Anticoncepção hormonal e câncer de mama

Hormonal contraception and breast cancer

Eduardo Schunemann Junior[1]
Renato Teixeira Souza[2]
Maíra Teixeira Dória[2]

Palavras-chave
Anticoncepcional hormonal
Câncer de mama
Hormonioterapia

Keywords
Hormonal contraceptives
Breast cancer
Hormones

Resumo O câncer de mama é a segunda neoplasia em incidência na população feminina com mais de 1.100.000 casos/ano no mundo, com aproximadamente 410.000 mortes/ano. A hormônio-dependência do câncer de mama é um fato bem estabelecido em diversas situações como a obesidade e a reposição hormonal. A associação entre o anticoncepcional hormonal e o câncer de mama tem sido debatida por décadas, sem que haja um consenso. Lançado nos anos 1960, o contraceptivo hormonal oral foi um marco histórico no padrão de vida da mulher moderna e seu uso popularizou-se mundialmente, sendo utilizado por milhões de mulheres em todo o mundo. Este artigo objetiva abordar a relação entre o uso da anticoncepção hormonal e o desenvolvimento do câncer de mama. Para tanto, foram revistos os trabalhos publicados na literatura no período compreendido entre 1997 e 2011. Foram identificados e revisados os artigos mais relevantes; suas referências foram checadas com o objetivo de produzir um texto que avalie as evidências da relação entre a anticoncepção hormonal e o desenvolvimento do câncer de mama.

Abstract Breast cancer is the second cancer incidence in the female population of over 1,1 million cases per year worldwide, with approximately 410,000 deaths per year. The hormone dependence of breast cancer is a well established fact in several situations, such as obesity and hormone replacement. The association between hormonal contraceptives and breast cancer has been debated for decades, without a consensus. Released in sixties, the hormonal contraceptive has been a landmark in the quality of life of modern woman and its use has become popular worldwide and is used by millions of women around the world. This article aims to address the relationship between use of hormonal contraceptives and the development of breast cancer. Therefore, we reviewed the published literature in the period between 1997 and 2011. The most relevant articles were identified and reviewed. Their references were checked producing a text to assess the evidence of the relationship between hormonal contraception and the development of breast cancer.

Departamento de Tocoginecologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba (PR), Brasil.
[1] Professor Adjunto do Departamento de Tocoginecologia do Hospital de Clínicas da UFPR – Curitiba (PR), Brasil.
[2] Médico Residente em Tocoginecologia do Hospital de Clínicas da UFPR – Curitiba (PR), Brasil.
Endereço para Correspondência: Eduardo Schunemann Junior – Maternidade do Hospital de Clínicas da UFPR – Rua General Carneiro, 181 – Centro – CEP: 80060-150 – Curitiba (PR), Brasil – E-mail: eduschun@hotmail.com

Introdução

O câncer de mama é o segundo tumor mais frequente na mulher, perdendo apenas para o câncer de pele. A estimativa atual é que ocorram mais de 1.100.000 casos novos e 410.000 mortes/ano no mundo[1](A)[2](B). Nos Estados Unidos a sua incidência está em torno de 190.000 casos/ano e no Brasil ao redor de 50.000 casos/ano[3](B).

Os contraceptivos orais foram lançados no mercado no início de 1960; portanto, estão sendo usados há mais de 50 anos, sendo responsáveis por uma das maiores revoluções dentro da ginecologia e pela mudança do padrão comportamental da mulher moderna. Os contraceptivos orais têm uma eficácia de 99,7% e mais de 100.000.000 de usuárias no mundo[4](B).

É fato conhecido que o câncer de mama é hormônio dependente e, até hoje, é bastante discutido o papel do uso da anticoncepção hormonal no aumento do risco de câncer de mama, o que nos motivou a realizar uma revisão atualizada sobre o assunto.

Foram pesquisados estudos relevantes, publicados entre 1997 e 2011, nos bancos de dados: Medline, Pubmed, LILACS, Scielo e Biblioteca Cochrane, empregando-se as palavras-chave "risco de câncer de mama", "câncer de mama e contraceptivo oral", "câncer de mama e hormonioterapia", "métodos contraceptivos e câncer de mama", "terapia hormonal", "ensaios clínicos" e "metanálises".

Foram selecionados os artigos publicados em língua inglesa e portuguesa, metanálises e revisões, estudos randomizados controlados, duplo-cegos e estudos observacionais, contendo dados sobre o risco de câncer de mama e o uso de terapias hormonais.

Foram observados os graus de recomendação e níveis de evidência: (A) estudos observacionais ou experimentais de melhor consistência (metanálises ou ensaios clínicos randomizados); (B) estudos observacionais ou experimentais de menor consistência (outros ensaios clínicos não-randomizados ou estudos observacionais ou estudos caso-controle); (C) relatos ou séries de casos (estudos não-controlados); (D) opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Anticoncepção hormonal

Os hormônios usados para a anticoncepção são os esteroides sexuais (estrógenos e progestágenos). O etinilestradiol é o estrógeno usado na anticoncepção oral. Os progestágenos usados variam bastante e cada um deles tem características próprias e possuem efeitos metabólicos diferentes.

Os principais progestágenos são:

a). derivados da 17-OH-progesterona (pregnanos) – medroxiprogesterona, ciproterona, nomegestrol;

b). derivados da 19-norprogesterona:

- b1). estranos – noretisterona, noretindrel;
- b2). gonanos – norgestrel, gestodene, desogestrel, norgestimato.

A anticoncepção hormonal pode ser administrada por várias vias, sendo a mais frequente a via oral, mas também existem produtos injetáveis, implantes, anéis vaginais, dispositivos intrauterinos (DIU) com progesterona e adesivos cutâneos. Os anticoncepcionais podem ser combinados, estrogênio e progesterona, ser só com progesterona e, ainda, existem produtos com diferentes doses de etinilestradiol.

A tendência atual é diminuir progressivamente a quantidade de etinilestradiol. As primeiras pílulas continham 150 µg e já temos, atualmente, pílulas com 15 µg[5](D).

Evidências da relação entre câncer de mama e hormônio

Existem evidências históricas da dependência hormonal do câncer de mama. Um dos primeiros relatos ocorreu quando Beatson, em 1895, conseguiu com ooforectomia 46 meses de remissão em uma paciente de 33 anos com câncer de mama avançado.

O uso de tamoxifeno, que bloqueia o receptor de estrogênio na mama, aumenta a resposta e a sobrevida em torno de 30%[1](A).

Os inibidores da aromatase, que inibem a principal fonte de estrogênios na pós-menopausa, também têm resposta semelhante ao tamoxifeno[6](A).

O uso de acetato de leuprolida, em pacientes na pré-menopausa com câncer de mama, também demonstra bons resultados[7](B).

Estas excelentes respostas com hormonioterapia são encontradas, principalmente, nos tumores com forte expressão de receptores de estrógenos e progesterona, que compreendem 70 a 80% das neoplasias malignas da mama.

A grande maioria dos estudos de terapia hormonal (TH) e câncer de mama mostra um aumento do risco relativo, variando entre 1,3 a 1,5, sendo que o risco aumenta efetivamente após o quinto ano de uso. O risco é maior quando a reposição é feita com a associação de estrogênio e progesterona. O *Control Group of Hormonal Factors on Breast Câncer* (CGHFBC) fez em, 1999, uma metanálise de 54 estudos de TH e risco para

câncer de mama, que mostrou um risco relativo de 1,35 em cinco anos[8](B). O *Women´s Health Initiative* (WHI), em 2002, demonstrou risco relativo de 1,26 após cinco anos, para o grupo de estrogênio e progesterona, e de 0,73 para o grupo das mulheres histerectomizadas que fez uso de estrogênio isolado[9](A). Porém, na análise de sete anos do grupo que usou estrogênio isolado, o risco relativo foi de 0,93, com tendência de em dez anos inverter a possível proteção[10,11](B). O *One Million Study*, trabalho observacional de 2003 que acompanhou mais de um milhão de pacientes, demonstrou risco relativo de 1,3 para estrogênio isolado, de 2,0 para estrogênio e progesterona e de 1,45 para a tibolona[12](A). O estudo HABITS de reposição hormonal, em pacientes tratadas de câncer de mama, foi interrompido com 2,1 anos porque a recidiva foi de 14,9%, nas que usaram TH, e de 3,2 %, nas que não usaram[13](A). O estudo LIBERATE, que avaliava o uso da tibolona para TH em pacientes portadoras de câncer de mama, foi interrompido seis meses antes do prazo determinado por haver maior número de recidivas no braço que usava tibolona versus o braço do placebo[14](A).

Evidências de anticoncepção hormonal e risco de câncer de mama

O tema é bastante polêmico. Alguns trabalhos mais antigos sugerem aumento do risco do câncer de mama com o uso da anticoncepção hormonal, variando o risco relativo de 1,2 a 1,3; entretanto, quase todos os estudos eram observacionais. O trabalho da Universidade de Oxford, de 1966, citado por Lech[15](B) demonstrou esse aumento de risco relativo, principalmente, em um grupo que tinha certas características, como menos de 20 anos de idade, tempo de uso prolongado de anticoncepção hormonal e uso antes da primeira gestação. Os estudos mais recentes, a partir de 2002, não demonstram aumento do risco do câncer mama com a anticoncepção hormonal. O estudo CASH do Center of Disease Control (CDC) de Ross et al.[16](B) não demonstrou aumento do risco. O estudo CARE de Marchbanks et al.[11](B) comparando dois braços, com 4.575 pacientes no braço com anticoncepcional oral, versus 4.682 pacientes do grupo controle, não mostrou diferença no risco de câncer de mama. O *Wecare Study Group* de Figueiredo et al.[17](B) também não demonstrou aumento do câncer de mama com uso de contraceptivo oral. O estudo do *Royal College* de Hannaford et al.[18](A) com 46.112 pacientes, seguidas por 39 anos, mostrou risco relativo de 0,94.

Trabalhos mais recentes não demonstram aumento do risco de câncer de mama com o uso de anticoncepção hormonal, mesmo nas pacientes portadoras de alteração genética do *Breast Cancer* 1 (BRCA1) e BRCA2[19](B).

Poucos trabalhos têm demonstrado que não houve aumento do câncer de mama com o uso do DIU medicado com progestágeno[20,21](B).

Uso de anticoncepção hormonal na paciente com câncer de mama

Uma minoria das pacientes com câncer de mama necessitará de anticoncepção. Primeiramente porque 75% dos cânceres de mama ocorrem na pós-menopausa. Segundo porque, dos 25% que ocorrem na pré-menopausa, quase dois terços estão entre 40 e 50 anos e o uso de quimioterapia levará a maior parte dessas pacientes a uma falência ovariana definitiva. Portanto, calculamos que apenas em torno de 10% das pacientes com câncer de mama necessitarão de anticoncepção.

Outra grande polêmica é se a gestação piora o prognóstico do câncer de mama. Durante muito tempo considerou-se que a inundação hormonal que ocorre com a gestação piorava o prognóstico, posição ainda defendida por alguns. Na realidade, metanálises mais recentes têm mostrado que para o mesmo estadiamento, mesma idade e mesmo grau de diferenciação tumoral, não há diferença de prognóstico e sobrevida com gestação ou sem gestação[22,23](B).

Menos de 10% das pacientes com câncer de mama engravidam e parece haver uma seleção natural das pacientes mais jovens e com melhor prognóstico[24](B).

O tempo de anticoncepção, indicado para as pacientes com câncer de mama, era de cinco anos. O Instituto Nacional do Câncer Canadense indica que, nas pacientes com gânglios negativos, a anticoncepção deva ser mantida por três anos e, apenas naquelas com gânglios positivos, por cinco anos. Há uma tendência a orientar que o tempo para anticoncepção seja de dois anos, e a explicação para isso é que a maioria dessas pacientes jovens é portadora de tumores agressivos, com a maior parte das recidivas ocorrendo em dois anos. Caso isso não aconteça, a chance de cura é muito grande[25,26](B).

Discussão

Antes de entrarmos na discussão propriamente dita gostaríamos de enfatizar que não há conflito de interesses entre os autores e o tema em discussão.

Como podemos notar, o assunto é bastante polêmico e a maioria dos trabalhos são observacionais ou de metanálises, não permitindo conclusões definitivas. Existem evidências

irrefutáveis de que a maior parte das neoplasias mamárias são do tipo Luminal A e, portanto, dependentes de hormônios. Mas existem tumores mamários que não possuem receptor de estrógeno nem de progesterona (tipos basaloides e triplos negativos). Estes tumores ocorrem, mais frequentemente, em pacientes jovens, são de pior prognóstico e podem explicar porque alguns tipos de câncer de mama não são tão afetados pelas alterações hormonais, podendo inclusive explicar porque a gestação e o uso de anticoncepcionais hormonais não aumentam o risco do surgimento de câncer de mama e de recidivas em tumores basaloides e triplo negativos. Outra discussão, ainda não consensual, é se o hormônio seria causador ou promotor do câncer. Caso seja promotor o seu uso apenas estimulará o aparecimento mais precoce da neoplasia.

Quanto à ausência de maior risco com uso de anticoncepção hormonal, nos estudos mais recentes, a explicação mais plausível talvez seja a grande mudança na dosagem e formulação dos anticoncepcionais. A dose de etinilestradiol diminuiu de 150 µg para 20 e até 15 µg, os progestágenos são totalmente diferentes e, ainda, há anticoncepcionais só com progestágenos.

Infelizmente as limitações metodológicas, o pequeno número de publicações de peso e o fato de nem sempre existir validação externa desses trabalhos, impede que se chegue a uma melhor definição sobre o assunto.

Ainda temos mais perguntas do que respostas, mas as informações disponíveis, atualmente, nos permitem emitir algumas afirmações que enunciaremos a seguir.

Conclusões

Há provas suficientes que grande parte dos cânceres de mama é hormônio dependente, mas existem aqueles indiferenciados, em pacientes jovens, com história familiar de BRCA1 que não são tão dependentes de hormônio e podem justificar algumas controvérsias existentes.

Estudos recentes, com grupos mais homogêneos quanto à idade, ao grau de diferenciação e ao estadio, não mostraram diferença de prognóstico para o câncer de mama, com ou sem gestação.

Novas formulações dos anticoncepcionais hormonais podem explicar o não aumento do risco de câncer de mama, nos estudos mais recentes.

Não há dados suficientes na literatura que contraindiquem gestação após câncer de mama. Há certo consenso de se evitar a gestação, pelo menos por dois anos, pelo maior risco de recidiva nesse intervalo.

O grupo de maior risco para anticoncepção e câncer de mama é o que inicia seu uso com baixa idade, por tempo prolongado e antes da primeira gestação.

Como não temos as respostas definitivas, devemos dar preferência aos métodos contraceptivos não hormonais, DIU nas que desejam engravidar e laqueadura naquelas com prole constituída, principalmente nas pacientes com câncer pertencente ao grupo Luminal A, que são os hormônio dependentes num grau mais elevado.

Leituras suplementares

1. Ali S, Buluwela L, Coombers RC. Antiestrogens and their therapeutic applications in breast in cancer and others diseases. Annu Rev Med. 2011;62:217-32.
2. Lin NU, Winer EP. Advances in adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women. J Clin Oncol. 2008;26(5):798-804.
3. Silvestrini AA, Aita D, Ribas G. Quimioterapia primária com Trastuzumabe em câncer de mama locorregionalmente avançado. Prática Hospitalar. 2008;58:126-30.
4. Casey MC, Cerham JR, Pruthi S. Oral contraceptive use and the risk of breast cancer. Mayo Clin Proc. 2008;83(1):86-91.
5. Poli MEH, Mello CR, Machado RB, Pinho Neto JS, Spinola PG, Tomas GS, et al. Manual de anticoncepção da FEBRASGO. Femina. 2009;37(9):459-62.
6. Perez EA. Safety profiles of tamoxifen and the aromatase inhibitors in adjuvant therapy of hormone responsive early breast cancer. Ann Oncol. 2007;18(8):26-35.
7. Parton M, Smith IE. Controversies in the management of patients with breast cancer: Adjuvant endocrine therapy in premenopausal women. J Clin Oncol. 2008;26(5):745-52.
8. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53.297 women with breast cancer and 100.239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Lancet. 1996;347(9017):1713-27.
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):321-33.
10. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkal A. Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen only therapy. Obstet Gynecol 2006;108(6):1354-60.
11. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. N Engl J Med. 2002;346(26):2025-32.
12. Beral V. Breast cancer and hormone therapy in the Million Women Study. Lancet. 2003;362(9382):419-27.
13. Holmberg L, Anderson H, for the HABITS steering and monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer- is it safe?), a randomized comparison: trial stopped. Lancet. 2004;363(9407):453-5.
14. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, Kubista E, von Schoultz B, Sismondi P, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind randomized, non inferiority trial. Lancet Oncol. 2009;10(2):135-46.
15. Lech MM, Ostrowska L. Risk of cancer development in relation to oral contraception. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2006;11(3):162-8.
16. Ross JA, Severson RK, Davis S, Stanford JL, Potter JD. Seasonal trends in the self detection of breast cancer; indications from the cancer steroid hormone (CASH) study. Breast Cancer Res Treat. 1997;42(2):187-92.
17. Figueiredo JC, Bernstein L, Capanu M, Malone KE, Lynch CF, Anton-Culver H, et al. Oral contraceptives, postmenopausal hormone and risk of asynchronous bilateral breast cancer: The Wecare Study Group. J Clin Oncol. 2008;26(9):1411-7.
18. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, Elliott AM, Angus V, Lee AJ. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of general practioners oral contraception study. BMJ. 2010;340:c927.

19. Grenader T, Peretz T, Lifchitz M, Shavit T. BRCA1 and BRCA2 germ line mutations and oral contraceptives: to use or not to use. Breast. 2005;14(4): 264-8.
20. Boutet G. Dispositiv intra-utérin au lévonorgestrel (Mirena®) et cancer du sein: que nous apporte la littérature pour la pratique quotidienne? Gynécologie Obstétrique Fertilité. 2006;34(11):1015-23.
21. Curtis KM, Marchbanks PA, Peterson HB. Neoplasia with use of intrauterine devices. Contraception. 2008;77(2):138.
22. Loibl S, von Minckvitz G, Gwyn K, Ellis P, Blohmer JU, Schlegelberger B, et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. Cancer. 2006;106(2):237-46.
23. Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Marini G, Lindtner J, et al. Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early breast cancer. J Clin Oncol. 2001;19(6):1671-5.
24. Hickey M, Peate M, Saunders CM, Friedlander M. Breast cancer in young women and its impact on reproductive function. Hum Reprod Update. 2009;15(3):323-39.
25. Largillier R, Savignoni A, Gligorov J, Chollet P, Guilhaume MN, Spielmann M, et al. Prognostic role of pregnancy occurring before or after treatment of early breast cancer patients aged < 35 years: a GET(N)A Working Group analysis. Cancer. 2009;115(22):5155-65.
26. Kranik JA, Schaefer C, Rowel S, Desai M, Petrek JA, Hiatt RA, et al. Is pregnancy after breast cancer safe? Breast J. 2010;16(4):404-11.