

# **MIELOSSUPRESSÃO CAUSADA DEVIDO A QUIMIOTERAPIA EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA**

Ana Julia Aguiar de Freitas

## **Resumo**

O câncer de mama é a neoplasia mais frequente entre mulheres no Brasil e em todo o mundo. É uma doença heterogênea, tanto clinicamente quanto molecularmente. As opções terapêuticas são de acordo com suas características clínicas, moleculares e patológicas. Os quimioterápicos agem, sistemicamente, a nível celular, em células que estão em processo de divisão celular ativa, interferindo no crescimento e divisão das células. Em geral os quimioterápicos são tóxicos para os tecidos de rápida proliferação. Os efeitos adversos causados pelos quimioterápicos é pelo fato da não especificidade da droga a células tumorais. A ocorrência de complicações como mielossupressão após a quimioterapia que é uma reação adversa comum à quimioterapia, leva uma atividade prejudicada dos precursores das células sanguíneas, reduzindo os níveis de glóbulos brancos, granulócitos, plaquetas, hemoglobina no sangue periférico, induzindo a anemia. Por esse motivo os pacientes devem ser monitorados o tempo entre a aplicação da droga e o aparecimento dos menores valores das contagens hematológicas. Foi observado 66 ciclos de quimioterapias e os padrões hematológicos que tiveram interferência devido a quimioterapia. Observou que a anemia foi frequente em 33,3% e a neutropenia foi observada em 24,2% dos ciclos. Sugerindo então sempre o monitoramento das pacientes submetidas a quimioterapia devido a esses eventos adversos.

**Palavras-chaves:** Câncer de mama, mielossupressão, neutropenia, hematologia, quimioterapia.

## **ABSTRACT**

Breast cancer is a most common neoplasm among women in Brazil and worldwide. It is a heterogeneous disease, both clinically and molecularly. The therapeutic options are according to their clinical, molecular and pathological characteristics. Chemotherapeutic agents systematically level one cell in cells that are in the process of active cell division, interfering with cell growth and division. In general, chemotherapeutic agents are toxic to rapidly proliferating tissues. The adverse effects caused by chemotherapy are that they do not specifically specify the drug for tumor cells. The occurrence of complications such as chemotherapy following an adverse reaction to chemotherapy, leads to impaired activity of blood cell precursors, white blood cell levels, granulocytes, platelets, peripheral bloodless hemoglobin, inducing anemia. For this reason, patients should be monitored or the time between drug application and the display of the lowest blood count values. We observed 66 cycles of chemotherapy and hematologic patterns that had interference due to chemotherapy. It was observed that anemia was frequent in 33.3% and neutropenia was observed in 24.2% of cycles. He then always suggested monitoring patients undergoing chemotherapy due to these adverse events.

**Keywords:** breast cancer, myelosuppression, neutropenia, hematology, chemotherapy.

## INTRODUÇÃO

Apesar dos importantes avanços na pesquisa, o câncer de mama continua sendo um problema de saúde pública e a maior causa de mortalidade relacionada ao câncer entre mulheres em todo o mundo. Sendo registrado uma estimativa de 2.088.849 novos casos e 626.679 mortes em todo o mundo <sup>1</sup>.

Clinicamente, o câncer de mama por ser uma doença heterogênea é dividido em grupos terapêuticos que são baseados em suas características moleculares podendo ter receptores hormonais (estrogênio e/ou progesterona) e superexpressão de fator de crescimento epidérmico HER2 <sup>2</sup>. As opções terapêuticas são de acordo com essas características, o grupo positivo para receptores hormonais recebe terapia endócrina <sup>3</sup>. Para o grupo onde tem superexpressão do gene HER2 é utilizado anticorpo monoclonal como terapia alvo <sup>4</sup>. Já para o câncer de mama triplo negativo que é responsável por aproximadamente 10% a 20% de todos os casos de câncer de mama, sendo definidos como tumores que não possuem expressão de receptor de estrogênio (ER), receptor de progesterona (PR) e HER2 <sup>5</sup>, torna a quimioterapia citotóxica a única opção de tratamento <sup>6</sup>. Os avanços obtidos na compreensão da doença, seja em seu comportamento clínico ou a patogenicidade molecular, traduziram em progressos importantes no âmbito do tratamento. Diversos estudos têm avaliado diferentes esquemas quimioterápicos com diferentes drogas. O tratamento do câncer de mama é feito por meio de quimioterapia ou hormonioterapia, dependendo das características moleculares, clínicas e patológicas de cada tumor <sup>7</sup>.

A quimioterapia antineoplásicos, ou a utilização de agentes químicos, isolados ou em combinação, com o objetivo de tratar tumores malignos, tem sido uma das principais modalidades do tratamento para esta doença. Os quimioterápicos agem, sistemicamente, a nível celular, em células que estão em processo de divisão celular ativa, interferindo no

crescimento e divisão das células <sup>8</sup>. Afetando células neoplásicas e também células normais. A quimioterapia também é usada como tratamento auxiliar para a cirurgia podendo melhorar seu efeito terapêutico, reduzindo a taxa de recorrência e prolongando o tempo de sobrevivência dos pacientes <sup>9</sup>. Em geral os quimioterápicos são tóxicos para os tecidos de rápida proliferação, caracterizados por ciclos celulares curtos. Com uma resposta melhor quando utilizada precocemente devido ao crescimento exponencial do tumor <sup>10</sup>. Para o tratamento do câncer a quimioterapia é realizada em forma de ciclos. Os estudos laboratoriais sugerem que a sequência e o intervalo entre os ciclos devem se basear nos aspectos farmacológicos e citocinéticos de cada droga. Os efeitos adversos causados pelos quimioterápicos é pelo fato da não especificidade da droga a células tumorais, esse efeito predomina em tecidos com rápida divisão celular como o tecido hematopoiético. Fatores de crescimento hematopoiéticos são citocinas que comandam a hematopoiese por regulação da proliferação, diferenciação e viabilidade de células do sangue e suas células progenitoras<sup>11</sup>. A ocorrência de complicações como mielossupressão após a quimioterapia que é uma reação adversa comum à quimioterapia, leva a uma atividade prejudicada dos precursores das células sanguíneas, reduzindo os níveis de glóbulos brancos, granulócitos, plaquetas, hemoglobina no sangue periférico, induzindo a anemia <sup>12</sup>. Por esse motivo os pacientes devem ser monitorados o tempo entre a aplicação da droga e o aparecimento dos menores valores das contagens hematológicas. Com isso a cada novo ciclo a medula deve estar recuperada com a produção da série plaquetária, glóbulos brancos e glóbulos vermelhos. Está bem descrito na literatura os efeitos adversos causados na quimioterapia onde observa-se principalmente a neutropenia e a neutropenia febril destacada como o principal efeito adverso durante os ciclos de quimioterapia. As variáveis hematológicas são glóbulos brancos (GB) e hemoglobina (HB) levando então a mielossupressão ou mielotoxicidade <sup>13</sup>.

## METODOLOGIA

A partir de um projeto foi coletado os dados laboratoriais hematológicos para as análises de mielossupressão das pacientes com câncer de mama em tratamento.

## RESULTADOS E DISCUSSÕES

A toxicidade hematológica engloba eventos como anemia, neutropenia, a neutropenia febril, a linfocitopenia, a plaquetopenia e a leucopenia. Destacando a anemia, neutropenia e neutropenia febril. Todas as pacientes iniciaram o tratamento quimioterápico neoadjuvante, foi analisado 66 ciclos.

As hemácias são os mais numerosos elementos figurados do sangue. Observa-se que a anemia foi frequente em 33,3% (Figura 1) dos ciclos analisados, a anemia consiste na redução da concentração de glóbulos vermelhos ou eritrócitos circulantes, que para mulheres os valores normais de glóbulos vermelhos são  $4.000 \times 10^3$  a  $5.000 \times 10^3 / \text{mm}^3$  de sangue e de hemoglobina 12 a 15,5g%. No paciente oncológico a anemia pode ocorrer em diversas situações como perda sanguínea, deficiências nutricionais, o tratamento quimioterápico, entre outras. As drogas citostáticas, em doses convencionais raramente levam a anemia severa, é apenas caracterizada por apresentar valores baixos.

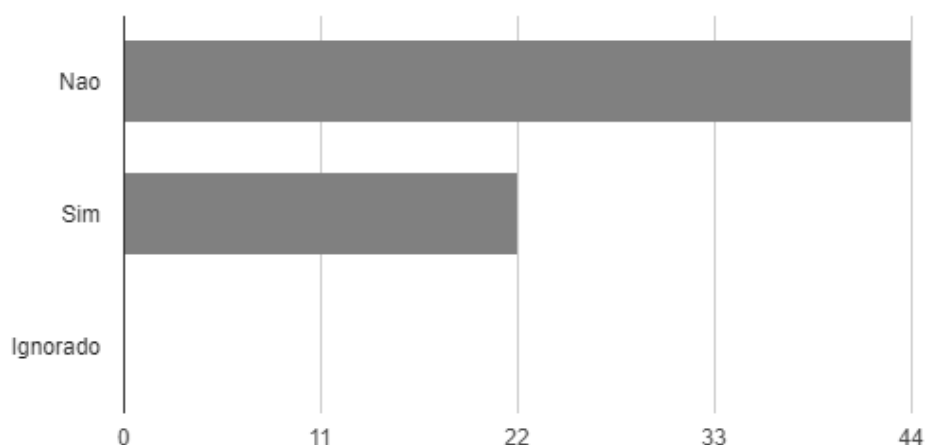


Figura 1: Pacientes que apresentaram anemia durante os ciclos de quimioterapia.

Os glóbulos brancos (GB) formam o grupo mais heterogêneo das células sanguíneas e os neutrófilos são os mais abundantes, desempenhando um papel muito importante na defesa do organismo. A neutropenia é o evento que mais interfere o limite da dosagem do quimioterápico. Sua ocorrência está associada a aumento da mortalidade, morbidade e custos de tratamento, e também não é possível prever as pacientes que irão apresentar esse efeito adverso <sup>14</sup>. A neutropenia foi observada em 24,2% (Figura 2) dos ciclos, e é representada pela queda nas taxas de neutrófilos, que são os leucócitos mais numerosos, seus valores normais são 3.200 a 6.000/mm<sup>3</sup> de sangue ou de 54 a 62%. A neutropenia é o principal fator de risco em quadros infecciosos em indivíduos com câncer, uma vez que os sinais clássicos de uma infecção podem não ocorrer em função do número limitado de células fagocitárias.

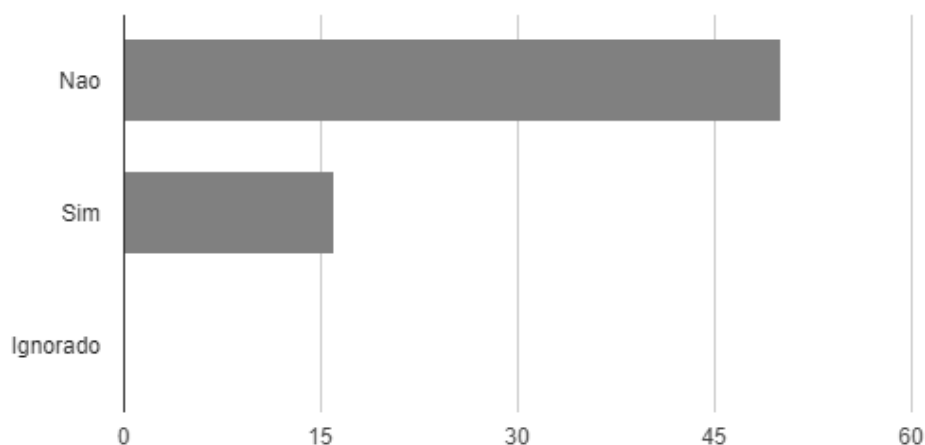


Figura 2: Pacientes que apresentaram neutropenia durante os ciclos de quimioterapia.

## CONCLUSÃO

Esse estudo teve como objetivo de analisar a ocorrência das toxicidades hematológicas em mulheres submetidas ao tratamento de quimioterapia neoadjuvante com câncer de mama. Foram analisados um total de 66 ciclos de quimioterapia. Os resultados demonstraram que tem a necessidade de monitoramento durante os ciclos de quimioterapia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. INCA - Instituto Nacional de Câncer. 2018. <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2018/incidencia-de-cancer-no-brasil> (accessed 1 Apr2019).
- 2 Comprehensive molecular portraits of human breast tumors. **Nature**. 2012; 490: 61–70.
- 3 van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AAM, Mao M *et al*. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. **Nature**. 2002; 415: 530–536.
- 4 Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. **Science**. 1987; 235: 177–182.
- 5 Cosimo SD, Verde NL, Moretti A, Cazzaniga ME, Generali D, Bianchi GV *et al*. Neoadjuvant eribulin mesylate following anthracycline and taxane in triple negative breast cancer: Results from the HOPE study. **PLOS ONE**. 2019; 14: e0220644.
- 6 Perou CM. Molecular Stratification of Triple-Negative Breast Cancers. **The Oncologist**. 2011; 16: 61–70.
- 7 Amat S, Bounoux P, Penault-Llorca F, Fétissof F, Curé H, Kwiatkowski F *et al*. Neoadjuvant docetaxel for operable breast cancer induces a high pathological response and breast-conservation rate. **Br J Cancer**. 2003; 88: 1339–1345.
- 8 Carlson PA. Antineoplastic agents. **Crit Care Nurs Q**. 1996; 18: 1–15.
- 9 Han M, Jia X, Cai E, Yang L, Dai M, Sun N *et al*. The effects of Arctigenin-Valine ester on chemotherapy-induced myelosuppression in mice. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. 2019; 27: 2480–2486.
- 10 Boudreau MD, Beland FA. An evaluation of the biological and toxicological properties of *Aloe barbadensis* (miller), *Aloe vera*. **J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev**. 2006; 24: 103–154.

- 11 Di Maio M, Gridelli C, Gallo C, Shepherd F, Piantedosi FV, Cigolari S *et al.* Chemotherapy-induced neutropenia and treatment efficacy in advanced non-smallcell lung cancer: a pooled analysis of three randomised trials. **Lancet Oncol.** 2005; 6: 669–677.
- 12 Lu ZH, Han HF. Pathogenesis and clinical treatment of myelosuppression after chemotherapy for malignant tumors. **Hebei Med J.** 2015; 11: 2460–2462.
- 13 Kishida Y, Kawahara M, Teramukai S, Kubota K, Komuta K, Minato K *et al.* Chemotherapy-induced neutropenia as a prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: results from Japan Multinational Trial Organization LC00-03. **Br J Cancer.** 2009; 101: 1537–1542.
- 14 Lyman GH, Lyman CH, Agboola O. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. **Oncologist.** 2005; 10: 427–437.