

Influência da terapêutica hormonal prévia sobre os indicadores de prognóstico do câncer de mama em mulheres na pós-menopausa

Influence of previous hormonal therapy on breast cancer prognostic markers in postmenopausal women

Eliana Aguiar Petri Nahas¹, Susan Chow Lindsey³, Gilberto Uemura¹, Jorge Nahas-Neto¹, Ivete Dalben², Heloísa De Luca Véspoli¹, Laurival A. De Luca¹

RESUMO

Objetivo: avaliar a influência da terapêutica hormonal (TH) prévia sobre alguns indicadores de prognóstico do câncer de mama, em pacientes na pós-menopausa. **Métodos:** estudo transversal por meio da aplicação de questionários e levantamento de prontuários. Foram entrevistadas 157 pacientes com diagnóstico de câncer de mama na pós-menopausa, registrando-se dados clínicos, antecedentes pessoais e familiares, uso de TH e mamografias. Nos prontuários foram obtidas informações sobre o câncer de mama quanto ao diâmetro do tumor, tipo de cirurgia e estudo imuno-histoquímico. Para a estatística empregou-se ANOVA e teste do χ^2 . **Resultados:** 38,2% das pacientes eram ex-usuárias de TH e 61,8% não usuárias. O tempo médio de uso da TH foi de 3,7 \pm 3,6 anos. As ex-usuárias eram de menor faixa etária e com menor tempo de menopausa quando comparadas às não usuárias ($p<0,05$). Constatou-se que 26,8% das pacientes apresentavam antecedentes familiares de câncer de mama, em ambos os grupos. Entre as ex-usuárias de TH, 43,3% foram submetidas a mamografias prévias, ao passo que entre as não usuárias, apenas 11,3% ($p<0,001$). O diâmetro médio do tumor foi menor entre as ex-usuárias de TH (2,3 \pm 1,1 cm), com predomínio de quadrantectomias (60%), quando comparadas as não usuárias (3,3 \pm 1,5 cm e 32%, respectivamente) ($p<0,001$). No estudo imuno-histoquímico, observou-se correlação positiva entre a presença de receptores de estrogênio e progesterona positivos e o uso de TH ($p<0,001$). Não houve correlação entre TH e c-erbB-2 e p53. **Conclusão:** nesta casuística, as mulheres na pós-menopausa que usaram TH prévia ao diagnóstico de câncer de mama apresentaram indicadores de prognóstico mais favoráveis quando comparadas às não usuárias.

PALAVRAS-CHAVE: Menopausa; Terapêutica hormonal; Neoplasias mamárias

ABSTRACT

Purpose: to evaluate the influence of previous hormonal therapy (HT) on breast cancer prognostic markers in postmenopausal women. **Methods:** a cross-sectional study was carried out, applying questionnaires and medical record surveys of 157 postmenopausal patients with breast cancer diagnosis. Clinical data, personal and familiar history, HT use, and mammograms were investigated. The medical record surveys yielded information about tumor size, immunohistochemical data, and type of surgery. Statistical analysis was performed using ANOVA and the χ^2 test. **Results:** 38.2% of the patients were HT ex-users and 61.8% were non-users. Mean time of HT use was 3.7 \pm 3.6 years. HT ex-users were younger and with a shorter menopause time than non-users ($p<0.05$). 26.8% of the patients reported previous cases of breast cancer in their families, with no difference between the groups. Of the HT ex-users, 43.3% had previous mammograms, while of the non-users, only 11.3% ($p<0.001$). Mean tumor size was smaller in HT ex-users (2.3 \pm 1.1 cm) than in non-users (3.3 \pm 1.5cm) ($p<0.001$). The conservative surgeries (quadrantectomies) were predominant in HT ex-users (60%) when compared to non-users (32%) ($p<0.001$). The immunohistochemical study showed, a positive correlation between the presence of positive estrogen and progesterone receptors and the HT use ($p<0.001$). There was no correlation between HT and c-erbB-2 and p53. **Conclusion:** postmenopausal women who used hormonal therapy previously to breast cancer diagnosis presented indication of a better prognosis when compared to non-users.

KEYWORDS: Menopause; Hormone therapy; Breast neoplasms

1 Docentes do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho. Botucatu – SP
 2 Departamento de Saúde Pública da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho. Botucatu – SP
 3 Bolsista do Programa Institucional de Bolsa de Iniciação Científica do (PIBIC) do CNPq
 Correspondência: Eliana Aguiar Petri Nahas
 Departamento de Ginecologia e Obstetrícia – Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP
 Rubião Júnior – 8618-000 – Botucatu – SP – Fone: (14) 3811-6227 – Fax: (14) 3882-1933 – e-mail: epetri@fmb.unesp.br
 Recebido em: 10/9/2004 Aceito com modificações em: 7/3/2005

Introdução

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais prevalente entre as mulheres brasileiras, consistente com o padrão observado mundialmente. A taxa de mortalidade eleva-se progressivamente. Em 1979, a incidência de morte por câncer de mama era de 5,77 por 100.000 mulheres. Em 1999, os números aumentaram para 9,75 por 100.000 mulheres. Para 2003, foram estimados 41.610 casos novos e 9.335 óbitos, sendo o segundo câncer mais incidente entre a população feminina no Brasil¹.

A terapêutica hormonal (TH, estrogênio isolado ou associado ao progestagênio), oferecida à mulher na pós-menopausa para alívio dos sintomas climatéricos e preservação da massa óssea, poderia aumentar o risco de câncer de mama? Esta questão ainda é atual, embora mais de duas décadas de experiência com a TH e vários estudos epidemiológicos avaliem esse risco². Há certa inquietação sobre a associação entre a TH e risco de câncer de mama. As meta-análises até hoje realizadas sugerem que antes de cinco anos de TH não há qualquer risco. Entre cinco e dez anos, há pequeno risco, possivelmente compensado pelos benefícios da TH³⁻⁵. Ao considerar-se o uso da TH por mais de cinco anos, o médico e a paciente devem pesar os benefícios e o potencial de efeitos adversos e os riscos para cada paciente em particular⁶.

Em 2002, o estudo *Women's Health Initiative (WHI)* avaliou os riscos da TH, e entre eles, o do câncer de mama em mulheres na pós-menopausa. Tratou-se de estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado, com 8.506 mulheres usuárias de estrogênios equínos conjugados (EEC 0,625 mg) associados ao acetato de medroxiprogesterona (AMP 2,5 mg), continuamente, e 8.102 mulheres sob placebo (grupo controle). O estudo foi delimitado com a duração de 8,5 anos. Porém, a investigação foi interrompida com 5,2 anos devido ao aumento na incidência de câncer de mama, com risco relativo de 1,26. O risco absoluto, isto é, o excesso de número de casos atribuídos à TH foi de oito casos adicionais em 10.000 mulheres/ano⁷. Em 2003, Chlebowski et al.⁸ avaliaram os dados do *WHI* quanto às características dos tumores de mama e das mamografias. Relataram aparecimento de 199 carcinomas invasivos no grupo tratado, contra 150 no grupo placebo. Houve aumento significativo após o quarto ano da TH, quando a curva de incidência aumentou rapidamente. Os carcinomas foram similares quanto ao tipo e grau histológico, porém no grupo tratado foram maiores (1,7±1,1 cm) quando comparados aos do grupo controle (1,5±0,9 cm). Após o primeiro ano, a por-

centagem de mulheres com mamografias anormais foi substancialmente superior no grupo sob TH (9,4%) comparada ao placebo (5,4%), mantendo esse padrão durante todo o estudo. Os autores sugerem que a TH estimularia o crescimento de tumores da mama e retardaria o diagnóstico, possivelmente pela diminuição da sensibilidade da mamografia, fato este bem demonstrado com aumento da densidade mamográfica em usuárias de terapia estroprogestativa⁹. Em 2004, Banks et al.¹⁰, analisando a eficiência do rastreamento mamográfico em amostra de 122.355 mulheres participantes do *Million Women Study*¹¹, constataram redução da efetividade da mamografia em usuárias de TH.

Por outro lado, estudos recentes encontraram melhores indicadores de prognóstico do câncer de mama em mulheres sob TH. Os tumores que se desenvolvem em usuárias são menores, mais diferenciados e favoráveis histologicamente, além de pouco avançados clinicamente e com menor taxa de linfonodos positivos^{12,13}. Frequentemente expressam receptor para estrogênio, indicando melhor prognóstico^{14,15}. Sugere-se também efeito da terapia estroprogestativa no aumento da incidência do carcinoma lobular de mama, que apresenta melhor prognóstico geral que o carcinoma ductal, apesar do diagnóstico tardio, pela multicentricidade da lesão e alto índice de falso-negativo mamográfico¹⁵.

Baseado nestes dados, o objetivo desta investigação foi avaliar a prevalência do uso prévio de TH nas pacientes com diagnóstico de câncer de mama na pós-menopausa e sua possível influência sobre alguns indicadores de prognóstico.

Métodos

Foi conduzido estudo transversal por meio da aplicação de questionários e levantamento de dados dos prontuários. O grupo populacional foi constituído de 157 pacientes acompanhadas pelo Centro de Avaliação em Mastologia (CAM), da Faculdade de Medicina de Botucatu, atendidas de fevereiro a novembro de 2003. Foram incluídas no estudo pacientes com diagnóstico de câncer de mama após a menopausa e que responderam com clareza ao questionário. Definiu-se menopausa como ausência de menstruações há pelo menos 12 meses. O projeto de pesquisa recebeu parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP (Of. 118/2002).

Todas as pacientes foram interrogadas, por meio de protocolo previamente estabelecido, re-

gistrando-se: idade, idade da menarca e da menopausa, tempo de menopausa, paridade, idade da primeira gestação, tempo de amamentação, antecedentes pessoais de uso de anticoncepcional oral e tabagismo, antecedentes familiares de câncer de mama e o tempo de seguimento a partir do diagnóstico do câncer de mama. As pacientes foram questionadas quanto à TH: tipo, tempo de uso e relação com os exames de mamografia, quando realizados, e de como ocorreu o diagnóstico da neoplasia. Foram mensurados o peso e a estatura, para o cálculo do índice de massa corpórea ($IMC = \text{peso}/\text{altura}^2$). Segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde (1997), considera-se IMC menor que 18,5 como baixo peso, de 18,5 a 24,9 normal, de 25 a 29,9 sobrepeso, de 30 a 34,9 obesidade classe I, de 35 a 39,9 obesidade classe II e maior ou igual a 40, obesidade classe III.

A partir do levantamento de dados dos prontuários foram obtidas informações sobre o câncer de mama quanto ao diâmetro do tumor, tipo e gradação histológica, tipo de cirurgia e estudo imuno-histoquímico. O diâmetro foi obtido a partir dos laudos histopatológicos; os tumores foram graduados histologicamente em grau I (bem diferenciado), II (moderadamente diferenciado) e III (indiferenciado), de acordo com o método proposto por Elston e Ellis¹⁶, que utiliza como critérios os aspectos arquiteturais, o grau de diferenciação nuclear e o índice mitótico. Para o estudo imuno-histoquímico utilizou-se o complexo avidina-biotina-peroxidase modificado¹⁷, com o auxílio do método de recuperação antigênica pelo forno de microondas. Os tecidos fixados em formalina e incluídos na parafina foram cortados com 3 mm de espessura e montados em lâminas de vidro preparadas com o adesivo poli-D-lisina (Sigma Chemical Corporation, EUA) para evitar o deslocamento dos cortes durante a imunocoloração.

Foram pesquisados os seguintes marcadores biológicos: receptor para estrogênio e para progesterona, proteína do oncogene c-erbB-2 e proteína do gene supressor p53. Foram empregados os seguintes critérios de interpretação dos resultados imuno-histoquímicos: para a expressão dos receptores para estrogênio e progesterona – reação positiva quando imunorreatividade em padrão nuclear estava presente em pelo menos 10% das células tumorais; para a expressão do oncogene c-erbB-2 – reação positiva quando havia imunorreatividade em padrão membrana nas células tumorais e; para a expressão do oncogene P53 – reação positiva quando havia imunorreatividade em padrão nuclear em pelo menos 10% das células tumorais. O estudo histopatológico e o imuno-

histoquímico foram realizados pelo Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

Na análise estatística, as médias foram comparadas utilizando-se o teste *t* pareado e a análise de variância (ANOVA). As diferenças entre os casos (ex-usuárias e não usuárias) foram analisadas pelo teste do χ^2 ou teste exato de Fisher, sempre que necessário. Os testes estatísticos foram bi-caudais e o nível de significância escolhido foi de 5%, e os dados calculados com o auxílio do software SPS versão 10.

Resultados

Entre as 157 pacientes avaliadas, 60 (38,2%) eram ex-usuárias de TH e 97 (61,8%) eram não usuárias. O tempo médio de uso da TH foi de $3,7 \pm 3,6$ anos. As características clínicas das pacientes ex-usuárias e não usuárias foram submetidas à comparação estatística e são apresentadas na Tabela 1. Verificou-se que os grupos foram homogêneos para as seguintes variáveis: idade da menarca, idade da menopausa, idade da primeira gestação, tempo de amamentação, IMC e tempo de seguimento. Os valores médios do IMC, para ambos os grupos, foram classificados como sobrepeso (de 25 a 29,9 kg/m²). Observou-se que as pacientes ex-usuárias eram de menor faixa etária, com menor tempo de menopausa e menor número de filhos quando comparadas as não usuárias ($p < 0,05$).

Cerca de um terço das pacientes (53/157) fizeram uso de anticoncepcional oral no passado, com tempo médio de $6,6 \pm 5,9$ anos, e 25,5% (40/157) das pacientes eram tabagistas. Apresentavam antecedentes para câncer de mama na família 26,8% das pacientes (42/157), entre estes: mãe (10 casos), irmã (11 casos), filha (5 casos), tia (11 casos), prima (8 casos) e avó (2 casos). Algumas pacientes relataram mais de um caso na família. Não houve diferenças entre as ex-usuárias e não usuárias.

Entre as pacientes que fizeram uso de TH no passado, 43,3% (26/60) foram submetidas a mamografias prévias, ao passo que entre as não usuárias, apenas 11,3% (11/97) ($p < 0,001$). O diagnóstico de câncer de mama em 63,1% dos casos (99/157) foi feito pelo auto-exame, em 18,5% (29/157) no exame médico e 18,5% (29/157) pela mamografia, não havendo diferenças entre os grupos. Entre as ex-usuárias de TH, o diagnóstico ocorreu na vigência do tratamento em 45% (27/60), com tempo médio de uso de $5,3 \pm 4,5$ anos. Em relação

Tabela 1 - Comparação das características clínicas entre as pacientes ex-usuárias de terapia hormonal e as não usuárias (valores médios \pm desvios-padrão).

Variáveis	Ex-usuárias (n = 60)	Não usuárias (n = 97)	Valor de p*	Comentários
Idade (anos)	61,8 \pm 8,1	65,3 \pm 9,2	0,027	G1 < G2
Idade da menarca (anos)	12,8 \pm 1,6	12,6 \pm 1,9	0,649	G1 = G2
Idade da menopausa (anos)	48,6 \pm 5,1	48,4 \pm 4,2	0,805	G1 = G2
Tempo de menopausa (anos)	13,1 \pm 7,7	16,8 \pm 8,9	0,013	G1 < G2
Paridade (nº de filhos)	3,0 \pm 1,6	4,2 \pm 2,6	0,008	G1 < G2
Idade da 1ª gestação (anos)	21,6 \pm 4,0	21,8 \pm 5,0	0,733	G1 = G2
Amamentação (meses)	18,6 \pm 14,6	23,1 \pm 18,0	0,168	G1 = G2
IMC (kg/m ²)	29,10 \pm 5,00	28,7 \pm 5,0	0,786	G1 = G2
Seguimento (meses)	31,0 \pm 25,4	40,3 \pm 36,0	0,098	G1 = G2

*Diferença estatisticamente significativa se p < 0,05 (ANOVA).

IMC = Índice de massa corpórea.

aos esquemas de TH, 48,4% (29/60) utilizaram a associação de estrogênio e progestagênio em esquema combinado-contínuo, 16,6% (10/60) em seqüencial-cíclico, 25% (15/60) estrogênio terapia isolada e 10% (6/60) tibolona.

No exame histopatológico, constatou-se carcinoma ductal em 90,5% dos casos (142/157) e carcinoma lobular em 9,5% (15/157). Quanto ao grau histológico, 31,8% (50/157) eram tumores bem diferenciados (grau I), 54,8% (86/157) moderadamente diferenciados (grau II) e 13,4% (21/157) indiferenciados (grau III). Não houve diferenças entre os grupos. O diâmetro médio dos tumores foi menor entre as que fizeram uso de TH (2,3 \pm 1,1 cm) quando comparados a não usuárias (3,3 \pm 1,5 cm) (p<0,001). Quanto ao tipo de cirurgia, constatou-se que entre as ex-usuárias de TH, 63,3% realizaram cirurgias conservadoras (quadrantectomia), e apenas 32,9% entre as não usuárias (p<0,001) (Tabela 2).

Tabela 2 - Comparação das características anatomo-clínicas dos tumores de mama entre as pacientes ex-usuárias de terapia hormonal e as não usuárias.

Variáveis	Ex-usuárias (n = 60)	Não usuárias (n = 97)	Valor de p*
Tamanho			<0,001
≤2 cm	37 (61,7%)	34 (35%)	
2-5 cm	23 (38,3%)	54 (55,7%)	
>5 cm	0 (-)	9 (9,3%)	
Grau histológico**			0,053
I	25 (41,7%)	25 (25,8%)	
II	30 (50%)	56 (57,7%)	
III	5 (8,3%)	16 (16,5%)	
Tipo histológico			0,064
Ductal	51 (85%)	91 (93,8%)	
Lobular	9 (15%)	6 (6,2%)	
Cirurgia			< 0,001
Quadrantectomia	38 (63,3%)	32 (33%)	
Mastectomia	22 (36,7%)	65 (67%)	

Os resultados são expressos em número de pacientes, com a porcentagem entre parênteses.

*Diferença estatisticamente significativa se p<0,05 (teste do χ^2).**Classificação de Elston e Ellis¹⁶.

Das 157 pacientes estudadas, em 96 casos (61,1%) os tumores foram submetidos a estudo imuno-histoquímico quanto à expressão dos receptores para estrogênio e progesterona e dos oncogenes c-erbB-2 e p53. O receptor de estrogênio foi positivo em 93,3% (42/45) das ex-usuárias de TH e o de progesterona em 80% (36/45), ao passo que no grupo de não usuárias foi de 56,8% (29/51) e 52,9% (27/51), respectivamente. (p<0,001) (Tabela 3). Encontrou-se correlação positiva entre presença de receptor para estrogênio e progesterona com o uso de TH (p<0,001). Não houve correlação entre TH e os oncogenes c-erbB-2 e p53 (Tabela 3).

Tabela 3 - Comparação da análise imuno-histoquímica quanto à presença de receptores para estrogênio e progesterona e oncogenes c-erbB-2 e p53 entre as pacientes ex-usuárias de terapia hormonal e as não usuárias.

Variáveis	Ex-usuárias (n = 45)	Não usuárias (n = 51)	Valor de p*
Receptor para estrogênio			
Positivo	42 (93,3%)	29 (56,8%)	<0,001
Negativo	3 (6,7%)	22 (43,2%)	
Receptor para progesterona			0,013
Positivo	36 (80%)	27 (52,9%)	
Negativo	9 (20%)	24 (47,1%)	
c-erbB-2			0,315
Positivo	22 (48,9%)	19 (37,2%)	
Negativo	23 (51,2%)	32 (62,8%)	
p53			0,073
Positivo	11 (24,4%)	22 (43,1%)	
Negativo	34 (75,6%)	29 (56,9%)	

Os resultados são expressos em número de pacientes, com a porcentagem entre parênteses.

*Diferença estatisticamente significativa se p<0,05 (teste do χ^2).

Discussão

Os benefícios da TH para a mulher na pós-menopausa são bastante conhecidos, melhorando ou revertendo a sintomatologia decorrente da carencia estrogênica, como alívio dos sintomas

vasomotores, melhora da atrofia urogenital e preservação da massa óssea. Com a crescente utilização da TH, inúmeros estudos relacionam-na com o aumento na incidência do câncer de mama^{3-5,7,11}. Entretanto, com a suspensão da terapêutica, o risco para o câncer de mama se reduz, sugerindo que a estrogenerioterapia promoveria o crescimento de células tumorais dormentes, tornando o tumor clinicamente detectável mais precocemente^{13,18}. No presente estudo, as pacientes com diagnóstico de câncer de mama que usaram TH apresentaram menor faixa etária e menor tempo de menopausa.

Na presente investigação, 26,8% das pacientes relataram antecedentes familiares para o câncer, sendo que em 61,9% o parentesco era de 1º grau (mãe, filha e irmã) e os demais casos, de 2º grau (avó, tia e prima). A predisposição genética é intrigante fator de risco para o câncer de mama. O crescente conhecimento acerca das alterações na expressão gênica envolvida na gênese dos tumores sugere que o risco é definido individualmente. A predisposição genética é refletida em aproximadamente 20% das pacientes com história familiar positiva de câncer de mama e identificada especificamente em apenas 5% das pacientes que apresentam mutação dos genes BRCA1 e BRCA2. O risco relativo é variável de acordo com: o grau de parentesco (1º ou 2º grau), a idade na qual o parente desenvolveu o câncer e o número de familiares afetados. Nos casos de parentes de 1º grau que desenvolveram o câncer após os 50 anos de idade, o risco relativo é de 1,8, e de 3,3 quando ocorreu antes dos 50 anos. Se existirem dois casos na família (exemplo, mãe e irmã) o risco eleva-se para 3,6^{19,20}. Pacientes de alto risco familiar com o gene BRCA1 e BRCA2 podem utilizar os SERMs (*Selective Estrogen Receptor Modulators*) como tamoxifeno e o raloxifeno ou a adeno-mastectomia, como opções na redução do risco do câncer de mama^{21,22}.

Nesta casuística, constatou-se que 61,8% das pacientes, com diagnóstico de câncer de mama, nunca fizeram uso de TH e 38,2% eram ex-usuárias de TH. Entre estas, em 45% o diagnóstico ocorreu na vigência da terapêutica, com tempo médio de uso de 5,3±4,5 anos. O diâmetro médio dos tumores foi menor entre o grupo de usuárias de TH e conseqüentemente maior número destas foram submetidas a cirurgias conservadoras, quando comparadas ao grupo de não usuárias. Adicional benefício da TH seria a maior adesão das pacientes em realizar exames clínico e mamográfico. No entanto, apenas 43,3% das pacientes desta investigação foram submetidas à mamografia antes de iniciar a TH, salientando a necessidade de melhoria no sistema de saúde, tanto no que diz respeito à indicação do exame pelo médico, quanto à maior disponibilidade da mamografia para a população. As mulheres em menopausa, usuárias de TH, deveriam ser mais assistidas, selecionadas e rastreadas para o câncer de mama⁶.

Nesta casuística, constatou-se correlação positiva entre o uso de TH e a presença de receptores positivos para estrogênio e progesterona. Em 2003, Li et al.¹⁵, avaliando 975 casos de carcinomas invasivos de mama, encontraram duas vezes maior incidência de receptor positivo para estrogênio e progesterona entre as usuárias de TH quando comparadas a não usuárias. Em 2004, Pappo et al.¹³ investigaram as características anatomoclínicas em 243 mulheres com câncer de mama, com idade entre 50 e 75 anos. Observaram que 22,6% haviam sido usuárias de TH. Quando comparadas às não usuárias, estas apresentavam maior número de tumores de baixo grau e de menor estágio, além de maior número de tipos histopatológicos de melhor prognóstico. Entretanto, não constataram diferenças quanto à presença de receptores positivos para estrogênio e progesterona entre os grupos. Os autores sugerem que a TH promoveria o crescimento de células tumorais menos agressivas. Os resultados do estudo *WHI*, com tumores maiores e estádios mais avançados no grupo sob TH, contradizem estes achados²³. Todavia, dois fatos são importantes com relação à população estudada. A faixa etária elevada, o que implica maior risco de câncer preexistente não detectado pela mamografia, e uso prévio de TH em 25% das mulheres, sugerindo exposição cumulativa⁸. Por outro lado, em 2004, foi publicado novo resultado do estudo *WHI*, que avaliou os efeitos dos EEC isolados em 10.739 mulheres histerectomizadas na pós-menopausa. Com 6,8 anos de seguimento, encontrou-se risco relativo de 0,77 para o câncer de mama, com menor taxa de diagnóstico no grupo de usuárias quando comparado ao placebo (26 casos contra 33 por 10.000 mulheres/ano)²⁴. O componente progestagênico da TH é particularmente importante, alterando o risco do câncer de mama, promovendo o crescimento tumoral pela estimulação de receptores para estrogênio e progesterona¹⁵.

No presente estudo, não foi observada correlação entre o uso de TH e a expressão dos oncogenes c-erbB-2 e p53. A expressão do oncogene c-erbB-2 é encontrada em aproximadamente 25% dos tumores, significando pior prognóstico para as pacientes com câncer de mama¹³. Em 2002, Hur et al.²⁵ constataram que os tumores das pacientes usuárias de TH foram significativamente menores, com menor comprometimento linfonodal e com menor expressão para c-erbB-2, quando comparadas a não usuárias. Entretanto, não observaram diferenças quanto à presença de receptores de estrogênio e progesterona entre os grupos.

As evidências atuais apontam na direção de aumento no risco de desenvolver câncer de mama para usuárias de TH na pós-menopausa, dose e tempo-dependentes. No entanto não há comprovação suficiente para afirmar que esse tratamento estimula o surgimento de novos tumores ou se

apenas propicia o crescimento mais acelerado de neoplasias preexistentes. Nesta casuística, as mulheres na pós-menopausa que usaram TH previamente ao diagnóstico do câncer de mama apresentaram tumores menores, com maior expressão dos receptores para estrogênio e progesterona e com cirurgias mais conservadoras, demonstrando alguns indicadores de prognóstico mais favoráveis quando comparadas às não usuárias de TH.

Referências

1. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil em 2003 [citado 2004 ago 15]. Disponível em: URL:<http://www.inca.gov.br>
2. Bush TL, Whitman MK. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer. *JAMA*. 1999;281(22):2140-1.
3. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer *Lancet*. 1997;350(9084):1047-59.
4. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(4):328-32.
5. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA*. 2000;283(4):485-91.
6. North American Menopause Society. Recommendations for estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: October 2004 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2004;11(6 Pt 1):589-600.
7. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-33.
8. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*. 2003;289(24):3243-53.
9. Greendale GA, Reboussin BA, Slone S, Wasilauskas C, Pike MC, Ursin G. Postmenopausal hormone therapy and change in mammographic density. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(1):30-7.
10. Banks E, Reeves G, Beral V, Bull D, Crossley B, Simmonds M, et al. Influence of personal characteristics of individual women on sensitivity and specificity of mammography in the Million Women Study: cohort study. *BMJ*. 2004;329(7464):477.
11. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362(9382):419-27.
12. Dixon JM. Hormone replacement therapy and the breast. *BMJ*. 2001;323(7326):1381-2.
13. Pappo I, Meirshon I, Karni T, Siegelmann-Danielli N, Stahl-Kent V, Sandbank J, et al. The characteristics of malignant breast tumors in hormone replacement therapy users versus nonusers. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(1):52-8.
14. Ursin G, Tseng CC, Paganini-Hill A, Enger S, Wan PC, Formenti S, et al. Does menopausal hormone replacement therapy interact with known factors to increase risk of breast cancer? *J Clin Oncol*. 2002;20(3):699-706.
15. Li CI, Malone KE, Porter PL, Weiss NS, Tang MT, Cushing-Haugen KL, et al. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA*. 2003;289(24):3254-63.
16. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19(5):403-10.
17. Hsu SM. Immunohistochemistry. *Methods Enzymol*. 1990;184:357-63.
18. Winchester DJ. Hormone replacement therapy: a promoter and modulator of breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(1):9-10.
19. Singletary SE. Rating the risk factors for breast cancer. *Ann Surg*. 2003;237(4):474-82.
20. Kelsey JL, Gammon MD. Epidemiology of breast cancer. *Epidemiol Rev*. 1990;12:228-40.
21. Biglia N, Defabiani E, Ponzzone R, Mariani L, Marengo D, Sismondi P. Management of risk of breast carcinoma in postmenopausal women. *Endocr Relat Cancer*. 2004;11(1):69-83.
22. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van't Veer L, Garber JE, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol*. 2004;22(6):1055-62.
23. Antonie C, Liebens F, Carly B, Pastijn A, Rozenberg S; Women's Health Initiative. Influence of HRT on prognostic factors for breast cancer: a systematic review after the Women's Health Initiative trial. *Hum Reprod*. 2004;19(3):741-56.
24. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(14):1701-12.
25. Hur MH, Lee HK, Kang SS, Lee KS, Lee SK, Lee JH. Characteristics of Korean breast cancer in women undergoing hormone replacement therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2002;76(655 Suppl 1):S161.