

ARTIGO

TRATAMENTO HORMONAL DO CÂNCER DE MAMA

Drauzio Varella

As glândulas mamárias são muito sensíveis à ação dos hormônios sexuais. Quando a menina chega à puberdade, essas glândulas se desenvolvem porque os ovários liberam na circulação quantidades altas de estrógeno e progesterona. Por razão semelhante, hormônios femininos fazem crescer as mamas dos homens.

Estrógeno e progesterona exercem sua ação no tecido mamário ao ligar-se com moléculas situadas no núcleo das células, conhecidas como receptores. A ligação das moléculas de estrógeno e de progesterona a esses receptores é que vai controlar a multiplicação celular nas glândulas mamárias, para atender às exigências da vida sexual e reprodutiva.

Na menopausa, como os ovários param de funcionar, as concentrações de estrógeno na circulação caem significativamente, mas não chegam a zero porque as suprarrenais, glândulas situadas logo acima dos rins, passam a funcionar como vias alternativas de produção.

Os hormônios sexuais então produzidos pela suprarrenal, ao sofrer a ação de uma enzima chamada aromatase, dão origem aos estrógenos. Esse processo é conhecido como aromatização.

IMUNOISTOQUÍMICA

A transformação maligna desorganiza a estrutura celular de tal forma que os receptores de estrógeno e progesterona podem diminuir de número ou mesmo desaparecer do núcleo. De cada 4 pacientes, 3 terão tumores com receptores positivos e uma será negativa.

Ao operar essas mulheres, o médico retira amostras de tecido tumoral e as envia para o exame imunistoquímico, a fim de que o patologista tenha o material com colorações especiais para verificar se os receptores hormonais estão presentes ou ausentes. Existem três resultados possíveis: ambos receptores estão presentes (ER-positivo e PR-positivo); apenas um deles está presente (ER-positivo e PR-negativo ou vice-versa), ou nenhum deles está (ER-negativo e PR-negativo).

IMPLICAÇÕES DO TRATAMENTO

Há mais de 100 anos foi descrita pela primeira vez a remissão de tumores mamários disseminados através da retirada cirúrgica dos ovários (ooforectomia) de pacientes que ainda menstruavam. Desde então, foram múltiplas as tentativas de tratar casos de câncer de mama por meio de manipulações hormonais. Os resultados colhidos nos últimos 30 anos permitiram tirar as seguintes conclusões:

1 – Quanto mais intensa a positividade dos receptores, maior a chance de resposta. O tratamento hormonal não está indicado quando ambos são negativos, porque a probabilidade de resposta é menor do que 10%.

2 – Pacientes com positividade de pelo menos um dos receptores apresentam maiores chances de cura quando, depois da cirurgia, recebem tratamento hormonal (hormonoterapia adjuvante) durante 5 anos.

3 – Pacientes portadoras de tumores avançados localmente, com positividade de pelo menos um dos receptores, quando submetidas à hormonoterapia (nesse caso denominada de neoadjuvante ou primária), podem experimentar redução da massa tumoral a ponto de se tornarem candidatas a cirurgias bem menos extensas.

4 – Na doença avançada, o tratamento hormonal é capaz de induzir remissões mais duradouras do que a quimioterapia, com muito menos efeitos colaterais. Por isso, deve ser indicado como primeira opção, exceto em situações nas quais exista risco de morte a curto prazo, porque a resposta à manipulação hormonal é mais lenta do que aos agentes quimioterápicos.

ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO NAS PACIENTES COM RECEPTORES POSITIVOS

O objetivo do tratamento hormonal é impedir que os estrógenos se liguem a seus receptores para atuar como fator de crescimento das células mamárias malignas. Essa estratégia pode envolver:

Supressão da atividade ovariana

Antes da menopausa, a retirada cirúrgica dos ovários (ooforectomia cirúrgica), ou o bloqueio da função ovariana com drogas (ooforectomia química) provoca queda brusca na produção de estrógeno, privando as células tumorais do estímulo para multiplicar-se.

Moduladores seletivos do receptor de estrógeno

São drogas que se ligam aos receptores de estrógeno situados no núcleo das células tumorais, impedindo que o estrógeno o faça. Agem como se ocupassem ou obstruíssem a fechadura de uma porta para impedir que a chave pudesse abri-la. Podem ser empregados na pré e na pós-menopausa. São exemplos dessa classe: tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno e fulvestranto.

Inibidores da aromatase

São indicados apenas depois de instalada a menopausa. Ao inibir a ação da enzima aromatase, esses medicamentos impedem a transformação dos hormônios sexuais liberados pela suprarrenal em estrógeno, privando as células malignas desse fator de crescimento. Na clínica, usamos os chamados inibidores da aromatase de terceira geração: letrozol, anastrozol e exemestano.

INDICAÇÕES DO TRATAMENTO NAS PACIENTES COM RECEPTORES POSITIVOS

Está bem estabelecida a eficácia do tratamento hormonal tanto na prevenção quanto nos casos em que a doença já se estabeleceu.

Quimioprevenção

O câncer de mama tem incidência alta: em cada 8 a 10 mulheres, uma apresentará a doença no decorrer da vida. Algumas, no entanto, apresentarão risco mais elevado. Cabe ao médico avaliar se é esse o caso. Se for, além de propor exames mais frequentes, ele poderá indicar o tratamento hormonal preventivo, que será administrado durante um período de cinco anos. A droga será escolhida de acordo com a fase da vida reprodutiva:

a) antes da menopausa:

Nas mulheres antes da menopausa, esse tratamento só pode ser feito com os moduladores seletivos do receptor de estrógeno, uma vez que os inibidores de aromatase não devem ser prescritos antes que os ovários parem de funcionar.

No final da década passada, foi publicado um estudo (NSABP P1) conduzido entre 13 mil mulheres com risco mais elevado de desenvolver câncer de mama. Entre elas, as que receberam tamoxifeno durante 5 anos apresentaram redução de 50% do risco de desenvolver a doença. Outro grande estudo recém-publicado (STAR) demonstrou eficácia semelhante do raloxifeno.

b) depois da menopausa:

Embora o tamoxifeno seja eficaz na quimioprevenção nessa fase, os inibidores de aromatase parecem ser dotados de mais atividade. Dois estudos que compararam anastrozol (ATAC) e letrozol (MA17) realizados com a finalidade de prevenir recidivas depois da cirurgia demonstraram ser essas drogas mais eficazes do que o tamoxifeno na redução da incidência de câncer na mama oposta à operada.

Hormonioterapia adjuvante

Iniciada logo depois da cirurgia, a hormonoterapia adjuvante mantida durante pelo menos 5 anos é o tratamento de escolha para quase todas as pacientes com receptores hormonais positivos.

Na década de 1990, foi publicada uma análise (EBCTCG) que procurou avaliar os estudos feitos com o tamoxifeno em mais de 37 mil mulheres operadas de câncer de mama (metanálise). Os resultados mostraram que a hormonoterapia adjuvante com tamoxifeno reduz em média 47% das recidivas da doença e 26% da mortalidade.

O tratamento hormonal adjuvante deve ser indicado de acordo com a fase reprodutiva. As conclusões abaixo foram tiradas de estudos que envolveram mais de 100 mil mulheres operadas de câncer de mama localizado:

a) antes da menopausa:

* Ooforectomia cirúrgica que induz menopausa definitiva ou ooforectomia química com drogas que suspendem as menstruações enquanto forem administradas;

* Tamoxifeno durante cinco anos. A administração de tamoxifeno por menos tempo ou por períodos maiores compromete em parte os resultados do tratamento.

b) depois da menopausa:

* Letrozol, anastrozol ou exemestane administrados durante 5 anos e comparados com tamoxifeno pelo mesmo período provocam maior redução na incidência de metástases, de um novo câncer na mama oposta e no índice de curas;

* Pacientes que, depois de receberem tamoxifeno durante 2 ou 3 anos, passam a tomar letrozol, têm menos recidivas e aumento da sobrevida em relação às que continuaram recebendo tamoxifeno até completar 5 anos;

* Pacientes que, depois de 5 anos de tratamento com tamoxifeno, recebem mais 5 anos de letrozol, têm menor número de recidivas locais, de doença metastática e de câncer na mama oposta, do que as mantidas sem tratamento depois do tamoxifeno. A longa duração do tratamento faz com que ele seja indicado apenas nas situações em que o risco de disseminação é mais elevado;

* Diversos autores propõe que as mulheres em menopausa operadas de tumores com características mais agressivas devam iniciar a hormonoterapia adjuvante já com inibidores de aromatase, para otimizar os resultados. São contrários à administração do tamoxifeno durante os dois primeiros anos, porque muitas das recidivas já podem ocorrer nesse período, enquanto estão sob a ação de uma droga menos eficaz.

HORMONIOTERAPIA NEOADJUVANTE

É o tratamento indicado antes da cirurgia no caso de tumores avançados localmente.

Nessa fase, o tratamento hormonal tem duas funções: testar "in vivo" a eficácia do tratamento e reduzir as dimensões do tumor criando a possibilidade de cirurgias mais conservadoras, anteriormente impossíveis do ponto de vista técnico.

a) antes da menopausa

As mesmas indicações anteriores: ooforectomia cirúrgica ou química e tamoxifeno;

b) depois da menopausa

É praticamente consenso a utilização de inibidores de aromatase como tratamento de primeira linha. Numa comparação feita entre letrozol e tamoxifeno neoadjuvante, 60% das pacientes que receberam tamoxifeno apresentaram resposta e 48% puderam realizar cirurgias conservadoras, contra 41% e 36% respectivamente nas que foram tratadas com tamoxifeno.

DOENÇA METASTÁTICA

Desde que a apresentação da doença metastática não seja grave a ponto de ameaçar a vida a curto prazo, a hormonoterapia deve ser proposta como tratamento inicial.

a) antes da menopausa

* Ooforectomia cirúrgica ou química;

* Tamoxifeno diariamente até haver progressão da doença. Documentada a progressão, ele deve ser substituído por injeções de fulvestranto a cada 4 semanas, porque essa droga age de forma diversa nos receptores de estrógeno.

b) depois da menopausa

A tendência atual é iniciar o tratamento com inibidor de aromatase. Mas, a estratégia de iniciá-lo com tamoxifeno e reservar os inibidores de aromatase e o fulvestranto para as recidivas ainda é empregada.
