia combinada a trastuzumabe e pertuzumabe.
- ▶ Terapia endócrina combinada ao trastuzumabe e ao pertuzumabe.
- ▶ Trastuzumabe deruxtecana (também chamado de T-DXd).
- ▶ Trastuzumabe entansina (também chamado de T-DM1).
- ▶ Quimioterapia combinada ao trastuzumabe, mas sem pertuzumabe.
- ▶ Trastuzumabe combinado ao lapatinibe.
- ▶ Neratinibe combinado à capecitabina.
- ▶ Lapatinibe combinado à capecitabina.

Como descrevemos, esse subtipo de câncer de mama tem um grande repertório de opções disponíveis para tratamento (ver capítulo 17, *Medicamentos que bloqueiam o HER-2*, para mais detalhes), sendo que uma constante no tratamento consiste em sempre manter o eixo da via de HER-2 bloqueado, em todas as linhas de tratamento. Adicionalmente, é de extrema importância o conhecimento do *status* de receptores hormonais, uma vez que, se positivo, o receptor de estrógeno interage com o HER-2, fazendo com que, em alguns momentos do tratamento, a paciente possa receber terapia endócrina (hormonioterapia) combinada à terapia anti-HER-2.

Qual é a primeira linha de tratamento?

A primeira opção de tratamento consiste em quimioterapia, em geral, uma classe de quimioterápicos denominada taxanos (paclitaxel ou docetaxel), combinada com trastuzumabe e pertuzumabe. Essa combinação foi avaliada no estudo CLEOPATRA, mostrando-se bastante eficaz no manejo de pacientes com doença avançada HER-2 positivo. A paciente realiza, em geral, quatro a cinco meses de quimioterapia (seis ciclos de tratamento, a depender da tolerância), e, após o término da quimioterapia, mantém-se o bloqueio da via do HER-2 com trastuzumabe e pertuzumabe. Se houver expressão de hormônio (estrógeno e/ou progesterona), há a adição de

terapia endócrina (hormonioterapia) ao bloqueio de HER-2. Em pacientes com contraindicação ao uso de taxanos, pode ser utilizado o quimioterápico vinorelbina em substituição. Em pacientes muito idosas ou portadoras de comorbidades importantes, que sejam impeditivas para o recebimento de quimioterapia, pode-se utilizar o T-DM1 na primeira linha.

Qual é a escolha de tratamento quando há falha na primeira linha?

Quando há progressão da doença após a primeira opção de tratamento com a combinação de quimioterapia ao trastuzumabe e ao pertuzumabe, a escolha do tratamento seguinte consiste em trastuzumabe deruxtecana. Essa medicação foi aprovada em vários países, inclusive o Brasil, pois se mostrou superior em relação à T-DM1 (tratamento-padrão à época). O estudo DESTINY Breast 03 mostrou que trastuzumabe deruxtecana é associado a maiores taxas de resposta objetiva e ao aumento substancial do controle da doença. O dado de sobrevida global ainda é imaturo, mas as curvas desse desfecho de sobrevida já parecem favorecer trastuzumabe deruxtecana em detrimento de T-DM1. A medicação possui efeitos colaterais importantes, como náuseas e vômitos, diminuição dos níveis de células de defesa, queda de cabelo e inflamação dos pulmões (também denominada pneumonite). Dessa forma, é imperativo que o médico que prescreve esse tratamento seja familiarizado com o perfil de efeitos colaterais e saiba manejá-los adequadamente. Exceto pela pneumonite, que necessita de monitoramento de perto, a maioria dos efeitos colaterais é controlada com medicamentos preventivos.

Qual é a escolha de tratamento quando há a progressão da doença após trastuzumabe/pertuzumabe e trastuzumabe deruxtecana?

Nesse contexto, não há opção padrão. Há algumas opções de tratamento, mas o mais importante é sempre manter o eixo da via de HER-2 bloqueado. T-DM1 é opção razoável

em terceira linha, apesar de os estudos ainda não reportarem qual é a taxa de resposta clínica e de controle da doença com o uso de T-DM1 em pacientes com progressão da doença prévia ao T-DXd. Após progressão da doença à terceira linha de tratamento, o médico tem algumas opções de quimioterapia combinada com trastuzumabe. As opções de quimioterapia incluem capecitabina, navelbina, carboplatina ou cisplatina, gencitabina, entre outros. A combinação de neratinibe com capecitabina também é boa escolha nesse contexto, tendo sido avaliada no estudo denominado NALA, e se mostrou mais ativa que o lapatinibe em combinação com capecitabina. Fora do Brasil, há a opção de tucatinibe em combinação com trastuzumabe e capecitabina (ver capítulo 17, *Medicamentos que bloqueiam o HER-2*, para mais detalhes). Essa combinação é especialmente atraente para indivíduos com metástase em sistema nervoso central.

Quão comum é o envolvimento do sistema nervoso central em pacientes com tumor HER-2 positivo?

Na doença HER-2 positivo avançada, o sistema nervoso central pode estar envolvido com relativa frequência. De preferência, o diagnóstico de metástase cerebral deve ser realizado em paciente assintomática ou minimamente sintomática, uma vez que, em tais circunstâncias, o tratamento pode ser menos agressivo e a paciente tem maior chance de manter boa funcionalidade, com uma recuperação sem sequelas. Quando há lesão no sistema nervoso central, o tratamento normalmente envolve diferentes tipos de radioterapia. Eventualmente, cirurgia e, até mesmo, as terapias sistêmicas – como trastuzumabe associado à quimioterapia, T-DXd, tucatinibe combinado ao trastuzumabe e à capecitabina, T-DM1, lapatinibe com capecitabina – podem ser usadas para o tratamento das metástases em sistema nervoso central. Em geral, as opções de tratamento disponíveis dependem do tamanho e da localização do tumor (ou tumores) no cérebro e dos sintomas que estão causando, bem como da saúde geral da paciente.

Pacientes que também apresentam metástases em outras partes do corpo, além do cérebro, em geral, continuam seu regime de tratamento se a doença fora do cérebro não estiver piorando. Se a doença estiver progredindo, a terapia direcionada ao HER-2 deve ser alterada.

Qual é o algoritmo de tratamento da doença HER-2 positivo metastática?

A primeira linha deve ser com um taxano (paclitaxel ou docetaxel) em combinação com o trastuzumabe mais pertuzumabe. No caso de progressão de doença, a segunda linha deve ser trastuzumabe deruxtecana (T-DXd). Se a paciente já tiver recebido T-DM1, o T-DXd deve ser dado como próxima linha de tratamento. Após o T-DXd, não há esquema padrão, pois as várias opções disponíveis não foram ainda estudadas nesse contexto clínico. Há várias opções a considerar, mas não sabemos qual é a melhor. O algoritmo é ilustrado na Figura 1, a seguir.

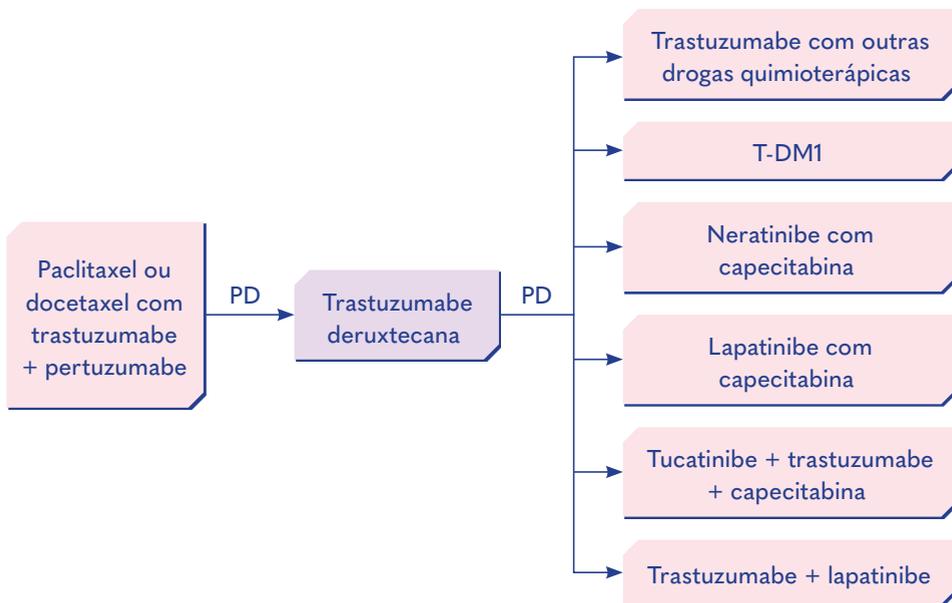


FIGURA 1 • Algoritmo de tratamento da doença metastática HER-2 positivo. PD: progressão da doença.

capítulo 24

AS MEDICAÇÕES QUE FORTALECEM OS OSSOS

Henrique Alkalay Helber
Gabriela Novaes Brito Silva

O que são os protetores ósseos?

São medicações que atuam nos ossos, com o objetivo de fortificá-los e, assim, diminuir os sintomas e as complicações causadas pelas metástases ósseas do câncer de mama. Entre as complicações mais comuns estão dores nos ossos, fraturas, compressão da medula espinhal ou dos nervos que saem da medula e aumento do nível de cálcio no sangue. Como nenhum protetor tem ação específica contra o câncer, eles devem ser usados em conjunto com outros tratamentos antitumorais (hormonioterapia, quimioterapia etc.).

Outro papel dessas medicações é prevenir e tratar a osteoporose causada pela menopausa ou pelos tratamentos hormonais usados no combate ao câncer de mama.

Quais são os protetores ósseos?

Existem diversos protetores ósseos, mas as duas medicações mais utilizadas são o ácido zoledrônico (via endovenosa) e o denosumabe (via subcutânea). O ácido zoledrônico é administrado de três em três meses e o denosumabe, mensalmente, para mulheres com metástases ósseas (denosumabe trimestralmente tem sido estudado e parece ser uma opção com boa eficácia nessa situação). Esses protetores ósseos também são usados para o tratamento de osteoporose, sendo o denosumabe administrado em uma dose menor, a cada seis meses, e o ácido zoledrônico, a cada seis meses a um ano.

Como os protetores ósseos funcionam?

Eles funcionam da seguinte maneira:

- ▶ **Ácido zoledrônico:** diminui a chamada reabsorção óssea, mecanismo natural pelo qual os ossos são constantemente refeitos. Quando há metástases ósseas, a reabsorção ocorre de maneira exagerada. A diminuição da reabsorção fornece às células formadoras de osso mais tempo para que refaçam os locais dos ossos afetados pelas metástases.

- ▶ **Denosumabe:** é um anticorpo monoclonal que bloqueia uma proteína chamada RANKL, que tem uma função muito importante também na reabsorção óssea. A inibição da proteína RANKL protege e fortifica os ossos afetados por metástases.

Quando o tratamento é indicado para a prevenção da fragilidade óssea?

A osteopenia e a osteoporose são consequências da descalcificação óssea, o que leva à maior fragilidade da estrutura óssea. A osteopenia (fase anterior à osteoporose) e a própria osteoporose são diagnosticadas por meio de um exame chamado densitometria óssea. Nas mulheres, os ossos são mantidos fortes e saudáveis pelos hormônios femininos. Os problemas ósseos podem surgir tanto com a chegada da menopausa quanto como consequência de alguns tratamentos quimioterápicos e hormonais contra o câncer de mama. A osteoporose aumenta o risco de fraturas e fissuras ósseas. As fraturas em ossos osteoporóticos exigem longos períodos de recuperação, o que pode acarretar complicações, como coágulos nas veias das pernas (trombose) e nos vasos pulmonares (embolia), e/ou, até mesmo, infecções.

O que pode ser feito para reduzir o risco de desenvolver osteoporose?

As medidas preventivas e de tratamentos para osteopenia e osteoporose incluem:

- ▶ Fazer exercícios aeróbicos (caminhadas, por exemplo) e anaeróbicos (musculação com pesos leves) regularmente. A atividade física deve ser feita sempre com a orientação profissional.
- ▶ Limitar o uso de medicações e diminuir os hábitos (como o tabagismo) que contribuem para a perda de massa óssea.
- ▶ Fazer pequenas refeições a cada duas a três horas.
- ▶ Expor-se ao sol durante, pelo menos, 30 a 60 minutos por dia.
- ▶ Tomar leite e seus derivados.
- ▶ Consumir alimentos ricos em vitamina D.

Caso a osteopenia ou a osteoporose já estejam instaladas, o médico pode sugerir também o uso de medicações específicas, como suplementação com cálcio e vitamina D, além de remédios que melhoram a estrutura óssea.

Quais são os efeitos colaterais mais comuns do ácido zoledrônico?

Os efeitos mais comuns são: febre, dores musculares e/ou articulares e fadiga, semelhante a uma gripe. Podem ocorrer em até 20% das mulheres nos três primeiros dias após a administração. Medidas como o uso de corticoide antes e de medicações, como o acetaminofeno (a cada oito horas, durante dois dias), após a aplicação endovenosa do ácido zoledrônico, podem minimizar as reações. Os efeitos colaterais menos comuns (e mais graves) são insuficiência renal, necrose da mandíbula e diminuição do cálcio no sangue.

No entanto, é possível prevenir os efeitos colaterais mais graves. A insuficiência renal pode ser evitada pelo maior consumo de líquidos durante os dias em que a paciente recebe o ácido zoledrônico. Em alguns casos, o médico pode optar por reduzir a dose ou a frequência do ácido zoledrônico em pacientes com alteração prévia e leve da função renal. É importante mencionar que o ácido zoledrônico é contraindicado para mulheres com alteração prévia e grave da função renal.

A necrose de mandíbula, que acomete até 5% das pacientes, está geralmente associada a uma saúde dentária precária. Tal complicação pode ser potencialmente grave e requer cirurgia para limpar a necrose do osso. O problema pode ser evitado com avaliações odontológicas regulares e cuidados com a saúde bucal, como escovação dos dentes após as refeições.

O ácido zoledrônico também pode causar diminuição do cálcio no sangue. Por isso, é recomendável suplementar cálcio e vitamina D para prevenir esse efeito colateral.

Quais são os efeitos colaterais mais comuns do denosumabe?

Os efeitos colaterais mais comuns são dores musculares e articulares. À semelhança do ácido zoledrônico, o denosumabe pode também produzir necrose da

mandíbula. O mais grave, porém, é a diminuição do cálcio no sangue. Para prevenir o problema, deve-se suplementar cálcio com vitamina D durante o tratamento com o denosumabe. Essa medicação é segura para pacientes com alteração prévia da função renal. Ao contrário do ácido zoledrônico, o denosumabe não produz reação febril após sua administração.

Quando o tratamento é indicado para a prevenção das complicações das metástases?

O tratamento é indicado para as mulheres com câncer de mama e metástases ósseas, independentemente da presença dos sintomas. A exceção ocorre quando há alguma contraindicação ao uso dessas medicações, por exemplo, no caso de problemas dentários importantes.

Os medicamentos que protegem os ossos podem ajudar a reduzir o risco de recidiva em pacientes com câncer de mama localizado?

Sim. Estudos sugerem que, em mulheres na menopausa com câncer de mama localizado, o ácido zoledrônico e drogas similares da mesma família (os chamados bisfosfonatos) podem diminuir em 34% as chances de surgimento de metástases ósseas e em 17% as de mortalidade. A recomendação é que o ácido zoledrônico seja administrado a cada seis meses, por um período de três anos. Embora os dados sejam conflitantes, esse efeito benéfico também foi observado em um estudo com o denosumabe.

capítulo 25

NUTRIÇÃO

Fernanda Scheer
Ana Luísa de Castro Baccarin

Como deve ser feita uma dieta equilibrada para a prevenção do câncer?

Uma dieta equilibrada deve conter uma adequada proporção de macronutrientes (carboidratos, proteínas e gorduras) e micronutrientes (vitaminas e minerais). É importante pontuar a diferença entre calorias e nutrientes. Dietas normocalóricas e ricas em nutrientes são as mais indicadas para a prevenção do câncer. Infelizmente, o padrão alimentar da população ocidental moderna é caracterizado por dietas hipercalóricas, ricas em alimentos industrializados e pobres em nutrientes, o que explica, em grande parte, o aumento da incidência de diversos tipos de câncer nessa população. A riqueza e a diversidade de nutrientes são atingidas apenas com “comida de verdade e colorida”. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda o consumo de, ao menos, 400 gramas (o que equivale a aproximadamente cinco porções) de frutas e vegetais variados diariamente.

Em relação aos macronutrientes, é recomendado que as gorduras não ultrapassem 30% da ingesta calórica diária, sendo que gorduras saturadas devem compor, no máximo, 10% do total de calorias diárias e gorduras trans, no máximo, 1%. As proteínas devem atingir uma quota mínima de 0,8 g/kg/dia na população geral, sendo que, em pacientes com diagnóstico de câncer, esse índice sobe para 1 a 1,2 g/kg/dia, no mínimo.

O que é índice glicêmico (IG) e carga glicêmica (CG)?

Quando um carboidrato é ingerido, ele libera glicose na corrente sanguínea e isso pode ocorrer de forma rápida ou lenta, dependendo da qualidade do carboidrato. Carboidratos simples (por exemplo, açúcar e farinha) liberam rapidamente glicose no sangue, o que gera um descontrole metabólico, caracterizado por pico de insulina; já os carboidratos complexos (por exemplo, legumes, verduras, a maioria das frutas e grãos integrais) liberam a glicose no sangue em uma velocidade muito mais lenta, o que resulta em uma liberação também lenta de insulina. O excesso de insulina circulante é indesejável e pode contribuir para o surgimento de diversas doenças crônico-degenerativas, diabetes e câncer. O índice glicêmico (IG) nada mais é que a “velocidade” com que a glicose do carboidrato é liberada no sangue. Já a carga glicêmica (CG) se refere à qualidade e à quantidade de carboidrato em determinado alimento, e é calculada com base no IG. Uma CG inferior a 10 é considerada baixa;

entre 11 e 19, média; e superior a 20, alta. A CG é facilmente calculada com base no IG pela seguinte fórmula:

$$CG = IG \times \text{número de gramas de carboidrato} \div 100$$

Exemplo: 100 g de arroz branco não cozido fornecem 77 g de carboidrato com IG de aproximadamente 70. Portanto, CG do arroz cru = $70 \times 77 \div 100 = 54$.

Sempre que possível, deve-se priorizar o consumo de carboidratos de baixo índice glicêmico e com carga glicêmica média a baixa (Tabela 1). A recomendação da OMS em relação ao açúcar é limitar seu consumo a menos de 10% (se possível, menos de 5%) do total de calorias diárias.

TABELA 1 • Índice glicêmico (IG) e carga glicêmica (CG) (para cada 100 g de alimento) de alguns tipos de carboidrato, considerando, como comparador, o IG da glicose = 100.

ALIMENTO	ÍNDICE GLICÊMICO (IG)	CARGA GLICÊMICA (CG) (100 G)
Pão francês	95	50
Batata cozida	90	18
Farinha de rosca	90	65
Farinha de trigo	90	65
Tapioca	85	74,6
Biscoitos com farinha branca	80	48
Melancia	75	5
Arroz branco não cozido	70	54
Barra de chocolate com açúcar	70	38
Risoto	70	51
Açúcar mascavo	70	68
Nhoque	70	12
Polenta	70	48,7
Aveia cozida com água	60	6,2
Cuscuz cozido	60	13
Mamão	60	5,5
Pão de centeio	65	27
Quinoa	53	13
Manga	50	6,7
Banana	47	9,5
Uvas frescas	45	4,5
Macarrão integral cozido	40	21
Inhame	40	9,5

(continua)

TABELA 1 • Índice glicêmico (IG) e carga glicêmica (CG) (para cada 100 g de alimento) de alguns tipos de carboidrato, considerando, como comparador, o IG da glicose = 100. (continuação)

ALIMENTO	ÍNDICE GLICÊMICO (IG)	CARGA GLICÊMICA (CG) (100 G)
Grão-de-bico	36	18,3
Laranja	35	3,3
Maçã	35	4
Cenoura cozida	33	1,7
Feijão branco cozido	33	8,5
Tomate	30	0,7
Lentilha cozida	30	6
Beterraba crua	30	0,2
Chocolate amargo 70 a 85%	25	8,8
Espinafre cru	15	0,2
Pepino cru	15	0,2
Salada de alface	15	0,3
Cogumelos	15	0,6
Adoçante xilitol	8	8

Obs.: IG baixo: < 55; IG médio: 56 a 69; IG alto: > 70.

Dica. Algumas frutas (por exemplo, a melancia), apesar de terem baixa CG, possuem alto IG; porém, seu consumo é altamente encorajado em razão dos inúmeros outros benefícios relacionados à riqueza de nutrientes. Uma forma prática e interessante de reduzir o índice glicêmico das frutas é combiná-las com alguma fonte de proteínas (iogurte, queijo cottage) ou gorduras boas (castanhas).

Quais são os alimentos e os nutrientes que podem ajudar a prevenir o câncer de mama?

Vegetais crucíferos (fontes de sulforafanos e indol-3-carbinol)

Alimentos como couve, rúcula, brócolis, agrião, couve-flor, repolho e couve-de-bruxelas são conhecidos como vegetais crucíferos. Eles são fontes de importantes substâncias fortemente relacionadas à prevenção do câncer de mama, como o indol-3-carbinol (I3C) e os sulforafanos.

Um dos mecanismos que explicam esse efeito protetor dos vegetais crucíferos é a melhora da metabolização do estrogênio no fígado, ou seja, eles favorecem uma maior capacidade de detoxificação, o que resulta em melhora do equilíbrio hormonal. Além disso, diversos estudos com culturas de células de câncer de mama mostram que os sulforafanos induzem à menor atividade proliferativa e ao maior índice de apoptose (morte das células tumorais).

Dica. O modo de preparo influencia diretamente a quantidade de sulforafanos presentes nos vegetais. É importante cozinhá-lo no vapor ou refogá-lo em fogo baixo por pouco tempo. Tempos de cozimento superiores a cinco minutos podem inativar essas substâncias. A mastigação lenta também é fundamental, pois interfere na absorção dos nutrientes. O ideal é o consumo de um prato de sobremesa ao dia, pelo menos.

Alerta. Existem suplementos no mercado contendo I3C e DIM (di-indolimetano – um derivado do I3C) concentrados em cápsulas, porém elas jamais devem ser escolhidas em detrimento do alimento *in natura*. Apenas o alimento tem diversos outros compostos bioativos que atuam em sinergia, além de conter fibras necessárias ao bom funcionamento intestinal. Nas pacientes já diagnosticadas com câncer de mama, o cuidado deve ser redobrado. Há um estudo da Universidade do Arizona que mostra, por exemplo, redução do efeito do tamoxifeno com o uso de suplementos contendo I3C, fato que não ocorre com o consumo do alimento *in natura*.

Frutas vermelhas e roxas (fontes de polifenóis)

As frutas vermelhas e roxas, como framboesa, mirtilo, morango, romã, açaí, ameixa e amora, são riquíssimas em compostos bioativos anti-inflamatórios e antioxidantes, como os polifenóis flavonoides (antocianinas, antocianidinas e ácido elágico). Inúmeros estudos pré-clínicos *in vitro* (cultura de células tumorais) e *in vivo* (animais de laboratório) evidenciaram efeito inibitório desses compostos em vias de proliferação tumoral e angiogênese (formação de novos vasos sanguíneos pelo tumor). Além disso, apresentam efeito de proteção do DNA das células saudáveis contra o estresse oxidativo.

Outro papel muito interessante das frutas vermelhas é a modulação da microbiota intestinal. Um estudo de 2016 em seres humanos mostrou que a ingestão frequente das frutas vermelhas aumentou o número de bactérias benéficas no intestino (lactobacilos e bifidobactérias) e reduziu o número de bactérias patogênicas (*clostridium* e bacteroides). As bactérias patogênicas produzem uma enzima chamada betaglucuronidase, que é

indesejável nas pacientes com câncer de mama e receptores hormonais positivos. Ela reabsorve, através do intestino, metabólitos ruins do estrogênio, que, em condições fisiológicas, deveriam ser eliminados por meio das fezes.

Uma observação sobre a romã. É uma das frutas mais ricas em ácido elágico. Alguns dados científicos mostram que esse polifenol pode inibir a ação da enzima aromatase (que estimula a produção de estrogênio), contribuindo, assim, para uma boa saúde hormonal. Outros estudos pré-clínicos apontam um efeito na diminuição da metástase do câncer já instalado.

Uma observação sobre as ameixas. Um estudo em particular, da Universidade do Texas, observou que extratos de ameixa tinham um efeito poderoso contra o crescimento do câncer de mama.

Dica. As frutinhas podem ser consumidas de diversas formas:

- ▶ Em uma tigela, com leite vegetal (de amêndoas, coco, arroz, aveia – feito em casa, se possível) e cereal, como farelo de quinoa, amaranto ou aveia.
- ▶ Em vitaminas, mingau, panquecas, sucos ou como compotas e geleias caseiras (sem açúcar).
- ▶ Em molhos para peixe, frango ou salada.

Quanto à romã, sugere-se consumi-la em sucos. A recomendação de consumo das frutas é de, pelo menos, meia xícara ao dia – e, se possível, orgânicas.

Alerta. O ácido elágico concentrado em cápsulas não deve ser consumido sem indicação e supervisão médica e nutricional por pacientes já diagnosticadas com câncer, em razão, principalmente, de seu potente efeito antioxidante, que pode reduzir a eficácia de diversos quimioterápicos. O consumo por meio da alimentação não oferece riscos e é encorajado.

Vegetais e frutas alaranjados e vermelhos (fontes de carotenoides)

Os carotenoides são pigmentos de cor amarela, laranja e vermelha encontrados em algumas frutas e vegetais. Entre eles, podemos citar o alfa e o betacaroteno, a luteína, a zeaxantina e o licopeno.

Boas fontes desse nutriente são as frutas mamão, laranja, pêssego, damasco e caqui. Também se encontram carotenoides na gema do ovo e em vegetais e raízes como cenoura, abóbora, tomate, batata-doce, pimentão vermelho, beterraba, espinafre e couve (embora a clorofila nas folhas verdes esconda o pigmento amarelo-alaranjado).

Os carotenoides atuam prevenindo a divisão de células tumorais e estimulando a multiplicação das células do sistema imunológico, aumentando, assim, a sua capacidade de atacar as células doentes.

Pesquisadores da Universidade de Harvard apontaram uma relação inversa entre o consumo de carotenoides e a incidência do câncer de mama. Outro estudo mostrou que o consumo frequente de alimentos que são fontes de carotenoides reduz em 50% os riscos de desenvolver câncer de mama.

Uma observação sobre a cenoura. Estudos constataram que o consumo de duas porções de cenoura todos os dias reduziu em até 17% o risco de desenvolver câncer de mama em mulheres na pré-menopausa.

Uma observação sobre a ameixa e o pêssego. Um estudo realizado no Texas apontou que essas duas frutas têm um efeito antioxidante similar ao do famoso mirtilo, com a vantagem do menor custo. Os polifenóis presentes nessas frutas parecem atuar no câncer de mama, inibindo o crescimento de células doentes e impedindo sua proliferação.

Sugestão de uso. Pelo menos duas porções ao dia, variando entre frutas e verduras. Para os vegetais, o ideal é que sejam cozidos no vapor, mantendo-os levemente crocantes.

Especiarias (curcumina, piperina e gingerol)

Estudos mostram que o consumo de especiarias como a cúrcuma (ou açafrão-da-terra), a pimenta-do-reino e o gengibre pode favorecer a prevenção do câncer de mama. Seus princípios ativos (curcumina, piperina e gingerol, respectivamente) atuam induzindo a apoptose das células cancerosas e inibindo a angiogênese. Estudos pré-clínicos mostram, ainda, que essas especiarias podem potencializar o efeito da quimioterapia.

Cúrcuma

A cúrcuma é o anti-inflamatório natural mais poderoso existente na alimentação, sendo útil na prevenção de diversos tipos de câncer, incluindo o de mama. Estudos apontam que a curcumina, o principal componente da cúrcuma, pode bloquear a proliferação de células tumorais, principalmente por sua capacidade de redução do NFkB, que é superexpresso em diversos tipos de câncer, sendo considerado o “maestro da inflamação”.

Dica. A combinação de cúrcuma com a pimenta-do-reino em um meio oleoso (como o azeite) aumenta significativamente a absorção da curcumina pelo organismo. Use, pelo menos, uma colher de chá de cúrcuma ao dia (com um pouco de pimenta-do-reino), adicionada a pratos como arroz, ovos, sopas, caldos, frango, peixes ou em molho para salada.

Alerta. Há inúmeros suplementos no mercado com cápsulas concentradas de curcumina. Elas não devem ser consumidas sem indicação e supervisão médica, especialmente em pacientes já diagnosticadas com câncer de mama, pelo potencial de interação com diversos tratamentos. O consumo por meio da alimentação não oferece riscos e é encorajado.

Gengibre

Além do seu efeito anti-inflamatório, antioxidante e anticancerígeno, o gengibre pode ser utilizado para reduzir as náuseas que, com frequência, acompanham a quimioterapia ou a radioterapia.

Dica. Use o gengibre ralado em preparações variadas – frango, peixe, legumes, arroz, quinoa. No verão, acrescente o gengibre em sucos ou vitaminas. No inverno, pode ser usado em sopas ou chás.

Pimenta-do-reino

A piperina presente na pimenta-do-reino atua na prevenção do câncer por meio de três maneiras: inibição da inflamação, parada do crescimento do tumor e indução da morte das células malignas. Sua atuação parece ser maior nos cânceres de mama e de próstata.

Dica. O ideal é associar seu uso com a cúrcuma, o que aumenta sua absorção.

Ômega-3

Os dois principais ácidos graxos ômega-3 contidos nos peixes oleosos e no óleo de peixe são o EPA (ácido eicosapentaenoico) e o DHA (ácido docosaexaenoico). A dieta ocidental moderna é muito mais rica em ômega-6 (pró-inflamatório) do que em ômega-3 (anti-inflamatório). Portanto, esse nutriente costuma estar deficiente na grande maioria da população, sendo necessário traçar estratégias de aumento de consumo por meio da dieta ou de suplementação, quando indicada. Boas fontes de ômega-3 de origem animal incluem salmão, arenque, sardinha e atum; e de origem vegetal, óleo de linhaça, semente de linhaça e semente de chia. Esses últimos são ainda muito ricos em lignana, um fitoestrógeno que parece atuar neutralizando o efeito do estrógeno na mama. Um estudo canadense mostrou, por exemplo, que o consumo diário de sementes de linhaça e chia pode reduzir em até 42% o risco de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa.

Embora não haja dados consistentes mostrando o papel direto do ômega-3 na prevenção do câncer, ele possui um importante papel indireto por meio da melhora de diversos processos metabólicos carcinogênicos, como a inflamação crônica subclínica e a resistência à insulina.

Dica. Prefira o uso de sementes de linhaça dourada trituradas na hora. A chia não precisa ser triturada. Use as sementes em vitaminas, panquecas, tortas, iogurte, mingau e diversas receitas (hamburguinhos vegetais, almôndegas, para empanar frango ou peixes). O óleo de linhaça pode ser usado com quinoa ou em saladas e sopas. Embora raro de ser encontrado no Brasil, o salmão criado livre na natureza tem concentração de ômega-3 infinitamente maior que o salmão de cativeiro, que é alimentado com ração e tem contato com corantes sintéticos, que conferem forte cor alaranjada ao peixe. A suplementação de ômega-3 pode ser feita mediante prescrição médica e/ou nutricional, quando necessária, e é fundamental a escolha de um ômega com certificação da IFOS (*International Fish Oil Standards*), que avalia a qualidade do óleo de peixe segundo rigorosos critérios, incluindo contaminação por metais pesados. Os ômegas que possuem certificação pela IFOS têm esse selo em seu rótulo e, no Brasil, há diversas opções.

Cogumelos (fontes de betaglucanas)

O consumo de cogumelos pode atuar na prevenção do câncer de diversas maneiras, já que são ricos em betaglucana, um nutriente com atividade imunomoduladora e grande efeito antitumoral. Estudos mostram que os cogumelos podem atuar também impedindo a angiogênese e aumentando a atividade do sistema imune inato (ou seja, aquele que nasce conosco e que não depende da exposição a patógenos para que a imunidade se desenvolva – a chamada imunidade adquirida).

Os cogumelos são também uma boa fonte de vitamina D, que é fundamental na prevenção não apenas do câncer, como também de outras várias doenças (por exemplo, as autoimunes).

No câncer de mama, os cogumelos têm uma atuação particularmente especial, pois contêm compostos que atuam inibindo a atuação da enzima aromatase, reduzindo os níveis de estrogênio no organismo. Os cogumelos que apresentam uma atividade mais elevada contra a aromatase parecem ser cogumelo-botão, crimini, portobello, reishi e maitake, seguidos de shiitake, chanterelle e cogumelo-botão *baby*.

Em 2020, foi apresentado um interessante estudo no congresso da American Association for Cancer Research (AACR), mostrando que uma nova molécula chamada Imprime PGG, elaborada à base de betaglucana de *Saccharomyces cerevisiae*, aumentou a ação do pembrolizumabe (um imunoterápico) em tumores de mama triplo-negativos. Portanto, particularmente nesse subgrupo de pacientes (câncer de mama triplo-negativo em imunoterapia), o consumo mais frequente de cogumelos é encorajado.

Dica. Use o cogumelo sempre cozido ou refogado em sopas, risoto de quinoa, omeletes, saladas ou misturados a outros legumes.

Alho, cebola e alho-poró (fontes de compostos sulfúreos)

Populares em grande parte das cozinhas, o alho, a cebola e o alho-poró são também conhecidos por seu poderoso efeito contra vários tipos de câncer.

Estudos mostram que os compostos sulfúreos dessa família (os aliáceos) podem atuar induzindo à apoptose as células do câncer de cólon, de mama, de pulmão, de próstata e da leucemia.

Além disso, esse grupo de alimentos é útil no controle da taxa de açúcar do sangue, o que reduz a secreção de insulina e do hormônio IGF-1 e, portanto, o crescimento das células cancerosas.

Dica. As moléculas ativas do alho são liberadas com o esmagamento dos dentes e são mais bem absorvidas se forem misturadas a algum tipo de óleo (por exemplo, o azeite de oliva extravirgem). A quantidade diária de consumo sugerida é de dois dentes médios de alho cru e meia unidade de cebola ou alho-poró médios.

Chá verde (fonte de catequinas)

Um terço do peso das folhas do chá verde deve-se a uma classe de polifenóis chamadas catequinas, particularmente a epigalocatequina-3-galato (EGCG). Além do seu efeito desintoxicante e antioxidante, o chá verde parece agir inibindo os processos de angiogênese, o que reduz significativamente o desenvolvimento de tumores. Em laboratório, ele aumenta os efeitos da radioterapia sobre as células cancerosas.

Estudos apontam que o consumo frequente de chá verde pode melhorar o prognóstico do câncer de mama nos estágios iniciais (estádio I e II).

Dica. Para obtenção dos benefícios, é importante observar o tempo de infusão das folhas. O ideal é que seja de 8 a 10 minutos, não menos do que isso. Os chás mais ricos em moléculas anticancerígenas são os japoneses (*sencha*, *gyokuro*, *matcha* etc.) e devem ser ingeridos em até uma hora após o preparo. Pessoas sensíveis à cafeína do chá verde ou que sofrem de insônia devem evitar seu consumo após as 16h ou dar preferência ao chá verde descafeinado.

Alerta. O chá verde possui forte efeito antioxidante e não deve ser consumido livremente por pacientes em tratamento quimioterápico, sob risco de redução dos efeitos da quimioterapia.

Cacau (fonte de polifenóis)

A semente do cacau é rica em substâncias antioxidantes, como polifenóis e flavonoides, com diversos efeitos positivos na saúde, especialmente, na saúde cognitiva.

Seu efeito anticâncer se dá por inibição do crescimento das células doentes e limitação da angiogênese.

Estudos recentes mostram que uma substância chamada epicatequina, presente no cacau, parece ter um efeito ainda mais especial no combate ao câncer de mama.

O cacau pode ser consumido em pó, sem açúcar, adicionado a receitas diversas, na quantidade de, aproximadamente, uma colher de sobremesa ao dia.

O consumo de chocolate rico em cacau, de boa qualidade e sem exagero, também pode ser uma boa opção.

Vitamina D

A vitamina D é um hormônio que tem sido tema de inúmeras pesquisas na área de saúde, sendo relacionada à prevenção de diversas doenças crônico-degenerativas. Ela regula o metabolismo osteomuscular, o bom funcionamento do sistema imune e a expressão de mais de dois mil genes. Células de praticamente todos os tecidos do corpo humano possuem receptores de vitamina D (VDRs).

Em relação à prevenção do câncer de mama, um grande estudo populacional de 2016 demonstrou que o risco de desenvolvimento da doença foi inversamente proporcional aos níveis de vitamina D no sangue. Níveis ≥ 40 ng/mL foram associados a um risco de câncer de mama 65% menor, e níveis deficientes (< 20 ng/mL) aumentaram substancialmente a incidência da doença.

Apenas 20% da vitamina D é obtida pela alimentação. Sua maior fonte de produção é por meio da exposição solar consciente. Os raios UVB que estimulam a síntese de vitamina D têm sua maior incidência no período entre 10h e 15h, que é também o período de maior risco do câncer de pele. Dessa forma, é necessário que a exposição solar ocorra por metade do tempo que seria necessário para causar eritema (vermelhidão) da pele. Esse tempo varia conforme o fotótipo do indivíduo. A queimadura da pele causa lesão de DNA, evento precursor do câncer de pele, devendo ser evitada. Dez minutos diários com pernas e braços descobertos costumam ser suficientes para uma boa síntese de vitamina D. O protetor solar deve ser aplicado imediatamente após a exposição. Indivíduos com antecedente de câncer de pele (melanoma e outros) têm contraindicação formal a qualquer grau de exposição solar; nesse subgrupo, as deficiências devem ser sempre corrigidas com suplementação de vitamina D.

Azeite de oliva (fonte de polifenóis)

Estudos mostram que os polifenóis contidos no azeite de oliva extravirgem são responsáveis por programar a morte de células tumorais, diminuindo a expressão de oncogenes (genes pró-cancerígenos) e que o consumo frequente do óleo é capaz de inativar de 25 a 30% o gene que estimula o câncer de mama.

Dica. Os fitoquímicos estão apenas presentes no azeite de oliva extravirgem de primeira extração, a frio. Prefira os azeites de baixa acidez (até 0,5%) e orgânicos. Use o azeite cru ou ao final do preparo, sem submetê-lo a altas temperaturas. A quantidade recomendada para consumo é de uma colher de sopa ao dia.

Nozes (fontes de fitoesteróis)

Estudos mostram que os fitoesteróis das nozes bloqueiam os receptores de estrógeno em células de câncer de mama e, possivelmente, desaceleram o seu crescimento.

Alguns estudos sugerem que não apenas as mães que consumiam nozes tinham uma menor incidência da doença, mas também as filhas geradas por essas mães eram beneficiadas pelo consumo de nozes que ocorria durante a gestação e a amamentação (e, posteriormente, em sua própria alimentação).

Dica. Consuma até dez unidades ao dia, dentro de uma dieta equilibrada. As nozes podem ser usadas em saladas, risotos, sopas, frutas ou mingau. Podem também ser usadas na forma de farinha, como crosta de peixe ou legumes ou, ainda, na base de uma torta.

Abacate (fonte de polifenóis e ácido oleico)

Além de ser rico em nutrientes, com potenciais antioxidante e anti-inflamatório (por exemplo, a glutatona), e em polifenóis, como luteína, zeaxantina, alfa e betacaroteno, o abacate é também uma excelente fonte de vitaminas do complexo B, vitaminas E e K, potássio e fibras insolúveis e solúveis.

É uma fonte concentrada de ácido oleico (ômega-9), um tipo de gordura monoinsaturada que está associada à proteção cardiovascular e à proteção do câncer de mama, segundo algumas pesquisas.

Um estudo australiano mostrou também que uma substância chamada *persin*, encontrada nas folhas e nos frutos do abacate, pode atuar estimulando a morte de células de câncer de mama.

Dica. Estudos mostram que o ácido oleico presente no abacate pode aumentar a absorção dos carotenoides presentes em outros alimentos, quando consumidos em uma mesma refeição, aumentando a proteção contra o câncer. Algumas ideias de associações para potencializar esse efeito são: abacate picado ou amassado com mamão, *guacamole* com tomate, palitos de cenoura com pasta de abacate, salada com abóbora assada ou couve cozida e abacate. A sugestão de consumo médio diário é de três colheres de sopa da fruta.

Algas (fontes de fucoxantina)

Várias algas são utilizadas há séculos contra o câncer de mama nas medicinas tradicionais chinesa e japonesa. Estudos mostraram que o consumo diário de algas pode diminuir o risco de câncer de mama, em virtude, principalmente, de seu efeito antiestrogênico. Isso pode explicar, em parte, a baixa incidência de câncer de mama entre as mulheres japonesas: 83% menos que nos países do Ocidente.

As algas são ainda boas fontes de proteína e de fucoxantina, um carotenoide que dá cor marrom a certas algas e tem potente fator antioxidante e anticancerígeno (como já descrito anteriormente).

As principais algas alimentares são *nori*, *kombu*, *wakame*, *arame* e *dulse*.

Chlorella e *spirulina* são outras duas algas com efeitos potentes e comprovados no combate ao câncer, uma vez que atuam potencializando a desintoxicação (incluindo a ligação e a eliminação de metais pesados) e têm propriedades estimulantes do sistema imune. São também ricas em vitamina B12, o que pode ser muito útil em mulheres com câncer de mama, uma vez que estudos sugerem que baixos níveis dessa vitamina podem estar relacionados ao desenvolvimento da doença.

Dica. Acrescente as algas a sopas e saladas ou ao cozimento de leguminosas, como feijões e lentilhas. A *chlorella* e a *spirulina* são encontradas na forma de cápsulas ou pós, que podem ser acrescentados em sucos ou vitaminas. As algas podem ser encontradas em lojas de produtos japoneses ou casas de produtos naturais. Caso esteja em tratamento quimioterápico, não suplemente cápsulas por conta própria; discuta sempre com seu oncologista e seu nutricionista.

Limão (fonte de limonoides)

Diversas substâncias encontradas em frutas cítricas têm demonstrado potencial efeito contra células cancerígenas, mas duas, em especial, vêm chamando a atenção de pesquisadores. A primeira delas é conhecida como limonoide, composto encontrado principalmente na casca e na semente do limão, e que, em laboratório, foi capaz de inibir o crescimento de células do câncer de mama.

A segunda, a pectina, encontrada na polpa e na casca do limão, também demonstrou efeito protetor contra a doença, reduzindo a ocorrência de metástase das células malignas.

Dica. Consuma o limão espremido puro ou em água, ou, ainda, no suco verde. As raspas do limão (de preferência orgânico e bem lavado) podem ser usadas em refogados de legumes, arroz, frango ou peixe.

Quais são os alimentos que podem aumentar o risco de câncer de mama?

Açúcar e alimentos refinados

O açúcar é, provavelmente, o alimento número um no que se refere ao desenvolvimento do câncer de mama (assim como de outros cânceres e inúmeras outras doenças). Quando ingerimos açúcar ou farinhas refinadas, há um aumento rápido dos níveis de glicose na corrente sanguínea, o que culmina em um pico de insulina, liberada pelo pâncreas, para que ocorra rápida entrada da glicose nas células.

A secreção de insulina é acompanhada da secreção de um hormônio chamado IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina), que tem o potencial de estimular o crescimento de células e o processo inflamatório, aumentando, assim, a progressão de tumores. Além disso, o excesso de insulina circulante (caracterizando o que chamamos de “resistência à insulina”) predispõe à obesidade e ao diabetes tipo II, ambos também fatores de risco importantes para o desenvolvimento do câncer.

Um grande estudo de 2019 mostrou, por exemplo, que o alto consumo de bebidas açucaradas e sucos de frutas a 100% (mesmo em uma pequena dose de 100 mL/dia)

foi associado a um risco 18% maior de câncer no geral e 22% maior de câncer de mama. Bebidas adoçadas artificialmente não aumentaram o risco.

Alerta. Açúcar e farinha são carboidratos refinados, diferente dos carboidratos complexos dos vegetais, das frutas e dos grãos integrais, que devem sempre estar presentes em uma dieta equilibrada. A dieta mediterrânea, por exemplo, uma das mais protetoras contra o câncer, é composta de 55 a 75% de carboidratos complexos e < 10% de carboidratos refinados.

Dicas:

- ▶ Corte ou evite ao máximo o consumo de açúcar (mesmo o demerara ou o mascavo), preferindo, quando necessário, o uso de adoçantes, como stevia, xilitol ou, ainda, o açúcar de coco (que tem um índice glicêmico bem menor do que os outros açúcares).
- ▶ Troque as farinhas brancas (farinha de trigo, tapioca, polvilho) por farinhas mais nutritivas e de menor índice glicêmico (grão-de-bico, linhaça, quinoa, amaranto, coco, amêndoas, aveia).
- ▶ Troque o suco de frutas pela fruta natural, orgânica e, sempre que possível, com casca e bagaço.
- ▶ Troque o cereal matinal feito de flocos de milho ou arroz por cereais ricos em fibras, como amaranto, quinoa e aveia, ou, ainda, faça uma granola caseira com frutas secas, coco seco tostado, *nibs* de cacau, sementes e castanhas.
- ▶ Limite a ingestão de bebidas alcóolicas e nunca o faça de estômago vazio.
- ▶ Troque a batata-inglesa pela batata-doce, e o arroz branco pelo integral ou pela quinoa em grãos.
- ▶ Caso não seja possível cortar totalmente o consumo dos alimentos industrializados, habitue-se a ler rótulos e evite os produtos que tenham em sua composição substâncias como farinha enriquecida com ferro e ácido fólico (ou seja, farinha branca), frutose, glicose, xarope de milho, sacarose, açúcar invertido, dextrose, maltose ou maltodextrina.

Carne vermelha

A carne vermelha fornece todos os aminoácidos essenciais para o desenvolvimento humano e, ainda, é fonte de zinco, ferro, vitaminas do complexo B, fósforo, potássio,

triptofano e tirosina. Entretanto, vários estudos relacionam o consumo de carne vermelha a um maior risco de desenvolvimento do câncer de mama e do câncer colorretal. Um estudo recente de 2019, por exemplo, concluiu que o consumo elevado de carne vermelha está associado a um aumento de 23% do risco de câncer de mama (especialmente em mulheres pós-menopausadas).

Várias hipóteses têm sido aventadas para explicar o efeito adverso da carne vermelha. Estudo realizado por pesquisadores da Universidade da Califórnia em 2015 mostrou que determinadas formas de uma substância conhecida como ácido siálico não humano, o ácido N-glicolilneuramínico (Neu5Gc), presente na carne vermelha, podem incitar um processo inflamatório que predispõe ao câncer. O Neu5Gc é uma substância que, depois de metabolizada, torna-se biodisponível nos tecidos humanos, o que leva à produção de anticorpos na circulação. A interação entre o Neu5Gc e os anticorpos anti-Neu5Gc é capaz de estimular processos inflamatórios, levar à carcinogênese e estimular o crescimento do tumor. Outro mecanismo associado, principalmente, ao câncer colorretal é o estresse oxidativo causado pelo ferro heme (presente em grande quantidade na carne vermelha) na mucosa intestinal.

Dica. Limite o consumo de carne vermelha a, no máximo, 300 gramas por semana, dando preferência às carnes brancas, como peixe e frango orgânico. Faça algumas refeições vegetarianas durante a semana, priorizando os alimentos vegetais ricos em proteína, como quinoa, grão-de-bico, feijão, lentilha, castanhas, vegetais verde-escuros, sementes, algas e cogumelos. Muita atenção ao grau de cozimento: carnes “tostadas”, como as de churrasco, são ricas em acroleína, um composto sabidamente carcinogênico, além de conterem resíduos de aminas heterocíclicas oriundas do carvão, também cancerígenas.

Alerta. O cenário de prevenção do câncer é diferente do cenário de doença já instalada. Pacientes com câncer de mama e doença avançada, por exemplo, não devem cortar a carne vermelha da dieta por conta própria, sob risco de agravamento da perda de massa muscular, visto que ela é uma fonte de proteínas de alto valor biológico. É fundamental a avaliação de um nutricionista oncológico para a adequação do cardápio e discussão sobre a limitação da ingestão de carne vermelha, pois, sempre que ela for reduzida, outras fontes deverão ser introduzidas, para que a paciente consuma a quota mínima diária recomendada de proteínas. Em relação aos embutidos (presunto, salame, mortadela etc.), o consumo deve ser preferencialmente nulo, visto que são comprovadamente carcinogênicos, aumentando em até 18% o risco de câncer colorretal.

Leite de vaca

A literatura é bastante controversa em relação ao consumo de leite e risco de câncer de mama e outros tumores hormônio-dependentes. Alguns estudos apontam risco aumentado; outros afirmam ter efeito nulo. O leite de vaca contém dois tipos de hormônios que, em excesso, são indesejáveis para as pacientes com câncer de mama: estrogênio e IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina). Por isso, seguindo o princípio da precaução, é um alimento que deve ter seu consumo reduzido, com o intuito tanto de prevenir como de tratar a doença.

Além disso, o leite de vaca (principalmente o industrializado) pode ser um veículo de pesticidas, hormônios, antibióticos e substâncias químicas ministradas ao animal, com alto potencial carcinogênico. Ainda, não é um alimento bem tolerado pelo organismo humano, uma vez que grande parte da população não digere bem a lactose (o ser humano não é capaz de produzir a enzima lactase, necessária para a adequada digestão da lactose). As proteínas do leite de vaca podem ser igualmente prejudiciais, promovendo, com frequência, diversas reações alérgicas, assim como alterações na qualidade da microbiota intestinal. Esses fatores podem não ter um efeito direto sobre o desenvolvimento do câncer de mama, mas podem exercer uma influência indireta, uma vez que promovem desequilíbrios na flora intestinal e no organismo como um todo, comprometendo a imunidade e a manutenção da saúde.

Dica. Se possível, substitua o leite de vaca pelos leites vegetais, como os de amêndoas, de coco, de arroz ou de aveia. Como substitutos para o queijo, têm-se as pastas de castanhas, o tofu, o ovo e o *hommus*. Mesmo que não seja possível excluir completamente esse grupo da dieta, procure não basear a alimentação nos lácteos, variando o consumo com outros alimentos mais nutritivos. Minimizar a exposição já é bastante útil. Ao consumir, escolha os leites, queijos e iogurtes frescos.

Álcool

As diversas sociedades científicas e acadêmicas têm se posicionado de forma cada vez mais rígida em relação ao efeito deletério do consumo de álcool. A American Society of Clinical Oncology (ASCO) reforça que o álcool é um fator de risco importante (e modificável) para diversos tipos de neoplasias, e a American Cancer Society (ACS) recomenda a exclusão completa do álcool da dieta, visto que dados recentes

apontam risco aumentado de câncer, mesmo com a ingestão de doses pequenas (menos de 1 drinque ao dia). Em suma: quando se trata de câncer, nenhuma dose de álcool é segura.

O vinho tinto seria a fonte de álcool mais indicada para o consumo esporádico, pois ele é rico em resveratrol, um antioxidante que tem propriedades anticancerígenas, em razão do efeito contra o estrógeno, atuando especialmente na prevenção de tumores associados a esse hormônio, como o de mama. Vale ressaltar que a ingestão de bebidas alcoólicas aumenta o risco de recorrência em pacientes que já tiveram o diagnóstico de câncer de mama. Assim, devemos orientar muita moderação com a ingestão de bebidas alcoólicas nesses casos.

Soja

Há uma grande controvérsia a respeito da soja e de seu efeito anti ou pró-carcinogênico. Embora alguns estudos demonstrem um efeito de redução dos riscos de desenvolvimento de câncer de mama, outros apontam exatamente o contrário.

A isoflavona presente na soja tem um efeito parecido com o do estrógeno no organismo, e a controvérsia está nas consequências desse efeito. Enquanto grande parte dos estudos mostra que o efeito estrogênico pode aumentar as chances de desenvolvimento de cânceres dependentes desse hormônio, outros estudos mostram que a isoflavona, ao se juntar aos receptores hormonais, bloqueia os efeitos mais potentes e perigosos do estrógeno.

Independentemente de uma definição mais concreta em relação ao câncer de mama, pesquisas mostram várias outras questões que nos levam a concluir que o consumo frequente de soja e de seus produtos pode trazer mais malefícios do que benefícios à nossa saúde.

Entre os pontos a serem considerados, estão:

- ▶ Sabemos que os produtos industrializados da soja (como extrato, sucos) são produtos alimentícios altamente artificiais e cheios de substâncias químicas, como espessantes, aromatizantes e, muitas vezes, corantes.

- ▶ Mais de 95% da soja produzida no Brasil é transgênica, ou seja, modificada artificialmente em laboratórios, com técnicas de engenharia genética. O impacto do consumo de transgênicos a longo prazo na saúde humana ainda é desconhecido.
- ▶ Os grãos e a proteína da soja são também ricos em ácido fítico e inibidores de tripsina, substâncias que prejudicam a digestão e a absorção de outros nutrientes pelo organismo.
- ▶ A soja é altamente alergênica para grande parte das pessoas, podendo causar distúrbios digestivos.
- ▶ Por causa de seus fitoestrógenos, a soja pode prejudicar a função da tireoide e impactar negativamente a fertilidade.
- ▶ Os alimentos à base de soja aumentam o requerimento de vitamina D, que, como vimos, é um fator importante na diminuição dos riscos de câncer de mama, assim como de outros cânceres.

Dica. Os subprodutos da soja, como o *tempeh*, *missô* e o *shoyo* (sem glutamato monossódico), por serem fermentados, não apresentam os antinutrientes presentes na soja não fermentada, podendo ser consumidos ocasionalmente. O ideal é que sejam orgânicos.

Quais outros alimentos devo evitar?

Os seguintes alimentos são detrimenais:

- ▶ Alimentos processados e industrializados: contêm corantes, conservantes, espessantes e outros aditivos alimentares, que podem desequilibrar o organismo e promover o desenvolvimento das células doentes.
- ▶ Embutidos, como presunto, salame, linguiça, salsicha e peito de peru: são ricos em nitritos e nitratos, que são sabidamente substâncias carcinogênicas.
- ▶ Gordura trans, gordura vegetal hidrogenada e óleos vegetais ricos em ômega-6: são extremamente inflamatórios, uma situação que, por si só, pode predispor à doença.
- ▶ Frituras ou alimentos tostados: produzem acroleína, uma substância potencialmente carcinogênica.

- ▶ Adoçantes artificiais, como aspartame, sucralose, ciclamato e sacarina: diversos estudos mostram relação entre esses adoçantes e câncer. Bons substitutos são stevia, xilitol e açúcar de coco.
- ▶ Salmão de cativeiro: diferente do salmão selvagem, o salmão de cativeiro é pobre em ômega-3 e rico em substâncias químicas, pesticidas, antibióticos e corantes, ministrados ao animal.

É possível reduzir os efeitos colaterais dos tratamentos com a alimentação?

Cada uma das terapias oncológicas (cirurgia, quimioterapia, radioterapia, imunoterapia ou sua combinação) afeta o estado nutricional da paciente de diferentes formas. Por isso, uma boa nutrição, com supervisão profissional, é essencial para quem segue um tratamento contra o câncer. Manter uma alimentação nutritiva e com adequada distribuição de macro e micronutrientes durante essa fase resulta em melhoria do sistema imunológico, menor índice de fadiga e maior preservação da massa muscular, o que culmina em menos intercorrências clínicas (internações e infecções).

As orientações nutricionais devem ser individuais, levando-se em conta os sintomas e o momento da doença, as preferências alimentares individuais e o estado clínico da paciente. Lembre-se de que tão importante quanto se alimentar bem é evitar o consumo de alimentos não saudáveis, como os processados, os embutidos, as frituras, o açúcar e os alimentos refinados e industrializados. Mais importante ainda é não aderir a dietas radicais por conta própria, sob risco de sérios impactos metabólicos e nutricionais, que poderão, em alguns casos, piorar o prognóstico da doença.

Algumas recomendações nutricionais gerais para melhorar os sintomas causados pelos tratamentos oncológicos são mostradas na Tabela 2.

TABELA 2 • Recomendações nutricionais em relação aos sintomas.

SINTOMAS COMUNS	RECOMENDAÇÕES
Diarreia	Aumentar a ingestão de líquidos (água, água de coco natural). Preferir ingerir pequenas porções fracionadas ao longo do dia. Evitar o uso de temperos, como cebola, alho, sal e óleo. Suspender temporariamente alimentos laxativos durante o período de diarreia (por exemplo, laranja, mamão, ameixa-preta, linhaça, chia, quinoa e aveia). Evitar o consumo de leite e seus derivados (queijo, iogurte). Evitar o consumo de leguminosas, como feijão, lentilha ou grão-de-bico. Introduzir os alimentos constipantes, como batata, mandioca, cará, cenoura cozida, banana, maçã sem casca e tapioca.
Constipação intestinal (prisão de ventre)	Aumentar a ingestão de líquidos. Aumentar o consumo de alimentos ricos em fibras – legumes, frutas com casca ou bagaço, verduras cruas e cozidas, linhaça, aveia, quinoa, batata-doce, arroz integral, leguminosas, kiwi e mamão. Deixar a ameixa-preta e a semente de linhaça de molho em água e usar os dois alimentos em um suco laxativo, batendo com mamão. Fazer um farelo de sementes usando gergelim, linhaça, nozes e castanhas trituradas, para ser consumido nas refeições (com saladas, legumes ou arroz). Introduzir o uso de biomassa de banana verde – um probiótico muito nutritivo e rico em inulina, um amido resistente que atua melhorando a saúde intestinal (a receita é encontrada facilmente na internet) – em sucos, sopas, feijão, molhos e mingau. Evitar o consumo de alimentos obstipantes, como batata, mandioca, cenoura cozida, banana e tapioca. Praticar atividade física, se liberada pelo médico. O uso de probióticos por conta própria é desencorajado, devendo ser feito apenas mediante prescrição médica ou nutricional.
Perda de massa muscular	Procurar alimentar-se a cada três horas. Aumentar a ingestão de alimentos ricos em proteínas de alto valor biológico, como carnes, peixes, frango e ovos, e de leguminosas (feijão, lentilha, grão-de-bico). O consumo de proteína vegetal em pó é opção interessante para enriquecer a alimentação – em vitaminas, por exemplo (há diversas opções prontas no mercado). O consumo de carne vermelha deve ser de, no máximo, 300 a 500 g por semana. A baixa ingestão de proteínas é uma situação muito frequente durante o tratamento oncológico por diversos motivos (náuseas, vômitos, inapetência, mudança de paladar) e pode acelerar o processo de sarcopenia (perda de massa muscular), o que piora o prognóstico da doença e aumenta a toxicidade aos tratamentos. Não se torne vegetariano ou exclua radicalmente proteína animal do seu cardápio sem a orientação e a supervisão de um nutricionista oncológico qualificado, pois apenas ele poderá calcular a sua meta calórico-proteica diária, realizando, de forma adequada, as substituições, quando necessário.

(continua)

TABELA 2 • Recomendações nutricionais em relação aos sintomas. (continuação)

SINTOMAS COMUNS	RECOMENDAÇÕES
Náuseas e vômitos	Diminuir o volume e aumentar o fracionamento das refeições. Não ingerir líquidos durante as refeições. Evitar os alimentos muito condimentados, gordurosos e doces. Dar preferência aos alimentos mais secos. Consumir gengibre ao longo do dia (ralado na comida ou em copos pequenos de suco) – estudos mostram que o gingerol, composto presente nesse alimento, ajuda no controle das náuseas. Dar preferência a preparações de fácil digestão, em temperatura ambiente, fria ou gelada. Evitar deitar-se logo após as refeições.
Alteração de paladar e odor	Substituir os alimentos pouco tolerados por aqueles nutricionalmente similares e mais bem-aceitos. Melhorar a apresentação dos pratos. Evitar salgar ou adoçar demais a comida. Fazer uso de ervas e temperos, como alecrim, orégano, <i>curry</i> , cúrcuma, pimenta-do-reino, gengibre, manjericão e hortelã.
Mucosite, estomatite, odinofagia, ulcerações na orofaringe	Evitar o consumo de alimentos quentes, picantes ou salgados demais. Evitar temperaturas extremas. Modificar a consistência da dieta para pastosa ou semissólida – dependendo do grau de comprometimento da mucosa oral. Evitar frutas cítricas ou ácidas (laranja, limão, lima, acerola, maracujá, abacaxi), pickles, vinagre, alimentos condimentados, bebidas alcoólicas ou gasosas e café. Evitar o consumo de alimentos duros e secos, como torradas, biscoitos, granola e vegetais crus. Manter bons cuidados com a higiene oral. Se necessário, tomar líquidos com canudo. Manter uma dieta rica em alimentos frescos, como frutas, verduras e legumes, mesmo que em consistência adaptada. Nos casos mais graves, em que a alimentação via oral está muito comprometida, pode ser necessária uma terapia nutricional enteral.
Xerostomia (boca seca)	Ingerir pequenas quantidades de água com frequência. Introduzir na dieta mais molhos, caldos e sopas. Fazer uso de hortelã e gengibre sempre que possível.
Falta de apetite	Diminuir o volume e aumentar o fracionamento das refeições. Evitar o consumo de bebidas durante as refeições. Preferir alimentos com nutrientes concentrados, como abacate, chia, linhaça, ovos, açaí, óleo de coco, nozes, azeite, leguminosas, frutas, verduras e legumes. Na impossibilidade da ingestão de alimentos sólidos, priorizar preparações mais líquidas ou pastosas, como sucos, sopas cremosas, vitaminas e mingau. A falta de apetite pode resultar em rápida perda de peso, caso em que se torna fundamental a avaliação do nutricionista oncológico, que poderá indicar suplementos nutricionais de alta densidade proteico-calórica e baixo volume, sendo mais bem tolerados do que algumas refeições sólidas.

capítulo 26

ATIVIDADE FÍSICA

Luciana Castelli Assmann

Como a atividade física pode ajudar na prevenção do câncer de mama?

A obesidade e a vida sedentária aumentam a incidência de câncer de mama, assim como ocorre com outros tipos de câncer. A atividade física, se praticada de forma regular, por 30 minutos, ao menos, três vezes por semana, age preventivamente. Além de evitar o ganho de peso, ela ativa mecanismos biológicos capazes de regular substâncias químicas no organismo, como os hormônios estrógeno e progesterona. O desequilíbrio hormonal representa um fator de risco para a doença.

A Sociedade Americana de Oncologia Clínica recomenda que o paciente pratique de 150 a 300 minutos por semana de atividade física moderada ou pratique de 75 a 150 minutos por semana de atividade física vigorosa.

Como a atividade física pode ajudar no tratamento do câncer de mama?

São claras as evidências da contribuição do exercício nas diferentes fases do tratamento do câncer de mama. A atividade física é importante desde o momento do diagnóstico e durante todo o tratamento da doença.

Os exercícios de intensidade moderada ao longo do tratamento podem melhorar a autoestima e o apetite, reduzir as náuseas causadas pelas terapias e controlar a depressão. Além disso, fortalecem o sistema imunológico, o que deixa a mulher menos vulnerável a outras doenças, como gripes e resfriados.

O objetivo do exercício durante o tratamento não é o condicionamento físico, mas, sim, o controle dos sintomas relacionados à doença e ao próprio tratamento, assim como manter a disposição para fazer as tarefas do dia a dia.

É importante ressaltar que apenas um profissional capacitado poderá indicar o melhor programa de exercícios de acordo com o perfil da paciente (idade e condicionamento físico anterior ao diagnóstico da doença) e com a fase do tratamento.

Como a atividade física pode ajudar a combater a fadiga causada pelos tratamentos?

A fadiga é uma das principais queixas das pacientes em tratamento, especialmente durante a quimioterapia e a radioterapia. Ao contrário do que muita gente pensa, o exercício é uma importante ferramenta para atenuar esse sintoma. Ele ajuda a manter a força muscular e aumenta os níveis de energia. Com isso, a paciente sente-se mais disposta durante o dia e passa a ter noites de sono com mais qualidade.

O exercício físico pode ser feito durante o tratamento com radioterapia e cirurgia?

Alongamentos e exercícios de flexibilidade facilitam a postura durante as sessões de radioterapia, minimizando qualquer desconforto no momento das aplicações. Após a cirurgia, a atividade física acelera a reabilitação, sendo de fundamental importância na recuperação da mobilidade e da amplitude dos movimentos, reduzindo o risco de atrofia muscular e de linfedema. O linfedema é uma retenção localizada de fluidos, provocada por um bloqueio do sistema linfático. Pode surgir do lado em que foi feita a cirurgia, na mão, no braço, no tronco ou no peito, manifestando-se durante o tratamento ou até meses depois, geralmente, em mulheres que sofreram esvaziamento axilar ou radiação. Os alongamentos, a automassagem e as contrações musculares auxiliam o bombeamento desses fluidos. Em geral, os exercícios devem ser iniciados depois de quatro semanas da cirurgia, sempre com a autorização do médico.

Qual é a importância da atividade física após o tratamento ter sido concluído?

Manter a atividade após o tratamento faz parte do “pacote qualidade de vida” da paciente. Cuidar do corpo, manter uma alimentação saudável, não fumar e praticar exercícios regularmente influenciam o bem-estar e ajudam a preservar a saúde. A

atividade física regular, em especial, está relacionada diretamente à redução dos riscos de câncer em até 30%, além de ser um mecanismo eficaz no controle do peso.

Obesidade + sedentarismo = aumento do risco de câncer

Quais são os exercícios mais indicados para cada fase do tratamento?

No diagnóstico:

- ▶ Continue praticando os exercícios físicos habituais. Isso ajudará a enfrentar o tratamento.

Na quimioterapia:

- ▶ Caminhe diariamente, mesmo nos dias mais difíceis, durante, pelo menos, dez minutos.
- ▶ Faça movimentos de braços com pesos de um quilo. Isso ativa a circulação e mantém as veias saudáveis.
- ▶ Se tiver disposição, mantenha suas atividades rotineiras.

Na cirurgia:

- ▶ Assim que seu médico der permissão, trabalhe de forma crescente a amplitude e a flexibilidade dos braços – um bastão pode ajudar nos movimentos.
- ▶ Tenha sempre com você uma bolinha macia (que caiba na sua mão). Pressione-a fechando e abrindo a mão repetidas vezes, em diferentes horas do dia. Isso vai manter a circulação ativa e evitar inchaço.
- ▶ Caminhe bastante.

Na radioterapia:

- ▶ Alongue-se deitada, com os braços para trás, permanecendo alguns segundos nessa posição. Isso simula a postura que se deve ter no aparelho de radioterapia. Dessa forma, você se sentirá mais confortável no momento da aplicação.
- ▶ Faça caminhadas mais curtas e poupe energia; você pode se sentir mais cansada nessa fase.

No pós-tratamento e na prevenção:

- ▶ Faça caminhadas. Nessa fase, elas podem ser mais longas e até evoluir para a corrida.
- ▶ Alongue diariamente os músculos dos braços e do tronco, especialmente os peitorais – eles tendem a ficar mais rígidos em razão da cirurgia.
- ▶ Ande de bicicleta, dance, faça musculação (não use mais de dois quilos de carga para os braços).
- ▶ Pratique um esporte ou se exercite, pelo menos, três vezes por semana.

O exercício é desafiador e faz você se superar a cada dia.
Encare o câncer dessa forma, como um desafio a ser vencido.
Enfrente e vença!

capítulo 27

PREVENÇÃO DO CÂNCER DE MAMA

Antonio Luiz Frasson

Os exames preventivos são indicados para quais perfis de pacientes?

Os exames preventivos são recomendados para todas as mulheres de acordo com seu perfil de risco.

Mulheres sem sintomas de câncer de mama e sem risco significativo (sem história familiar ou lesões mamárias prévias que representem risco) devem se submeter ao exame de mamografia, com a complementação da ultrassonografia e/ou ressonância magnética (cuja indicação depende do resultado da mamografia), a partir dos 40 anos de idade, de acordo com as recomendações das sociedades médicas internacionais, da Sociedade Brasileira de Mastologia, do Colégio Brasileiro de Radiologia e da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. No entanto, qualquer queixa em relação às mamas deve ser exaustivamente avaliada, até ser afastada a possibilidade de câncer, independentemente da idade.

Mulheres pertencentes aos grupos de alto risco são aquelas com:

- ▶ História familiar significativa: principalmente, familiares de primeiro ou segundo grau com diagnóstico, até os 45 anos de idade, de câncer de mama, de ovário, de pâncreas ou de próstata, de mama bilateral, de mama em homem, além daquelas de origem judia asquenaze.
- ▶ História prévia de radioterapia na região torácica, por exemplo, para tratamento de linfoma, sobretudo antes dos 30 anos de idade.
- ▶ História pessoal de hiperplasia atípica ou carcinoma lobular *in situ*, dentre outros. Essas pacientes têm risco estimado de desenvolver câncer de mama ao longo da vida $\geq 20\%$ conforme modelos de cálculo de risco.

Para pacientes com alto risco familiar, é recomendado encaminhamento para aconselhamento genético e realização de testes, para pesquisa de mutações em genes associados ao câncer de mama.

Qual é a idade ideal para começar a fazer a mamografia, assim como outros exames de imagem da mama?

A maioria das sociedades médicas recomenda que mulheres assintomáticas com mais de 40 anos de idade se submetam à mamografia anualmente. Na maioria dos estudos, há redução de mortalidade com rastreamento iniciado aos 40 anos de idade, porém com menor impacto em relação ao rastreamento a partir dos 50 anos de idade.

Nos casos de alto risco, o rastreamento anual com mamografia, ultrassonografia e ressonância deve ser iniciado ainda mais cedo, em geral, dez anos antes do diagnóstico do familiar mais jovem, mas não antes dos 30 anos de idade. Nas mulheres portadoras de mutação de alta penetrância, há indicação de realização de ressonância magnética a partir dos 25 anos de idade e mamografia associada a partir dos 30 anos de idade. Alguns autores recomendam que a ressonância magnética seja intercalada com a mamografia, ambas associadas à ultrassonografia, realizando, a cada seis meses, uma vez a mamografia e na outra vez a ressonância, sempre associadas à ultrassonografia das mamas.

Em mulheres com mamas densas, a adição de ultrassonografia mamária ao rastreamento mamográfico aumenta a sensibilidade de detecção de lesões.

Quando houver alguma anormalidade clínica, o médico solicitará o exame adequado, considerando as características dos sintomas, o histórico e a idade da paciente. O profissional pode indicar um exame isolado ou, eventualmente, todos exames complementares: mamografia, ultrassonografia e ressonância magnética de mama.

Qual é o papel do autoexame?

Nenhum estudo mostrou um benefício real do autoexame no combate ao câncer de mama. Por isso, esse tipo de conduta não deve ser considerado a única ferramenta de rastreamento, servindo, principalmente, para a vigilância em pacientes de alto risco. Os exames de imagem, por sua vez, detectam o câncer antes de ele se tornar palpável.

Qual é o papel dos medicamentos na prevenção do câncer de mama?

A prevenção do câncer de mama com medicamentos consiste na utilização de substâncias que podem interferir no processo de formação do câncer e, portanto, diminuir a incidência da doença.

Existem dois tipos de medicamentos que podem interferir na formação do câncer de mama: os que ocupam os receptores de hormônios femininos dentro da célula (tamoxifeno e raloxifeno) e os que diminuem a formação de estrógeno nas mulheres na menopausa, os chamados inibidores da aromatase. O tamoxifeno é a única medicação indicada para as mulheres que ainda menstruam (pré-menopausa). Ele é usado na forma de comprimidos, uma vez ao dia, durante cinco anos.

As mulheres que já entraram na menopausa podem ser medicadas com tamoxifeno, raloxifeno ou inibidores da aromatase. O raloxifeno pode ter os mesmos efeitos colaterais do tamoxifeno, mas está associado a uma incidência mais baixa de câncer de endométrio. Os inibidores da aromatase, em geral, têm mais efeitos colaterais que o tamoxifeno, como dores nas articulações, redução da libido, secura vaginal e diminuição da densidade mineral óssea (osteopenia ou até osteoporose). A utilização dessas medicações deve ser sempre orientada pelo médico, que avaliará adequadamente os riscos e os benefícios do tratamento.

Qual é o papel da cirurgia profilática do câncer de mama?

Há três grandes opções de conduta no caso de mulheres com risco alto de desenvolver câncer de mama:

- ▶ Um seguimento rigoroso, que permite a identificação precoce de um tumor, mas não impede seu aparecimento.
- ▶ O uso de substâncias preventivas, como os antiestrogênicos, capazes de reduzir o risco de desenvolvimento da doença.
- ▶ O uso de cirurgias profiláticas, que incluem a retirada dos ovários e das trompas, bem como das mamas.

O papel da cirurgia profilática é reduzir, ao máximo possível, o risco de desenvolver um câncer de mama invasivo, diminuindo, assim, a mortalidade por câncer de mama. Estima-se que a cirurgia profilática da mama reduza a possibilidade de desenvolver câncer de mama em aproximadamente 90%. A cirurgia profilática também inclui a retirada dos ovários e das trompas. De modo geral, tal alternativa é aplicada em pacientes com mutação genética comprovada e pode ser discutida em mulheres com múltiplos casos de câncer de mama ou de ovário na família, mesmo quando o teste é negativo.

Como deve ser o acompanhamento das pacientes com risco alto de desenvolver câncer de mama?

Mulheres com risco alto de desenvolver câncer de mama que optam por se submeter a um acompanhamento clínico devem ser avaliadas periodicamente, com exames clínicos e exames de imagem. De modo geral, sugere-se que os exames sejam realizados a cada seis meses, intercalando a ressonância magnética com a mamografia, ambas associadas à ultrassonografia.

Quais são as estratégias preventivas para a redução de risco nas pacientes de risco alto?

Existem três formas de redução de risco comprovadas cientificamente: estilo de vida saudável, uso de medicamentos e redução cirúrgica da mama.

Estilo de vida

Estudos comprovaram que a realização de atividade física de 150 a 300 minutos por semana está associada à redução de risco de desenvolver câncer de mama. Essa é uma forma saudável de combater o sedentarismo, que pode ser aplicada a todas as mulheres, independentemente dos riscos. Além disso, ajuda a prevenir outras doenças degenerativas, como diabetes, hipertensão arterial, obesidade e osteoporose. Outras estratégias são a redução de ingestão alcoólica e a manutenção do peso.

Medicamentos

A conduta conhecida como quimioprevenção é recomendada apenas às pacientes que já tiveram câncer em uma das mamas e naquelas com risco histológico (hiperplasia atípica e carcinoma lobular *in situ*). O medicamento preferencialmente recomendado é o tamoxifeno, por um período de três a cinco anos. O medicamento reduz em 50% o risco de desenvolver câncer de mama. O tamoxifeno pode resultar em efeitos colaterais, como fogachos (ondas de calor), irregularidades menstruais, aumento do risco de trombozes, pequeno aumento do risco de câncer de endométrio e aumento de cistos benignos nos ovários. Durante o uso da medicação, as pacientes não podem engravidar.

Remoção cirúrgica da mama

A mastectomia redutora de risco pode ser indicada com base em lesões precursoras previamente diagnosticadas em biópsias ou para pacientes com teste genético positivo para o gene BRCA1, BRCA2 ou outros genes relacionados com alta incidência de câncer de mama, especialmente quando a história familiar é fortemente positiva.

A cirurgia reduz em aproximadamente 90% o risco de desenvolver câncer de mama. As complicações mais frequentes estão relacionadas com necrose, perda parcial ou total do mamilo e da sensibilidade, assimetria e complicações relacionadas à prótese, estando o risco de complicações diretamente relacionado com a técnica empregada, com as características da paciente (obesidade, mamas grandes, fumante ou outras implicações clínicas) e com a experiência da equipe que executa o procedimento.

Quando consideramos a prevenção do câncer de mama, um dos grandes desafios do nosso tempo é identificar quem são as mulheres de risco alto para o desenvolvimento da doença e adequar as alternativas de prevenção de acordo com a necessidade de cada uma.

capítulo 28

ACOMPANHAMENTO

Fabio Francisco Oliveira Rodrigues

Qual deve ser o seguimento em pacientes com lesões pré-malignas?

As lesões pré-malignas têm como características o aumento da chance de desenvolvimento de câncer durante a vida e, por não terem a capacidade de invadir os vasos sanguíneos ou linfáticos, não produzir metástases. Contudo, mesmo após a cirurgia, existe o risco de retorno da doença no local da mama operada, tanto na forma de uma nova lesão pré-maligna como um câncer invasivo, ou, até mesmo, do desenvolvimento dessas alterações na mama contralateral.

As lesões pré-malignas de maior risco são chamadas de hiperplasias atípicas (lobulares ou ductais), sendo estimado que cerca de 30% das mulheres portadoras dessas alterações desenvolverão um câncer de mama em 25 anos, o que equivale a dizer que elas apresentam um risco de cinco a sete vezes maior de desenvolver o câncer mamário, em comparação às mulheres que não são portadoras dessas alterações. Em virtude disso, o acompanhamento médico por um profissional experiente é obrigatório, constando basicamente de:

1. Visita médica regular a cada seis meses, por um período variável de dois a cinco anos.
2. Em pacientes tratadas com cirurgia conservadora de mama, a primeira mamografia ou ultrassonografia de mama é realizada seis meses após a cirurgia; os próximos exames de imagem devem ser feitos com periodicidade definida pelo médico.
3. Pacientes que foram submetidas, por qualquer condição, à mastectomia bilateral, mesmo com reconstrução, não necessitam de mamografia, sendo indicada ultrassonografia mamária para seguimento de rotina. No caso de mastectomia unilateral, a outra mama deverá ser periodicamente avaliada com mamografia, associada ou não à ultrassonografia mamária.

O acompanhamento ginecológico anual é recomendado para todas as mulheres. As pacientes tratadas com o medicamento tamoxifeno estão sob maior risco de desenvolver câncer de endométrio (camada interna do útero) e devem ser orientadas a reportar ao médico qualquer sangramento vaginal anormal, para que sejam avaliadas por exame complementar apropriado.

Qual deve ser o seguimento em pacientes com tumor de mama localizado?

As mesmas recomendações feitas para mulheres com lesões pré-malignas valem para aquelas com tumores localizados, porém, em razão do risco de desenvolvimento de metástase, os médicos devem orientar essas pacientes sobre os sintomas de alerta mais comumente associados a possíveis metástases ou recidivas, como: aparecimento de novos nódulos na mama operada ou na contralateral, dores ósseas, falta de ar, dores no abdome ou no tórax, dor de cabeça persistente, entre outros.

Em geral, a realização de exames de sangue e de imagem (ultrassonografia de abdome e de pelve, radiografia de tórax, tomografia computadorizada, cintilografia óssea, ressonância magnética e PET-TC, por exemplo) não é recomendada pelas principais sociedades médicas no caso do acompanhamento de pacientes com tumores localizados tratados e que não tenham sintomas sugestivos de recorrência. Contudo, muitas pacientes desejam fazer exames periódicos e, por vezes, os médicos acabam solicitando exames complementares. O real benefício dessa estratégia permanece questionável, visto que pode aumentar os custos e levar ao desgaste emocional das pacientes, sem evidente benefício clínico.

Como consenso, apenas os exames de imagem para avaliar a mama, como mamografia, ultrassonografia mamária e, em casos muito selecionados, a ressonância magnética de mamas, devem ser solicitados periodicamente pelo médico durante a avaliação na consulta.

Por que as pacientes com câncer de mama devem se submeter a acompanhamento médico periódico após o tratamento?

O principal objetivo do acompanhamento das pacientes com câncer de mama é reconhecer e tratar precocemente eventuais recorrências ou novos tumores mamários, além de avaliar as possíveis complicações oriundas do tratamento multidisciplinar (cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou tratamento hormonal). As principais etapas do acompanhamento são a visita médica (quando será feito o exame físico) e a realização periódica de mamografia e/ou ultrassonografia mamária, a depender de cada caso.

Todas as pacientes que trataram um câncer de mama estão sob risco de recidiva do tumor. O risco de recidiva depende de alguns fatores, como o tamanho do tumor, o comprometimento ou não dos linfonodos axilares, a idade da paciente, o tipo histológico do tumor e as características imuno-histoquímicas (receptores hormonais e hiperexpressão da proteína do HER-2). Pacientes com tumores triplo-negativos ou HER-2 positivos têm maior risco de retorno da doença nos primeiros cinco anos. Depois desse período, o risco cai bastante.

No entanto, aquelas com tumores luminais (com receptor hormonal positivo e HER-2 negativo) têm um risco diluído em décadas. Como o retorno da doença pode ocorrer tardiamente, após o término do tratamento, é recomendado o seguimento médico de longo prazo para pacientes com esse subtipo. A recorrência pode ser localizada (quando ocorre na própria mama submetida à cirurgia conservadora ou na parede torácica em pacientes que foram submetidas a mastectomias), regional (quando acontece nos linfonodos das cadeias próximas à região da mama, como linfonodos axilares ou supraclaviculares) e/ou a distância (quando surgem metástases em outros órgãos).

É bastante comum as pacientes perguntarem por que a doença voltou no osso, se o câncer na mama foi todo removido. Nesses casos, o que acontece é que algumas células malignas já haviam entrado na corrente sanguínea antes da cirurgia, alojando-se no osso; esses focos não puderam ser detectados pelos exames convencionais, por serem microscópicos e porque estavam dormentes durante o tratamento, e, nesse momento, “despertaram”, ocasionando o retorno da doença. Outros órgãos que comumente podem ser sede de metástases são: pulmões, fígado e sistema nervoso central. Daí, a importância da avaliação clínica cuidadosa, à procura de sintomas que possam alertar o médico sobre esse cenário.

capítulo 29

TOUCAS TÉRMICAS PARA REDUZIR A PERDA DE CABELO

Vanessa de Araújo Silva
Ana Cláudia de Oliveira
Ana Fernanda Centrone

O que é alopecia?

Alopecia é a queda do cabelo. O cabelo é fabricado pelos folículos pilosos, composto por células que recebem dos capilares sanguíneos suprimentos como oxigênio e outros nutrientes necessários para a sua formação e sua sobrevivência (Figura 1). Os quimioterápicos entram nos folículos pilosos através de pequenos poros existentes nos capilares sanguíneos, impedindo, assim, a divisão celular e levando à queda de cabelo. As células dos folículos pilosos são mais suscetíveis à ação da quimioterapia, pois são células de proliferação rápida. Pelo mesmo mecanismo, a quimioterapia também impede o cabelo de nascer durante o tratamento.

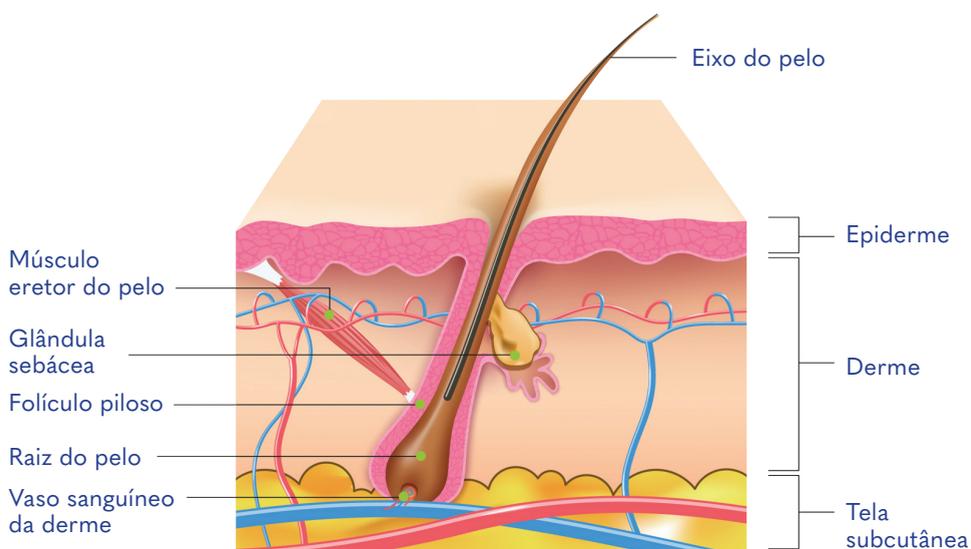


FIGURA 1 • Estrutura do folículo do pelo. Note que os vasos sanguíneos nutrem o folículo, e é através desses vasos que a quimioterapia atinge o folículo, levando à queda de cabelo.

Quais os tipos de toucas existentes no mercado e como funcionam?

O resfriamento capilar promove uma vasoconstrição no couro cabeludo, dificultando a entrada da quimioterapia nos folículos capilares, o que minimiza a queda dos cabelos.

Existem vários tipos de toucas térmicas no mercado, com características diferentes: Penguin, Elastogel, Orbis e Capelli (Figura 2).

Touca Penguin



Uma touca de gel que deve ser mantida resfriada a -15°C

Touca Elastogel



Uma touca de gel que deve ser mantida resfriada a -25°C

Touca Orbis



Uma touca de silicone com uma capa de neoprene conectada a um aparelho de resfriamento contínuo

Touca Capelli



Uma armação de metal conectada a um aparelho de jato de ar contínuo

FIGURA 2 • Tipos de toucas térmicas.

Em qual temperatura a touca deve ficar?

A temperatura de início da touca térmica varia de acordo com o modelo, mas sempre se inicia em temperatura negativa. Quando entra em contato com o couro cabeludo, a temperatura muda para positiva em pouco tempo. Estudos mostraram que, para que ocorra a preservação do cabelo, a temperatura deve estar abaixo de +19°C.

As toucas que não possuem resfriamento contínuo (Penguin e Elastogel) devem ser trocadas a cada 30 minutos, para manter o resfriamento.

Por quanto tempo devo ficar com a touca térmica?

Para garantir a refrigeração do couro cabeludo, a touca deve ser colocada 30 minutos antes da infusão da quimioterapia, devendo permanecer durante toda a quimioterapia, e ser mantida de 45 a 90 minutos após o término da aplicação. O tempo de uso da touca térmica após a quimioterapia depende do tipo de quimioterápico administrado e do tipo de cabelo do paciente.

Quais as chances de sucesso com o uso da touca?

Grande parte dos testes foi realizada em pacientes com câncer de mama submetidas ao tratamento quimioterápico citotóxico combinado à base de antracíclicos (conhecido como “químio vermelha” pelos pacientes) com taxanos (conhecido como “químio branca” pelos pacientes). Os estudos demonstram uma boa taxa de sucesso em regimes à base de taxano, como o regime TC (docetaxel em combinação de ciclofosfamida). Nesses casos, a taxa de preservação do cabelo gira em torno de 55 a 65%. Em contrapartida, o uso de regimes baseados em antraciclina não foi associado a bons resultados quanto ao uso das toucas, com taxa de preservação do cabelo em torno de apenas 10 a 15%.

O sucesso da touca engloba fatores como o tipo de quimioterápico utilizado e o tipo de cabelo da paciente, além da adesão aos cuidados após o seu uso.

Quimioterápicos com mais de 90% de sucesso:

- ▶ paclitaxel (semanal);
- ▶ irinotecano;
- ▶ carboplatina;
- ▶ cisplatina;
- ▶ gencitabina;
- ▶ pemetrexede;
- ▶ navelbina;
- ▶ metotrexato.

Em qual temperatura o ambiente deve estar?

Para que haja o funcionamento correto da touca, ou seja, para que ela mantenha a temperatura ideal para preservação dos fios de cabelo, o ambiente deve ter uma temperatura abaixo de +30°C.

Sentirei algum incômodo durante o uso da touca?

O resfriamento do couro cabeludo pode causar um leve incômodo e uma sensação de frio no corpo todo. Alguns pacientes relatam leve dor de cabeça durante os primeiros 10 a 15 minutos. Isso acontece até o corpo se adaptar ao frio.

Existe alguma contraindicação?

Sim, por exemplo:

- ▶ uso em crianças;
- ▶ presença de lesões no couro cabeludo;
- ▶ suspeita de metástase no couro cabeludo;
- ▶ sensibilidade ao frio;
- ▶ enxaqueca pelo frio;

- ▶ crioglobulinemia;
- ▶ radioterapia recente na região do crânio;
- ▶ tumores de pele, como melanoma, carcinoma de células escamosas e carcinoma de células de Merkel;
- ▶ pacientes com doenças malignas do sangue, como leucemias e linfomas;
- ▶ tumores na região de cabeça e pescoço.

Quando posso lavar o cabelo?

O cabelo pode ser lavado até duas vezes por semana. É importante manter o couro cabeludo limpo. Ele pode ser lavado no mesmo dia do uso da touca térmica.

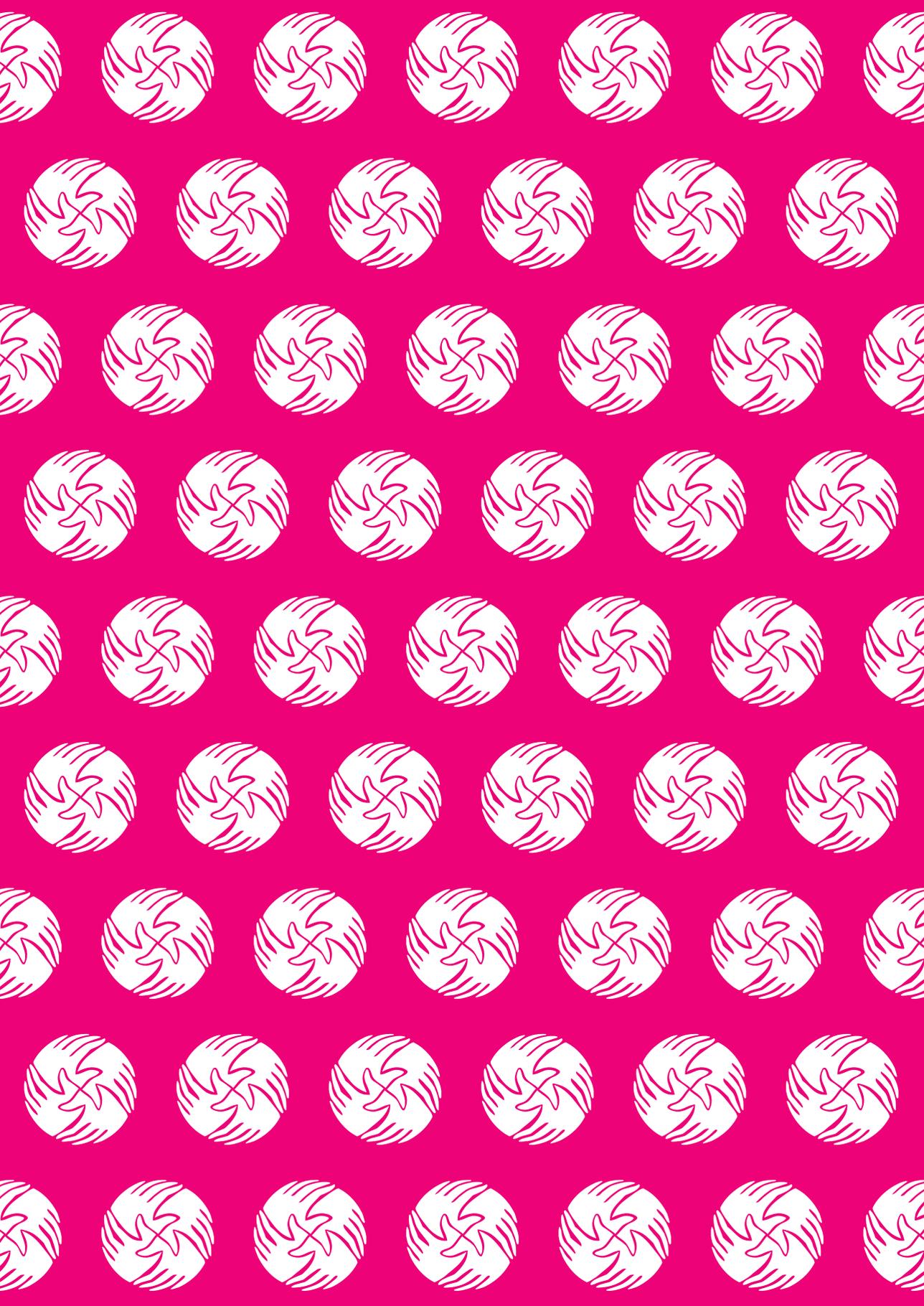
Posso fazer LEDterapia?

Ainda não há estudos sobre benefícios ou malefícios em relação à junção dessas duas terapias. Por agora, preferimos que as pacientes não façam LEDterapia.

Que dicas adicionais posso receber da enfermeira?

- ▶ Use água de morna a fria para a lavagem do cabelo.
- ▶ Use xampu e condicionador sem corantes, sulfatos e, de preferência, sem fragrância.
- ▶ Não esfregue o xampu nem o condicionador no couro cabeludo.
- ▶ Caso seu cabelo seja liso, penteie-os pela manhã e à noite. Isso evita que os fios de cabelo que estão soltos e/ou enfraquecidos saiam, além de evitar nós em seu cabelo. Dê preferência a usar pentes de dentes largos ou uma escova de cabelo.
- ▶ Caso seu cabelo seja crespo, penteie-os sempre úmidos, com pentes de dentes largos ou escova para desembaraçar cabelos crespos. A cada dois dias, umedeça os fios com água, condicionador ou desembaraçante e escove bem. Em dias alternados, desembarace seus fios com os dedos.
- ▶ Mantenha seus cabelos bem hidratados. Use máscaras e/ou óleos naturais.

- ▶ Evite acessórios que emitem calor, como secador, chapinha ou modelador. Caso você precise usar o secador, utilize-o no modo frio.
- ▶ Não prenda os cabelos com elásticos muito apertados.
- ▶ Não use produtos químicos para alisar o cabelo.
- ▶ Não use tranças e apliques de cabelo, a não ser peruca.
- ▶ Caso necessite de tintura, dê preferência a tintas orgânicas ou Jet Hair®. Nesse caso, evite usar muito para não haver acúmulo de química no couro cabeludo.
- ▶ Caso você sinta necessidade, pode usar xampu *spray*, porém evite usar muito, para não haver acúmulo desse produto no couro cabeludo.
- ▶ Ao colocar a touca térmica, lembre-se de não prender os cabelos, mas, sim, deixá-los soltos ou com uma touca cirúrgica protegendo; mantenha-os sempre desembaraçados.



O câncer de mama é o tipo de câncer mais comum entre as mulheres. Apesar de raro, correspondendo a menos de 1% de todos os casos de câncer de mama, os homens também podem desenvolver esse tumor. No Brasil, as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas, muito provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estádios avançados. O diagnóstico precoce e o aperfeiçoamento das formas de tratamento aumentam as chances de cura.

Com o objetivo de **orientar a população brasileira sobre a doença**, os oncologistas Antonio Carlos Buzaid, Fernando Cotait Maluf e Debora de Melo Gagliato editaram este livro, com a colaboração de outros profissionais da área médica. A doença é abordada em seus mais diversos aspectos – dos fatores de risco aos diagnósticos, da prevenção aos diversos tratamentos existentes –, no **formato de perguntas e respostas**. As perguntas que compõem os 29 capítulos do livro são as mais frequentes nos consultórios médicos.

VENCER O CÂNCER DE MAMA é dedicado às pessoas saudáveis que querem evitar a doença e aos pacientes e seus familiares que lutam contra o câncer.

Patrocínios:



Oncology



Apoio:

A Beneficência
Portuguesa
de São Paulo

