

ciência

ESTUDO COMPROVA QUE MAIORIA DE PACIENTES EM ESTÁGIO INICIAL DE CÂNCER DE MAMA NÃO PRECISA DE QUIMIOTERAPIA

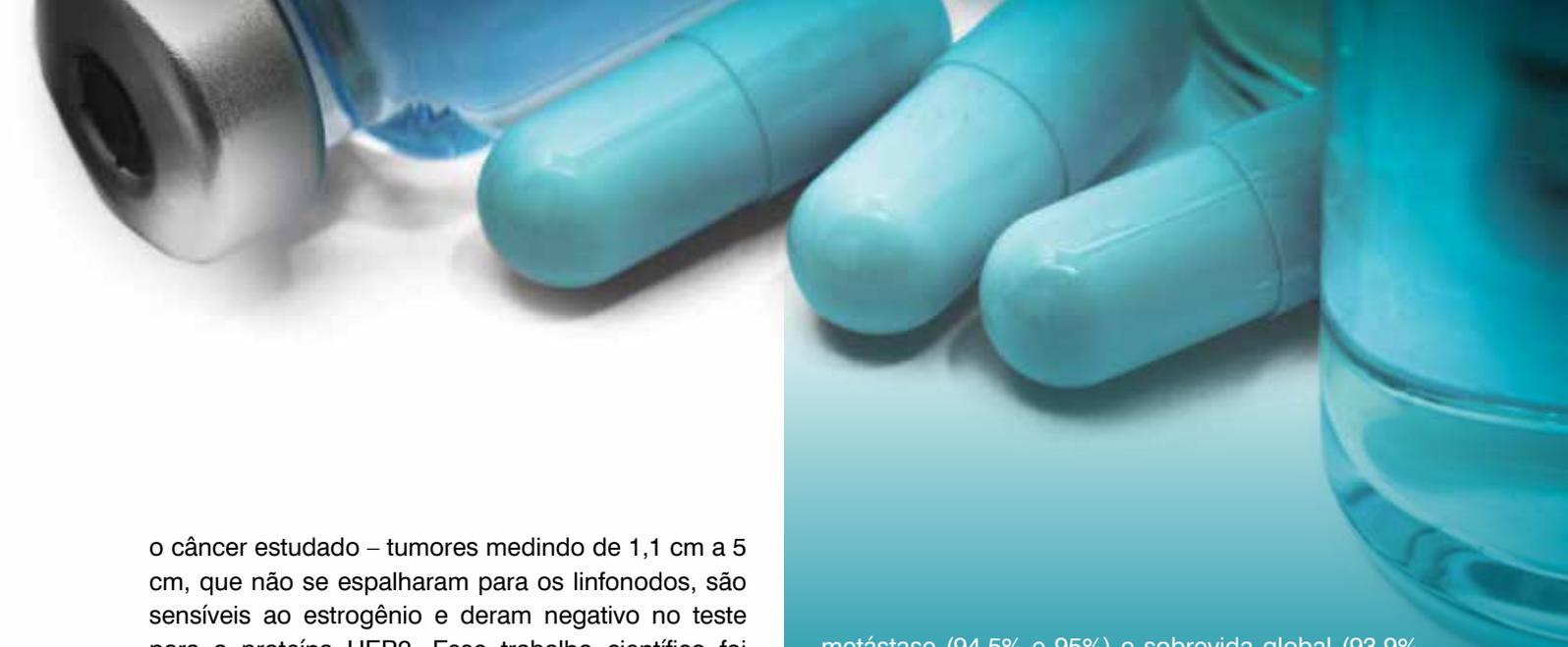
Tratamento menos agressivo e igualmente eficaz

Embora seja um dos principais tratamentos contra o câncer, a quimioterapia traz consigo efeitos colaterais, como náuseas, fraqueza e queda de cabelos. Por isso, estudos para comprovar a efetividade de outras terapias com menos efeitos desagradáveis

são acompanhados com interesse por pesquisadores, profissionais da saúde e pacientes.

A pesquisa “Trial Assigning Individualized Options for Treatment” (TailorX), publicada no *New England Journal of Medicine*, comprovou a eficácia de um teste genético para determinar que a maioria das pacientes com risco intermediário de recidiva do tipo mais comum de câncer de mama, em estágio inicial, pode evitar a quimioterapia. O estudo também confirmou que mulheres com baixo risco de retorno da doença podem abrir mão desse tipo de tratamento com segurança. Os dois grupos somados representam cerca de 70% das pacientes diagnosticadas com





o câncer estudado – tumores medindo de 1,1 cm a 5 cm, que não se espalharam para os linfonodos, são sensíveis ao estrogênio e deram negativo no teste para a proteína HER2. Esse trabalho científico foi apresentado no último encontro anual da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (Asco, na sigla em inglês), em junho de 2018, em Chicago.

“Poderemos poupar centenas de milhares de mulheres de um tratamento tóxico e agressivo que, na realidade, não as beneficia”, disse ao jornal *The New York Times* Ingrid A. Mayer, do Centro Médico da Universidade de Vanderbilt, nos Estados Unidos, uma das autoras do estudo.

Nos EUA e em outros quatro países – Austrália, Irlanda, Nova Zelândia e Peru –, foram recrutadas as 10.273 mulheres da investigação, iniciada em 2006. Todas já haviam sido submetidas à cirurgia de retirada do tumor quando colheram amostras para o teste, que analisou 21 genes relacionados com o crescimento e a disseminação do câncer de mama. Os resultados foram apresentados em três faixas de risco de recidiva: baixo (1 a 10), intermediário (11 a 24) e alto (25 a 100).

Durante o estudo, as mulheres com risco baixo receberam apenas hormonioterapia, e as com risco alto, quimioterapia seguida de hormonioterapia. O restante – mais de dois terços das participantes –, com risco intermediário, foi dividido em dois grupos: um no qual foi aplicada somente hormonioterapia, e outro que fez o tratamento duplo. Essa última conduta (quimioterapia mais hormonioterapia) já é o protocolo em pacientes submetidas ao teste genético.

Os resultados foram avaliados entre cinco e nove anos de acompanhamento. Para as mulheres com risco de recorrência intermediário, as taxas de sobrevida livre de doença em nove anos foram semelhantes nos dois grupos (83,3% e 84,3%), assim como os percentuais de pacientes livres de

metástase (94,5% e 95%) e sobrevida global (93,9% e 93,8%), indicando que não houve benefício com a adição de quimioterapia à terapia hormonal.

ANÁLISE CRITERIOSA

“Esse estudo vai transformar o atendimento imediatamente e para melhor”, afirma o médico Harold Burstein, especialista da Asco, em texto divulgado no site da associação. “Esses dados fornecem uma garantia para médicos e pacientes de que eles podem usar informações genômicas para escolher melhores opções de tratamento para mulheres com câncer de mama em estágio inicial. Em termos práticos, isso significa que milhares de mulheres poderão evitar a quimioterapia”, acrescenta.

Para Max Mano, oncologista do Hospital Sírio-Libanês, o estudo é provavelmente o maior já feito em tratamento adjuvante do câncer de mama. O médico considera como o aspecto mais complexo para interpretação do TailorX a situação das pacientes mais jovens. “Mulheres com menos de 50 anos aparentemente exigem um escore menor para serem poupadas da quimioterapia. Aquelas que tinham escores de 0 a 15 foram muito bem sem esse tratamento, e elas, seguramente, podem ser poupadas. A partir de 15, a quimioterapia adjuvante começa a fazer diferença, e isso fica mais preocupante em escores mais próximos de 20, quando se começa a chegar a um benefício absoluto da quimioterapia entre 5% e 6%”, diz.

Ainda de acordo com o oncologista, ao pedir o teste genético para mulheres abaixo de 50 anos, antes da menopausa, o médico deve estabelecer 15 como escore máximo para a paciente não fazer quimioterapia. “A partir daí, todas do grupo intermediário e mais jovens provavelmente precisam da quimioterapia adjuvante”, avalia.

O INCA estima para este ano 59,7 mil novos casos de câncer de mama. Tomando como base o percentual de mulheres que chegaram, entre 2000 e 2015, com doença inicial para tratamento no Hospital do Câncer III (HC III) – que atende exclusivamente pacientes com câncer de mama –, o mastologista Marcelo Bello, diretor da unidade, calcula que, aproximadamente, 15 mil se enquadrariam nos critérios para fazer o teste genético. E destas, cerca de 6 mil poderiam evitar a quimioterapia, aproximadamente 10% do total de casos novos. Nesse cálculo, foi considerado que, nas pacientes abaixo de 50 anos que ainda não entraram na menopausa, o escore para a faixa de risco seria de 11 a 16.

PROJETO PARA TESTE NACIONAL

O teste usado no estudo tem o nome comercial de Oncotype DX e já está disponível há alguns anos no Brasil, por meio de laboratórios particulares, ao custo de R\$ 13,5 mil. Segundo o diretor do HC III, existem outros testes genéticos semelhantes, e há projeto para desenvolver um do próprio INCA, que poderia, posteriormente, ser oferecido a toda rede pública. “No sistema público, ainda não temos disponibilidade, mas nada impede que venha a ser utilizado no futuro, dentro da lógica de custo-efetividade”, diz Marcelo Bello.

O médico define o TailorX como uma pesquisa robusta, mas ressalta que apenas mulheres com tumores já considerados, inicialmente, como de bom prognóstico devem fazer o teste genético para avaliar se é possível dispensar ou não a quimioterapia. Por exemplo, pacientes com câncer triplo-negativo, um tipo mais agressivo, não podem, até o momento, abrir mão desse tratamento. “Outra ressalva é que o estudo não incluiu brasileiras, e há diferenças

“No sistema público, ainda não temos disponibilidade [do teste genético], mas nada impede que venha a ser utilizado no futuro, dentro da lógica de custo-efetividade”

MARCELO BELLO, diretor do HC III

genéticas nas populações. Por isso, seria interessante fazer testes específicos no País”, pondera.

Sérgio Simon, presidente da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (Sboc), acredita que os achados da pesquisa foram relevantes e estão aderentes com o futuro da medicina oncológica, que deverá avaliar o tratamento caso a caso. De acordo com o médico, alguns planos privados do País têm começado a cobrir o exame genético, por entenderem que, dependendo do quadro, pode ser mais barato do que pagar pelas sessões de quimioterapia. Simon considera que seria acertada a aplicação do teste pelo sistema público de saúde brasileiro. “Em Israel, por exemplo, o governo financia esse exame. O Ministério da Saúde poderia negociar com os laboratórios para fazê-lo”, sugere.

A Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM) já recomenda o uso de testes para selecionar adequadamente as pacientes que precisam de quimioterapia e aquelas que podem evitá-la, sem prejuízo ao controle da doença e à sobrevida. Mas a pesquisadora do INCA Eliana Abdelhay prefere adotar a cautela. Embora reconheça a importância do TailorX, ela acredita que deixar de prescrever a quimioterapia é sempre um risco. “É muito difícil provar que realmente a paciente não terá recidiva, apesar de os testes moleculares se tornarem cada vez mais precisos”, salienta.

COOPERAÇÃO ENTRE PAÍSES

Responsável pelo Núcleo de Pesquisa Clínica do HC III, Susanne Crocamo informa que não há estudos brasileiros no mesmo caminho da investigação internacional. Ela explica que os testes de expressão multigênica, no momento, são extremamente caros para aplicação em um grande número de pacientes. “Seria importante conhecermos a nossa população, para podermos cada vez mais individualizar o tratamento. Atualmente, para a maioria das pacientes, fazemos a análise de prognóstico e de predição de resposta terapêutica por critérios clínicos e moleculares, utilizando imuno-histoquímica [método que analisa tecidos via microscópio, a fim de identificar moléculas específicas associadas a diferentes tipos de tumor]”, diz.

Susanne e Eliana integram um estudo da Rede Latino-Americana de Câncer (LACRN, em inglês) com o objetivo de definir, em mulheres da região, o perfil molecular do câncer de mama invasivo inicial e localmente avançado. Além do Brasil, outros quatro países participam do projeto (Argentina, Chile, Uruguai e México), no qual foram incluídas mais de 1,2 mil pacientes. Elas seguiram os tratamentos

padrão, dependendo do subtipo molecular obtido por imuno-histoquímica, e tiveram dados e amostras dos tumores coletados para análise da expressão gênica. A pesquisa, iniciada em 2011, está na etapa final, e sua conclusão, prevista para o primeiro trimestre de 2019, ficará a cargo de Eliana Abdelhay, também responsável pelas análises moleculares por expressão gênica das pacientes brasileiras.

Como várias amostras de tumores dessas pacientes foram armazenadas em biobancos nos seus respectivos países, o Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos (NCI, na sigla em inglês), parceiro na iniciativa, aprovou outros dois projetos. Um propõe estudar a ancestralidade das mulheres e relacioná-la com os subtipos do câncer de mama ou

“Seria importante conhecermos a nossa população, para podermos cada vez mais individualizar o tratamento”

SUSANNE CROCAMO, responsável pelo Núcleo de Pesquisa Clínica do HC III

com a resposta ao tratamento. O outro propõe analisar a susceptibilidade genética à doença, verificando as mutações presentes no DNA.

O NCI apoia esses estudos, com a expectativa de acelerar o progresso do controle do câncer entre as populações hispânicas nos Estados Unidos e na América Latina. Nos novos projetos, assim como no que está para ser concluído, o INCA é o coordenador do grupo brasileiro e tem como parceiros o A.C.Camargo Cancer Center, o Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (Icesp) e o Hospital de Amor (antigo Hospital de Câncer de Barretos).

De acordo com Eliana, do grupo estudado, grande parte tinha doença localmente avançada. Por isso, ainda é incerto dizer se os resultados da pesquisa ajudarão a evidenciar a possibilidade de reduzir o uso de quimioterapia no tratamento, de modo geral, no País. “Este é um dos problemas dos hospitais públicos brasileiros: a maioria dos pacientes chega com a doença em estágio avançado, exigindo tratamento quimioterápico prévio para diminuir o tamanho do tumor e facilitar a cirurgia”, lamenta.

“Os resultados poderão ajudar a conhecer o perfil de expressão gênica dos tumores da nossa população, para depois podermos avaliar questões como sensibilidade terapêutica”, acrescenta Susanne Crocamo, que participou de todas as etapas do projeto. ■

QUIMIOTERAPIA X HORMONIOTERAPIA: DIFERENÇAS E REAÇÕES

Existem dois tipos de quimioterapia: por uso de medicação citotóxica e por drogas-alvo. No primeiro, ministrado por via oral ou intravenosa, o medicamento age durante a multiplicação das células, impedindo sua proliferação. Dessa forma, além das células tumorais, também são afetadas as saudáveis, como as da mucosa da boca, das unhas e dos cabelos, que, por esse motivo, na maioria das vezes, caem. Podem ocorrer baixas da defesa corporal, com quadros de infecção. Alguns medicamentos quimioterápicos ainda podem causar danos em células de outros órgãos e provocar efeitos colaterais de longo prazo, como problemas cardíacos ou neurológicos e infertilidade.

No segundo tipo, são usados anticorpos monoclonais, por via intravenosa, que atingem alvos moleculares específicos das células tumorais, poupando as sadias e trazendo menos efeitos adversos. A indicação dessa terapia leva em conta a identificação de um bom alvo molecular, as características do tumor (localização primária, tipo histológico e estadiamento) e as condições clínicas do paciente.

Já a hormonioterapia age bloqueando hormônios produzidos no organismo e que estimulam o crescimento de alguns tumores – é o que acontece, por exemplo, em determinados tipos de câncer de mama, com o estrogênio e a progesterona. Nesse tratamento, que pode ser ministrado por comprimido ou injeção, as reações adversas estão relacionadas à falta dessas substâncias. Em relação ao câncer de mama, o tratamento leva ao desenvolvimento de sintomas da menopausa, como ondas de calor, ressecamento vaginal, baixa da libido, alterações dos níveis de gordura no sangue, ganho de peso, dores articulares e maior risco de trombose venosa.