

TRATAMENTO HORMONAL EM CÂNCER DE MAMA: UM ESTUDO DE 24 CASOS

* José Aguiar Ramos
** Ulisses S. Melo

Resumo

Os autores apresentam um estudo de vinte e quatro casos do câncer de mama submetidos à hormonioterapia. Eles mostram, por uma modificação dos Critérios de Hayward, que o tratamento hormonal é uma terapêutica para esta enfermidade.

Abstract

The authors present a study of 24 cases of breast cancer treated by hormonal therapy. They show, based on a modified Hayward Criterion, that hormonal treatment is a effective therapy for that disease.

INTRODUÇÃO

Que a mudança do meio hormonal interno pode modificar a evolução de determinadas neoplasias mamárias já faz parte do nosso conhecimento há mais de oito décadas, desde que G. Beatson, em uma publicação de 1896, mostrou a resposta objetiva de três casos os quais foram submetidos à coforectomias bilaterais. No ano seguinte, Schinzinger descrevia a influência dos ovários sobre a glândula mamária. Desde então muitos estudos e ensaios terapêuticos têm sido levados a efeito no sentido de pormenorizar qual benéfica é a modificação do ambiente hormonal em pacientes portadores de câncer de mama, principalmente nos casos avançados ou de modo profilático, antes do surgimento de metástases.

Entendemos como câncer avançado de mama aqueles que se entendem além dos limites da mama (localmente avançados) ou apresentam metástases à distância independente das dimensões de seus tumores. Os estudos realizados por muitos pesquisadores, em diversos países, mostram que cerca de 30 a 35% dos casos de câncer avançado respondem a alguma forma de terapêutica hormonal, a qual, basicamente, pode ser de dois tipos: por supressão de fontes hormonais (hormonioterapia ablativa) ou pela administração de hormônios ou drogas que com estes interagem (hormonioterapia aditiva).

A grande maioria das publicações registra que as respostas das hormonioterapias ablativa (cofrectomia cirúrgica ou médica, hipofisectomia e suprarrenalectomia) e aditiva não diferem significativamente. Uma das diferenças consiste a quem estes métodos se destinam: nas pacientes em pré-menopausa portadoras de câncer avançado de mama, a cofrectomia ainda constitui o método de escolha inicial pois, em primeiro lugar, temos sua já comprovada eficácia associada ao fato de que a resposta é informativa sobre a sensibilidade hormonal do tumor, e em segundo, as possíveis complicações, bem como os problemas econômicos gerados, comprometem a adrenalectomia

* Membro Titular da Soc. Bras. de Cancerologia, Membro Titular do Colégio Bras. de Cirurgiões, Presidente da Associação Cearense de Combate ao Câncer.

** Membro Titular da Soc. Bras. de Cancerologia, Cirurgião Geral, Professor Titular da Unifor, Professor Adjunto da UFC, Presidente da Soc. Bras. de Mastologia - Regional do Ceará.

e a hipofisectomia; por outro lado, a terapêutica de eleição nas mulheres pós-menopáusicas é a hormonioterapia aditiva, principalmente com anti-estrógenos (Tamoxifen, por exemplo) os quais têm se mostrado de tão boa eficácia quanto os melhores deste grupo (ver Quadro 01) com algumas reais vantagens no que se refere aos parafeitos indesejáveis.

MATERIAL E MÉTODO

(a) Pacientes

Nosso material é constituído de 24 casos de câncer de mama, 17 dos quais em estágio avançado, todas acompanhadas em clínica privada. As caracte-

CLASSIFICAÇÃO	AGENTES	DOSES	RESPOSTA	EFEITOS COLATERAIS
Estrógenos	Etinil Estradiol	3 mg/d	30 a 40%	Náuseas, vômitos, retenção hídrica, edema.
Andrógenos	Dromastolona	100mg em dias alternados	20%	Virilização, dano hepático.
Progestágenos	Medroxi-Progesterona	500 mg/d	30 a 40%	Retenção hídrica
Corticóides	Prednisona	15 a 30 mg/d	15%	Hipercortisolismo, retenção hídrica úlcera péptica
Anti-estrógeno	Tamoxifen	20 a 40 mg/d	30 a 40%	Náuseas
Inibidores da Prolactina	Bromocriptina	2,5 a 5 mg/d	—	Náuseas, sonolência, excitação.
Inibidores da Pregnenolona	Aminoglutetimida	2,8 mg/d	30 a 40%	Rash cutâneo, letargia

Quadro 01 - Hormonioterapia Aditiva

rísticas das pacientes se encontram na Fig. 02, onde consta inclusive informação sobre o intervalo livre, isto é o tempo decorrido entre o diagnóstico e o surgimento de metástases à distância.

TOTAL: 24 ♀
EM ESTÁDIO AVANÇADO: 17 p. (70,8%)
IDADE MÉDIA: 45,2 anos (34 a 86 anos)
INTERVALO LIVRE MÉDIO: 51,2 meses (0 a 15 anos)

Quadro 02 - Características das Pacientes

b) Metástases

No que se refere à extensão da doença, a amostra apresenta tanto situações em estádios iniciais como de metástases à distância, como por exemplo fígado, osso, pulmão e inclusive pacientes com comprometimento de mais de uma víscera (ver Quadro 03).

Nº: DE METÁSTASES	Nº: DE PACIENTES	LOCALIZAÇÕES				
		Pele	Óssea	Pleuro-Hepática	Cerebral Pulmonar	
01	13	—	08	04	—	01
02	04	01	03	03	01	—

Quadro 03 - Número e localizações de Metástases

Cabe notar que a maior freqüência de associação de metástases em mais de uma víscera foi a de pulmão e osso, sendo esta última, quando vista isoladamente, a que mais ocorreu.

(c) Tratamentos Anteriores

Todas as pacientes foram submetidas, como tratamento inicial, a intervenções cirúrgicas: mastectomia radical à Halsted ou mastectomia radical modificada à Pattey, dependendo basicamente da idade da paciente. Por outro lado, todos os casos eram virgens quanto à hormonioterapia. O Quadro 04 resume os tratamentos prévios.

CIRURGIA (C): 24 pacientes = 100%
RADIOTERAPIA (RT): 19 = 79%
QUIMIOTERAPIA (QT): 03 = 12%
HORMONIOTERAPIA (HT): = 0%
C + RT + QT: 2p. = 8%

Quadro 04 - Tratamento anteriores

d) Tratamento Hormonal

Das 24 pacientes, 58% aproximadamente foram submetidas à hormonioterapia ablativa, que se resumiu simplesmente em ooforectomias bilaterais, ou seja, não foram realizadas suprarrenalectomias ou hipofisectomias. Cinquenta por cento das castrações foram profiláticas, como mostra a Quadro 05. A ooforectomia foi realizada em pacientes em pré-menopausa pois, como sabemos, é exatamente nesta população que temos as melhores respostas (ver Quadro 06).

Todos os casos de ooforectomia foram realizados cirurgicamente, pois concordamos com a opinião de que esta deve ser sempre a escolha, exceto quando há recusa pela paciente ou contra-indicações que tomem a operação impraticável. A ooforectomia cirúrgica oferece algumas vantagens que não podem ser desprezadas: queda dos níveis hormonais praticamente imediata, certeza de que a castração foi levada a efeito e de modo completo, e a oportunidade de levar a cabo o inventário da cavidade abdominal, com especial atenção ao fígado.

HORMONIOTERAPIA PROFILÁTICA TERAPÊUTICA		
Aditiva	01	09
Ablativa	07	07

Quadro 05 - Tratamento Hormonal Administrado.

Na verdade, a indicação da hormonioterapia foi realizada de modo empírico, uma vez que não contamos com a dosagem dos receptores de hormônios porque, até o momento, tal determinação não é realizada como rotina em nosso meio.

Ooforectomia	ESTADO MENSTRUAL		
	Antes da Menopausa	De 0 a 10 anos da Menopausa	Mais de 10 anos da Menopausa
Preventiva	40 a 50	— 0 —	— 0 —
Terapêutica	35	3,5	zero

Quadro 06 - Resposta (em %) à Ooforectomia, de Conformidade com a Literatura.

Nas pacientes em pós-menopausa, a hormonioterapia de escolha foi o anti-estrógeno Tamoxifeno na dose de 20 a 40mg/dia, em duas tomadas, ou o progestágeno Medroxi-Progesterona em 500 mg/dia.

(e) Critério de Resposta

Para avaliar a resposta das pacientes à terapêutica instituída, utilizamos essencialmente os critérios propostos por Hayward e cols. há oito anos; acrescentamos, entretanto, mais dois parâmetros: estabilização tumoral com melhora sintomática, pois pensamos ser tal resposta importante em se tratando de pacientes com estádios avançados da doença, e estabilização clínica por se mostrar útil no ambiente que nos encontramos. Tais acréscimos não inutilizarão a presente casuística em ser incluída em amostras

maiores que utilizem os critérios de Hayward, ou, com estas, comparadas. As definições são as seguintes:

- I. **REMISSÃO COMPLETA (RC):** é o desaparecimento de todas as lesões, de modo objetivo. Cabe observar que no caso de lesões ósseas líticas, devemos ter provas radiográficas de recalcificação.
- II. **REMISSÃO PARCIAL (RP):** é caracterizada pela regressão de pelo menos 50% das lesões possíveis de serem medidas, assim como melhora objetiva das lesões observáveis mas impossíveis de medição, e sem surgimento de novas lesões.
- III. **ESTABILIZAÇÃO CLÍNICA (EC):** sem alterações clínicas.
- IV. **ESTABILIZAÇÃO TUMORAL (ET):** é a ausência de modificações das lesões, comprovadas inclusive com exames (radiológicos, etc.).
- V. **ESTABILIZAÇÃO TUMORAL COM MELHORA SINTOMÁTICA (ET + MS):** quando, apesar das lesões se mostrarem praticamente inalteradas, há referência subjetiva de melhora.
- VI. **PROGRESSÃO TUMORAL (PT):** se surgem novas lesões e/ou há progressão das já existentes.

RESULTADOS

(a) Resposta do Tratamento

Utilizando os parâmetros conceituados no item anterior, a Quadro 07 mostra os resultados do tratamento hormonal administrado às vinte e quatro pacientes.

RC	=	0	=	0%
RP	=	02	=	0%
EC	=	10	=	41%
ET+MS	=	3	=	12%
PT	=	9	=	37%

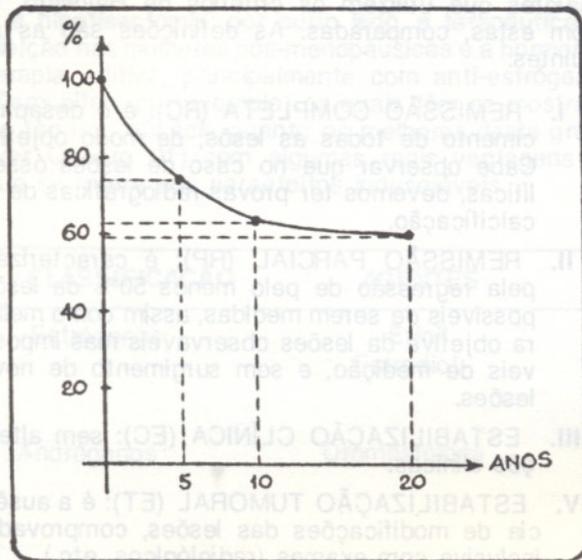
Quadro 07 - Resultados da Hormonioterapia

(b) Estado Presente

O Quadro 08 mostra como se encontram, no momento, as pacientes que compõem o presente estudo e o Quadro 09 apresenta a curva de sobrevivência da amostra.

VIVOS		SOBREVIDA		
C/Sintomas 04 p. (17%)	S/Sintomas 10 p. (41%)	≤ 5 anos 06 (25%)	≤ 10 anos 09 (37,5%)	≤ 20 anos 10 (41%)

Quadro 08 - Estado Atual.



Quadro 09 - Curva de Sobrevivência.

DISCUSSÃO

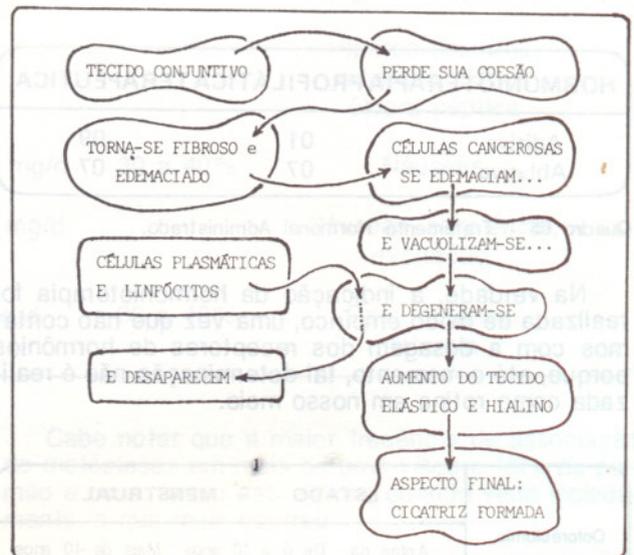
De conformidade com a imensa maioria dos trabalhos publicados, já não se põe dúvida sobre o inestimável valor da hormonioterapia para o câncer de mama, cuja resposta pode tanto aumentar como melhorar a qualidade de vida dos pacientes. É verdade, entretanto, que os níveis de resposta mais altos são alcançados quando se seleciona as pacientes com base na positividade de receptores. De fato, enquanto o índice de resposta conseguido sem a dosagem de receptores oscila em torno de 35%, tal percentual sobe a 60 – 65% se o tratamento é dirigido somente para os casos RE (+). Nesta nossa amostra, como já dissemos, a hormonioterapia foi realizada empiricamente, uma vez que a dosagem da estrofilina não é levada a efeito em nossa região de trabalho. Mesmo assim, de acordo com a Quadro 07, só 37% apresentou progressão tumoral apesar da terapêutica.

Nos últimos anos, significativos avanços foram realizados no sentido de obtenção do mecanismo molecular da resposta hormonal. Destas pesquisas, resultou nosso conhecimento de que a capacidade de captar estrogênio é devida à presença de um específico receptor no citoplasma, denominado estrofilina, proteína receptora de estrogênio ou simplesmente RE. Tais receptores, após a difusão celular do estrogênio, se ligariam ao esteróide, formando um complexo Estrogênio-Receptor, que penetraria no núcleo, se ligando então à cromatina e, como conseqüência, teríamos a produção de RNA e proteína modificados pela ação do complexo. Os anti-estrógenos, como o Tamoxifen, empregado no presente trabalho, competiriam com o estrogênio por tais receptores, enquanto os processos ablativos diminuiriam a população capaz de se ligar aos receptores. No que se refere à ação local dos hormônios, o processo de destruição da massa maligna muito se assemelha, como bem descreveu pela primeira vez Emerson e cols., às transformações induzidas pela radioterapia. Tais mudanças morfológicas estão sintetizadas no Quadro 10 que mostra os passos principais da formação do tecido fibroso e, apesar de não dominarmos os pormenores intrínse-

cos do fenômeno, temos já a certeza que, entre os vários mecanismos envolvidos, três se delineia nitidamente:

- (I) uma ação direta sobre a célula maligna;
- (II) um estímulo ao sistema imunológico da paciente, como pode ser percebido pela presença de linfócitos e células plasmáticas (ver Quadro 10);
- (III) um estímulo do estroma, como resultado da morte celular.

No que tange ao terceiro item acima, sabemos que tal resposta hiperplásica do estroma ocorre em neoplasias mamárias não tratadas, fato este observado com maior freqüência nas pacientes idosas e, o que hoje se acredita, é que a instituição da terapia hormonal acelere este processo de reparação natural.



Quadro 10 - Modificações Histológicas da Ação Hormonal.

Ressalte-se que, além dos RE, outros receptores hormonais já foram descobertos, entre os quais se destacam os de progestágeno (RPg) devido ao seguinte fato: enquanto cerca de 60% dos pacientes com RE (+) respondem a tratamento hormonal, o índice de resposta cresce a 90%, como atestam alguns trabalhos, se considerarmos apenas aqueles casos que apresentem simultaneamente RE (+) e RPg (+).

Contudo, apesar da existência de receptores hormonais constituir o melhor parâmetro para a instituição da hormonioterapia, nem tudo está claro neste campo: existe uma percentagem considerável (10 a 15%) de pacientes RE (-) que respondem ao tratamento hormonal. Mais: existem casos comprovadamente sem receptores para estrógeno e para progestágeno que respondem à hormonioterapia! A problemática, ao que parece, se prende à dificuldade de dosar os receptores, uma vez que os mesmos são dinâmicos e, tanto a quantidade como a qualidade, dependem de muitos fatores, como por exemplo, do próprio ambiente hormonal, que por sua vez, é ele mesmo, variável.

