

## **Análise Descritiva de Pacientes Submetidas a Endocrinoterapia Neoadjuvante para Tratamento do Câncer de Mama em Estádios Avançados na Cidade de Goiânia.**

Raquel Oliveira dos Santos<sup>1</sup>, Ruffo de Freitas Junior<sup>2</sup>, Victor Domingos Lisita Rosa<sup>3</sup>,  
Fernanda Paglia Duran<sup>4</sup>.

Programa de Mastologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás –  
74690-000, Brasil.

[rosraquel@hotmail.com](mailto:rosraquel@hotmail.com); [ruffojr@terra.com.br](mailto:ruffojr@terra.com.br)

Palavras-chave: câncer de mama; endocrinoterapia; neoadjuvante.

### **1) Introdução:**

O câncer de mama tem sido considerado um problema de saúde pública em vários países e, principalmente nos países desenvolvidos, é responsável por um milhão de casos novos diagnosticados anualmente (ABELLOF *et al* 2004, KEY 2001). Trata-se da segunda neoplasia mais comum, sendo a mais prevalente no sexo feminino. Seu prognóstico é relativamente bom quando detectado precocemente, ou seja, em estádios iniciais (INCA 2010).

Nos países em desenvolvimento, grande parte dos diagnósticos de câncer de mama ainda são realizados nos estádios avançados, diminuindo a sobrevida e causando maior morbidade entre essas mulheres que, frequentemente, são submetidas a cirurgias mais extensas.

O câncer de mama localmente avançado (CMLA) corresponde a 50 % de todos os cânceres de mama em países com recursos limitados e possui um mau prognóstico. No passado, o tratamento para o câncer de mama localmente avançado e não curável por nenhuma técnica cirúrgica existente era realizado apenas de forma paliativa, porém a partir de 1970, o tratamento paliativo foi substituído pela combinação da cirurgia, quimioterapia e radiação, oferecendo a este grupo de pacientes o aumento da sobrevida (SCHWARTZ, 2004).

---

Revisado pelo orientador.

<sup>1</sup> Orientanda, aluna de graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás.

<sup>2</sup> Orientador, médico coordenador do Programa de Mastologia da Universidade Federal de Goiás e professor da Faculdade de Medicina da UFG.

<sup>3</sup> Médico formado pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás.

<sup>4</sup> Aluna de graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás.

O conceito de terapia neoadjuvante originou de experiências realizadas em câncer de mama localmente avançado e inoperável, onde o tratamento prévio com terapia local é atualmente o tratamento mais indicado (BARTELINK 1997).

A terapia sistêmica anterior à cirurgia impede a proliferação de células tumorais metastáticas, garantindo uma maior sobrevida nessas pacientes (FISCHER 2002), além de garantir benefício clínico em tumores menores, cirurgia mais conservadora e um tratamento adjuvante mais efetivo (CAMERON 1997).

A quimioterapia foi, por muitos anos, consagrada como terapia de escolha para neoadjuvância, entretanto recentemente vem sendo demonstrado que é possível se fazer a redução tumoral, com a utilização de endocrinoterapia nas mulheres pós-menopáusicas que apresentam tumores que expressem receptores hormonais (EBCTCG, 1998).

O tamoxifeno (antiestrogênico) tem sido frequentemente utilizado como tratamento primário em pacientes mais velhas com câncer de mama. No entanto, esse antiestrógeno possui limitações; somente 20 a 30% dos pacientes com doença avançada respondem ao tamoxifeno e outros que, respondem inicialmente, porém com o passar do tempo se tornam resistentes ao tratamento (BONNETERE 2001; MOURIDSEN 2001).

Inibidores de aromatase (IAs) são novas drogas para o tratamento neoadjuvante de câncer de mama primário ou avançado e têm demonstrado eficácia em pacientes com câncer de mama resistentes à antiestrógenos. Conseqüentemente, os IAs estão começando a substituir o tamoxifeno como terapia endócrina padrão em cânceres de mama na pós-menopausa (MOURIDSEN, 2001). Porém algumas pesquisas verificaram que nem todos os IAs são iguais. Em comparações diretas, o letrozol é o inibidor de aromatase mais potente e tem demonstrado superioridade ao anastrozol em redução de níveis plasmáticos de estrógeno. Além disso, o letrozol, como segunda-linha, aumentaria significativamente a resposta do tumor comparado ao anastrozol em pacientes com câncer de mama avançado (JANICKE, 2004). Ainda assim, o letrozol é o único IA que demonstra resposta clínica significativa comparada ao tamoxifeno no tratamento neoadjuvante, e mostra consistente superioridade ao tamoxifeno como terapia de primeira linha para cânceres de mama avançados (EIERMANN 2001; ELLIS 2001).

O presente estudo objetiva avaliar a atividade antitumoral determinada pela resposta clínica do tumor através do uso diário de Letrozol em pacientes pós-

menopáusicas com câncer de mama localmente avançado, avaliando a porcentagem de pacientes submetidas à cirurgia de conservação mamária ao invés de mastectomia.

## **2) Objetivo**

O objetivo do presente estudo é realizar uma análise descritiva demonstrando o perfil e a resposta tumoral de pacientes submetidas a endocrinoterapia neoadjuvante com 2,5 mg de Letrozol como terapia inicial no tratamento de câncer de mama localmente avançado.

## **3) Metodologia**

Trata-se de uma análise descritiva para avaliar a resposta clínica-tumoral de portadoras de câncer de mama localmente avançado que utilizaram 2,5mg de Letrozol administrada uma vez ao dia como terapia inicial para o câncer de mama no período de 04 meses.

Foram incluídas pacientes com diagnóstico de câncer de mama confirmado através do estudo histopatológico de biópsia de agulha, com estadiamento clínico IIb, IIIa e IIIb e que expressavam receptores de estrogênio (RE) e progesterona (RP) provenientes Programa de Mastologia do Hospital das Clínicas da UFG bem como do Serviço de Ginecologia e Mama do Hospital Araújo Jorge. Foram excluídas as pacientes cujos receptores hormonais eram negativos.

A coleta de dados foi realizada a partir dos prontuários das pacientes que completaram o estudo. Em seguida, os dados foram armazenados e analisados no programa Microsoft Excel 2007 para apresentação na forma de tabelas e gráficos.

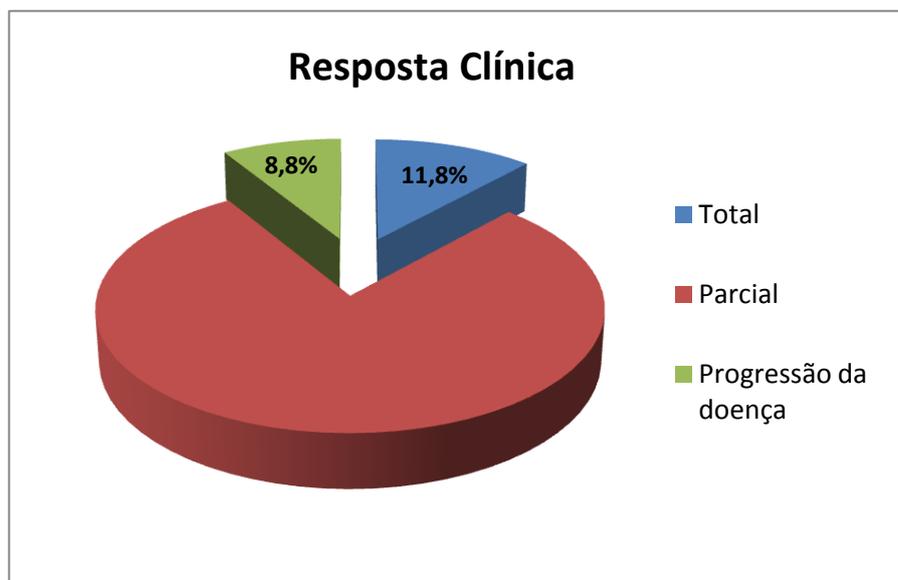
O presente estudo atende aos preceitos éticos e obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás.

## **4) Resultados**

Trinta e quatro pacientes utilizaram Letrozol na dose de 2,5 mg como terapia inicial para o câncer de mama durante 4 meses. A média de idade das pacientes foi de 64,3 anos com variação de 44 a 85 anos. Dessas pacientes, a avaliação quanto ao tamanho tumoral demonstrava uma média de 52,8 mm ao diagnóstico, com variação de

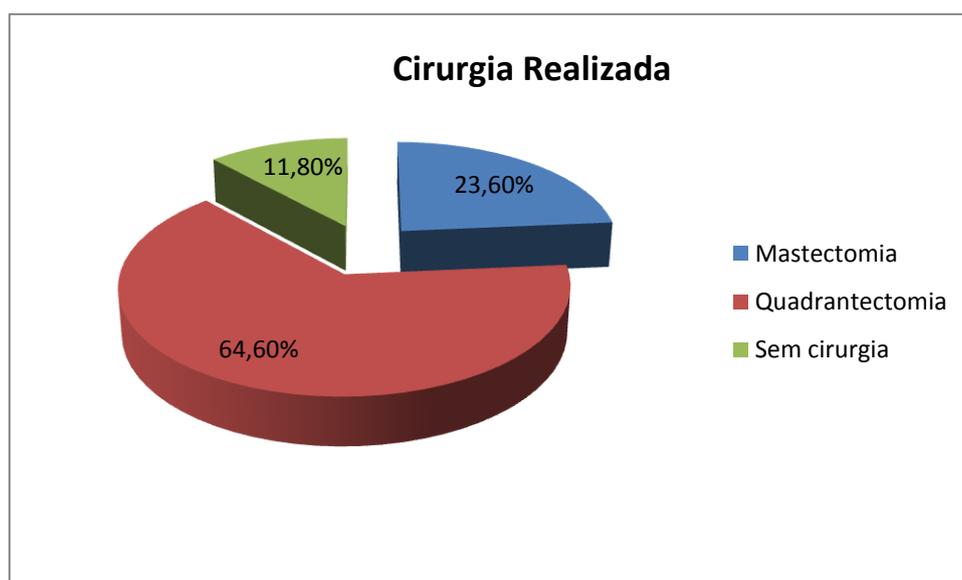
20 a 100 mm enquanto após a terapia, uma média de 30.5 mm variando de 0 a 82 mm, o que representa uma variação clínica média de 42,2%.

Dentre as pacientes estudadas, quatro apresentaram resposta clínica total com uso de endocrinoterapia neoadjuvante, enquanto três pacientes tiveram progressão da doença local com aumento do volume tumoral, conforme gráfico 1.



**Gráfico 1. Percentual de resposta clínica à endocrinoterapia neoadjuvante.**

Em relação ao tipo de cirurgia realizada após a hormonioterapia, 8 pacientes fizeram mastectomia (23,6%), 22(64,6%) fizeram cirurgia conservadora – quadrantectomia e em 4 (11,8%) não foi possível realizar cirurgia pela falta de resposta a hormonioterapia, sendo realizado diretamente a quimioterapia. Gráfico 2.



**Gráfico 2. Cirurgia realizada após tratamento com endocrinoterapia.**

Das 34 pacientes analisadas, 28(82,4%) não necessitaram de quimioterapia adjuvante a hormonioterapia, 11(32,8%) necessitaram de quimioterapia e 2(8,8%) pacientes não obtiveram resposta com a quimioterapia.

Com relação a recidiva tumoral, 28( 82,4%) não apresentarem recidiva contra 3 pacientes (8,8%) que apresentaram e 3 que não apresentaram resposta.

Até o momento da análise, o status das pacientes era: 24 (70,5%) se encontravam viva e sem sinal de doença, 6 (16,7%) viva e com doença sendo 4 (11,8%) evoluções para óbito. (Tabela 01)

**Tabela 01 – Quimioterapia adjuvante, recidiva tumoral e status das pacientes. Goiânia 2011.**

<b>Variável</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
QT adjuvante		
Não	21	61,8
Sim	11	32,3
Sem resposta	2	5,9
Recidiva tumoral		
Não	28	82,4
Sim	3	8,8
Sem resposta	3	8,8
Status		
Vivo sem doença	24	70,5
Vivo com doença	6	16,7
Óbito	4	11,8

## **5) Discussão**

A terapia hormonal neoadjuvante foi inicialmente realizada, em 1957, com o uso do dietilestilbestrol, droga que foi proposta para uso como método anticoncepcional, mas que mostrou atividade na redução da massa tumoral do câncer de mama (FISHER, 2002).

Durante muitos anos, o tamoxifeno foi utilizado para tratamento de mulheres idosas com câncer localmente avançado fazendo o controle local da doença com respostas variando entre 33% e 63% (EBCTCG, 1998).

Na mulher menopausada, os estrogênios são provenientes, principalmente, da conversão periférica de androgênios. A andostrenediona é convertida em estrona através da catalização da enzima aromatase. Estudos mostraram que a presença de células

tumorais elevaria a atividade da aromatase e, conseqüentemente, um aumento significativo de estrogênios em tecidos tumorais (EIERMANN, 2001), aumentando ainda mais a proliferação celular.

Dessa forma, os IAs impedem essa reação e diminuem a produção de estrogênios em mulheres na pós-menopausa. A aminoglutemida foi o primeiro inibidor da aromatase desenvolvido, sendo utilizado em meados da década de 70 para induzir adrenalectomia medicamentosa (GAZET, 1996; MOURIDSEN, 2003). Estudos comparando seu uso com o do tamoxifeno mostraram pelo menos equivalência entre as duas terapias (JANICKE, 2004; ELLIS 2001). Entretanto, a alta toxicidade e a baixa seletividade para a enzima aromatase limitaram sua utilização (EBCTCG, 1998).

O desenvolvimento de inibidores da aromatase de terceira geração (anastrozol, letrozol e exemestane), drogas com baixa toxicidade e alta seletividade, permitiu um grande avanço na terapia hormonal neoadjuvante, comparada ao uso do tamoxifeno (EIERMANN 2001; SMITH 2005, SEMIGLAZOV 2005).

Segundo a classificação da União Internacional contra o câncer (UICC), o estágio III é o câncer de mama localmente avançado, em que o tumor pode ser maior que 5mm de diâmetro e pode ou não ter se disseminado para os linfonodos ou tecidos próximos à mama (BRASIL 2004). No presente estudo a média de tamanho dos tumores foi de 52,8mm o que corresponde ao estágio III, ou seja, localmente avançado.

A terapia neoadjuvante no câncer de mama localmente avançado promove taxas de resposta e remissão clínica maiores do que a resposta em doença metastática. A terapia sistêmica anterior à cirurgia impede a proliferação de células tumorais metastáticas garantindo uma maior sobrevida (FISCHER 2002). O objetivo da quimioterapia neoadjuvante é reduzir o volume tumoral tornando tumores irressecáveis em ressecáveis, e/ou possibilitando a cirurgia conservadora nos tumores inicialmente candidatos a mastectomia radical (Barros, 2001). A resposta a quimioterapia neoadjuvante é um fator preditivo de sobrevida livre de doença e sobrevida global (BONADONNA 1998). Em relação a sobrevida, em nosso estudo, em seguimento com média de 39,8 meses das 34 pacientes acompanhadas, 24(70,5%) encontram-se vivas e sem doença, 6(16,7%) encontram-se vivas e com doença e 4(11,8%) evoluíram para óbito, o que demonstra claramente o avanço na sobrevida das pacientes que atualmente possuem câncer de mama. Esses resultados demonstram o avanço que a combinação desses tratamentos para o câncer de mama teve na qualidade de vida das pacientes portadoras desta enfermidade ao longo das últimas décadas, e que a possibilidade de

optar por um tratamento conservador na vigência da associação com tratamentos sistêmicos e hoje uma realidade. Além disso, o fato de poder se evitar na maioria dos casos condutas mais agressivas e mutilantes como a mastectomia radical ou radical modificada, traz sabidamente melhora da qualidade de vida as pacientes visto que a mastectomia traz consigo uma esfera de mutilação e impacto emocional e corporal negativo as mulheres que as realizam.

## 6) Conclusão

Em nosso estudo a maioria das pacientes mostrou uma resposta satisfatória com relação ao uso da endocrinoterapia com Letrozol, com a grande maioria obtendo resposta parcial a esta terapia, reduzindo o número de cirurgias radicais e mutiladoras. A grande maioria das pacientes se mostrou sem recidiva local da doença e sem necessidade de quimioterapia adjuvante.

Podemos ressaltar com o estudo que o uso de inibidores de aromatase é uma alternativa considerável para tratamento endócrino neoadjuvante de tumores de mama localmente avançados, com respostas clínicas promissoras, entretanto não se sabe ao certo quais pacientes hormoniossensíveis teriam um maior benefício da utilização da hormonioterapia neoadjuvante à quimioterapia. Assim, novos estudos incluindo a biologia molecular desses tumores será de grande valia a essa resposta e principalmente resultando em protocolos específicos com benefício para muitas pacientes.

## 7) Referências

ABELOFF, M.D.; WOLF, A.C.; WOOD, W.C. et al. Cancer of the breast. *In*: ABELOFF, M.D.; ARMITAGE, J.O.; NIEDERHUBER, J.E. **Clinical Oncology**. 3a ed., Elsevier, Philadelphia, 2004: 2369- 2470.

BARTELINK H, *et al.* Hormonal therapy prolongs survival in irradiated locally advanced breast cancer: an EORTC phase III trial. **Journal Clinical Oncology** v.15,p.207-15, 1997.

BARROS ACSD, *et al.* Projeto diretrizes – diagnostico e Tratamento do Cancer de Mama, 2001.**Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina**. Disponível em< [http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto\\_diretrizes/024.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/024.pdf)>.Acesso em: 13 jul 2010.

BONADONNA G, *et al.* Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience an the Milan Cancer Institute. **Journal Clinical Oncology**, v.16,p.93- 100, 1998.

BONNETERRE J, *et al.* Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. Results of two randomized trails designed for combined analysis. Arimidex Writing Committee; Investigators Committee Members. **Cancer**, v.92,p. 2247-58, 2001.

CAMERON, D.A.; ANDERSON, E.D.; LEVACK, P. et al. Primary systemic therapy for operable breast cancer—10-year survival data after chemotherapy and hormone therapy. **Br J Cancer**; v. 76, p. 1099-1105, 1997.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. **Lancet**; v. 351, p. 1451-67, 1998.

EIERMANN W, *et al.* Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. **Annals Oncology**,v. 12, p.1527-32, 2001.

ELLIS MJ, *et al.* Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1– and/or ErbB-2–positive, estrogen receptorpositive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. **Journal Clinical Oncology**,v.19, p.3808-6, 2001.

FISHER, B.; SAFFER, E.; RUDOCK, C. et al. Effect of local or systemic treatment prior to primary tumour removal on the production and response to a serum growth-stimulating factor. **Cancer Res**; v. 49, p. 2002-4, 1989.

GAZET, J.C.; COOMBES, R.C.; FORD, H.T.; et al. Assessment of the effect of pretreatment with neoadjuvant therapy on primary breast cancer. **Br J Cancer**; v. 73, p.758-62, 1996.

INCA – INSTITUTO NACIONAL DO CANCER. **Estimativas 2010**. Disponivel em: <<http://www1.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=tabelaestados.asp&UF=GO>> .Acesso em: 10 jul 2010.

JANICKE F. Are all aromatase inhibitors the same? A review of current evidence. **The Breast**, v. 13, p. 510-518, 2004.

KEY, T.J.; VERKASALO, P.K.; BANKS, E. Epidemiology of breast cancer. **Lancet Oncol**; v. 2, p. 133-140, 2001.

MOURIDSEN H, *et al.* Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. **Journal Clinical Oncology**, v.19, p.2596-606, 2001.

MOURIDSEN, H.; GERSHANOVICH, M. The role of aromatase inhibitors in the treatment of metastatic breast cancer. **Semin Oncol**; v. 30, p. 33-45, 2003.

SCHWARTZ, G.F.; HORTOBABYI, G.N.; *et al.* Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast. **Breast J**; v. 10, p. 273-94, 2004.

SEMIGLAZOV, V.F.; KLETSEL, A.; SEMIGLAZOV, V.V., *et al.* Exemestane (E) vs tamoxifen (T) as neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with ER+ breast cancer (T2N1-2, T3N0-1, T4N0M0). **Journal of Clinical Oncology**, v. 23, n. 16s, p. 530, 2005.

SMITH, I.E.; DOWSETT, M.; EBBS, S.R., *et al.* Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. **J Clin Oncol.** v. 23, n. 22, p. 5108-16, 2005.