

Prevenção do Câncer de Mama

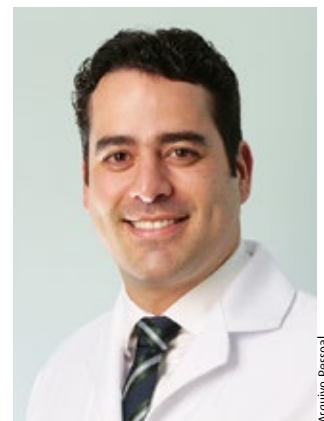
Dra. Jéssica Ribeiro Gomes¹ • Dr. Thiago Lins Almeida²

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais prevalente no sexo feminino, correspondendo a cerca de 20% dos tipos de câncer que acometem as mulheres (excluindo-se o câncer de pele).⁽¹⁾ Entre 2010 e 2011, foi responsável pela elevada taxa de mortalidade de 13 a cada 100.000 mulheres, provavelmente consequente a seu diagnóstico em estágios mais avançados. Por isso, as campanhas para detecção precoce do câncer de mama foram intensificadas, e observamos um aumento de 30% no número de exames preventivos em mulheres entre 50 a 69 anos de idade, sendo realizadas mais de 2,3 milhões de mamografias em 2012.⁽²⁾ Para 2014, estimam-se 57.120 casos novos de câncer de mama no Brasil, atingindo aproximadamente 56 casos novos a cada 100.000 habitantes, em todo território nacional: Sul e Sudeste com 71 casos/100 mil, Centro-Oeste com 51 casos/100 mil e Nordeste com 37 casos/100 mil mulheres.⁽¹⁾

Cerca de 90% dos casos de câncer de mama ocorrem de forma esporádica, isto é, surgem ao acaso, sem fatores diretamente relacionados à sua ocorrência. Os principais fatores de risco para o câncer de mama estão relacionados com a idade e com os aspectos endócrinos e genéticos da mulher.⁽⁹⁾ Os fatores endócrinos estão associados principalmente ao estímulo estrogênico, seja endógeno ou exógeno, com aumento do risco quanto maior o tempo dessa exposição. Isto é, as mulheres

com história de menarca precoce (idade da primeira menstruação menor que 12 anos), menopausa tardia (após os 50 anos), primeira gravidez após os 30 anos, nuliparidade e terapia de reposição hormonal pós-menopausa além de cinco anos possuem maior risco para desenvolver o câncer de mama. Outros fatores incluem a exposição a radiações ionizantes (em idade inferior a 40 anos), a ingestão regular de bebida alcoólica (mesmo que em quantidade moderada de 30 g/dia), obesidade (principalmente quando ocorre após a menopausa) e sedentarismo.⁽⁹⁾

De outro modo, aproximadamente 10% dos pacientes possuem fatores genéticos responsáveis pelo seu desenvolvimento. Assim, o câncer de mama com transmissão hereditária está frequentemente relacionado a mutações genéticas, como as que acometem os genes BRCA 1 e BRCA 2. Essas mutações determinam um aumento entre 56% a 84% do risco de desenvolver câncer de mama ao longo da vida, naquelas mulheres portadoras da mutação.⁽³⁻⁵⁾ Nesse contexto, a história familiar é um importante fator de risco que deve ser investigado, uma vez que aumenta a probabilidade de desenvolver o câncer de mama quanto mais frequente for a ocorrência dos



Dr. Thiago Lins Almeida

Arquivo Pessoal

1 - Médica Residente em Cancerologia Clínica do Centro Oncológico Antônio Ermírio de Moraes - COAEM. CRM-SP 159.784.

2 - Médico Oncologista Clínico do Centro Oncológico Antônio Ermírio de Moraes - COAEM. Hospital São José e Hospital São Joaquim - Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo. CRM-SP 117.966.

casos na família.⁽⁶⁾ Algumas ferramentas, como BOADICEA (<http://ccge.medschl.cam.ac.uk/boadicea/>), auxiliam para definir a necessidade real da pesquisa de mutações através do cálculo sobre o risco de mutações genéticas nas famílias, bem como individualizar as pacientes nas quais a intervenção em termos de prevenção torna-se apropriada.^(7,8)

Assim, compreendemos que alguns fatores de risco para o câncer de mama podem ser modificáveis, enquanto outros são imutáveis. Em ambos os casos, o conhecimento desses fatores de risco nos direciona para uma melhor conduta de intervenção.

COMO PREVENIR O CÂNCER DE MAMA?

A prevenção do câncer de mama, especialmente em mulheres com maior risco, é tema de grande importância no Brasil e no mundo. A prática de atividade física e o aleitamento materno exclusivo são considerados fatores protetores.⁽¹⁰⁾ Além disso, modificações no estilo de vida que buscam uma dieta mais saudável e balanceada, exercícios físicos regulares e persistentes, perda de peso (para atingir e permanecer no peso adequado) e redução do consumo de álcool constituem ações efetivas nesta prevenção. Ainda, alguns alimentos e elementos permanecem em investigação, por exemplo, o consumo de vitamina D, que é defendido por alguns estudos, enquanto outros estudos não confirmam esse benefício.⁽¹¹⁻¹³⁾

Mais recentemente, diversas pesquisas demonstraram o benefício de medidas mais específicas para a prevenção em pacientes de “alto risco” para câncer de mama. Mas quem são as mulheres que possuem “alto risco” para desenvolver o câncer de mama? O risco de câncer de mama invasivo pode ser avaliado, por exemplo, pelo modelo de Gail.⁽¹⁴⁾ Essa ferramenta estima a incidência de surgi-

mento do câncer de mama em 5 anos, baseado na idade, na etnia, na idade da menarca, na história pessoal de carcinoma ductal ou lobular in situ, no índice de massa corpórea, na quantidade de parentes de primeiro grau com diagnóstico de câncer de mama, no status pré ou pós-menopausa, no tabagismo, na ingestão de álcool, na atividade física, na dieta ou no uso de estrógenos ou progestágenos (<http://www.cancer.gov/bcrisktool>).⁽¹⁴⁾ Apesar das ressalvas da aplicabilidade de um estudo americano à população mundial, a maioria dos ensaios clínicos definem o “risco elevado” como o risco igual ou superior a 1,66% em 5 anos, como determinado pelo BCPT (*Breast Cancer Prevention Trial*).^(15,27)

Assim, todas as mulheres devem ser esclarecidas sobre seu risco e sobre o câncer de mama. As mulheres com alto risco (risco elevado) de câncer de mama devem decidir, em conjunto com seu médico, sobre a redução desse risco através da realização da prevenção efetiva e dos tratamentos eficazes. Entre essas medidas, estão incluídas a abordagem cirúrgica (mastectomia profilática) e a terapêutica medicamentosa (tamoxifeno e raloxifeno), indicadas somente para mulheres com alto risco de desenvolver câncer de mama ao longo da vida.⁽¹⁵⁾ O adequado esclarecimento do médico e da população sobre essas estratégias é essencial para a sua aplicação, uma vez que o desconhecimento e as informações insuficientes da população geral sobre os seus riscos são os principais fatores responsáveis pela não aceitação do tratamento pela paciente.⁽¹⁶⁾

MASTECTOMIA X HORMONIOTERAPIA

Mastectomia

A mastectomia bilateral profilática é uma estratégia apropriada para redução do risco de câncer de mama. Porém, apenas uma pequena parcela das mu-

lheres com alto risco serão candidatas a esta modalidade. A mastectomia bilateral profilática reduz o risco de câncer de mama em mulheres com: 1) história familiar significativa de câncer de mama e/ou de ovário (múltiplos parentes com câncer de mama ou ovário, parentes de primeiro grau com câncer de mama bilateral ou com diagnóstico antes dos 50 anos); 2) mutações deletérias nos genes BRCA 1 ou BRCA 2; 3) mutações em outros genes relacionados a câncer de mama, como TP53 e PTEN; 4) ou com história de radioterapia torácica prévia.^(17,18) Essa redução de risco pode chegar a 89,5%-100% (intervalo de confiança, IC, 95%, 41,4% a 100%) nas mulheres portadoras de mutações nos genes BRCA 1 e 2 e a 92% (IC 95%, 76,6 a 98,3%) com história familiar fortemente positiva.^(18,19) Deve-se levar em consideração, para escolha dessa estratégia, o risco individual, a idade da paciente, suas comorbidades, desejo de filhos e amamentação.⁽⁸⁾

Como ponto favorável da mastectomia, pode-se citar a não necessidade de tratamento adicional após a cirurgia, excluindo o viés de adesão e eficácia da terapia. Como pontos desfavoráveis, destacam-se possíveis complicações pós-operatórias do sítio cirúrgico, a irreversibilidade do tratamento, a modificação estética, o fator psicológico e a não possibilidade de amamentação. O aconselhamento pré-operatório a respeito das consequências psicossociais e sexuais da mastectomia bilateral deve ser realizado no atendimento inicial. Além disso, devem ser discutidas as opções de cirurgia reconstrutora de mama, imediata ou tardia.⁽⁸⁾

Outra forma para redução do risco de câncer de mama é a salpingo-ooforectomia profilática, que diminui a produção de estrógenos, responsável pelo crescimento do tumor de mama. Esse procedimento cirúrgico consiste na retirada bilateral dos ovários e tubas uterinas. Deve ser uma intervenção sugerida, particularmente, para mulheres

pré-menopausa com risco muito elevado de câncer de mama e com prole definida, reduzindo o risco de câncer de mama em cerca de 50%.⁽²⁰⁾

Hormonioterapia

O tamoxifeno e o raloxifeno são medicamentos consolidados que podem reduzir o risco de câncer de mama, especialmente o tipo receptor hormonal positivo, em mulheres de alto risco com idade superior a 35 anos.⁽¹⁵⁾ Na Europa, estima-se que previnam o câncer de mama em cerca de 3% das mulheres de alto risco com idade acima de 35 anos, atingindo 48.000 mulheres. Trata-se de uma alternativa à mastectomia, não devendo ser encarada como uma opção complementar após a cirurgia.⁽⁸⁾ Outras medicações em estudo para prevenção do câncer de mama são os inibidores de aromatase, com recentes estudos demonstrando benefício, porém ainda não liberado para uso nesse cenário.

Antes de iniciado o tratamento medicamentoso, deve-se discutir com a paciente os efeitos adversos dos medicamentos (citados a seguir) e o fato de que a redução do risco não é completa, devendo ser discutida também a mastectomia bilateral profilática.⁽⁸⁾

Tamoxifeno

O tamoxifeno é um medicamento oral classificado como “modulador seletivo dos receptores de estrogênio” (SERM), que atua inibindo o receptor de estrogênio e, assim, reduzindo o surgimento e progressão do câncer de mama. Baseado nessa propriedade, o tamoxifeno é utilizado com frequência na prevenção secundária do câncer de mama in situ; no tratamento do câncer de mama invasivo no cenário de adjuvância (com redução de recorrência local e de novo tumor de mama contralateral, como demonstrado com o uso de 5 a 10 anos no estudo ATLAS), ou ainda no estágio metastático.⁽²¹⁻²⁵⁾ Essa

intervenção também foi efetiva na prevenção do câncer de mama contralateral e em pacientes portadoras de mutações nos genes BRCA 1 e 2.⁽²⁶⁾

Além disso, o tamoxifeno também se mostrou benéfico para a prevenção do surgimento do câncer de mama em mulheres saudáveis de alto risco. Essa prevenção foi inicialmente demonstrada pelo estudo NSABP BCPT (*Breast Cancer Prevention Trial*), no qual reduziu em 49% o risco de câncer de mama invasivo em mulheres saudáveis com idade superior a 35 anos que tinham risco aumentado para essa doença ($p < 0,00001$). Isso representou uma redução absoluta de incidência cumulativa de 21,4 casos por 1.000 mulheres em 69 meses quando comparado ao placebo (22 x 43,4 casos / 1.000 mulheres, respectivamente). Em sete anos, essa redução de risco atingiu cerca de 45%. O risco de câncer de mama não invasivo também foi reduzido pelo tamoxifeno, em cerca de 50% ($p < 0,002$).⁽²⁷⁾ Outro estudo evidenciou redução do risco de câncer de mama receptor hormonal positivo de 32% quando comparado ao placebo após 50 meses de seguimento (IC 95%, 8 a 50; $p: 0,013$).⁽²⁸⁾ Assim, em 1998, a agência reguladora de medicamentos norte-americana FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) aprovou o tamoxifeno para redução do risco de câncer de mama em mulheres de risco elevado.

Os efeitos adversos do tamoxifeno incluem a possível ocorrência de ondas de calor (fogachos), eventos tromboembólicos (trombose venosa), catarata e hiperplasia e câncer de endométrio. Para minimizar esses efeitos colaterais, as mulheres devem ser submetidas a exame ginecológico antes do tratamento, bem como manter o acompanhamento regular durante e após o seu término.⁽¹⁵⁾

Sendo assim, o tamoxifeno está indicado como uma opção para redução do risco de câncer de mama em mulheres saudáveis com mais de 35 anos de

idade, na pré ou pós-menopausa, cuja expectativa de vida seja superior a 10 anos, e cujo risco de câncer de mama seja elevado (GAIL > 1,66%). Seu uso deve considerar as comorbidades da paciente, a idade, a presença ou não de útero, além do risco individual de eventos tromboembólicos e de câncer de endométrio.^(6,8) Além disso, como é uma medicação de uso contínuo, a adesão ao tratamento é de grande importância e deve ser monitorada.

Raloxifeno

O raloxifeno também é um SERM, com efeito antiestrogênico similar ao tamoxifeno, caracterizado como de segunda geração por possuir menor estimulação endometrial. Estudos demonstram o benefício do raloxifeno na redução do risco de câncer invasivo em 7 anos (Hazard Ratio, HR: 1,24, IC 95%, 1,05 a 1,47), sem diferença estatística para o câncer não invasivo (HR: 1,22, IC 95%, 0,95 a 1,59).^(29,30) Efeitos adversos do raloxifeno incluem ondas de calor, síndromes influenza-like, edema periférico, câimbras em membros inferiores e eventos tromboembólicos, porém sem aumento do risco de câncer de endométrio.

Em 2007, o FDA aprovou a indicação do raloxifeno para redução do risco de câncer de mama invasivo em mulheres na pós-menopausa com alto risco. O raloxifeno está indicado então para uso durante 5 anos em mulheres saudáveis com mais de 35 anos, na pós-menopausa, com alto risco de câncer de mama, a considerar a idade, as comorbidades e o risco de eventos tromboembólicos.^(6,8)

Inibidores de aromatase

Os inibidores de aromatase (exemestano, anastrozol, letrozol) são medicações orais que atuam reduzindo a produção

endógena de estrógenos, sendo utilizada particularmente após a menopausa. Eles inibem uma enzima chamada de aromatase, a qual converte o tecido adiposo em estrogênios ativos, os mesmos responsáveis pelo surgimento do câncer de mama. Assim, reduzem em cerca de 50% a incidência de câncer de mama contralateral no cenário de tratamento de adjuvância de câncer de mama.⁽³¹⁾

Alguns estudos avaliam o seu papel na prevenção do câncer de mama em mulheres saudáveis com alto risco. O primeiro deles foi o MAP.3, no qual o exemestano apresentou redução de 65% da incidência anual de câncer de mama invasivo quando comparado ao placebo (0,19% x 0,55%; HR: 0,35; IC 95%, 0,18 a 0,70; p: 0,002) após 35 meses de seguimento.⁽³²⁾ Entretanto, esse estudo possui limitações importantes, como o curto período de seguimento, a baixa incidência de câncer de mama no estudo e a falta de comparação direta com os SERMs. Recentemente, o estudo IBIS-II, apresentado em *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2013, analisou o papel do anastrozol nesse contexto, evidenciando uma redução de 53% na incidência de câncer de mama (IC 95%, 32 a 68%; p < 0,0001) naquelas mulheres que usaram anastrozol durante 5 anos. Observou-se uma diminuição do câncer de mama invasivo em 50% e não invasivo em 70%, além da redução de 58% do câncer de mama relacionado ao receptor de estrogênio. Ainda, o uso do anastrozol não aumentou a ocorrência de eventos adversos.⁽³³⁾ Os inibidores de aromatase se apresentam como uma promissora ferramenta nesse cenário, com resultados animadores, mas ainda não aprovados para redução do risco de câncer de mama em mulheres saudáveis.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de mama é o câncer mais prevalente entre as mulheres no mundo

(excluindo-se o câncer de pele). Diante desse problema de saúde pública mundial, tornam-se essenciais as ações de prevenção ativa, por meio de mudanças de hábitos e estilo de vida, e a detecção precoce através do autoexame e, principalmente, da mamografia para toda a população.

Em pacientes com alto risco para desenvolver o câncer de mama, dispomos de estratégias para redução do risco por meio de mastectomia ou uso de terapia medicamentosa, ambas indicadas para mulheres a partir de 35 anos de idade.

Inicialmente, devemos identificar as pacientes de alto risco. Em seguida, apresentaremos o real benefício dessas medidas, suas consequências e seus efeitos adversos, analisando o risco-benefício dessas intervenções para determinar a melhor estratégia em conjunto para cada paciente individualmente. ■

REFERÊNCIAS

1. INCA. Câncer no Brasil. Dados do Registro de Base Populacional. <http://www1.inca.gov.br/regpop/2003/> Acessado em 06/12/2013.
2. INCA. Atlas de Mortalidade por Câncer. <http://mortalidade.inca.gov.br/Mortalidade/> Acessado em 07/12/2013.
3. Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998;62(3):676-89.
4. Antoniou AC, Pharoah PD, Easton DF, Evans DG. BRCA1 and BRCA2 cancer risks. *J Clin Oncol* 2006;24(20):3312-3;author reply 3313-4.
5. Struewing JP, Hartge JF, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997;336(20):1401-8.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer Risk Reduction. Version 1.2013.
7. Boadicea - Centre for Cancer Genetic Epidemiology. University of Cambridge. <http://ccge.medschl.cam.ac.uk/boadicea/>. Acessado em 06/12/2013.
8. NICE clinical guideline 164. Familial Breast Cancer - Classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. Jun 2013.
9. Adami H, Hunter D, Trichopoulos D. *Textbook of Cancer Epidemiology*. 2nd ed., Oxford University Press; 2008.
10. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). *Resumo. Alimentos, Nutrição, Atividade Física e Prevenção do Câncer. Uma perspectiva global*. Tradução de Athayde Handson Tradutores. Rio de Janeiro, 2007, 12p.
11. Linos E, Willet WC. Diet and breast cancer risk reduction. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5(8):711-18.
12. Bertone-Johnson ER, Chen WY, Holick MF, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(8):1991-7.
13. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911-30.
14. National Cancer Institute. Breast Cancer Risk Assessment Tool. <http://www.cancer.gov/bcrisktool>. Acessado em 06/12/2013.

15. Moyer VA. Medications for Risk Reduction of Primary Breast Cancer in Women: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2013;59(10):698-708.
16. Ravidin PM. The lack, need, and opportunities for decision-making and informational tools to educate primary-care physicians and women about breast cancer chemoprevention. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3:686-688.
17. National Cancer Institute. Surgery to Reduce the Risk of Breast Cancer. <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/risk-reducing-surgery>. Acessado em 06/12/2013.
18. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(21):1633-7.
19. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999;340(2):77-84.
20. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(2):80-7.
21. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378(9804):1707-16.
22. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351(10):971-7.
23. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013;381(9869):805-16.
24. Osborne CK, Schiff R, Arpino G, et al. Endocrine responsiveness: understanding how progesterone receptor can be used to select endocrine therapy. *Breast* 2005;14(6):458-65.
25. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(6):478-88.
26. Phillips KA, Milne RL, Rookus MA, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2013;31(25):3091-9.
27. Fisher B, Constantino JP, Wickerham L, et al. Tamoxifen for Prevention of Breast Cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Nat Cancer Inst* 1998;90(18):1371-88.
28. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, et al. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-II): a randomised prevention trial. *Lancet* 2002;360(9336):817-24.
29. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006;295(23):2727-41.
30. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3(6):696-706.
31. Cuzick J. Aromatase inhibitors for breast cancer prevention. *J Clin Oncol*. 2005;23:1636-1643.
32. Goss PE, Ingle JN, Ales-Martinez JE, et al. Exemestane for Breast-Cancer Prevention in Postmenopausal Women. *N Engl J Med* 2011;364(25):2381-91.
33. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Breast cancer prevention using anastrozole in postmenopausal women at high risk. *San Antonio Breast Cancer Symposium*. 2013, abstract S3-01.

Endereço para correspondência

R. Martiniano de Carvalho, 965 - Bela Vista
CEP 01321-001 - São Paulo - SP.