

XIX CONGRESSO SUL-BRASILEIRO
DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA
IV JORNADA SUL-BRASILEIRA
DE MASTOLOGIA



Terapia Hormonal/ACO e Câncer de Mama- Onde estamos?

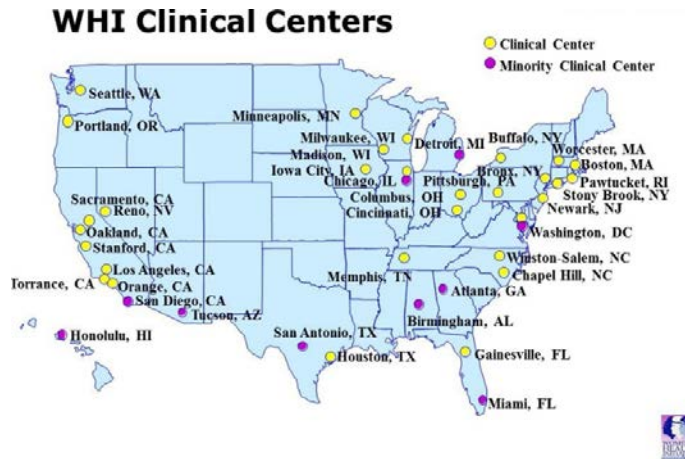
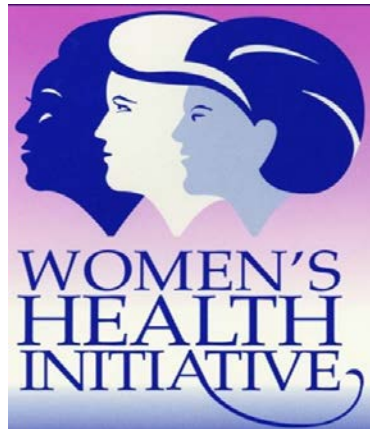
Adriana Magalhães de Oliveira Freitas
Mastologista – Florianópolis/SC

TERAPIA HORMONAL E CÂNCER DE MAMA

- Câncer de mama é a neoplasia mais comum e fatal entre as mulheres
- Uso de medicações hormonais extremamente importante
- Inequívoca relação negativa nesta associação



TERAPIA HORMONAL E CÂNCER DE MAMA



Publicação 1: E + P x placebo

Rossouw et al. *JAMA* 2002, 288:321-333

Publicação 2 : E x placebo

Anderson et al. *JAMA* 2004, 291:1701-1712



TERAPIA HORMONAL E CÂNCER DE MAMA

WHI – publicação E+P x placebo

	HR 95% CL
CHD	1.29 (1.02 - 1.63)
Breast Ca	1.26 (1.00 – 1.59)
Stroke	1.41 (1.07 – 1.85)
PE	2.13 (1.39 – 3.25)
Endometrial Ca	0.83 (0.47 – 1.47)
Colorectal Ca	0.63 (0.43 – 0.92)
Hip Fracture	0.66 (0.45 – 0.98)
Global Index	1.15 (1.03 – 1.28)
Dementia	2.05 (1.21 – 3.48)



WHI publicação E+P x placebo

Resultados:

RR = 1,26 (IC 95% 1,07 – 1,46) $p < 0,004$

- **Mamografias**

- Anormais: 35% x 23%
- Diminuição sensib, especif, VPP

- **Prognóstico pior**

- Tumores maiores e estádios mais avançados
- Linfonodos acometidos e metástases: 25,4 x 16% $p < 0,04$
- Aumento número de tumores RH +, TN e her2

(Chlebowski et al, 2003)



TERAPIA HORMONAL E CÂNCER DE MAMA

WHI – publicação E isolado x placebo

	HR 95% CL
CHD	0.91 (0.75 – 1.12)
Breast Ca	0.79 (0.61 – 1.02)
Stroke	1.39 (1.08 – 1.77)
PE	1.34 (0.87 – 2.06)
Colorectal Ca	1.08 (.075 – 1.55)
Hip Fracture	0.61 (0.41 – 0.91)
Global Index	1.01 (0.91 – 1.12)
Dementia	1.49 (0.83 – 2.66)



WHI – PUBLICAÇÃO E ISOLADO X PLACEBO

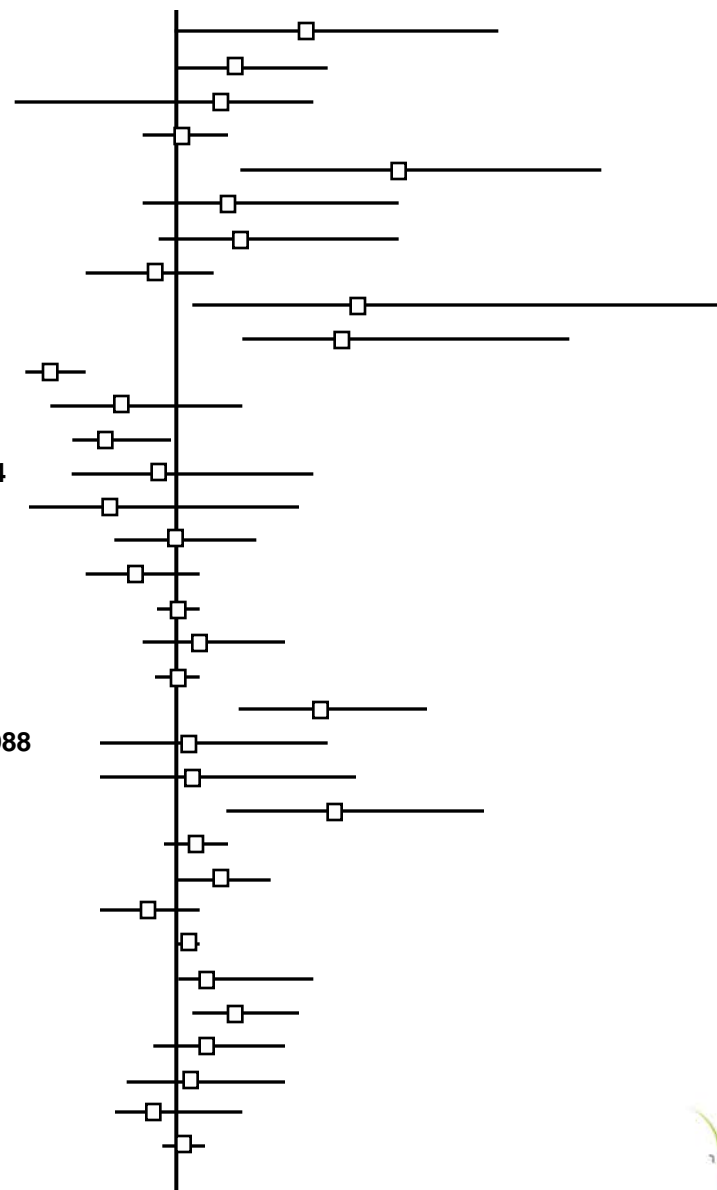
Mamografia:

- Menor número de casos diagnosticados RR 0,89
- Não interferiu na detecção de câncer pela mamografia



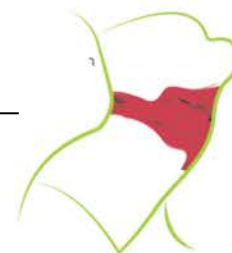
TH e Câncer de mama

Mack et al, 1975
 Hoover et al, 1976
 Casagrande et al, 1976
 Wynder et al, 1978
 Jick et al, 1980
 Ross et al, 1980
 Hoover et al, 1981
 Kelsey et al, 1981
 Thomas et al, 1982
 Hulka et al, 1982
 Gambrell et al, 1983
 Sherman et al, 1983
 Kaufman et al, 1984
 Horwitz and Stewart, 1984
 Hiatt et al, 1984
 Nomura et al, 1986
 McDonald et al, 1986
 Brinton et al, 1986
 Buring et al, 1987
 Wingo et al, 1987
 Hunt et al, 1987
 Rohan and McMichael, 1988
 Dupont et al, 1989
 Mills et al, 1989
 Bergkvist et al, 1989
 Kaufman et al, 1991
 Palmer et al, 1991
 Risch and Howe, 1994
 Schairer et al, 1994
 Colditz et al, 1995
 La Vecchia et al, 1995
 Schuurman et al, 1995
 Stanford et al, 1995
 Newcomb et al, 1995



1

Relative risk of diagnosis



TERAPIA HORMONAL E CÂNCER DE MAMA

WHI – Women's Health Initiative randomized controlled trial

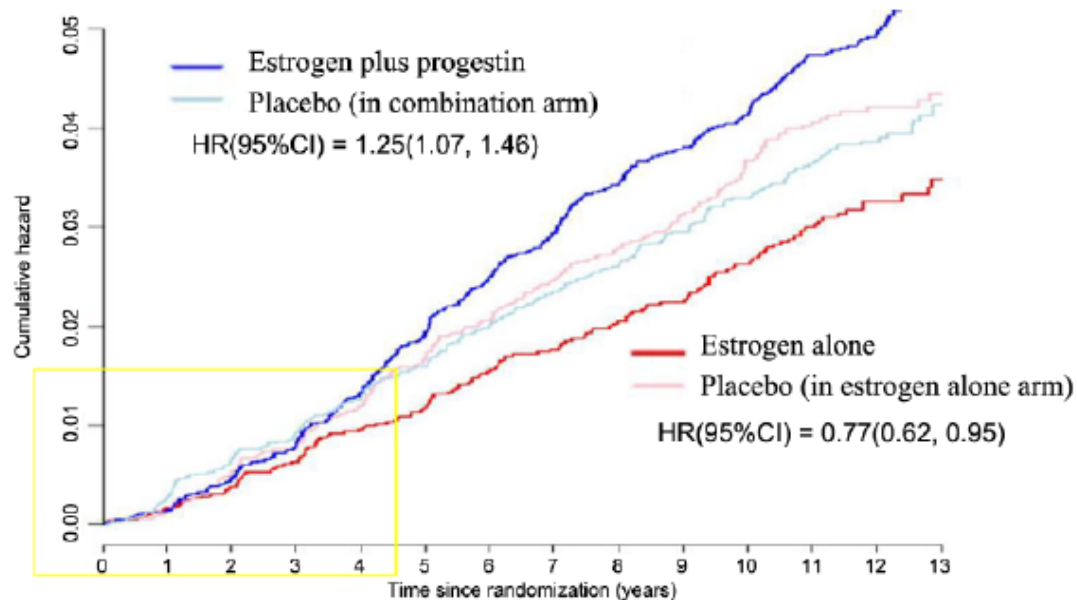
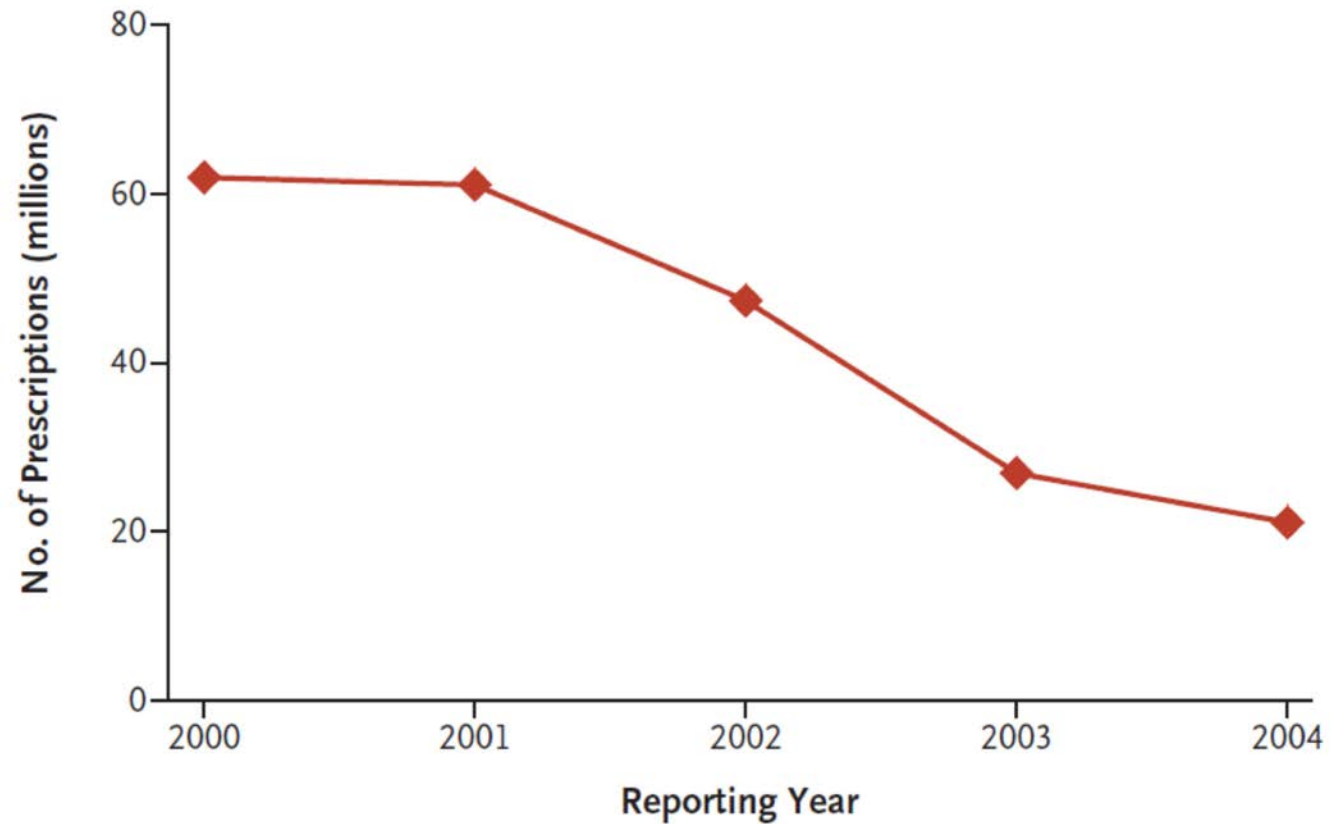


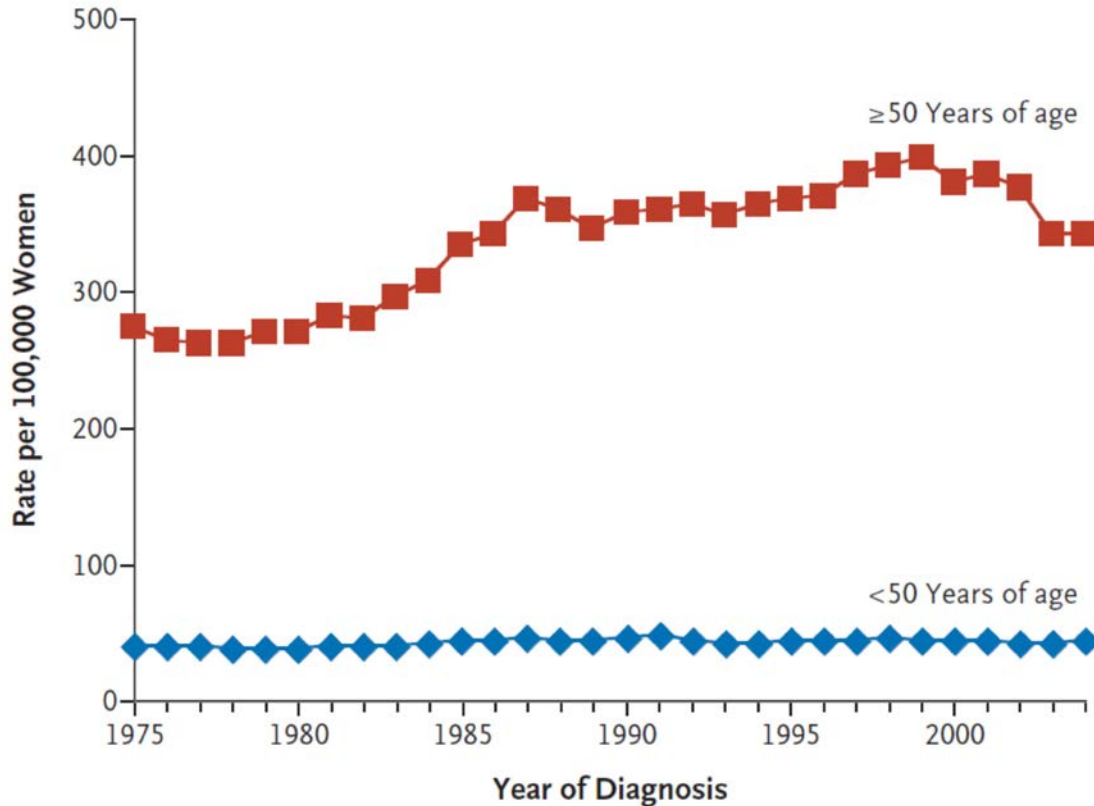
Figure 2. Estrogen plus progestin and estrogen alone, and breast cancer incidence in the Women's Health Initiative trials [Anderson *et al.* 2012].
CI, confidence interval; HR, hazard ratio.



TERAPIA HORMONAL PÓS (WHI) (2000-2004)



INCIDÊNCIA DE CÂNCER DE MAMA 1974-2004



Breast cancer incidence decreases after publication of WHI findings

Ravdin NEJIM 2003



TIBOLONA E CÂNCER DE MAMA

Estudo	Ano publ	N	Intervenção	Tratamento	Resultados (HR IC 95%)
LIFT	2008	4.538	Tibolona 1,25mg x placebo	2,1 anos	0,32 (0,10 – 0,96)

Interrompido por aumento AVC

End-point 1o: Risco de fratura vertebral

End-point 2o: fratura não vertebral, ca de mama, TVP e DCV em idosas com osteoporose

MWS	2003	1.084.110	Tibolona 2,5 / 1,25	Questionario retrospectivo	1,45 (1,25 – 1,68)
Stahlberg C coorte enfermeiras dinamarca	2004	19.898 (0,7% tibolona)	Tibolona 2,5 / 1,25	3,36 anos Questionário Coorte retrospectiva	4,27 (1,74 – 10,51)

TIBILONA E CÂNCER DE MAMA

TIBOLONA

Estudos observacionais:

- Aumento de risco

Ensaio clinico aleatorizado:

- Dose 1,25mg diminui risco acima 60 anos
(End-point secundário)



TERAPIA HORMONAL E CÂNCER DE MAMA

CONCLUSÕES:

HÁ AUMENTO DE RISCO ASSOCIADO A REPOSIÇÃO
HORMONAL

MAIOR EM TERAPIA COMBINADA E + P
RELACIONADO AO TEMPO DE USO

**NÃO DEVE SER USADO EM PACIENTES
ASSINTOMÁTICAS SEM BENEFÍCIO DEFINIDO**



TERAPIA HORMONAL E CÂNCER DE MAMA

O QUE FAZER COM ESSA INFORMAÇÃO?



IDENTIFICAR ALTO RISCO



Quanto a TH acrescenta ao risco que a paciente já tem?



FATORES DE RISCO

Características associadas a uma maior probabilidade de adoecer*

RR ou OR	Poder de Associação
1,0 – 2,0	Baixo
> 2,0 e < 4,0	Moderado
> 4,0	Alto

* Fletcher. Epidemiologia Clínica 1996 3a. ed



FATORES DE RISCO PARA O CA DE MAMA E RISCOS RELATIVOS E ATRIBUÍDOS NA POPULAÇÃO

Fator de risco	Grupo controle	Grupo de risco	RR	Preval (%)	Risco atribuido população
Menarca	16 anos	Menor que 12 anos	1,3	16	0,05
Menopausa	45 – 54 anos	Após 55 anos	1,5	6	0,03
Idade 1º. parto	Antes 20 anos	Nulipara ou > 30 anos	1,9	21	0,16
Doença benigna	Sem bx	Dç benigna	1,5	15	0,07
		Dç Proliferativa	2,0	4	0,04
		Hiperplasia atípica	4,0	1	0,03
História familiar	Sem parentes 1º. grau	Mãe	1,7	8	0,05
		2 outros 2 parentes 1º. grau	5	4	0,14



FATORES DE RISCO PARA O CA DE MAMA E RISCOS RELATIVOS E ATRIBUÍDOS NA POPULAÇÃO

Característica estudada	Status menopausa	Grupo de Comparação	Grupo de risco	Estimativa do efeito
Anticoncepcional Oral	-	Nunca usou Nunca usou	Usuárias atuais > 10 a sem uso	RR 1,24 (1,15-1,33) RR 1,01 (0,96 – 1,05)
Terapia Hormonal	Pos Pos	Não usuária Não usuária e histerectomia	E +P E	HR 1,26 (1,01 – 1,54) HR 0,80 (0,62 – 1,04)
Estradiol serico	Pre Pos	Percentil 25 Percentil 20	Percentil 75 Percentil 80	OR 1,0 (0,66 – 1,52) RR 2,0 (1,47 – 2,71)
Densidade mamária	Ambos	< 5% dens	> 75% dens	RR 4,64 (3,64 – 5,91)
IMC	Pos	< 21kg/m2	> 33 kg/m2	RR 1,27 (1,03 – 1,55)



TERAPIA HORMONAL E CÂNCER DE MAMA

- Fazer avaliação de risco global em pacientes sintomáticas
- Priorizar contra-indicação quando risco relevante (HDA e histórico pessoal de câncer de mama)
- Informar paciente sobre risco associado ao uso antes da administração



JAMA Oncology | Original Investigation

Hormone Replacement Therapy After Oophorectomy and Breast Cancer Risk Among *BRCA1* Mutation Carriers

Joanne Kotsopoulos, PhD; Jacek Gronwald; Beth Y. Karlan, MD; Tomasz Huzarski, MD; Nadine Tung, MD; Pal Moller, MD; Susan Armel; Henry T. Lynch, MD; Leigha Senter; Andrea Eisen, MD; Christian F. Singer, MD, MPH; William D. Foulkes, MBBS, PhD; Michelle R. Jacobson, MD, MHSc; Ping Sun, PhD; Jan Lubinski; Steven A. Narod, MD; The Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer

Lina S. Mørch, Ph.D., Charlotte W. Skovlund, M.Sc., Philip C. Hannaford, M.D.,
Lisa Iversen, Ph.D., Shona Fielding, Ph.D., and Øjvind Lidegaard, D.M.Sci.



CONTRACEPTIVOS E CÂNCER DE MAMA

- Estudo prospectivo da Dinamarca com 1.800.000 mulheres, abaixo de 50 anos, seguida por 10 anos
- Utilizados contraceptivos modernos incluindo DIU de levonorgestrel
- $RR = 1.38$, usuárias com mais de 10 anos
- Risco maior acima dos 40 anos



CONTRACEPTIVOS E CÂNCER DE MAMA

- *Collaborative Group on Hormonal in Breast Cancer Factors*
- *Nurse's Health Study*

RESULTADOS SEMELHANTES



CONTRACEPTIVOS E CÂNCER DE MAMA

O QUE FAZER COM ESSA INFORMAÇÃO?



CONTRACEPTIVOS E CÂNCER DE MAMA

- *Mulheres com menos de 40 anos*
 - Considerar necessidade de contracepção
 - Considerar indicação clínica (alterações menstruais, dismenorréia, etc...)
 - Considerar menor tempo de uso necessário
- *Mulheres com mais de 40 anos*
 - Considerar métodos não hormonais



XIX CONGRESSO SUL-BRASILEIRO
DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA
IV JORNADA SUL-BRASILEIRA
DE MASTOLOGIA



OBRIGADA!

Adriana Magalhães de Oliveira Freitas