

# Pode-se realizar a reposição hormonal em mulheres sintomáticas portadoras de mutação do tipo BRCA 1?

Gil Facina<sup>1</sup>

## Introdução

O câncer é uma das principais causas de doença no mundo e é responsável, anualmente, por 8,2 milhões de mortes. Na mulher, o câncer de mama é o mais frequente e representa 25,2% dos casos<sup>1</sup>. Nos EUA, para 2015, estimou-se cerca de 232 mil casos novos de câncer de mama e mais de 40 mil mortes. O risco de uma mulher norte-americana desenvolver o câncer de mama ao longo da vida é de 12,3% (uma em cada 8)<sup>2,3</sup>. No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer estimou, para 2016, 596 mil casos de cânceres, sendo 57.960 de carcinoma de mama feminina. O maior número de mortes de brasileiras por câncer decorre do de mama, com estimativa de 14.207 eventos para este ano<sup>4</sup>.

Sabe-se que os genes supressores dos tipos BRCA 1 e BRCA 2 estão envolvidos no reparo de danos no DNA e na estabilidade celular e que mutações destes são responsáveis por mais de 85% dos casos de neoplasias em famílias que apresentam múltiplas ocorrências de cânceres de mama e ovário, entretanto, causam menos de 5% de todos os cânceres de mama<sup>5</sup>.

A carcinogênese compreende três fases, a saber: iniciação, promoção e progressão. Na fase de promoção há multiplicação dos clones celulares devido à ação oncopromotora de agentes, tais como alimentos ou hormônios<sup>6-8</sup>.

O emprego de hormônios exógenos para minimizar os efeitos do climatério e da menopausa é largamente utilizado no mundo, porém, por serem drogas que agem na fase de promoção da carcinogênese, podem alterar o risco relativo para desenvolvimento de cânceres.

O estudo prospectivo, duplo-cego e randomizado denominado *Women's Health Initiative* (WHI) avaliou 16.608 mulheres menopausadas que receberam terapia hormonal (TH) combinada ou placebo. Após 5,6 anos de tratamento médio e seguimento de 5,2 anos (fase de intervenção), observou-se o aumento de 26% no risco para câncer de mama (RR=1,26; IC95% 1,00–1,59)<sup>9</sup>. Este grupo também avaliou o risco de desenvolvimento do câncer de mama em mulheres histerectomizadas (n=10.739) que receberam apenas estrogênio conjugado (0,625 mg/dia) ou placebo, pelo tempo médio de uso de 7,2 anos. Após seguimento médio de 6,8 anos, o risco para câncer de mama foi RR=0,77 (IC95% 0,59–1,01), ou seja, não significante<sup>10</sup>. No seguimento estendido pós-intervenção (13 anos), para mulheres histerectomizadas que usaram apenas o estrogênio puro, a redução de chances tornou-se significativa para o câncer invasivo de mama (RR=0,79; IC95% 0,65–0,97), mostrando leve efeito protetor<sup>11</sup>.

Desde a publicação dos resultados do WHI (2002), houve redução significativa do número de prescrições de terapia hormonal que foi seguido do declínio imediato da incidência de câncer de mama receptor hormonal positivo. Este dado reflete a associação entre uso de TH e câncer de mama<sup>12</sup>.

Seria seguro realizar a terapia hormonal em mulheres sadias portadoras de mutação genética do tipo BRCA 1 que apresentam sintomas climatéricos decorrentes da anexectomia bilateral redutora de risco ou de menopausa natural?

<sup>1</sup>Departamento de Ginecologia da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.  
Endereço para correspondência: Gil Facina – Rua Dr. Alceu de Campos Rodrigues, 46, conj. 42 – Itaim Bibi – CEP: 04544-000 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: facina@facina.com.br

## Desenho do estudo

Estudo internacional, multicêntrico, tipo caso-controle, selecionou mulheres portadoras de mutação genética do tipo BRCA 1 que estavam menopausadas (anexectomia bilateral ou menopausa natural) e, nestas condições, foram identificadas 550 casos que desenvolveram câncer de mama na pós-menopausa e 912 controles. Para a análise, elegeram-se 432 casos e o mesmo número de controles. A média de uso de terapia hormonal foi 4,3 anos para os casos e 4,4 anos para os controles ( $p=0,83$ )<sup>13</sup>.

Neste estudo caso-controle, o uso de TH em mulheres menopausadas portadoras de mutação BRCA 1 não aumentou o risco de desenvolvimento do câncer de mama ( $p=0,24$ ). Os dados não diferiram segundo o tipo de menopausa (cirúrgica ou natural), idade da menopausa, duração ou uso recente e tipo de formulação da TH<sup>13</sup>.

Os autores observaram que a terapia hormonal de curta duração não acarretou impacto negativo no risco de desenvolvimento de câncer de mama e concluíram que este tratamento poderia não ser contraindicado para mulheres portadoras de mutação genética do tipo BRCA 1 que não apresentam história pessoal de câncer de mama<sup>13</sup>.

## Referências

1. WHO. World cancer factsheet. World Health Organization. 2014. [cited 2014 aug 04]. Available from: <http://goo.gl/zVIOmn>
2. SEER:Surveillance E, and End Results Program. SEER Stat Fact Sheets: All Cancer Sites. 2014. [cited 2015 mar 21]. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/all.html>
3. SEER. SEER Stat Fact Sheets: Breast Cancer. National Cancer Institute. 2014. [cited 2015 mar 21]. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
4. INCA. Incidência do Câncer no Brasil: estimativa 2016. Ministério da Saúde. 2016. [citado em 28 nov 2015]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>
5. Clark AS, Domchek SM. Clinical management of hereditary breast cancer syndromes. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2011;16(1):17-25.
6. Abel E, DiGiovanni J. Environmental Carcinogenesis. In: Mendelsohn J, Gray J, Howley P, Israel M, Thompson C, editors. *The Molecular Basis of Cancer*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2015;103-28.
7. Vineis P, Schatzkin A, Potter JD. Models of carcinogenesis: an overview. *Carcinogenesis*. 2010;31(10):1703-9.
8. Ziech D, Franco R, Pappa A, Malamou-Mitsi V, Georgakila S, Georgakilas AG, et al. The role of epigenetics in environmental and occupational carcinogenesis. *Chem Biol Interact*. 2010;188(2):340-9.
9. 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):321-3.
10. 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.
11. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013;310(13):1353-68.
12. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med*. 2007;356(16):1670-4.
13. Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J, Moller P, Lynch HT, Neuhausen SL, et al. Hormone replacement therapy after menopause and risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers: a case-control study. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;155(2):365-3.