

Consenso sobre terapia hormonal e câncer de mama

Coordenadores:

Marco Aurélio Albernaz
 Maria Celeste Osório Wender
 Luciano de Melo Pompei
 César Eduardo Fernandes
 Antonio Luiz Frasson

Relatores:

Aarão Mendes Pinto-Neto
 Almir Antonio Urbanetz
 Eduardo Camargo Millen
 Guilherme Novita Garcia
 Luciano de Melo Pompei
 Renato Zocchio Torresan
 Rogério Bonassi Machado

Participantes:

Arícia Helena Galvão Giribela
 Carlos Alberto Ruiz
 Eliana Aguiar Petri Nahás
 Ivo Carelli Filho
 João Bosco Ramos Borges
 João Sabino de L. Pinho Neto
 José Arnaldo de S. Ferreira
 Jose Mendes Aldrighi
 Lucia Helena de Azevedo
 Lucia Helena Simões da Costa Paiva
 Lucas Vianna Machado
 Marcos Felipe Silva de Sá
 Nilson Roberto de Melo
 Paulo Roberto Pirozzi
 Rodolfo Strufaldi
 Ronald Bossemeyer
 Vinícius Milani Budel

Introdução

Há muito tempo existe a preocupação quanto à possibilidade de associação entre a terapêutica hormonal da pós-menopausa (TH) e o risco de desenvolver câncer de mama. A primeira metanálise de importância sobre este assunto foi publicada em 1991, incluindo estudos lançados desde 1975¹.

Além disso, estudos importantes foram interrompidos antes da duração originalmente prevista em função dos efeitos da TH no risco de desenvolver câncer de mama. O exemplo mais notável foi o *Women's Health Initiative* (WHI), que mostrou aumento do risco de desenvolver câncer de mama em usuárias da associação de estrogênios equinos conjugados e acetato de medroxiprogesterona e teve influência na interrupção precoce de outros estudos, apesar de não haver demonstrado aumento do risco para câncer como um todo ou para mortalidade por todas as doenças².

Este assunto sempre despertou grande atenção dos médicos e gera opiniões diversas fazendo com que, muitas vezes, as pacientes se sintam confusas ante as opiniões antagônicas.

Dessa forma, a Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC) e a Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM) uniram esforços no intuito de gerar este relatório, expressão de reunião de consenso entre especialistas das duas associações, cujo objetivo é atualizar o médico neste assunto controverso com base nas evidências científicas disponíveis.

Naturalmente, a decisão sobre o uso ou não da TH não deve ter como base apenas o risco de câncer de mama, mas as questões aqui apresentadas visam oferecer maior segurança ao médico ao informar suas pacientes sobre o assunto.

Método de trabalho

O consenso foi organizado em questões de interesse clínico, distribuídas em dois painéis. No primeiro — painel A — foram agrupadas as questões sobre os efeitos da TH no risco de desenvolver câncer de mama em mulheres sem a doença e no segundo — painel B — agruparam-se as questões relativas aos efeitos da TH nas mulheres previamente tratadas de câncer de mama e assuntos relacionados.

As questões foram distribuídas a relatores de ambas as associações. Os relatores tiveram a incumbência de levantar a bibliografia e preparar o relatório correspondente. Ao final dos

REALIZAÇÃO:

SOBRAC – Associação Brasileira de Climatério

SBM – Sociedade Brasileira de Mastologia

APOIO:

FEBRASGO – Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetria

relatórios, esses foram enviados aos coordenadores, que os revisaram e remeteram de volta aos relatores para ajustes ou para acerto de dúvidas levantadas pelos coordenadores.

No dia da reunião de consenso, cada relator apresentou seu relatório visando responder à questão clínica que lhe coubera, e após isso abria-se o debate com a plenária que foi composta por todos os relatores, coordenadores e mais membros de notório saber no assunto, membros das associações participantes.

Durante a plenária e com base no relatório apresentado e nas discussões surgidas, foram elaboradas as conclusões da plenária a cada uma das questões clínicas, de tal forma que todos os presentes estivessem de acordo.

Finalizada essa etapa, os textos foram revisados e homogeneizados quanto a estilo e novamente enviados aos respectivos relatores para garantir que o conteúdo não tivesse sido modificado.

Por fim, o texto final foi enviado às direções das associações a fim de se obter as aprovações finais necessárias.

Como a qualidade dos estudos científicos é bastante heterogênea, esse grupo adotou a classificação de grau de recomendação e força de evidência que a Associação Médica Brasileira (AMB) utiliza em suas diretrizes clínicas e pode ser visto no Quadro 1³.

Tipos de estudos e taxas de risco⁴⁻⁷

Os estudos médicos podem ser classificados em dois grandes grupos: estudos de observação e estudos de intervenção. O primeiro corresponde àqueles nos quais os pesquisadores apenas observam o que ocorre em determinada população, enquanto no segundo, os investigadores fazem algum tipo de intervenção na população sob estudo e verificam os desfechos dessa intervenção.

Dentro dos estudos de observação, há os estudos de coorte, os de caso-controle e os estudos transversais.

O estudo de coorte é aquele em que uma população (uma coorte) é seguida ao longo do tempo, no qual se avaliam se determinados fatores de risco escolhidos no início do estudo vão ou não implicar maior risco de desenvolver uma determinada doença. É, portanto, um estudo prospectivo, porque parte de um momento em que os desfechos ainda não ocorreram e os pesquisadores avaliarão ao longo do tempo os seus surgimentos. No assunto em debate seria, por exemplo, uma coorte de mulheres saudáveis que seriam acompanhadas ao longo do tempo para se saber quais desenvolveriam câncer de mama, procurando-se determinar o impacto de determinados fatores de risco nessa ocorrência.

O estudo caso-controle é quando os pesquisadores já têm o desfecho, que são os casos. Estes são comparados aos controles (saudáveis quanto ao desfecho em estudo), procurando-se diferenças entre eles quanto aos fatores de risco pesquisados. É um estudo retrospectivo, pois os desfechos já ocorreram e precisa-se procurar os fatores que atuaram antes desse desfecho. Por exemplo, os casos poderiam ser mulheres com

Quadro 1 - Grau de recomendação e força de evidência dos estudos científicos³

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência
B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência
C: Relatos de casos (estudos não controlados)
D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais

câncer de mama e os controles seriam mulheres sem a doença e, a seguir, os pesquisadores procurariam as diferenças entre esses grupos quanto a determinados fatores que desejassem estudar.

O estudo transversal é aquele no qual, em determinado momento, analisa-se uma população, sendo especialmente úteis para conhecer prevalência de doenças.

O estudo randomizado é um ensaio de intervenção, no qual uma população do estudo é dividida em dois grupos, sendo que em um deles se aplica uma intervenção e no outro não. Um exemplo é o estudo WHI².

Além dos trabalhos de pesquisa originais com os possíveis delineamentos acima listados, há os trabalhos de revisão das informações, que são a revisão sistematizada (ou sistemática) e a metanálise.

Revisões sistematizadas são aquelas em que os autores informam detalhadamente como chegaram aos trabalhos originais, às palavras-chave usadas na pesquisa, os limitadores e os critérios de inclusão e de exclusão de estudos para o relatório final. Enquanto na metanálise, além de tudo o que é feito na revisão sistematizada, também são realizadas análises dos dados numéricos agrupados de todos os estudos incluídos.

Como não podia deixar de ser, ao longo do relatório desse consenso, o termo “risco” aparece repetidas vezes. Dessa forma, é importante compreender bem quais são os tipos de risco.

Risco absoluto é a probabilidade de um evento ocorrer em uma determinada população, podendo equivaler à incidência. Já risco relativo é a razão entre os riscos absolutos de determinado evento entre os expostos e os não expostos. Por exemplo, suponha que a trombose venosa profunda ocorra na taxa de 2 casos para cada 10.000 mulheres ao ano abaixo dos 35 anos e 6 em cada 10.000 usuárias de pílulas combinadas na mesma faixa etária. Cada uma dessas taxas é risco absoluto do evento em cada uma dessas populações. Se a taxa absoluta nas expostas (no caso, uso de pílula) for dividida pela das não expostas — ou seja, $6/10.000$ dividido por $2/10.000$ — encontrar-se-ia o risco relativo 3,0, significando que a pílula combinada multiplica por 3 a chance de uma mulher desenvolver trombose venosa.

Os riscos relativos são muito importantes, pois permitem conhecer o impacto de diferentes fatores de risco em um mesmo tipo de desfecho; entretanto, é muito importante ter sempre em mente os valores absolutos. No exemplo acima, o risco relativo 3,0 na verdade corresponde a 4 casos extras em 10.000 mulheres — ou $6/10.000$ menos $2/10.000$. Isso é conhecido como risco atribuível, o que significa os casos extras que podem ser explicados pelo fator de risco estudado.

Mas suponha que determinada população de mulheres com mais de 80 anos não tabagistas apresentem taxa absoluta de fratura osteoporótica de $200/10.000$ ao ano e que se forem fumantes, o risco absoluto passasse a ser $220/10.000$. O risco relativo aqui é $220/10.000$ dividido por $200/10.000$, ou 1,1. Mas note que apesar de o risco relativo ser 1,1, que é menor do que o 3,0 do exemplo anterior — o risco atribuível, portanto, os casos extras atribuíveis ao fator em estudo (tabagismo) é $20/10.000$, enquanto no exemplo anterior era $4/10.000$.

A conclusão é que os riscos relativos são importantes para se comparar os impactos de diferentes fatores de risco para um mesmo desfecho em uma mesma população, permitindo saber qual ou quais os mais e os menos relevantes para o desfecho estudado; porém, a importância desses riscos em termos de saúde pública deve ser sempre analisada sob a luz dos riscos absolutos.

Questões apresentadas

1. Quais os efeitos da terapia hormonal na pós-menopausa (estrogênica isolada e combinada) na chance de mulheres desenvolverem câncer de mama, segundo estudos observacionais e randomizados?

Relator: Rogério Bonassi Machado

A maior incidência de câncer de mama entre usuárias de estrogênios exógenos foi inicialmente relatada por Hoover et al., em 1976⁸ (B). Em 1980, um estudo com delineamento caso-controle envolvendo 138 mulheres com câncer de mama mostrou que o risco para a neoplasia foi 2,5 vezes maior entre mulheres que utilizaram dose total acumulada de estrogênios acima de 1500 mg — o que corresponde ao uso diário de estrogênios conjugados por via oral na dose de 1,25 mg por três anos consecutivos⁹ (B). Os estudos observacionais prospectivos envolvendo grande número de mulheres foram iniciados a partir de 1980. Bergkvist et al.¹⁰ (B), em estudo de coorte prospectivo na Suécia demonstraram risco pouco aumentado de câncer de mama associado à TH, particularmente em mulheres que utilizaram a hormonioterapia por longos períodos (RR=1,7; IC95% 1,1–2,7) após 9 anos de uso).

Na década de 1990, dois estudos trouxeram maior solidez às evidências disponíveis: o estudo do *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*¹¹ (B), metanálise de dados consolidados a partir de estudos em sua maioria do tipo caso-controle; e o *Nurse's Health Study*¹² (B), um estudo de coorte com número expressivo de participantes.

A reanálise global colaborativa, representando mais de 90% dos estudos até 1997, selecionou 51 estudos e mostrou os dados de 52.705 casos de câncer de mama e 108.411 controles, em mulheres na pré e pós-menopausa¹¹. A análise dos dados para a TH incluiu somente mulheres na pós-menopausa (17.949 casos e 35.916 controles, correspondendo a 34 e 33% da amostra, respectivamente). O risco relativo para usuárias *versus* não usuárias foi de 1,14, com significância estatística. Para a duração do uso, os riscos relativos variaram entre 1,09 a 1,58, distribuídos pelas faixas etárias: menos de um ano, 1–4, 5–9, 10–14 e mais do que 15 anos de uso¹¹. Embora o estudo tenha acesso a dados de grande número de mulheres, as principais críticas referem-se à não homogeneidade da amostra, tempo do aparecimento do risco — que não respeita a evolução biológica da doença — e à falta de critérios que caracterizam a causalidade epidemiológica¹³.

O *Nurse's Health Study* demonstrou que o risco de câncer de mama foi significativamente aumentado tanto para estrogênios isolados (RR=1,32; IC95% 1,14–1,54) quanto para a associação estroprogestativa (RR=1,41; IC95% 1,15–1,74), em comparação a não usuárias¹² (B). O risco apresentou significância a partir do quinto ano de uso em usuárias atuais. Mulheres que haviam interrompido a TH não tiveram risco significativamente maior em relação às não usuárias.

Publicado em 2003, o *The Million Women Study and Breast Cancer* (MWS) avaliou 1.084.110 mulheres por meio de questionário antes da realização de mamografia de rotina, cuja periodicidade era de 3 anos para as mulheres sem TH e de 1,5 anos para as usuárias de TH. Os critérios de rastreamento mamográfico e a própria fonte de informação proveniente das pacientes são exemplos de alguns questionamentos que fragilizaram os resultados do estudo, que demonstrou aumento no risco relativo de câncer de mama entre mulheres que utilizaram estrogênios isoladamente (RR=1,30;

IC95% 1,21–1,40), estrogênios e progestagênios (RR=2,00; IC95% 1,88–2,12) e tibolona (RR=1,45; IC95% 1,25–1,68)¹⁴ (B).

O estudo E3N, na verdade um braço do estudo *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC), corresponde a uma coorte francesa com início em 1990 com resultados referentes à avaliação de 80.000 mulheres¹⁵ (B). Durante o seguimento médio de 8,1 anos, foram diagnosticados 2.354 casos de câncer de mama. Das 80.377 mulheres estudadas, 70% usaram TH por tempo suficiente para avaliar o risco de câncer de mama à semelhança de outros estudos, como o WHI. Comparadas às mulheres que nunca usaram TH, o risco relativo para o estrogênio isolado foi de 1,29 (IC95% 1,02–1,65). As combinações estroprogestativas apresentaram resultados de risco bastante distintos. Não houve aumento significativo no risco com estrogênios tanto por via oral quanto por via transdérmica associados à progesterona natural (RR=1,00; IC95% 0,83–1,22) e à didrogesterona (RR=1,16; IC95% 0,94–1,43). Em contraste, observou-se maior risco com os progestagênios sintéticos agrupados. Embora os intervalos de confiança sejam maiores, parece não ter havido aumento de risco também para associação de estrogênio oral, mas não transdérmico, com os progestagênios acetato de nomegestrol (RR=1,10; IC95% 0,55–2,21) e promegestona (RR=1,62; IC95% 0,94–2,82)¹⁵ (B).

A última publicação do estudo E3N concluiu que o aumento de risco associado à TH composta por estrogênio e progestagênios sintéticos que não a progesterona natural e a didrogesterona parece ser para os tumores com receptores de estrogênio positivos (ER+), ductais e lobulares. A associação de estrogênio com didrogesterona correlacionou-se ao aumento de risco somente do carcinoma lobular após cinco anos de uso¹⁶ (B).

O estudo WHI representa o único grande ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego e placebo controlado que visou avaliar o impacto da terapia hormonal no climatério sobre o câncer de mama. Um braço do estudo incluiu mulheres histerectomizadas e o outro, não histerectomizadas, para o tratamento com estrogênio isolado ou com estrogênio associado a progestagênio, respectivamente.

A primeira publicação referiu-se à associação estroprogestativa, tendo sido randomizadas 16.608 mulheres não histerectomizadas para receber aleatoriamente e de forma cega a associação de estrogênios conjugados 0,625 mg e acetato de medroxiprogesterona 2,5 mg por via oral diária (n=8.506) ou placebo (n=8.102). Nos primeiros quatro anos de seguimento poucos casos de câncer de mama ocorreram nos dois grupos. No entanto, o estudo foi interrompido após 5,6 anos de seguimento médio, por se haver verificado aumento do risco para o câncer de mama entre as usuárias da TH (RR=1,25; IC95% 1,07–1,46). O risco absoluto compreendeu acréscimo de 8 novos casos aos 30 já esperados a cada 10.000 mulheres/ano, nos Estados Unidos². Na época da interrupção, aproximadamente 40% das mulheres já haviam abandonado o estudo. A associação estroprogestativa resultou em maior frequência acumulada de mamografias anormais (35 versus 23% do grupo placebo, p<0,001), reduzindo a sensibilidade mamográfica para a detecção do câncer. A influência relativamente rápida da associação estroprogestativa sobre a incidência do câncer de mama é consistente com o impacto da hormonioterapia sobre lesões neoplásicas preexistentes. Após o encerramento da fase de intervenção do estudo em 2005, 12.788 mulheres (83%) aceitaram continuar sob seguimento sem TH, iniciando a fase de extensão, com duração até 2009. Após o período acumulado de 11 anos de seguimento, observou-se risco relativo

de 1,25 (IC95% 1,07–1,46) de câncer de mama invasivo nas mulheres que haviam usado estrogênios conjugados 0,625 mg/acetato de medroxiprogesterona 2,5 mg em comparação ao placebo ($p=0,004$)¹⁷ (A). Nos casos de câncer de mama, houve maior probabilidade de linfonodos positivos nas mulheres que haviam usado a TH, bem como de tumores positivos para receptor estrogênico, HER-2 e triplo-negativos (A). Houve influência da TH sobre o câncer de mama iniciado mais próximo à menopausa e, diferentemente dos estudos observacionais, no estudo WHI o aumento da incidência não se limitou aos tumores de melhor prognóstico¹⁷ (A).

O braço do WHI que envolveu mulheres histerectomizadas foi constituído de 10.739 mulheres, randomizadas para o uso de estrogênios conjugados 0,625 mg ao dia por via oral ($n=5.310$) ou placebo ($n=5.429$). A fase intervencional foi interrompida após média de seguimento de 7,1 anos em virtude do maior risco de acidente vascular encefálico. Nesse período, 54% das mulheres participantes pararam de usar a medicação. Os resultados demonstraram menor número de casos de câncer de mama entre as usuárias da estrogenerioterapia isolada em comparação ao placebo após 5,6 anos de uso, porém sem atingir significância estatística (RR=0,77; IC95% 0,57–1,06)¹⁸ (A). A análise do subgrupo sugeriu que o estrogênio isolado pode associar-se a resultados mais favoráveis em mulheres mais jovens^{19,20} (A). Após longo período de seguimento (fase de extensão do estudo, com média de 10,7 anos de uso), a estrogenerioterapia isolada se associou a risco relativo de incidência do câncer de mama invasivo significativamente reduzido (RR=0,77; IC95% 0,62–0,95; $p=0,02$)²⁰ (A). Da mesma forma que o braço estroprogestativo do WHI, o uso do estrogênio isolado aumentou a frequência de biópsias mamárias em relação ao placebo²¹ (A). De forma contrária à terapia estroprogestativa, o uso do estrogênio isolado não interferiu na detecção do câncer pela mamografia e aumentou a densidade mamográfica em 1% (ns) quando comparado ao placebo²² (A).

O uso da estrogenerioterapia isolada em mulheres com menos de cinco anos de pós-menopausa não foi capaz de demonstrar redução na incidência do câncer de mama, como observado em mulheres que iniciaram a terapia estrogênica cinco ou mais anos após a menopausa^{23,24} (A).

Conclusões da plenária:

- A incidência de câncer de mama varia em diferentes países. Assim, os dados disponíveis podem não ser aplicados de forma universal. A associação entre o câncer de mama e a terapêutica hormonal da pós-menopausa (TH) permanece controversa.
- Mulheres devem ser informadas de que o risco de câncer de mama associado à TH é pequeno — com incidência de menos de 1 caso a cada 1.000 mulheres por ano de uso.
- A análise da literatura não oferece dados suficientes para avaliar as possíveis diferenças entre a incidência do câncer de mama de acordo com o tipo, doses e vias de administração de estrogênios, progestagênios e androgênios. Mas há evidências que sugerem que podem existir diferenças nos efeitos dos diferentes esteroides sobre o risco.
- Os estudos observacionais demonstram discreto aumento no risco para o câncer de mama em usuárias de TH, tanto para a estrogenerioterapia isolada quanto para a associação estroprogestativa. Entretanto, deve-se enfatizar as limitações da análise observacional, em particular referentes ao grande número de regimes de terapêutica hormonal existentes, ao viés de memória e à heterogeneidade dos grupos quanto à

realização do rastreamento mamográfico. Ressalte-se ainda que os riscos relativos são baixos do ponto de vista epidemiológico.

- A associação estroprogestativa com uma única composição — estrogênios conjugados e acetato de medroxiprogesterona, por via oral em regime combinado contínuo — associou-se a aumento no risco de câncer de mama, e o efeito parece ser maior quando iniciado mais próximo à menopausa, e aumenta com o uso da TH por mais de cinco anos. Apesar dos achados do único ensaio clínico randomizado e controlado por placebo, o risco absoluto é baixo. Entretanto, não existem estudos randomizados que avaliaram todas as outras composições empregadas em terapia hormonal no climatério.
- De acordo com o estudo WHI, a estrogenerioterapia isolada não aumentou o risco do câncer de mama, durante 7,2 anos de tratamento.

2. Quais os efeitos da terapêutica hormonal da pós-menopausa com a tibolona de mulheres desenvolverem câncer de mama?

Relator: Almir Antonio Urbanetz

A tibolona é um esteroide sintético derivado da 19-nortestosterona, que após ser administrada por via oral é bioconvertida no intestino e no fígado em três metabólitos: 3- α e 3- β -hidroxitibolona — atividade estrogênica, e o delta-4-tibolona, com atividade androgênica e progestagênica²⁵.

O estudo *Long-Term Intervention on Fractures with Tibolone (LIFT)* avaliou 2.249 mulheres no Grupo Tibolona 1,25 mg/dia e 2.257 no Grupo Placebo com idades entre 60 e 85 anos e média etária de 68 anos. Foi delineado para testar a hipótese primária de que a tibolona reduz o risco de fratura vertebral e secundariamente modifica os riscos de fratura não vertebral, câncer de mama, trombose venosa profunda e doença cardiovascular em mulheres idosas com osteoporose. Apesar de ter sido um objetivo secundário, este é o único estudo randomizado, controlado por placebo que avaliou o risco de câncer de mama em usuárias de tibolona²⁶.

O estudo foi interrompido precocemente por potencial aumento do risco de acidente vascular encefálico e pelo fato de já se haver alcançado a meta de redução de fraturas vertebrais, gerando um seguimento mediano de 34 meses.

Segundo o estudo LIFT, o grupo tibolona apresentou menor risco de fratura vertebral e não vertebral, de câncer de mama e de câncer de cólon e aumentou o risco de acidente vascular encefálico, com significância estatística. O risco relativo para câncer de mama foi de 0,32 (IC95% 0,13–0,80)²⁶ (A).

Por outro lado, em carta ao editor, Chlebowski e Prentice comentam que o tempo de avaliação foi de 34 meses menos do que o tempo mediano de seguimento do estudo WHI e que não houve informação do estágio do tumor. Eles terminam questionando se, embora a tibolona não aumente a densidade mamária como a TH estroprogestativa contínua, poderia ocorrer diagnóstico mais tardio do câncer de mama similarmente à TH estroprogestativa²⁷.

O *The Million Women Study and Breast Cancer (MWS)* avaliou 1.084.110 mulheres, sendo 828.923 na pós-menopausa, por meio de questionário antes da realização de mamografia de rotina. No que se refere ao uso da tibolona, este estudo mostrou risco aumentado para câncer de mama (RR=1,45; IC95% 1,25–1,68), risco este intermediário entre o estrogênio isolado e a TH estroprogestativa¹⁴ (B).

Uma das críticas que se faz a este estudo é sobre um possível viés de seleção, ou seja, possivelmente os médicos teriam tendência a preferir a tibolona para mulheres com

risco supostamente maior para câncer de mama. Além disso, apenas 6,4% das usuárias atuais de TH neste estudo usavam a tibolona, ou apenas cerca de 2,2% das mulheres na pós-menopausa¹⁴.

O Estudo de Coorte das Enfermeiras Dinamarquesas publicado em 2004 relatou que a tibolona foi associada ao aumento do risco de câncer de mama (RR=4,27; IC95% 1,74–10,51)²⁸ (B).

Várias limitações foram observadas nesse estudo. Embora um aumento no risco de câncer de mama tenha sido observado em mulheres tratadas com tibolona, o estudo foi baseado em 5 casos entre 79 mulheres, o que significa que apenas 0,7% da amostra havia utilizado esta forma de TH. O risco de câncer de mama aumentou no primeiro ano de terapia hormonal, carecendo, portanto, de plausibilidade biológica para efeito carcinogênico. Este estudo observacional foi baseado em questionário. Foram enviados 22.178 questionários, somente a metade – 10.874 – foi incluída na análise final. As razões para esses resultados discrepantes não são conhecidas, mas as explicações possíveis incluem avaliação mamográfica ausente ou inadequada no momento basal para excluir câncer de mama preexistente, prescrição preferencial de tibolona para indivíduos em risco mais alto, visto que a tibolona seria considerada uma alternativa mais segura, autosseleção de pacientes a partir de centros de triagem de câncer de mama, mais do que da população normal em geral, mudança da terapia hormonal anterior (em função de efeitos colaterais, tais como mastalgia induzida por hormônio) para tibolona e, de maneira mais importante, incapacidade de definir mulheres que tivessem uma predisposição genética para câncer de mama antes de iniciar a terapia. Finalmente, o período de seguimento entre o estado basal e o diagnóstico de câncer de mama foi de 3,36 anos, o qual é relativamente curto para a gênese do câncer de mama.

Mais importante, a tibolona não aumenta a densidade mamográfica, enquanto a TH estroprogestacional a incrementa^{29,30}, e isso pode se associar à antecipação do diagnóstico do câncer de mama.

Conclusões da plenária:

- Os estudos são contraditórios em relação à ação da tibolona e risco de câncer de mama, não havendo, portanto, clara definição quanto ao seu real efeito. Em linhas gerais, estudos observacionais revelam aumento de risco, enquanto um estudo randomizado, controlado por placebo, mostra que tibolona em dose de 1,25 mg ao dia em mulheres acima dos 60 anos diminui o risco de câncer de mama.

3. A TH da pós-menopausa se associa a maiores acréscimos de risco entre mulheres com elevado risco para câncer de mama — tais como aquelas portadoras de mutações BRCA1 e BRCA2 ou com antecedentes familiares — do que entre as mulheres com risco médio populacional?

Relator: Luciano de Melo Pompei

Nenhum estudo randomizado foi delineado especificamente para responder à questão sobre segurança da TH da pós-menopausa em mulheres portadoras das mutações BRCA1 ou BRCA2.

O estudo observacional *Prevention and Observation of Surgical Endpoints* (PROSE), publicado em 2005, avaliou 462 mulheres com mutação para BRCA1 ou BRCA2, sendo que 155 delas haviam sido previamente submetidas a ooforectomia bilateral profilática e 307 não. Concluiu-se que a terapêutica hormonal da pós-menopausa de

curta duração não prejudicou a redução de risco propiciada pela ooforectomia bilateral. Todavia, há que se considerar que a média etária foi de 42,7 anos e que, enquanto no grupo ooforectomia 60% foi usada TH, no grupo sem ooforectomia apenas 7% fizeram uso da terapêutica. Além disso, a maioria das mulheres submetidas a ooforectomia na menacme usou a TH apenas até por volta dos 50 anos de idade³¹ (B).

Um estudo caso-controle publicado em 2008 avaliou o efeito da TH em portadoras da mutação BRCA1. Os pesquisadores observaram *Odds Ratio* (OR) para câncer de mama de 0,58 (IC95% 0,35–0,96, p=0,03), sendo que quando a TH era composta apenas por estrogênio, a OR foi 0,51 (IC95% 0,27–0,98, p=0,04) e quando era do tipo estroprogestacional, a OR foi 0,66 (IC95% 0,34–1,27, p=0,21). Os autores concluíram que em portadoras da mutação BRCA1 a TH não aumentava o risco e poderia até reduzi-lo. Importante notar que portadoras da mutação BRCA2 não foram incluídas, pois seu número era pequeno. Também merece destaque que aquelas submetidas a mastectomia profilática ou que usaram tamoxifeno foram excluídas da análise. Por fim, a média etária no momento da entrevista foi de 58 anos e a maioria das mulheres com essa mutação desenvolve o câncer antes disso³² (B).

O estudo caso-controle de base populacional *Women's Environment, Cancer and Radiation Epidemiology* (WECARE), publicado em 2010, avaliou 705 mulheres com câncer de mama contralateral assíncrono e 1.398 mulheres com câncer de mama unilateral, sendo que apenas 181 apresentavam mutação BRCA1 ou BRCA2. Os pesquisadores avaliaram os efeitos do antecedente de uso de contraceptivos hormonais e de TH da pós-menopausa. Não se observou associação entre uso de TH e risco de câncer contralateral; todavia, apenas uma pequena parte das participantes havia usado TH (apenas 24 das participantes com mutação BRCA1 ou BRCA2). Dentre as não portadoras das mutações, o antecedente de uso de TH também não se associou a maior risco de câncer contralateral. Apesar desses achados, os autores são cautelosos ao afirmarem a necessidade de confirmação de seus achados em grandes ensaios clínicos³³ (C).

Um estudo de coorte publicado em 1997 incluiu 41.837 norte-americanas entre 55 e 69 anos de idade, com seguimento de 8 anos, sendo que 12% delas tinha história familiar de risco para câncer de mama. Dentre as mulheres de maior risco familiar, a taxa anual de câncer de mama ajustada para idade entre as que usaram TH foi de 61 casos por 10.000 mulheres-ano (IC95% 28–94), que não foi estatisticamente diferente da taxa observada entre as mulheres de risco mas sem TH — 46 casos por 10.000 mulheres-ano (IC95% 36–55). O risco de mortalidade geral e mortalidade câncer-específica foi menor entre as que usaram a TH do que nas que não usaram³⁴ (B).

Uma coorte de 29.508 mulheres suecas foi seguida por um tempo mediano de 7,6 anos. O risco relativo para câncer de mama em mulheres com antecedente familiar de câncer de mama e não usuárias de TH foi de 1,77 (IC95% 1,24–2,47), enquanto o daquelas também com antecedente familiar, porém usuárias de TH foi de 2,20 (IC95% 1,06–4,05). Essa diferença entre os riscos não é estatisticamente significativa, pois os intervalos de confiança se cruzam. Deve-se destacar que dessa grande amostra, apenas 1.615 mulheres apresentavam antecedente familiar, sendo que o grau desse antecedente não foi especificado no estudo. Além disso, sob TH estavam todas as mulheres que tivessem utilizado a terapêutica em qualquer momento, ao menos uma vez³⁵ (B).

Nenhum estudo randomizado foi delineado especificamente para responder à questão sobre segurança da TH da pós-menopausa em mulheres com antecedente

familiar de câncer de mama; entretanto, o estudo WHI, que foi estudo randomizado delineado com o objetivo de avaliar a relação entre risco cardiovascular e TH por meio de dados de seguimento de 5,6 anos de 16.608 mulheres na pós-menopausa randomizadas para receber TH composta por estrogênios equinos conjugados associada com acetato de medroxiprogesterona ou placebo, fez essa análise de forma secundária. Os autores concluíram que antecedente familiar para câncer de mama e TH apresentaram efeitos independentes e não interativos no risco de carcinoma invasivo da mama nas participantes do estudo WHI. Uma das limitações desse estudo foi o tempo de exposição à TH relativamente curto e também o fato de que as informações sobre risco familiar eram tomadas apenas no momento inicial³⁶ (B).

Estudos caso-controle apresentaram resultados conflitantes, ora mostrando que o excesso de risco para câncer de mama associado à TH em mulheres com antecedente familiar de câncer mamário era similar ao excesso do risco da TH em mulheres sem tal antecedente^{37,38}, ora mostrando que nas mulheres com antecedente familiar, o excesso de risco era superior ao observado nos grupos sem o antecedente^{39,40} (B).

Conclusões da plenária:

- De forma geral, as evidências relativas aos efeitos da TH em populações de elevado risco para câncer de mama apresentam baixo nível de evidência.
- Apesar de a maioria das evidências não demonstrar que a TH acrescente risco às mulheres de risco aumentado para câncer de mama, tais como as representadas pela presença das mutações BRCA1 ou BRCA2 ou ainda com antecedente familiar, mas considerando-se que são grandes as chances de essas mulheres desenvolverem câncer de mama ao longo de suas vidas, não se recomenda a TH de forma geral, devendo a indicação ser discutida caso a caso, com os devidos esclarecimentos e anuência da paciente.

4. Quais as evidências científicas existentes em relação aos efeitos dos diferentes progestagênios sobre o tecido mamário e risco para o câncer?

Relator: Aarão Mendes Pinto-Neto

Correlatora: Ana Lúcia Ribeiro Valadares

Pós-doutoranda do Departamento de Tocoginecologia da FCM da UNICAMP

Os dados sugerem que os progestagênios não são equivalentes em termos de risco de câncer de mama associado ao seu uso. Com a combinação com o estrogênio, os vários progestagênios têm diferentes efeitos no crescimento das células tumorais da mama. A apoptose induzida pelo progestagênio pode ser parcialmente inibida pela presença do estrogênio, mas menos intensamente com baixas doses de estrogênio. Entretanto, tem sido descrito que vários fatores de crescimento produzidos pelas células do estroma mamário podem modificar a proliferação das células cancerígenas mamárias⁴¹ (D).

A atividade dos progestagênios sintéticos está associada a sua estrutura química e à substância da qual eles derivam. Diversos fatores modificam a farmacocinética das progestinas (idade, função renal, função hepática e percentual de gordura corpórea), fazendo com que a mesma dose de medicação leve a diferentes respostas clínicas.

Em mulheres pós-menopausa que utilizaram acetato de medroxiprogesterona na TH estroprogestativa, verificou-se proliferação celular e densidade na maior parte nas

unidades ductos-lobulares terminais da mama (local de desenvolvimento da maioria dos tumores), significativamente mais aumentada do que nas mulheres tratadas com o estrogênio isolado ou que estavam sem TH⁴² (C).

No estudo WHI, a TH combinada contínua com estrogênios equinos conjugados 0,625 mg e acetato de medroxiprogesterona 2,5 mg oscilou com aumento do risco para câncer de mama comparado às não usuárias após um uso médio de 5,2 anos² (A).

O *Million Women Study* evidenciou que nas usuárias de TH com a combinação dos estrogênios e de progestagênios sintéticos dobrou o risco de câncer de mama; porém, não teve poder para discriminar efeitos possivelmente diferentes dos diversos progestagênios¹⁴ (B).

No estudo francês de coorte prospectivo denominado E3N, cujo objetivo foi investigar os fatores de risco de câncer em mulheres de acordo com diferentes esquemas de TH, a terapia com estrogênios e progesterona micronizada ou com didrogesterona não mostrou incremento no risco do câncer de mama comparado com as não usuárias. Entretanto, nesse mesmo estudo, a combinação de estrogênios com os progestagênios sintéticos (exceto a didrogesterona) associou-se com um aumento no risco do câncer de mama (estrogênio e progesterona: RR=1,00; IC95% 0,83–1,22; estrogênio e didrogesterona: RR=1,16; IC95% 0,94–1,43; estrogênio combinado com outros progestagênios: RR=1,69; IC95% 1,50–1,91)¹⁵ (B). Já nas mulheres que não usaram a mesma classe de progestagênios durante todo o período da avaliação, que é mais reflexivo da prática clínica, o risco do câncer de mama foi aumentado de maneira similar àquele visto no estudo WHI. A didrogesterona difere dos outros progestagênios, pois é um esteroide sintético não androgênico com estrutura química relacionada à progesterona. Apresenta alta seletividade pelo receptor de progesterona, sem afinidade pelos receptores androgênicos, estrogênicos ou glicocorticoides. Conforme supracitado, a TH contendo estrogênio combinado com didrogesterona não se associou com risco aumentado do câncer de mama na análise original do estudo E3N; entretanto, em análise adicional desses dados pelo subtipo histológico foi constatado que essa combinação se associou com aumento significativo na incidência do carcinoma lobular da mama, mas não do ductal, enquanto os outros progestagênios se associaram a aumento tanto do ductal quanto do lobular quando combinados com estrogênio¹⁶ (B).

Um estudo retrospectivo finlandês não encontrou aumento do câncer de mama (lobular e ductal) com o uso do didrogesterona por até cinco anos (RR=1,13; IC95% 0,49–2,220); no entanto, houve aumento do câncer de mama com os progestagênios sintéticos acetato de medroxiprogesterona (RR=1,64; IC95% 1,49–1,79) e noretisterona (RR=2,03; IC95% 1,88–2,18). Contudo, o número de casos de câncer de mama nesse estudo foi pequeno⁴³ (B).

Conclusões da plenária:

- Apesar de alguns estudos indicarem que diferentes progestagênios em formulações estroprogestativas de TH possam ter efeitos distintos no risco de câncer de mama, as limitações destes, especialmente de tamanho de amostra, não permitem afirmar no presente momento quais deles apresentam menor risco de fato. Futuras pesquisas são necessárias para definir com precisão os progestagênios que associados a estrogênios na TH se associam com menores efeitos nos riscos de câncer de mama.

5. Quais os efeitos dos fito-hormônios na chance de mulheres desenvolverem câncer de mama? Há diferenças entre as substâncias disponíveis? A *Cimicifuga racemosa* tem o mesmo comportamento?

Relator: Aarão Mendes Pinto-Neto

Coautora: Ana Lúcia Ribeiro Valadares

As isoflavonas podem alterar o metabolismo de estrogênios endógenos, produzindo efeitos potenciais indiretos nas vias estrogênicas e com possíveis efeitos antiproliferativos⁴⁴ (D), podendo também levar à inibição de enzimas envolvidas no metabolismo estrogênico, à diminuição de proteíno-quinases envolvidas na sinalização intracelular⁴⁵ (D), indução de apoptoses⁴⁶ (D) e inibição da angiogênese⁴⁷ (D).

Em culturas de células mamárias cancerígenas MCF-7, a daidzeína inibe o crescimento das células tumorais por detenção do ciclo celular nas fases G1 e G2⁴⁸ (D). Por outro lado, células mamárias cancerígenas *in vitro* que expressam receptores de estrogênio crescem em resposta à genisteína, enquanto células sem receptores de estrogênio não. Nessas células, a genisteína liga-se e induz transcrição nos receptores de estrogênio e em maior proporção que as outras isoflavonas, de maneira similar ao estradiol. Uma vez presente a neoplasia maligna, a genisteína pode, portanto, aumentar a proliferação do câncer de mama^{49,50} (D). A maioria dos estudos experimentais, no entanto, indica efeito preventivo das isoflavonas⁵¹ (D).

Uma metanálise que estimou a ingestão de soja e risco de câncer de mama avaliou 18 estudos epidemiológicos publicados entre 1978 e 2004. Entre os 10 estudos que estratificaram as mulheres pelo estado menopausal houve associação inversamente proporcional entre a ingestão de soja e risco de câncer de mama, mais evidente em mulheres na menacme. Nesta metanálise houve muitos fatores que poderiam gerar confusão; no entanto, os autores concluíram que de maneira geral a ingestão de soja associou-se a uma diminuição do risco de câncer de mama⁵² (B).

Metanálise recente de estudos prospectivos sugeriu que a ingestão de isoflavonas de soja associou-se com incidência significativamente diminuída para câncer de mama em mulheres asiáticas, mas não em populações ocidentais⁵³ (B). A observação das subpopulações de produtores e de não produtores humanos do equol (metabólito da daidzeína, que tem efeito antioxidante) mostrou que a prevalência do equol é maior em mulheres japonesas do que nas ocidentais, o que pode também explicar benefícios adicionais em relação à menor incidência do câncer de mama⁵⁴ (B). Assim, a quantidade de ingestão de soja, a forma e fonte da isoflavona, o tempo de exposição, o *status* do receptor estrogênico, o *status* da produção de equol e o perfil hormonal individual podem modificar a associação entre ingestão de isoflavona e câncer de mama. Esses fatos podem explicar a heterogenicidade dos resultados dos estudos⁵⁵ (D).

A *Cimicifuga* (*black cohosh*) não é um fitoestrogênio, parece não se ligar aos receptores estrogênicos e exercer exclusivamente efeitos antiestrogênicos⁵⁶ (D). Estudos em roedores apresentaram potencial efeito quimioprotetor do *black cohosh* contra o câncer de mama⁵⁷ (D) e o seu uso na pós-menopausa mostrou não alterar a densidade mamária num período de observação de 6 meses⁵⁸ (B).

Em estudo retrospectivo de pacientes com câncer de mama invasivo, o uso de *Cimicifuga* associou-se a um prolongamento do intervalo livre de doença e não houve aumento do risco de recidiva⁵⁹ (B). Rebbeck et al. verificaram diminuição de câncer de mama com uso de todos os produtos contendo *Cimicifuga*⁶⁰ (B). A maioria dos estudos para avaliar a segurança do uso do *black cohosh* utilizaram células humanas

cancerígenas e mostraram que o *black cohosh* inibia a proliferação tanto de células cancerígenas receptores estrogênio positivas quanto negativas⁶¹ (D). Entretanto, estudos em animais para avaliar essa influência na tumorigênese mamária mostraram que o *black cohosh* aumentou significativamente a chance de metástase e que estudos adicionais devem ser realizados para avaliar o uso de *black cohosh* em diferentes etapas do crescimento tumoral^{61,62} (D).

Conclusões da plenária:

- Os dados dos estudos epidemiológicos não são conclusivos. Não existem evidências sobre o risco do uso de fito-hormônios em mulheres de alto risco para câncer de mama, nem para aquelas sob risco da população geral. As mesmas contraindicações da TH devem ser respeitadas para os fito-hormônios.

6. Quais os efeitos da terapêutica hormonal da pós-menopausa nas modalidades estrogênica, estroprogestagênica e tibolona, bem como dos fitoestrogênios na densidade mamária mamográfica?

Relator: Aarão Mendes Pinto-Neto

Coautora: Ana Lúcia Ribeiro Valadares

O uso de estrogênio equino conjugado (EEC) isolado não interfere na detecção do câncer de mama por mamografia, segundo dados do estudo WHI²¹ (B) e a densidade mamográfica aumentou somente 1% comparada com placebo²² (A).

O estudo *Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions* (PEPI), um estudo multicêntrico, randomizado e controlado por placebo, revelou aumento da densidade mamária mamográfica, principalmente no primeiro ano. Aos 12 meses, houve aumento de 3,5% na densidade mamária no grupo EEC isolado, 19,4% com EEC associado ao acetato de medroxiprogesterona (AMP) em esquema contínuo, 23,5% com EEC associado a AMP em esquema cíclico e 16,4% com EEC associado a progesterona micronizada em esquema cíclico⁶³ (A).

O estudo WHI (A) mostrou que o uso de EEC associado ao AMP se associou com aumento estatisticamente significativo de 7,7% na densidade mamográfica, enquanto no grupo placebo houve redução de 1,1% aos 12 meses de tratamento⁶⁴ (A).

Nos casos de TH com estrogênio e acetato de noretisterona (NETA), um estudo caso-controle norueguês evidenciou que entre mulheres pós-menopausa entre 50 e 69 anos a densidade mamária foi maior nas com uso corrente de TH com doses maiores de acetato de noretisterona (NETA) que tiveram densidade mamária de 22,6% (IC95% 22,1–23,2) em comparação com ex-usuárias de NETA, cuja densidade percentual foi 17,7% (IC95% 17,2–18,2) ou com as que nunca utilizaram, que apresentaram densidade de 16,3% (IC95% 15,7–16,8%)⁶⁵ (B).

Estudo prospectivo, duplo-cego, placebo-controlado com 154 mulheres na pós-menopausa randomizadas para estradiol 2 mg e NETA 1 mg (E2/NETA), tibolona 2,5 mg ou *black cohosh* avaliou mamografias feitas na linha de base e após 6 meses. Encontraram aumento significativo da densidade mamográfica com E2/NETA e tibolona (aumento médio de 14,3%, $p < 0,001$ e 2,3%, $p < 0,001$, respectivamente), enquanto que com o *black cohosh* e placebo não houve aumento⁵⁸ (A).

Constatou-se que níveis mais altos de progestagênio resultantes da TH estroprogestativa levam a maiores aumentos na densidade mamográfica em pacientes do estudo PEPI⁶⁶ (A).

A avaliação mamográfica de mulheres utilizando estradiol associado a drospirenona por um período de 12 meses mostrou um aumento da densidade mamária em 37% das mulheres (IC95% 18,8–55,3%). A porcentagem de mulheres com densidade aumentada no grupo controle foi de 0%. A diferença na densidade mamária entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$)⁶⁷ (B).

Outro estudo que avaliou a frequência de mudanças de densidade mamográfica com TH evidenciou que 21% das mulheres que usaram estrogênio isolado apresentaram aumento da densidade, comparadas a 42% das que utilizaram TH estroprogestativa e 28% daquelas com tibolona⁶⁸ (B).

Em relação aos preparados de soja e mamografia, observou-se que a densidade mamográfica não foi afetada mesmo após dois anos de uso⁶⁹ (B). Estudos observacionais no Havaí e Singapura sugeriram discreta diminuição da densidade mamária entre mulheres asiáticas com ingestão regular de soja, mas dois outros grandes estudos no Japão e Singapura não observaram efeito protetor. Os achados de sete estudos randomizados com mulheres caucasianas mostraram que não houve modificação da densidade mamográfica⁷⁰ (B).

Conclusões da plenária:

- A TH com estrogênio associado a progestagênio é a que mais aumenta tanto a frequência de mudança da densidade mamográfica quanto a intensidade dessa mudança, seguida pela tibolona e estrogênio isolado. Não existem evidências em relação aos efeitos dos fitoestrogênios sobre a densidade mamográfica.

7. Quais os efeitos da terapêutica hormonal da pós-menopausa (estrogênica isolada e combinada) no risco de recidiva local do câncer de mama, no tempo livre de doença e na mortalidade por câncer de mama? Há diferenças conforme estadiamento no momento do tratamento oncológico?

Relator: Guilherme Novita Garcia

Correlatores:

Fernanda Barbosa Coelho da Rocha

Fabrizio Palermo Brenelli

Os sintomas climatéricos são queixa frequente das mulheres submetidas ao tratamento do câncer de mama; todavia, o uso de TH da pós-menopausa é bastante controverso.

A supressão hormonal através da ooforectomia ou pelo uso de medicações sempre foi uma das principais terapias contra o câncer mamário^{71,72}. Além disso, o uso de fármacos que reduzem a ação hormonal na mama, tais como o tamoxifeno (TMX) e o raloxifeno (RAL), diminuem efetivamente a incidência da doença em mulheres de alto risco⁷³ (A).

Apesar desta associação negativa entre os hormônios femininos e a evolução do câncer, a TH para melhora de sintomas climatéricos sempre foi bastante solicitada por médicos e pacientes.

Neste íterim, alguns estudos observacionais, coortes e casos-controles demonstraram segurança no uso de TH em mulheres previamente tratadas por neoplasia maligna de mama. Porém, esses estudos possuíam sérias limitações metodológicas que impossibilitavam quaisquer conclusões definitivas sobre o assunto⁷⁴⁻⁷⁹ (C).

A partir desses questionamentos, foram desenhados os primeiros estudos clínicos sobre o uso da TH após o câncer de mama⁸⁰. No entanto, essas pesquisas foram

suspensas ainda em fase inicial devido aos resultados iniciais de estudos relevantes que relacionaram o uso da TH com aumento na incidência de câncer de mama em mulheres saudáveis^{2,14}.

Atualmente existem apenas dois estudos clínicos randomizados publicados, ambos com limitações estatísticas, sobre o uso de terapia hormonal com estrogênio, associado ou não a progestagênio, em mulheres com história pregressa de câncer de mama: o estudo *Hormonal Replacement Therapy After Breast Cancer — Is It Safe?* (HABITS)^{81,82} e o Estudo de Estocolmo^{83,84} (B).

Ambas as pesquisas apresentavam desenhos semelhantes: ensaios clínicos randomizados, abertos que comparavam a TH com placebo para avaliar o risco de recidiva da doença^{82,83}.

Em 2003, após os resultados desfavoráveis da TH oral combinada demonstrados nas mulheres sem câncer de mama, foi realizada revisão conjunta e independente dos resultados parciais desses ensaios clínicos. Através dessas informações, foi sugerido a interrupção do Estudo HABITS e a continuidade do Estudo de Estocolmo. Todavia, este segundo optou por interromper a seleção de novos pacientes⁸¹⁻⁸³.

Resultados do Estudo HABITS^{81,82}

O estudo foi planejado para 1.300 mulheres seguidas por 5 anos, mas foi interrompido com apenas 447 e seguimento médio de 2 anos. O tipo de TH era de livre escolha dos médicos assistentes, mas a maioria dos centros prescreveu combinações de estradiol (E2) com acetato de noretisterona (NETA).

Destas, 442 foram monitoradas por 4 anos. Essas pacientes foram aleatorizadas em grupos semelhantes para as principais variáveis de prognóstico de câncer de mama, exceto a expressão de receptores hormonais (marcador de bom prognóstico) que era maior o grupo que recebeu a TH.

Após 4 anos de acompanhamento, os resultados oncológicos foram amplamente desfavoráveis para o grupo que recebeu TH (39 eventos) em comparação com o grupo controle (17 eventos). Outro agravante é que dentre os 17 casos de recidiva no grupo controle, 5 mulheres haviam feito uso de TH, apesar de estarem nesse grupo. Mas tais fatos não foram levados em conta na avaliação final, pois o estudo avaliou intenção de tratamento.

Tais eventos não dependeram do tipo de TH administrada: combinada contínua (100 mulheres), combinada sequencial (53 mulheres), estrogênio isolado (47 mulheres) ou outra (3 mulheres).

O estudo concluiu que a TH após câncer de mama aumenta o risco de eventos oncológicos^{81,82} (B).

Resultados do Estudo de Estocolmo⁸³

No Estudo de Estocolmo foram randomizadas 378 pacientes para receber TH (E2 com ou sem AMP) ou placebo. O seguimento médio foi de 4,1 anos. Apesar de não receber sugestão de interrupção, os autores optaram por suspender o estudo em 2003, limitando assim o poder estatístico.

Os resultados iniciais desse estudo não evidenciaram um aumento no risco de eventos relacionados ao câncer de mama, com *hazard-ratio* de 0,82 (IC95% 0,35–1,9)⁸³.

Esses resultados foram reavaliados após 10,8 anos de seguimento e o número total de eventos relacionados ao câncer (32 *versus* 25) continuou sem significância estatística

(HR=1,3; IC95% 0,9–1,9; p=0,18). A análise por tipo de evento demonstrou que não houve aumento de recidivas locais ou distantes e nem de nova neoplasia maligna; porém, houve maior número de casos de câncer na mama contralateral (HR=3,1; IC95% 1,1–8,6; p=0,02)⁸⁴.

Os autores do Estudo de Estocolmo compararam os resultados com o Estudo HABITS e sugerem que pode haver pacientes ou combinações de TH que podem ser realizadas em sobreviventes do câncer de mama (B).

Em uma comparação entre as pacientes dos dois estudos, observam-se algumas diferenças importantes em relação ao estágio da doença (maior no HABITS), uso concomitante de tamoxifeno (maior no Estudo de Estocolmo) e no tipo de TH administrada. Porém, devido às limitações de ambos os ensaios, só é possível formular hipóteses sobre o real impacto destas variáveis.

Desta forma, conclui-se que o uso de TH combinado ou apenas com estrogênio ainda não está validado para pacientes com história pregressa de câncer de mama. Estas conclusões são baseadas principalmente em alguns princípios:

1. O bloqueio hormonal previne e trata o câncer de mama⁷² (A).
2. Apesar de os estudos randomizados sobre o assunto serem metodologicamente limitados, houve aumento em eventos relacionados ao câncer em alguns grupos de pacientes e tipos de TH⁸¹⁻⁸⁴ (B).

Conclusões da plenária:

- A terapêutica hormonal da pós-menopausa não deve ser recomendada a pacientes com história pregressa de câncer de mama, independentemente do estadiamento ou momento do tratamento, pois pode aumentar o risco de recidivas da doença.
- Todavia, também não é possível afirmar o risco efetivo da TH baseado apenas nos estudos atuais, havendo inclusive, ensaio clínico randomizado com baixo poder que não demonstrou aumento do risco.
- Desta forma, sugere-se evitar o uso destas terapias o máximo possível, reservando-as para situações extremas, com anuência da paciente, com uso de doses pequenas e breve duração.

8. Quais os efeitos da terapêutica hormonal da pós-menopausa com tibolona no risco de recidiva local do câncer de mama, no tempo livre de doença e na mortalidade por câncer de mama? Há diferenças conforme estadiamento no momento do tratamento oncológico?

Relator: Guilherme Novita Garcia

Correlatores:

Fernanda Barbosa Coelho da Rocha

Fabrizio Palermo Brenelli

O único estudo randomizado sobre o uso de tibolona em sobreviventes de câncer de mama, *Livial Intervention Following Breast Cancer: Efficacy, Recurrence And Tolerability Endpoints* (LIBERATE), foi interrompido antes do planejado devido ao aumento de eventos relacionados ao câncer de mama no grupo que recebeu a medicação. Desta forma, ressalta-se que este não atingiu o poder estatístico desejado para afirmar a segurança desta terapia⁸⁵.

O LIBERATE foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo que avaliou 3.098 sobreviventes de câncer de mama. O objetivo principal

era avaliar o risco de recidiva do tumor mamário e os secundários eram avaliar a mortalidade, densidade mineral óssea (DMO), sintomas vasomotores e qualidade de vida.

As pacientes foram randomizadas em dois grupos procurando-se equilibrá-los quanto a tipo e estágio do câncer prévio: 1) grupo tibolona 2,5 mg/dia (1.556 mulheres) e 2) grupo controle (1.542 mulheres).

O estudo foi interrompido 6 meses antes do planejado, com seguimento médio de 3,07 anos, devido ao aumento do número de eventos relacionados ao câncer nas pacientes que receberam a medicação. Apesar de não ter ocorrido diferenças estatisticamente significantes nas recidivas locais e contralaterais, o aparecimento de metástases foi estatisticamente maior no grupo tibolona do que no grupo placebo (171 contra 121 casos; HR=1,378; IC95% 1,092–1,740, p=0,007)⁸⁵ (A).

A mortalidade foi semelhante nos 2 grupos (4,6% contra 4,0%; p=0,509) (B) e houve melhora significativa nos sintomas vasomotores e na DMO no grupo da tibolona (A).

Vale ressaltar que os tempos curtos de intervenção e de seguimento não permitem poder estatístico ao estudo para afirmar a equivalência dos grupos em relação à mortalidade. Desta forma, esta evidência é menor que as demais.

Apesar de não ter havido piora nas taxas de recidivas locais durante o período estudado, acredita-se que esta variável não deva ser tomada como o principal parâmetro; afinal, a ocorrência de metástases é evento de maior importância prognóstica em relação ao câncer de mama, enquanto o controle local aparenta não influenciar a sobrevivência.

Numa análise por subgrupos observou-se que as pacientes com tumores sem expressão de receptores hormonais ou em uso de hormonioterapia com tamoxifeno não sofreram influência da tibolona — sendo que este efeito deletério foi mais evidente em mulheres com axila positiva, receptores hormonais positivos e que usavam inibidor de aromatase (B).

Não foi observada diferença significativa de acordo com a idade, tamanho tumoral ou tipo de cirurgia.

Todavia, os próprios autores do estudo informam que não há poder estatístico suficiente para selecionar subgrupos onde o uso da medicação seria seguro. E, tendo em vista a gravidade dos resultados globais, não havia condição ética para justificar o prosseguimento da intervenção nestes subgrupos.

Conclusão da plenária:

- O uso de tibolona não está indicado em mulheres com história pregressa de câncer de mama (A).

9. Os estrogênios de administração vaginal (estrogênios conjugados, estriol e promestrieno) podem ser considerados seguros do ponto de vista oncológico ao serem administrados a mulheres tratadas de câncer de mama?

Relator: Renato Zocchio Torresan

Há dados consistentes de que o tratamento da atrofia urogenital com estrogênios por via vaginal apresenta bons resultados em comparação a outras preparações não hormonais e/ou placebo, além de ser bem tolerado^{86,87} (A).

Na menopausa, os sintomas da atrofia urogenital são mais comuns e mais severos nas mulheres tratadas de câncer de mama, em comparação à população de mulheres com a mesma faixa etária, muito provavelmente pela hormonioterapia adjuvante, principalmente os inibidores da aromatase, que levam a um estado severo de hipostrogenismo⁸⁸ (B).

O problema que existe na administração da terapia estrogênica por via vaginal nas mulheres com câncer de mama tratado é que a absorção sistêmica pode ocorrer através desta via e o impacto deste dado em relação ao prognóstico e recorrência ainda não foi estudado diretamente. Os dados são extrapolados dos trabalhos com terapia hormonal por outras vias de administração, com resultados contraditórios (ver Questões 7 e 8).

Uma revisão sistemática com 16 estudos mostrou que estrogênios administrados por via vaginal (estradiol e estrogênios conjugados) são eficazes para a atrofia urogenital; no entanto, associaram-se a sintomas compatíveis com absorção sistêmica, como mastalgia e estimulação endometrial⁸⁷ (B). Em um estudo prospectivo com 150 mulheres asiáticas, o uso de estrogênios conjugados em forma de creme vaginal por 2 meses levou a 4% de sensibilidade mamária, 2,7% de mastalgia e 1,3% de sensação de aumento de volume das mamas⁸⁹ (B). Há alguns trabalhos de séries de casos com número pequeno de sujeitos envolvidos que mostram absorção sistêmica de estriol quando administrado por via vaginal (demonstradas tanto pela elevação dos níveis plasmáticos de estriol quanto pela diminuição dos níveis circulantes de FSH e LH); no entanto, com estimulação endometrial ausente ou mínima, o que poderia indicar uma ação menos importante do que com os estrogênios conjugados⁹⁰⁻⁹² (C).

Não há ensaios clínicos aleatorizados publicados que apontem uma relação direta entre níveis plasmáticos de esteroides sexuais e risco para câncer de mama; no entanto, em uma revisão de 9 estudos de coorte prospectivos com 663 mulheres na pós-menopausa que não utilizavam a TH e que desenvolveram câncer de mama e 1.765 do grupo controle (sem câncer), o risco para câncer foi significativamente maior conforme concentrações séricas mais altas de estradiol total, estradiol livre, estrona, sulfato de estrona, androstenediona, sulfato de DHEA e testosterona⁹³ (B).

Portanto, como existe absorção sistêmica de estriol e estrogênios conjugados administrados por via vaginal e concentrações séricas aumentadas destes hormônios ou derivados têm associação com maior risco para desenvolvimento do câncer de mama (o mesmo raciocínio foi validado pelos estudos aleatorizados que testaram terapia hormonal nas mulheres com antecedente pessoal de câncer de mama), o uso destas medicações nesta população específica deve ser evitado.

Quanto ao promestrieno, um estrogênio sintético obtido pela dupla esterificação do estradiol, vários trabalhos já mostraram resultados favoráveis no tratamento da atrofia urogenital com a aplicação via vaginal⁹⁴⁻⁹⁶ (A). No entanto, há poucos relatos sobre a absorção sistêmica deste fármaco. Os estudos na literatura apresentam casuística pequena e tempo de uso também muito curto. Os dados sobre a absorção sistêmica são indiretos, baseados em variações dos níveis séricos de FSH e LH; contudo, a conclusão dos autores é de que a absorção sistêmica é ausente ou muito baixa^{95,96} (C). Não há informações consistentes sobre o uso do promestrieno na população de mulheres com histórico de câncer de mama tratado.

Em revisão sistemática da literatura publicada em 2010, 16 trabalhos foram avaliados e fica claro que esta droga tem ação benéfica no tratamento da atrofia urogenital com alta tolerabilidade e absorção praticamente desprezível, com a ressalva de que a maioria das análises da absorção foi feita por métodos indiretos⁹⁴.

Faltam ensaios clínicos aleatorizados adequados que comparem os efeitos do promestrieno aos dos estrogênios conjugados ou estriol administrados por via vaginal em mulheres com antecedente pessoal de câncer de mama, mas esta parece ser a terapia

estrogênica por via vaginal com menos riscos mamários com base nas informações de absorção sistêmica de que se dispõe (D).

Conclusões da plenária:

- Pelas informações disponíveis até o momento, a prescrição de estriol e estrogênios conjugados por via vaginal nas mulheres com histórico pessoal de câncer de mama deve ser evitada. A prescrição do promestrieno pode ser feita em casos muito particularizados, em que os sintomas da atrofia urogenital estejam afetando de maneira importante a qualidade de vida destas mulheres, mediante informação e esclarecimento prévios (D).

10. Quais os efeitos dos fito-hormônios no risco de recidiva local do câncer de mama, no tempo livre de doença e na mortalidade por câncer de mama? Há diferenças entre as substâncias disponíveis? A *Cimicifuga racemosa* tem o mesmo comportamento?

Relator: Eduardo Camargo Millen

Correlatores:

Rafael Szymanski Machado

Napoleão Leão

Os fitoestrogênios são substâncias naturais encontradas em plantas comestíveis, como a soja e *Red clover* (*Trifolium pratense*), e compreendem principalmente as isoflavonas como a genisteína e o daidzeína. Apresentam estrutura polifenólica com aspectos estruturais comuns ao 17 β -estradiol, o que os habilitam a se ligar fracamente ao receptor de estrogênio (RE)⁹⁷.

Embora seus efeitos ainda não estejam completamente elucidados, têm-se observado o aumento do consumo destas substâncias em pacientes com diagnóstico de câncer de mama, com objetivo de melhorar o prognóstico.

A relação entre o consumo de fitoestrogênios e recorrência de câncer de mama ainda não foi completamente estabelecida, sobretudo em função dos vieses dos tipos de estudos, e dificuldade de padronização dos resultados e doses administradas⁹⁷.

Fink et al. compararam a ingesta nos 12 meses prévios ao diagnóstico de câncer de mama através de questionário em estudo caso-controle, e observaram melhor sobrevivência no grupo de maior ingesta contra aquele de menor ingesta, em mulheres na pós-menopausa⁹⁸ (B).

Guha et al., em estudo prospectivo com mulheres na pós-menopausa com antecedente de tumores positivos para RE e em uso de tamoxifeno, observaram melhor sobrevivência local e global dentre aquelas com maior ingesta de flavonoides, comparadas àquelas com menor ingesta⁹⁹ (B). Kang et al. observaram resultado semelhante em usuárias de anastrozol com ingestão dietética aumentada de isoflavonas de soja¹⁰⁰ (B).

Uma publicação recente apresentou dados de duas coortes norte-americanas e uma chinesa de mulheres tratadas de câncer de mama, com um total de 9.514 mulheres, com seguimentos medianos de 9,5, 8,6 e 4,2 anos, respectivamente. Na análise agrupada das coortes, a ingestão de pelo menos 10 mg de isoflavonas de soja na dieta se associaram à redução estatisticamente significativa de recorrência (HR=0,75; IC95% 0,61–0,92); porém, as reduções de mortalidade geral (HR=0,87; IC95% 0,70–1,10) e específica por câncer de mama (HR=0,83; IC95% 0,64–1,07) não foram estatisticamente significantes, pois seus intervalos de confiança ultrapassaram o valor 1,00¹⁰¹ (B). Importante destacar que mais de 43% das mulheres deste estudo estavam na menacme e mais

de 54% do total usaram tamoxifeno (correspondendo a 77,4% daquelas com tumor positivo para receptor estrogênico).

Uma metanálise de quatro estudos prospectivos também mostrou redução do risco de recorrência tumoral após câncer de mama em mulheres com ingestão dietética de isoflavonas de soja (RR=0,84; IC95% 0,70–0,99); entretanto, esta mesma metanálise avaliou 14 estudos revelando que as isoflavonas dietéticas se associavam à redução do risco de ocorrência do câncer de mama em mulheres asiáticas, mas não em ocidentais (B). Os autores recomendaram mais estudos para avaliar os efeitos na recorrência tumoral⁵³.

Não foram encontradas evidências que tenham avaliado a segurança do uso de *Cimicifuga racemosa* ou de fitoestrogênios isolados após o câncer de mama^{97,102}.

Conclusões da plenária:

- É possível que dietas ricas em isoflavonas de soja se associem a menor recorrência do câncer de mama, embora aparentemente não haja redução da mortalidade geral ou câncer-específica.
- Não há evidências para recomendar o uso de fitoestrogênios isolados ou da *Cimicifuga racemosa* com segurança após o câncer de mama.

11. Quais os tratamentos não hormonais eficazes e seguros para os sintomas vasomotores do climatério em mulheres que tiveram câncer de mama?

Relator: Eduardo Camargo Millen

Coautores:

Rafael Szymanski Machado

Napoleão Leão

Como o tratamento com estrogênio neste grupo de pacientes não é recomendado, a disponibilidade de tratamentos não hormonais eficazes que possam ser prescritos com segurança torna-se imprescindível.

Dispõe-se para este fim desde terapias comportamentais, com mudanças de estilo de vida, perda de peso, exercícios físicos, além de terapia medicamentosa ampla, que inclui fitoestrogênios e antidepressivos, com maior ou menor eficácia.

Esta revisão tem o objetivo de avaliar as evidências da eficácia das diversas terapias não hormonais propostas no manejo dos sintomas vasomotores em pacientes com câncer de mama.

A – Intervenções comportamentais

A.1 – Exercícios físicos, dieta hipocalórica e perda de peso

Huang et al., em estudo clínico randomizado denominado *Program to Reduce Incontinence by Diet and Exercise (PRIDE)* com 338 mulheres obesas ou com sobrepeso randomizadas para programa intensivo para perda de peso com 200 minutos semanais de exercícios físicos e consulta mensal com nutricionista (grupo intervenção) ou para um programa de saúde estruturado (grupo controle), ambos por 6 meses, demonstraram redução dos fogachos no grupo com perda de peso. Não encontraram mudanças associadas a atividade física ou ingestão calórica¹⁰³ (A).

O *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* e a *North American Menopause Society* recomendam o uso de exercício aeróbico no tratamento de sintomas vasomotores da menopausa¹⁰⁴ (C).

A prescrição de exercícios aeróbicos para este fim parece promissora, mas ainda não se tem evidência crítica suficiente que permita esta conclusão para sua recomendação consensual¹⁰⁴.

B – Clonidina

Droga adrenérgica α -2 agonista de ação central, demonstrou redução estatisticamente significativa dos fogachos em dois estudos randomizados, seja por via transdérmica¹⁰⁵, seja por via oral¹⁰⁶ (B). Apresenta como efeitos colaterais boca seca, insônia ou sonolência, o que pode limitar seu uso na prática¹⁰⁷.

C – Inibidores seletivos da recaptação da serotonina e inibidores da recaptação da serotonina e da norepinefrina

Aliviam os sintomas da instabilidade vasomotora em diversos estudos randomizados e metanálises e apresentam-se como a primeira opção no manejo desses sintomas, quando a TH não pode ser empregada.

Uma revisão sistemática da *Cochrane Library* concluiu que os Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) e inibidores da recaptação da serotonina e da norepinefrina (IRSN) são eficazes no tratamento dos fogachos em mulheres com antecedente pessoal de câncer de mama, tendo sido incluídos 6 estudos, totalizando 451 mulheres e que avaliaram os fármacos venlafaxina, paroxetina, sertralina e fluoxetina¹⁰⁸ (B).

Outra metanálise também mostrou a eficácia dos ISRS e IRSN no tratamento dos sintomas vasomotores¹⁰⁷ (B).

Os ISRS e IRSN devem ser usados com cautela em mulheres com câncer de mama recebendo tamoxifeno adjuvante, uma vez que podem reduzir a conversão do tamoxifeno para endoxifeno, seu metabólito mais ativo, através da inibição da enzima do citocromo P450, CYP2D6. Paroxetina e fluoxetina são potentes inibidores da CYP2D6, a duloxetina a inibe moderadamente, enquanto citalopram, escitalopram, fluvoxamina, gabapentina, sertralina e venlafaxina são inibidores fracos ou não inibidores da enzima¹⁰⁹.

Kelly et al. publicaram estudo retrospectivo, o qual incluiu 2.430 mulheres que tiveram câncer de mama e haviam usado tamoxifeno e pelo menos um ISRS ou IRSN. Encontraram aumento do risco de morte por câncer de mama em pacientes tratadas com tamoxifeno e que usaram paroxetina, suportando a hipótese de abolição ou diminuição do efeito do tamoxifeno¹¹⁰ (B).

D – Gabapentina

O mecanismo preciso de ação da gabapentina não é conhecido. Sabe-se que atravessa a barreira hemato-encefálica e mimetiza os efeitos do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA)¹¹¹.

Um estudo randomizado com 420 (dados de 371 mulheres após 4 semanas e de 341 após 8 semanas de estudo) mulheres com câncer de mama em uso de tamoxifeno demonstrou redução significativa da intensidade e frequência dos sintomas vasomotores, comparando gabapentina 900 mg/dia com placebo (A). Doses de 300 mg/dia não foram eficazes na redução dos sintomas. Houve aumento de distúrbios do sono como eventos adversos¹¹².

Um estudo menor (59 mulheres na pós-menopausa) também mostrou eficácia da gabapentina 900 mg/dia em comparação ao placebo; porém, 50% das participantes tiveram ao menos um evento adverso e 13% no grupo gabapentina contra 3% no grupo placebo interromperam o tratamento devido a eventos adversos¹¹³ (B).

E – Acupuntura

Em revisão sistemática dos estudos de acupuntura em mulheres com câncer de mama, os autores concluíram que as evidências não dão suporte à eficácia do método no tratamento dos flogachos e que mais estudos seriam necessários¹¹⁴ (C).

Segundo revisão da *Cochrane Library*, a acupuntura não se mostrou superior à acupuntura simulada no tratamento dos sintomas vasomotores em mulheres com câncer de mama, com base em dados de um único estudo pequeno^{108,115} (C).

Conclusões da plenária:

- O tratamento dos sintomas vasomotores nas mulheres com câncer de mama pode ser realizado com os ISRS e IRSN, gabapentina e clonidina.
- Em pacientes tratadas de câncer de mama e em uso do tamoxifeno, a paroxetina não é recomendada devido à interferência no metabolismo do tamoxifeno. É possível que outros ISRS interfiram nesse metabolismo.
- Os tratamentos farmacológicos citados podem causar eventos adversos capazes de limitar seus usos.
- Perda de peso significativa pode aliviar sintomas vasomotores em mulheres obesas ou com sobrepeso.

Leituras suplementares

1. Dupont WD, Page DL. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Intern Med.* 1991;151(1):67-72.
2. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA.* 2002;288(3):321-33.
3. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Projeto Diretrizes. [cited 11/01/2012] Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br>
4. Nobre M, Bernardo W. Prática clínica baseada em evidência. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007. 238 p.
5. Petrie A, Sabin C. Estatística médica. 2a. ed. São Paulo: Roca; 2007. 164 p.
6. Greenhalg T. Como ler artigos científicos. Fundamentos da medicina baseada em evidência. 3a. ed. Porto Alegre: Artmed; 2008, 255 pp.
7. Fletcher RH, Fletcher SW. Epidemiologia clínica. Elementos essenciais. 4a. ed. Porto Alegre: Artmed; 2006. 288 p.
8. Hoover R, Gray LA Sr, Cole P, MacMahon B. Menopausal estrogens and breast cancer. *N Engl J Med.* 1976;295(8):401-5.
9. Ross RK, Paganini-Hill A, Gerkins VR, Mack TM, Pfeffer R, Arthur M, et al. A case-control study of menopausal estrogen therapy and breast cancer. *JAMA.* 1980;243(16):1635-9.
10. Bergkvist L, Adami HO, Persson I, Hoover R, Schairer C. The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *N Engl J Med.* 1989;321(5):293-7.
11. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. 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.
12. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 1995;332(24):1589-93.
13. Shapiro S, Farmer RD, Seaman H, Stevenson JC, Mueck AO. Does hormone replacement therapy cause breast cancer? An application of causal principles to three studies: Part 1. The Collaborative Reanalysis. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2011;37(2):103-9.
14. Beral V. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2003;362(9382):419-27.
15. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;107(1):103-11.
16. Fournier A, Fabre A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Berrino F, Clavel-Chapelon F, et al. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor defined invasive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(8):1260-8.
17. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, Lane DS, Aragaki AK, Kuller LH, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA.* 2010;304(15):1684-92.
18. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA.* 2004;291(14):1701-12.

19. 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.
20. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, Aragaki AK, Johnson KC, Martin L, et al. Health risks and benefits 5 years after stopping randomized treatment with conjugated equine estrogens in postmenopausal women with prior hysterectomy. *JAMA*. 2011;305(13):1305-14.
21. Chlebowski RT, Anderson GL, Manson JE, Pettinger M, Yasmeen S, Lane D, et al. Estrogen alone in postmenopausal women and breast cancer detection by means of mammography and breast biopsy. *J Clin Oncol*. 2010;28(16):2690-97.
22. McTiernan A, Chlebowski RT, Martin C, Peck JD, Aragaki A, Pisano ED, et al. Conjugated equine estrogen influence on mammographic density in postmenopausal women in a substudy of the Women's Health Initiative randomized trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6135-6143.
23. Prentice RL, Chlebowski RT, Stefanick ML, Manson JE, Langer RD, Pettinger M, et al. Conjugated equine estrogens and breast cancer risk in the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Am J Epidemiol*. 2008;167(12):1407-15.
24. Chlebowski RT, Anderson GL. The influence of time from menopause and mammography on hormone therapy-related breast cancer risk assessment. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(4):284-5.
25. Erel CT, Senturk LM, Kaleli S. Tibolone and breast cancer. *Postgrad Med J*. 2006;82(972):658-62.
26. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008;359(7):697-708.
27. Chlebowski RT, Prentice R. Tibolone in Older Postmenopausal Women. [Letter to the editor]. *N Engl J Med*. 2008;359(20):2172-3.
28. Stahlberg C, Pedersen AT, Lynge E, Andersen ZJ, Keiding N, Hundrup YA, et al. Increased risk of breast cancer following different regimens of hormone replacement therapy frequently used in Europe. *Int J Cancer*. 2004;109(5):721-7.
29. Kenemans P, Speroff L; International Tibolone Consensus Group. Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group. *Maturitas*. 2005;51(1):21-8.
30. Garefalakis M, Hickey M. Role of androgens, progestins and tibolone in the treatment of menopausal symptoms: a review of the clinical evidence. *Clin Interv Aging*. 2008; 3(1):1-8.
31. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, Lynch HT, Garber JE, Daly MB, et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):7804-10.
32. Eisen A, Lubinski J, Gronwald J, Moller P, Lynch HT, Klijn J, et al. Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(19):1361-7.
33. Figueiredo JC, Haile RW, Bernstein L, Malone KE, Largent J, Langholz B, et al. Oral contraceptives and postmenopausal hormones and risk of contralateral breast cancer among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and noncarriers: the WECARE Study. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;120(1):175-83.
34. Sellers TA, Mink PJ, Cerhan JR, Zheng W, Anderson KE, Kushi LH, et al. The role of hormone replacement therapy in the risk for breast cancer and total mortality in women with a family history of breast cancer. *Ann Intern Med*. 1997;127(11):973-80.
35. Olsson H, Bladström A, Ingvar C, Möller TR. A population-based cohort study of HRT use and breast cancer in southern Sweden. *Br J Cancer*. 2001;85(5):674-7.
36. Gramling R, Eaton CB, Rothman KJ, Cabral H, Silliman RA, Lash TL. Hormone replacement therapy, family history, and breast cancer risk among postmenopausal women. *Epidemiology*. 2009;20(5):752-6.
37. Magnusson C, Colditz G, Rosner B, Bergström R, Persson I. Association of family history and other risk factors with breast cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control*. 1998;9(3):259-67.
38. 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.
39. Pesch B, Ko Y, Brauch H, Hamann U, Harth V, Rabstein S, et al. Factors modifying the association between hormone-replacement therapy and breast cancer risk. *Eur J Epidemiol*. 2005;20(8):699-711.
40. Dinger JC, Heinemann LA, Möhner S, Thai do M, Assmann A. Breast cancer risk associated with different HRT formulations: a register-based case-control study. *BMC Womens Health*. 2006;6:13.
41. Chen FP, Chien MH, Chen HY, Ng YT. Effects of different progestogens on human breast tumor cell growth. *Climacteric*. 2011;14(3):345-51.
42. Hofseth LJ, Raafat AM, Osuch JR, Pathak DR, Slomski CA, Haslam SZ. Hormone replacement therapy with estrogen or estrogen plus medroxyprogesterone acetate is associated with increased epithelial proliferation in the normal postmenopausal breast. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(12):4559-65.
43. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol* 2009;113(1):65-73.
44. Peterson G, Barnes S. Genistein inhibition of the growth of human breast cancer cells: independence from estrogen receptors and the multi-drug resistance gene. *Biochem Biophys Res Commun*. 1991;179:661(1)-7.
45. Scott LM, Xu X, Veenstra TD, Tooze JA, Wood CE, Register TC, et al. Past oral contraceptive use and current dietary soy isoflavones influence estrogen metabolism in postmenopausal monkeys (*Macaca fascicularis*). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008; 17(10):2594-602.
46. Kiguchi K, Glesne D, Chubb CH, Fujiki H, Huberman E. Differential induction of apoptosis in human breast tumor cells by okadaic acid and related inhibitors of protein phosphatases 1 and 2A. *Cell Growth Differ*. 1994;5(9):995-1004.
47. Kim MH. Flavonoids inhibit VEGF/bFGF-induced angiogenesis in vitro by inhibiting the matrix-degrading proteases. *J Cell Biochem*. 2003;89(3):529-38.
48. Choi EJ, Kim GH. Daidzein causes cell cycle arrest at the G1 and G2/M phases in human breast cancer MCF-7 and MDA-MB-453 cells. *Phytomedicine*. 2008;15(9): 683-90.

49. Lamartiniere CA, Murrill WB, Manziolillo PA, Zhang JX, Barnes S, Zhang X, et al. Genistein alters the ontogeny of mammary gland development and protects against chemically-induced mammary cancer in rats. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1998;217(3):358-64.
50. Terasaka S, Aita Y, Inoue A, Hayashi S, Nishigaki M, Aoyagi K, et al. Using a customized DNA microarray for expression profiling of the estrogen-responsive genes to evaluate estrogen activity among natural estrogens and industrial chemicals. *Environ Health Perspect.* 2004;112(7):773-81.
51. Messina M, Abrams DI, Hardy M. Can clinicians now assure their breast cancer patients that soyfoods are safe? *Womens Health (Lond Engl).* 2010;6(3):335-8.
52. Trock BJ, Hilakivi-Clarke L, Clarke R. Meta-analysis of soy intake and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(7):459-71.
53. Dong JY, Qin LQ. Soy isoflavones consumption and risk of breast cancer incidence or recurrence: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;125(2):315-23.
54. Cassidy A, Brown JE, Hawdon A, Faughnan MS, King LJ, Millward J, et al. Factors affecting the bioavailability of soy isoflavones in humans after ingestion of physiologically relevant levels from different soy foods. *J Nutr.* 2006;136(1):45-51.
55. Nagata C. Factors to consider in the association between soy isoflavone intake and breast cancer risk. *J Epidemiol.* 2010;20(2):83-9.
56. Zierau O, Bodinet C, Kolba S, Wulf M, Vollmer G. Antiestrogenic activities of *Cimicifuga racemosa* extracts. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2002;80(1):125-30.
57. Einbond LS, Soffritti M, Degli Esposti D, Tibaldi E, Lauriola M, Bua L, et al. Chemopreventive potential of black cohosh on breast cancer in Sprague-Dawley rats. *Anticancer Res.* 2012;32(1):21-30.
58. Lundström E, Hirschberg AL, Söderqvist G. Digitized assessment of mammographic breast density – effects of continuous combined hormone therapy, tibolone and black cohosh compared to placebo. *Maturitas.* 2011 Dec;70(4):361-4.
59. Henneicke-von Zepelin HH, Meden H, Kostev K, Schröder-Bernhardi D, Stammwitz U, Becher H. Isopropanolic black cohosh extract and recurrence-free survival after breast cancer. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2007;45(3):143-54.
60. Rebbeck TR, Troxel AB, Norman S, Bunin GR, DeMichele A, Baumgarten M, et al. A retrospective case-control study of the use of hormone-related supplements and association with breast cancer. *Int J Cancer.* 2007;120(7):1523-8.
61. Rice S, Amon A, Whitehead SA. Ethanolic extracts of black cohosh (*Actaea racemosa*) inhibit growth and oestradiol synthesis from oestrone sulphate in breast cancer cells. *Maturitas.* 2007;56(4):359-67.
62. Davis VL, Jayo MJ, Ho A, Kotlarczyk MP, Hardy ML, Foster WG, et al. Black cohosh increases metastatic mammary cancer in transgenic mice. *Cancer Res.* 2008;68(20):8377-83.
63. Greendale GA, Reboussin BA, Sie A, Singh HR, Olson LK, Gatewood O, et al. Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. *Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Investigators. Ann Intern Med.* 1999;130(4 Pt 1):262-9.
64. McTiernan A, Martin CF, Peck JD, Aragaki AK, Chlebowski RT, Pisano ED, et al. Estrogen-plus-progestin use and mammographic density in postmenopausal women: Women's Health Initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(18):1366-76.
65. Couto E, Qureshi SA, Hofvind S, Hilsen M, Aase H, Skaane P, et al. Hormone therapy use and mammographic density in postmenopausal Norwegian women. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132(1):297-305.
66. Lee E, Ingles SA, Van Den Berg D, Wang W, Lavalley C, Huang MH, et al. Progestogen levels, progesterone receptor gene polymorphisms, and mammographic density changes: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Mammographic Density Study. *Menopause.* 2012;19(3):302-10.
67. Kiran H, Tok A, Yüksel M, Arıkan DC, Ekerbicer HC. Estradiol plus drospirenone therapy increases mammographic breast density in perimenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;159(2):384-7.
68. Orguc S, Goktan C, Ovali GY, Karaer O, Oruc S. Assessment of mammographic density changes on plain film mammograms in postmenopausal women on hormone replacement therapy. *Indian J Med Res.* 2006;124(5):545-52.
69. Huntley AL, Ernst E. Soy for the treatment of perimenopausal symptoms – a systematic review. *Maturitas.* 2004;47(1):1-9.
70. Maskarinec G, Verheus M, Tice JA. Epidemiologic studies of isoflavones & mammographic density. [Review] *Nutrients.* 2010;2(1):35-48.
71. Beatson G. On treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet.* 1896;2:104-7.
72. Chlebowski RT, Anderson GL. Changing concepts: menopausal hormone therapy and breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(7):517-27.
73. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, Archer DF, Boyd N, Braunstein GD, et al. Executive summary: postmenopausal hormone therapy: an endocrine society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7 Suppl 1):s1-s66.
74. Col NF, Kim JA, Chlebowski RT. Menopausal hormone therapy after breast cancer: a meta-analysis and critical appraisal of the evidence. *Breast Cancer Res.* 2005;7(4):R535-40.
75. Beckmann MW, Jap D, Djahansouzi S, Nestle-Krämling C, Kuschel B, Dall P, et al. Hormone replacement therapy after treatment of breast cancer: effects on postmenopausal symptoms, bone mineral density and recurrence rates. *Oncology.* 2001;60(3):199-206.
76. DiSaia PJ, Brewster WR, Ziogas A, Anton-Culver H. Breast cancer survival and hormone replacement therapy: a cohort analysis. *Am J Clin Oncol.* 2000;23(6):541-5.
77. Durna EM, Wren BG, Heller GZ, Leader LR, Sjoblom P, Eden JA. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer: cancer recurrence and mortality. *Med J Aust.* 2002;177(7):347-51.
78. Marttunen M, Hietanen P, Pyrhonen S, Tiitinen A, Ylikorkala O. A prospective study on women with a history of breast cancer and with or without estrogen replacement therapy. *Maturitas.* 2001;39(3):217-25.

79. Ursic-Vrscaj M, Bebar S. A case-control study of hormone replacement therapy after primary surgical breast cancer treatment. *Eur J Surg Oncol.* 1999;25(2):146-51.
80. Decker DA, Pettinga JE, VanderVelde N, Huang RR, Kestin L, Burdakin JH. Estrogen replacement therapy in breast cancer survivors: a matched-controlled series. *Menopause.* 2003;10(4):277-85.
81. Holmberg L, Anderson H; HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer — is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet.* 2004;363(9407):453-5.
82. Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(7):475-82.
83. von Schoultz E, Rutqvist LE; Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(7):533-5.
84. Fahlén M, Fornander T, Johansson H, Johansson U, Rutqvist L, Wilking N, et al. Hormone replacement therapy after breast cancer: 10 year follow up of the Stockholm randomised trial. *Eur J Cancer.* 2013;49(1):52-9.
85. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, Kubista E, Schoultz B, Sisoni P, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(2):135-46.
86. Al-Baghdadi O, Ewies AAA. Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climateric.* 2009;12(2):91-105.
87. Suckling JA, Kennedy R, Lethaby A, et al. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* In: The Cochrane Library. 2009. Issue 3 CD001500.
88. Couzi R, Helzlsouer KJ, Fetting JH. Prevalence of menopausal symptoms among women with a history of breast cancer and attitudes toward estrogen replacement therapy. *J Clin Oncol.* 1995;13(11):2737-44.
89. Raymundo N, Yu-cheng B, Zi-yan H, Lay CH, Leung K, Subramaniam R, et al. Treatment of atrophic vaginitis with topical conjugated equine estrogens in postmenopausal Asian women. *Climateric.* 2004;7(3):312-8.
90. Bottiglione F, Volpe A, Esposito G, Aloysio DD. Transvaginal estriol administration in postmenopausal women: a double blind comparative study of two different doses. *Maturitas.* 1995;22(3):227-32.
91. Head KA. Estriol: safety and efficacy. *Altern Med Rev.* 1998;3(2):101-13.
92. Pfeiler G, Glatz C, Königsberg R, Geisendorfer T, Fink-Retter A, Kubista E, et al. Vaginal estriol to overcome side-effects of aromatase inhibitors in breast cancer patients. *Climateric.* 2011;14(3):339-44.
93. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G; Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(8):606-16.
94. Pompei LM, Fernandes CE, Melo NR. Promestrieno no tratamento da atrofia vulvovaginal : revisão sistemática. *Femina.* 2010;38(7):359-65.
95. Wolff JP, Cachelou R, Guéritée N. Absence of systemic hormonal effects in an oestradiol diether topically active on the vaginal mucosa. *Maturitas.* 1982;4(4):239-46.
96. Santos I, Clissold S. Urogenital disorders associated with oestrogen deficiency: the role of promestriene as topical oestrogen therapy. *Gynecol Endocrinol.* 2010;26(9):644-51.
97. Velentzis LS, Woodside JV, Cantwell MM, Leathem AJ, Keshtgar MR. Do phytoestrogens reduce the risk of breast cancer and breast recurrence? What clinicians need to know. *Eur J Cancer.* 2008;44(13):1799-806.
98. Fink BN, Steck SE, Wolff MS, Britton JA, Kabat GC, Gaudet MM, et al. Dietary flavonoid intake and breast cancer survival among women on Long Island. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(11):2285-92.
99. Guha N, Kwan ML, Quesenberry CP Jr, Weltzien EK, Castillo AL, Caan BJ. Soy isoflavones and risk of cancer recurrence in a cohort of breast cancer survivors: the Life After Cancer Epidemiology study. *Br Cancer Res Treat.* 2009;118(2):395-405.
100. Kang X, Zhang Q, Wang S, Huang X, Jin S. Effect of soy isoflavones on breast cancer recurrence and death for patients receiving adjuvant endocrine therapy. *CMAJ.* 2010;182(17):1857-62.
101. Nechuta SJ, Caan BJ, Chen WY, Lu W, Chen Z, Kwan ML, et al. Soy food intake after diagnosis of breast cancer and survival: an in-depth analysis of combined evidence from cohort studies of US and Chinese women. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(1):123-32.
102. Antoine C, Liebens F, Carly B, Pastijn A, Rozenberg S. Safety of alternative treatments for menopausal symptoms after breast cancer: a qualitative systematic review. *Climacteric.* 2007;10(1):23-6.
103. Huang AJ, Subak LL, Wing R, West DS, Hernandez AL, Macer J, et al. An intensive behavioral weight loss intervention and hot flashes in women. *Arch Intern Med.* 2010;170(13):1161-7.
104. Daley AJ, Stokes-Lampard HJ, MacArthur C. Exercise to reduce vasomotor and other menopause symptoms: a review. *Maturitas.* 2009;63(3):176-80.
105. Goldberg RM, Loprinzi CL, O'Fallon JR, Veeder MH, Miser AW, Mailliard JA, et al. Transdermal clonidine for ameliorating tamoxifen-induced hot flashes. *J Clin Oncol.* 1994;12(1):155-8.
106. Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ, Hynes HE, Rosenbluth RJ, Kirshner JJ, et al. Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen-induced hot flashes: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study. *Ann Intern Med.* 2000;132(10):788-93.
107. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2006;295(17):2057-71.
108. Rada G, Capurro D, Pantoja T, Corbalán J, Moreno G, Letelier LM, et al. Non-hormonal interventions for hot flashes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* In: The Cochrane Library, Issue 09, Art. No. CD004923. DOI: 10.1002/14651858.CD004923.pub9.
109. Henry NL, Stearns V, Flockhart DA, Hayes DF, Riba M. Drug interactions and pharmacogenomics in the treatment of breast cancer and depression. *Am J Psychiatry.* 2008;165(10):1251-5.
110. Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, Duong-Hua M, Pritchard KI, Austin PC, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ.* 2010;340:c693. doi: 10.1136/bmj.c693.

111. Hickey M, Saunders CM, Stuckey BG. Non-hormonal treatments for menopausal symptoms. *Maturitas*. 2007;57(1):85-9.
112. Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA, Zhao H, Hickok JT, Pajon E, et al. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9488):818-24.
113. Guttuso T Jr, Kurlan R, McDermott MP, Kiebertz K. Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2003;101(2):337-45.
114. Lee MS, Kim KH, Choi SM, Ernst E. Acupuncture for treating hot flashes in breast cancer patients: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;115(3):497-503.
115. Deng G, Vickers A, Yeung S, D'Andrea GM, Xiao H, Heerdt AS, et al. Randomized, controlled trial of acupuncture for the treatment of hot flashes in breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2007;25(35):5584-90.