

HOSPITAL DO SERVIDOR PÚBLICO MUNICIPAL DE SÃO PAULO

**HORMONIOTERAPIA NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE
MAMA: REVISÃO DE LITERATURA.**

SUZIÊ BERGER DA CONCEIÇÃO

**São Paulo
2015**

HOSPITAL DO SERVIDOR PÚBLICO MUNICIPAL DE SÃO PAULO

SUZIÊ BERGER DA CONCEIÇÃO

**HORMONIOTERAPIA NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE
MAMA: REVISÃO DE LITERATURA.**

**São Paulo
2015**

SUZIÊ BERGER DA CONCEIÇÃO

**Hormonioterapia no tratamento do câncer de mama:
revisão de literatura.**

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
a Comissão de Residência do Hospital do
Servidor Público Municipal, para obter título
de Residência Médica.**

Área: Ginecologia e Obstetrícia.

Orientador: Dr. Gonçalo Bonora Peinado

**São Paulo
2015**

FICHA CATALOGRÁFICA

Conceição, Suziê Berger da

Hormonioterapia no tratamento do câncer de mama: revisão de literatura / Suziê Berger da Conceição. São Paulo: HSPM, 2015.

23 f.: il.

Orientador: Dr. Gonçalo Bonora Peinado.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital Servidor Público Municipal, para obter título de Residência Médica, na área de Ginecologia e Obstetrícia.

1.Câncer de mama 2.Tratamento 3.Hormonioterapia I. Hospital do Servidor Público Municipal II. Título.

AUTORIZO A DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

São Paulo, ____/____/____

Assinatura do Autor:

RESUMO

O câncer de mama é o segundo câncer mais comum entre as mulheres e é a neoplasia de maior incidência em relação ao contexto mundial. O tratamento sistêmico com hormonioterapia tem cientificamente demonstrado melhora na sobrevida livre de doença e sobrevida global. A hormonioterapia pode ser indicada na neoadjuvância, com melhores resultados de cirurgia conservadora, na adjuvância ou na doença metastática para controle da doença. Atualmente, temos duas grandes classes de medicamentos, os moduladores seletivos do receptor de estrogênio e os inibidores de aromatase. Pacientes na pré e pós-menopausa tem condutas diferenciadas que devem ser tomadas individualmente, relacionando a razão entre o risco e benefício e o perfil de cada paciente. O objetivo deste trabalho é revisar a literatura relacionada à hormonioterapia no tratamento do câncer de mama.

Descritores: Hormonioterapia, câncer de mama, tratamento.

ABSTRACT

Breast cancer is the second most common cancer among women and is the cancer with the highest incidence in relation to the global context. The adjuvant systemic treatment with hormonal therapy has scientifically demonstrated improvement in disease-free survival and overall survival. Hormonal therapy may be indicated in the neoadjuvant therapy, with better results of conservative surgery, in the adjuvant or metastatic disease to disease control. Currently, there are two major classes of drugs; selective estrogen receptor modulators and aromatase inhibitors. Patients in pre- and postmenopausal have differentiated treatments and the conduct have to be taken individually, relating the ratio and the risk-benefit with the profile of each patient. The objective of this study is to review the literature related to hormonal therapy in the treatment of breast cancer.

Keywords: Hormonal therapy, breast cancer, treatment.

SUMÁRIO

1. Introdução	9
2. Objetivos	9
3. Discussão	10
4. Conclusão	20
5. Referências Bibliográficas	21

INTRODUÇÃO

Segundo tipo mais frequente no mundo, o câncer de mama é o mais comum entre as mulheres, respondendo por 22% dos casos novos a cada ano. O Instituto Nacional do Câncer estima que em 2014 tenham surgido 57.120 novos casos e que a doença tenha sido responsável pela morte de mais de 14.000 mulheres(1).

Por ser uma doença heterogênea e sensível a diversos tratamentos, necessita de uma abordagem orientada e baseada em evidência científica. Dentre os diversos tipos de tratamento, a hormonioterapia tem papel fundamental, pois tem um bom perfil de toxicidade, elevada eficácia e inúmeras opções de medicamentos disponíveis(2).

O número cada vez maior de diagnósticos precoces associado ao surgimento de novas terapêuticas no tratamento sistêmico desta patologia, resultou em uma redução significativa na mortalidade nas últimas décadas(3).

O tratamento do câncer de mama deve receber uma abordagem multidisciplinar, que envolve cirurgia e tratamento complementares como a radioterapia, a quimioterapia, a imunoterapia e a hormonioterapia. Estes tratamentos têm como objetivo um melhor controle local e sistêmico da doença, com consequentes reduções da recorrência e ganhos em sobrevida(4).

O objetivo deste trabalho é revisar a literatura relacionada à hormonioterapia no tratamento do câncer de mama, com ênfase maior nos ensaios clínicos mais recentes e mais relevantes, bem como contextualizar esses trabalhos na prática clínica diária.

DISCUSSÃO

A hormonioterapia tem grande impacto na sobrevida global e na redução do risco de recorrência da doença em pacientes que apresentam receptores hormonais positivos (estrogênio e/ou progesterona). Em 2010, uma meta-análise de 20 estudos e mais de 21000 pacientes, revelou que a mortalidade é reduzida em um terço nos primeiros 15 anos em pacientes com receptor positivo para estrógeno tratadas com tamoxifeno por 5 anos(3). Neste estudo, a redução do risco de recorrência é de 0,53 nos primeiros 5 anos e de 0,68 nos anos seguintes, independente da expressão de receptor de progesterona, idade, comprometimento linfonodal e uso de quimioterápicos.

Existem dois grandes grupos de medicações na hormonioterapia; os moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERM's - selective estrogen receptor modulator) e os inibidores de aromatase (IA). Na categoria dos SERM's encontra-se o tamoxifeno, toremifeno e o raloxifeno, por exemplo. Os inibidores de aromatase dividem-se em 3 gerações e engloba o anastrozol, o letrozol e o exemestano(5).

O termo SERM designa moléculas que se ligam ao receptor de estrogênio e tem ação agonista ou antagonista dependendo do tecido específico. O tamoxifeno tem efeito antagonista na mama, mas apresenta efeito agonista no endométrio e miométrio podendo causar hiperplasia, pólipos endometriais, carcinoma de endométrio e sarcoma uterino(6). Outros efeitos dos SERM's são redução do colesterol total e do LDL, aumento da incidência de trombose, fogachos e catarata(7).

Fogacho é o efeito colateral mais comum em mulheres em uso de SERM's. Parece estar associado à disfunção de termorregulação do sistema nervoso central por um efeito antagonista da droga. Mais de 80% das pacientes em uso de tamoxifeno referem fogachos, sendo que 30% os consideram limitantes. Pacientes na pré-menopausa têm maior chance de

apresentar esse sintoma do que aquelas na peri ou pós-menopausa(8). Importante ressaltar que um dos tratamentos dos fogachos, os antidepressivos, podem influenciar na ação e eficácia do medicamento. Esse efeito ocorre, pois os antidepressivos serotoninérgicos inibem a enzima CYP2D6, que é a responsável pela conversão do tamoxifeno no seu metabólico ativo, o endoxifeno. Deve haver cuidado, portanto no manejo desse efeito adverso e escolha criteriosa no controle.

Importante ressaltar que parece haver uma variação no aparecimento dos efeitos adversos e o tipo de modulador do receptor de estrogênio utilizado. Em 2009, foram publicados os resultados do Estudo do Raloxifeno e Tamoxifeno (STAR) com mais de 19.000 mulheres, que comparou os efeitos e a segurança dos dois SERM's sobre o risco de câncer invasivo de mama. Os resultados foram semelhantes com os dois medicamentos na prevenção do câncer de mama invasor (RR=1,02; IC95% 0,82–1,28). Ambos promoveram redução de 50%, porém somente o tamoxifeno provocou diminuição de 50% do carcinoma in situ (RR=1,40; IC95% 0,98–2,02), sem significância estatística. A incidência de hiperplasia e câncer de endométrio foi maior nas usuárias de tamoxifeno (RR=0,62; IC95% 0,35–1,08). Tromboembolismo venoso (RR=0,70; IC95% 0,54–0,91) e cataratas (RR=0,79; IC95% 0,68–0,92) foram menos incidentes com o raloxifeno. Não foram observadas diferenças significantes quanto ao número de fraturas osteoporóticas nem quanto à incidência de cardiopatia isquêmica, acidente vascular cerebral, câncer invasivo de outros sítios e no total de mortes observadas(9).

A outra opção de tratamento adjuvante no câncer de mama são os inibidores de aromatase. A aromatase é uma enzima da família do citocromo P-450 presente no tecido adiposo, músculo esquelético, fígado e no próprio tumor. Essa enzima age convertendo a androstenediona e a testosterona em estrona e estradiol, respectivamente. Os IA agem, inibindo essa enzima.

Na pós-menopausa, essa enzima é responsável por 95% da fonte de produção estrogênica, principalmente na conversão no tecido adiposo subcutâneo. O principal efeito adverso dos IA se concentra na perda da massa óssea com consequente osteopenia e osteoporose(5).

Apesar de estabelecido os benefícios da hormonioterapia, há discussão na literatura de quais pacientes se beneficiariam da terapia endócrina. Em 2010, a Sociedade Americana de Oncologia Clínica mudou a definição de receptor hormonal positivo de uma expressão de 10% para maior ou igual a 1%(10). Essa afirmação é confirmada pelo estudo retrospectivo BIG I-98, que usou como elegibilidade de RH positivo expressão > 10%, mas mostrou que portadoras de tumores com expressão entre 1 a 9% também apresentavam benefício no tratamento endócrino, apesar da menor magnitude(11). Essa afirmação está sendo questionada por estudos mais recentes, o maior deles, seguiu 9639 pacientes com neoplasia de mama, que foram divididas em grupos de acordo com a expressão do receptor de estrogênio (menor que 1%, entre 1 e 10% e maior ou igual a 10%), por um período de 5,1 anos, a conclusão foi de que, no geral, pacientes com receptor de estrogênio entre 1 e 10% se comportam como negativas quando comparadas com aquelas maiores de 10% e tem taxa de recorrência maior(12).

O padrão de tratamento adjuvante para pacientes na pré-menopausa tem sido tamoxifeno por pelo menos cinco anos(2,13). Recentemente, uma atualização do estudo Longer Against Shorter Trial (ATLAS) publicada em 2012, que randomizou mais de 12.000 mulheres para receber tamoxifeno por 5 ou 10 anos, revelou redução no risco de morte de 30% após 10 anos de tamoxifeno (HR=0,71; IC de 95%: 0,58-0,88). Nas 6.846 mulheres (53% do total) que receberam a medicação por 10 anos, observou-se ainda redução do risco de recorrência de 21 versus 18 % (HR= 0,84; IC de 95%: 0,76-0,94) e após 10 anos o

benefício persiste (HR=0,75; IC de 95%: 0,62-0,90). Relatou-se, também, redução significativa na mortalidade por câncer de mama (10 versus 12%), aumento na sobrevida global (18 versus 21%) e redução do risco de câncer de mama contralateral (12 versus 14%). No entanto, houve aumento acumulativo da incidência de câncer de endométrio (3,1 versus 1,6%), eventos tromboembólicos (1,2 versus 0,6 %) e isquemia cardíaca (4 versus 2%)(14). O que sugere que pode haver benefício no prolongamento da hormonioterapia para 10 anos para pacientes selecionadas.

Segundo meta-análise com mais de 190 ensaios clínicos, quimioterapia associado a hormonioterapia com tamoxifeno por 5 anos em mulheres com menos de 50 anos reduz o risco relativo de recidiva em 36% e o risco relativo de morte pelo câncer de mama em 35%, em comparação com tamoxifeno isolado(15), o que sugere que pacientes mais graves, com critério para quimioterapia, se beneficiariam mais da hormonioterapia. Esta meta-análise também demonstra um forte efeito para as 2.614 mulheres com menos de 45 no início do estudo: uma reduções do risco relativo de 42% para recorrência da doença e 25% para a mortalidade por câncer de mama. Além disso , o efeito benéfico do tamoxifeno persiste em 10 e 15 anos, o que fortalece a hormonioterapia por mais de 5 anos em casos selecionados.

No entanto, a supressão ovariana destas pacientes ainda é um tópico controverso na literatura. O estudo SOFT, que incluiu mais de 3000 mulheres na pré-menopausa, randomizou e tratou com tamoxifeno isolado por 5 anos, supressão ovariana com triptorelina mais tamoxifeno por 5 anos ou supressão ovariana mais exemestano por 5 anos. Uma minoria foi ooforectomizada ou recebeu radioterapia para supressão ovariana. Após seguimento médio de 67 meses, a sobrevida livre de doença foi de 84,7% para o grupo tratado com tamoxifeno isolado e 86,6% no grupo que foi tratado com supressão ovariana, porém essa variação não é significativa estatisticamente (HR=0,83; IC de 95%: 0,66-1,04; p=0,10, para recorrência). Quando as pacientes que receberam quimioterapia prévia mas permaneceram

na pré menopausa foram analisadas, as taxas de sobrevida livre da doença era de 78% para as tratadas com tamoxifeno isolado, 82,5% para as que foram tratadas com tamoxifeno combinado a supressão ovariana (HR=0,78; IC de 95%: 0,60-1,02) e 85,7% no grupo que recebeu exemestano e supressão ovariana (HR=0,65; IC de 95%: 0,49-0,87). Ou seja, o estudo sugere que nas pacientes que tinham critérios para quimioterapia (tumores maiores, linfonodos comprometidos ou doença grau 3), portanto apresentavam maior risco para recorrência e progressão, a complementação de supressão ovariana apresentou benefício, o que não foi visto na população geral(16).

Quando consideramos as mulheres diagnosticadas na pós-menopausa, a literatura concorda que os inibidores de aromatase parecem ter melhor efeito na adjuvância, associados ou não ao tamoxifeno(17).

A atualização do estudo BIG 1-98, que seguiu em média 8,7 anos mais de 6000 pacientes usando isoladamente letrozol ou tamoxifeno, revelou diminuição da recidiva favorecendo o letrozol (HR=0,86; IC de 95%: 0,78-0,96), maior tempo para recidiva à distância (HR=0,86; IC de 95%: 0,74-0,998) e maior sobrevida (HR=0,87; IC de 95%: 0,77-0,999) na monoterapia com IA. Uma segunda análise do grupo tratado com letrozol isolado comparado com os dois grupos que receberam tratamentos sequenciais (tamoxifeno seguido de letrozol ou letrozol seguido de tamoxifeno) não demonstrou nenhuma diferença significativa na sobrevida global (HR=1,13; IC de 95%: 0,83-1,53) e no tempo de progressão para metástase a distância (HR=1,22; IC de 95%: 0,88-1,69)(18). Uma análise mais detalhada desse subgrupo demonstrou, nos primeiros 2 anos, 0,9% de recidiva com letrozol e 1,3% com tamoxifeno para as pacientes com linfonodos negativos e 4,7% com letrozol versus 7,9% com tamoxifeno para aquelas com linfonodos positivos, sugerindo que em pacientes de risco alto poderia haver benefício iniciando-se o tratamento com IA.

Uma análise não planejada do BIG 1-98, publicada em 2013 na ASCO, sugere que há maior benefício nos tumores lobulares (HR=0,48; IC de 95%: 0,31-0,74) quando comparados aos tumores ductais (HR=0,80; IC de 95%: 0,68-0,94)(19), o que sugere que no futuro características histológicas podem influenciar na escolha da hormonioterapia, mas ainda há necessidades de mais evidências nesta questão.

Outros estudos corroboram a ideia de que um IA após uso de tamoxifeno possa ser benéfico na pós menopausa. Um deles é o italiano ITA (Italian Tamoxifen Anastrozole) que seguiu 448 pacientes usando tamoxifeno por 5 anos ou tamoxifeno por 2 ou 3 anos e completando os 5 anos com anastrozol. O grupo encontrou tempo de sobrevida livre de recidiva e sobrevida global maior no grupo que usou anastrozol (HR 0,56; IC de 95%, 0,35-0,89)e (HR 0,56; IC de 95%, 0,28-1,15)(20).

Outro estudo multicêntrico de 2004 com mais de 4.700 pacientes, acompanhadas por um período médio de 30 meses, também encontrou resultados semelhantes, porém o IA escolhido foi o exemestano. O estudo revelou uma redução de 32% no risco de recorrência da doença, diminuição na progressão para doença metastática e no aparecimento de câncer na mama contralateral. No entanto, a sobrevida global não foi significativamente diferente nos dois grupos (21).

O estudo MA.17, realizado pelo National Cancer Institute of Canada (NCIC), randomizou 5.187 pacientes que haviam recebido tamoxifeno por 5 anos para tratamento com placebo comparando a manutenção do tratamento hormonal com letrozol por mais 5 anos. Na primeira fase do seguimento, com 30 meses de tratamento, as mulheres que receberam letrozol tiveram redução significativa do risco de recorrência, 42%, independente do comprometimento linfonodal ou do tratamento com quimioterapia e diminuição do risco de recorrência com metástase de 40%. No entanto não houve diferença significativa no risco de morte. Numa atualização desse estudo, publicada em 2013, houve benefício do grupo tratado

com letrozol, principalmente na sobrevida livre de doença(22). Interessante ressaltar que as pacientes que se encontravam na pré-menopausa no momento do diagnóstico parecem ter se beneficiado mais neste aspecto (benefício absoluto de SLD 10,1 para 3,3%, respectivamente para mulheres em pré e pós-menopausa), o que sugere que o fato de estar ou não na menopausa pode influenciar a decisão da hormonioterapia no futuro, mais estudos são necessários para esclarecer esse aspecto.

Um estudo apresentado em 2013 na ASCO com quase 7.000 mulheres sugere que o tratamento com tamoxifeno estendido por 10 anos reduz o risco de recidiva e a mortalidade. Cabe ressaltar que os pesquisadores acreditam que os efeitos benéficos sejam tempo-dependente, quanto maior o tempo do uso do tamoxifeno, maior benefício (23). Importante salientar que houve aumento também na incidência do câncer do endométrio nas pacientes tratadas por 10 anos (102 casos) em comparação com as tratadas por 5 anos (45 casos) (HR=2,20; IC de 95%: 1,31-2,34).

Este estudo e o estudo ATLAS evidenciam que determinadas pacientes se beneficiariam do tratamento estendido da hormonioterapia. No entanto ainda restam inúmeras dúvidas de como selecionar essas pacientes, que tipo de medicação escolher e se deve ou não ser feito sequenciamento de SERM para IA. Os estudos apresentados neste trabalho sugerem que pacientes com alto risco para recorrência poderiam ser candidatas a extensão do tratamento, mas devido aos riscos e efeitos adversos, deve ser uma decisão caso-a-caso.

Hormonioterapia na Neoadjuvancia

A partir de estudos da década de 1990, a hormonioterapia foi adicionada ao arsenal de tratamento primário, principalmente para pacientes idosas ou com contraindicações para

quimioterapia neoadjuvante(24). O primeiro estudo randomizado sobre hormonioterapia neoadjuvante, que comparou letrozol e tamoxifeno em pacientes na pós-menopausa, mostrou melhor índice de resposta clínica objetiva (palpação do tumor) e maiores índices de cirurgia conservadora no grupo tratado com letrozol (45% para 35%)(25).

O estudo IMPACT (The Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined With Tamoxifen trial) randomizou 330 pacientes na pós menopausa com receptor hormonal positivo para tratamento com tamoxifeno, anastrozol ou uma combinação de ambos por 3 meses, apesar de não haver diferença significativa entre os grupos, o estudo sugere que há melhor índice de cirurgia conservadora no grupo tratado com anastrozol (44% comparado com 31% no grupo tratado com tamoxifeno)(26).

Outro estudo que corrobora essa hipótese é o PROACT (The Pre-Operative “Arimidex” Compared to Tamoxifen) que também encontrou melhores taxas de cirurgia conservadora e resposta clínica (volume do tumor) no grupo tratado com anastrozol(27).

Estes estudos fortalecem a hipótese de que, possivelmente, os inibidores de aromatase seriam mais eficazes no tratamento neoadjuvante na pos menopausa e tempos maiores de hormonioterapia neoadjuvante produziriam melhores resultados, mas ainda se faz necessário complementação dos ensaios para determinação do tempo exato e de que droga escolher.

Hormonioterapia No Tratamento Da Doença Metastática

Por fim, devemos considerar ainda a hormonioterapia no tratamento do câncer de mama metastático. Apesar dos diagnósticos mais precoces terem aumentado, no Brasil, quase 2/3 dos casos de câncer de mama já são doenças regionalmente avançadas no momento do

diagnóstico, o que indica grande probabilidade de progressão para doença metastática no futuro(28).

Neste momento, a hormonioterapia se torna parte do tratamento paliativo para controle da doença e seu objetivo é a diminuição dos sintomas da doença que garantam qualidade de vida e aumento da sobrevida. Ainda não existem estudos que comprovem diretamente o benefício do aumento da sobrevida global com a hormonioterapia, no entanto, por sua baixa toxicidade, tem se mostrado fundamental no controle do câncer de mama metastático em pacientes com receptor positivo.

Nas pacientes diagnosticadas com doença metastática na pré menopausa, a literatura parece concordar que tamoxifeno associado a inibição ovariana (ooforectomia ou ablação química com Análogos de GnRH) parece ter melhores resultados do que tamoxifeno isolado, um estudo com 161 mulheres revelou uma sobrevida média global de 3,7 anos para o grupo tratado com tamoxifeno e busirelina (uma análogo de GnRH) e sobrevida média global de 2,9 anos no grupo tratado apenas com tamoxifeno(29).

No entanto, nas pacientes na pós menopausa com doença metastática, os IA se revelam mais eficazes no controle da progressão da doença. Um estudo europeu multicêntrico que comparou exemestano e tamoxifeno, encontrou melhor índice de sobrevida livre de progressão no grupo tratado com AI (9,9 meses para 5,8 meses), mas não encontrou diferença significativa na sobrevida global (30). Os IA também são uma alternativa de tratamento para mulheres na pos-menopausa com doença metastática que foram previamente tratadas com tamoxifeno (31).

Uma alternativa seria uma nova classe de medicamento que age se ligando e bloqueando o receptor de estrogênio através de degradação da sua proteína, o fulvestranto, aplicado intra muscular a cada 28 dias foi aprovado para tratamento de pacientes com câncer

de mama metastático. Seus principais efeitos adversos são fogachos, náusea, astenia, cefaleia e dor (32).

Uma análise combinada de dois estudos que comparou anastrozol e fulvestranto, mostrou o fulvestranto tão eficaz quanto o anastrozol para progressão de doença (5,5 *versus* 4,1 meses), resposta objetiva, duração mediana de resposta e taxa de benefício clínico(33).

No entanto, o estudo CONFIRM, publicado em 2010 que acompanhou mais de 700 mulheres previamente tratadas com tamoxifeno ou IA que foram randomizadas para receber 250mg/mês ou 500mg/mês de fulvestranto mostra benefício significativo na taxa de resposta global, benefício global e sobrevida global nas mulheres tratadas com a maior dose, o que sugere que ainda são necessários maiores estudo para determinar o maior efeito benéfico com menor toxicidade da droga(34).

CONCLUSÃO

O câncer de mama é uma doença altamente incidente em todo o mundo, cujo diagnóstico precoce e tratamento adequado modificam sua história natural. Como uma doença sensível a terapêutica sistêmica, necessita de uma abordagem orientada e baseada em evidência científica para o sucesso do tratamento.

Com base no que foi discutido neste trabalho, mulheres com câncer de mama não metastático com expressão de receptores para estrogênio e progesterona e, portanto sensíveis a hormonioterapia, devem receber tratamento hormonal em complementação ao tratamento cirúrgico.

Mulheres na pré-menopausa e que tenham sido submetidas à quimioterapia adjuvante (com amenorreia induzida por quimioterapia), o tratamento inicial poderá ser realizado com tamoxifeno por cinco anos. Em casos selecionados, pacientes com alto risco para recorrência e progressão da doença ou muito jovens, pode ser discutida a extensão do uso da terapia hormonal por mais cinco anos, totalizando 10 anos. No entanto, essa deve ser uma decisão conjunta, equipe médica e paciente, devendo ser esclarecido todos os riscos, os efeitos adversos e o benefício da extensão do tratamento.

A literatura também sugere que pacientes na pré-menopausa com doença de alto risco teriam algum benefício com hormonioterapia associado à supressão ovariana, no entanto, também devem ser considerados seus diversos efeitos adversos e deve haver uma tomada de decisão conjunta.

Nas mulheres na pós-menopausa, a literatura corrobora que o tratamento deve ser iniciado com inibidor da aromatase por cinco anos ou após dois a três anos de tamoxifeno, completando um total de cinco anos. Apesar de existirem evidências de benefício no

tratamento maior do que cinco anos, ainda são necessários estudos complementares para determinar quanto tempo e qual paciente teria real benefício.

No tratamento neoadjuvante, os estudos fortalecem a hipótese de que os inibidores de aromatase seriam os mais indicados nas pacientes na pós-menopausa e de que tempos maiores de hormonioterapia produziriam melhores resultados, mas novamente, a determinação do tempo exato do tratamento e qual droga escolher ainda carece de estudos futuros.

Na doença metastática, em pacientes na pré-menopausa, os estudos encontraram melhores resultados com uso de tamoxifeno associado a inibição ovariana. E na pós-menopausa, os inibidores de aromatase se mostraram mais eficazes no controle da doença.

A literatura estudada demonstra diversos benefícios na inclusão da hormonioterapia no arsenal contra o câncer de mama. No entanto, faz-se necessário constantes pesquisas e estudos com objetivo de otimizar sempre a escolha de qual medicamento, por quanto tempo e para qual paciente.

Referências Bibliográficas

1. Instituto Nacional de Cancer. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Câncer de Mama [acesso em 2015]. Disponível em <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama>. :1–2.
2. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, Anderson H, Buchholz T a., Davidson NE, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: Update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(23):3784–96.
3. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011;(378):771–84.
4. Turner NC, Jones AL. Management of breast cancer--Part II. *BMJ*. 2008;337(July):107–10.
5. Lucarelli AP, Martins MM, Forattini A. Inibidores da aromatase no tratamento de pacientes com câncer de mama Aromatase Inhibitors on the treatment of patients with breast cancer. *Arq Médicos Hosp Fac Cienc Med St Casa São Paulo*. 2013;58:88–91.
6. Polin S a., Ascher SM. The effect of tamoxifen on the genital tract. *Cancer Imaging*. 2008;8(1):135–45.
7. Ferreira M, Souza K, Dummont J, Barra AA, Rocha A. Moduladores seletivos do receptor estrogênico : novas moléculas e aplicações práticas. *Femina*. 2011;39(9):433–41.
8. Jin Y, Hayes DF, Li L, Robarge JD, Skaar TC, Philips S, et al. Estrogen receptor genotypes influence hot flash prevalence and composite score before and after tamoxifen therapy. *J Clin Oncol*. 2008;26(36):5849–54.
9. Vogel VG. The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) trial. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009;9(1):51–60.
10. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American society of clinical oncology/college of american pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(16):2784–95.
11. Viale G, Regan MM, Maiorano E, Mastropasqua MG, Dell’Orto P, Rasmussen BB, et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1-98. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3846–52.

12. Yi M, Huo L, Koenig KB, Mittendorf E a, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, et al. Which threshold for ER positivity? a retrospective study based on 9639 patients. *Ann Oncol* [Internet]. 2014;25(5):1004–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24562447>
13. Goldhirsch a., Winer EP, Coates a. S, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the st gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2206–23.
14. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013;381(9869):805–16.
15. Smith TJ, Khatcheressian J. Review: chemotherapy and hormonal therapy reduce recurrence and mortality at 15 years in early breast cancer. *ACP J Club*. 2005;143(3):58.
16. Francis P a., Regan MM, Fleming GF, Láng I, Ciruelos E, Bellet M, et al. Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;372(5):436–46. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1412379>
17. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol*. 2010;
18. Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Thürlimann B, Paridaens R, Smith I, et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(8):766–76.
19. Filho OM, Hurder AG, Mallon EA, Viale G, Winer EP, Thurlimann JK, et al. Relative effectiveness of letrozole alone or in sequence with tamoxifen for patients diagnosed with invasive lobular carcinoma. *ASCO Annu Meet* [Internet]. 2013;31:2. Available from: <http://meetinglibrary.asco.org/content/112365-132v>
20. Boccardo F, Rubagotti a., Guglielmini P, Fini a., Paladini G, Mesiti M, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Ann Oncol*. 2006;17(SUPPL. 7):10–4.
21. Coombes C, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J. A Randomized Trial of Exemestane after Two to Three Years of Tamoxifen Therapy in Postmenopausal Women with Primary Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(11):1081–92.
22. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Livingston RB, et al. Impact of premenopausal status at breast cancer diagnosis in women entered on the placebo-controlled NCIC CTG MA17 trial of extended adjuvant letrozole. *Ann Oncol*. 2013;24(2):355–61.

23. Azim HA, Saadeldeen A. Commentary on “ aTTom ”: long-term effects of continuing adjuvant Tamoxifen to 10 years. *Chinese Clin Oncol*. 2014;3(1):10–2.
24. Schorr MC, Pedrini JL, Reginatto AG. Uma nova plataforma terapêutica para o câncer de mama : a evolução do tratamento sistêmico neoadjuvante. *Rev Bras Mastol*. 2015;25(1):20–5.
25. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A E, J, Vinholes J et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol*. 2001;12:1527–32.
26. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: The Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined With Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol*. 2005;23(22):5108–16.
27. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, Bines J, Takatsuka Y, Petrakova K, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: The Pre-Operative “Arimidex” Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Am Cancer Soc*. 2006;106(10):2095–103.
28. Leal JHS, Cubero D, Del Giglio A. Hormonioterapia paliativa em câncer de mama: aspectos práticos e revisão da literatura. *Rev Soc Bras Clín Méd [Internet]*. 2010;8 (4). Available from: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2010/v8n4/a010.pdf>
29. Klijn JGM, Beex LV a M, Mauriac L, Van Zijl J a, Veyret C, Wildiers J, et al. Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: A randomized study. *J Natl Cancer Inst [Internet]*. 2000;92(11):903–11. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0034616656&partnerID=40&md5=ffdbe2e42f10044c14cd0dafabaed9bb>
30. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex L V., Nooij M, Cameron D a., Cufer T, et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(30):4883–90.
31. Bines J, Dienstmann R, Obadia RM, Branco LGP, Quintella DC, Castro TM, et al. Activity of megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer after nonsteroidal aromatase inhibitor failure: a phase II trial. *Ann Oncol [Internet]*. 2014;25(4):831–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24615412>
32. Robertson JFR. Fulvestrant (Faslodex) -- how to make a good drug better. *Oncologist*. 2007;12(7):774–84.

33. Robertson JFR, Osborne CK, Howell A, Jones SE, Mauriac L, Ellis M, et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: A prospective combined analysis of two multicenter trials. *Am Cancer Soc.* 2003;98(2):229–38.
34. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(30):4594–600.