

Prevenção do Câncer de Mama

José Tadeu Campos de Avelar, João Henrique Pena Reis, Lucienne Lima Vianna, Jairo Luiz Coelho Júnior, Waldemir José Almeida Júnior, Henrique Moraes Salvador Silva

Trabalho realizado na UNIMATER - Unidade de Prevenção, Diagnóstico e Tratamento das Doenças de Mama do Hospital Mater Dei - Belo Horizonte - MG

R. Bras. Mast. Vol 3 - nº 1; 25 a 30 1993

Resumo

O câncer de mama representa hoje a neoplasia maligna mais importante que acomete a mulher. Estima-se que uma, em cada doze mulheres, irá desenvolver o câncer de mama em alguma fase de sua vida. A identificação de agentes seguros e eficazes que atuem na prevenção do desenvolvimento tumoral precisam ser avaliados para que se possa reverter este quadro.

Palavras-chave: câncer de mama, Tamoxifeno, Quimioprevenção.

Summary: Breast cancer is the most important neoplasm in women. It is estimated that 1 in 12 women will develop the disease at some time in their life. Safe and effective agents must be identified in order to reduce the risk of breast cancer.

Key Words: Breast Cancer, Chemoprevention, Tamoxifen.

Progressos importantes foram feitos para o tratamento do câncer de mama nas últimas duas décadas. Observamos o surgimento de cirurgias menos radicais e terapias adjuvantes menos tóxicas. Todavia, apenas uma melhora modesta na sobrevida das pacientes sobreveio destes progressos. A implantação, em alguns países, de um programa nacional de "screening" mamográfico também promoveu apenas reduções modestas da mortalidade. O

câncer de mama continua sendo a neoplasia maligna feminina mais comum, sendo o responsável por cerca de 20% das mortes por câncer na população feminina.

Atualmente, pesquisadores do mundo inteiro estão sendo impelidos a tentar buscar métodos que atuem na diminuição da incidência da doença. Somente através de métodos preventivos é que se poderá causar um verdadeiro impacto na morbidade e mortalidade causados pelo câncer mamário. Isto não tem sido fácil. Ao contrário de outros tipos de câncer, como os de pulmão e da cérvix uterina, os fatores promotores do câncer de mama permanecem ainda, em sua grande maioria, desconhecidos. Também esbarra-se na necessidade da utilização de agentes de baixa toxicidade e que já tenham comprovado sua eficácia na redução da incidência e da mortalidade da doença. Além disto, é necessário a identificação dos grupos de risco realmente elevados, para que se possa implantar um programa confiável de prevenção para o câncer de mama.

Identificação dos Grupos de Risco

O aumento nas taxas de aparecimento do câncer de mama em populações imigrantes de áreas de baixa incidência para áreas de alta incidência, e as grandes variações existentes entre países e mesmo dentro das próprias nações, indicam a existência de fatores não genéticos importantes para a gênese desta patologia. Inúmeras são as variantes que já foram identificadas como de risco aumentado para o desenvolvimento do câncer de mama. Entretanto, como pode ser

observado na tabela 1, a grande maioria destes fatores não se associam com um grande elevação do risco. Poucas são, realmente, as mulheres que fazem parte de grupos de alto risco. Podem ser rotulados de alto risco, apenas as que possuem uma história familiar muito forte (mãe ou irmã com câncer bilateral diagnosticado antes dos 40 anos) e aquelas com uma biópsia mamária prévia que mostrou um carcinoma lobular in situ ou uma hiperplasia ductal atípica. Entretanto, este é um grupo pequeno demais para ser utilizado em um programa de prevenção em larga escala.

Considerando-se que o câncer de mama afeta cerca de 7% da população feminina, um grupo com o risco moderadamente elevado (cerca de 2 a 3 vezes o da população geral) teria uma chance de desenvolver a doença durante a vida em torno de 15 a 20%. Este grupo pode ser encontrado quando se combina fatores de baixo risco e representa cerca de 10% da população feminina.

PREVENÇÃO PRIMÁRIA DO CÂNCER DE MAMA

A - Aproximação cirúrgica

A extirpação cirúrgica de mamas com alto risco de desenvolvimento de câncer (mastectomias profiláticas) é com certeza o método mais eficaz de prevenção; embora radical e de ética discutível. Uma mastectomia bilateral com reconstrução imediata reduz para praticamente zero a possibilidade de desenvolvimento da neoplasia.

A mastectomia subcutânea bilateral com preservação dos mamilos

Tabela 1: Fatores de Risco Prováveis e Estabelecidos para o Câncer de Mama

Fator de risco	Grupo de comparação	Categoria de risco	Risco relativo	Fonte
História familiar	Sem parentes de 1º grau afetados	Mãe afetada antes dos 60 anos	2.0	Nurses Health Study
		Mãe afetada após os 60 anos	1.4	Nurses Health Study
		2 parentes de 1º grau afetados	4-6	Gail et al 1989
Idade da menarca	16 anos	11 anos	1.3	Kampert et al 1988
		12 anos	1.3	
		13 anos	1.3	
		14 anos	1.3	
		15 anos	1.1	
Idade do nascimento do 1º filho	Antes dos 20 anos	20-24 anos	1.3	White 1987
		25-29 anos	1.6	
		> 30 anos	1.9	
		Nulíparas	1.9	
Idade da menopausa	45-54 anos	após 55 anos	1.5	Trichopoulos et al 1972
		antes 45 anos	0.7	
		ooforectomia antes dos 35 anos	0.4	
Doença mamária benigna	Pacientes sem biópsia ou aspiração	Qualquer doença benigna	1.5	Wilet et al 1987 Dupond e Page 1985
		Apenas proliferação	2.0	
		Hiperplasia atípica	4.0	
Radiação	Sem exposições especiais	Bomba atômica (100 rads)	3.0	Boice e Manson 1977 McGregor et al 1977
		Fluoroscopia de repetição	1.5-2.0	
Obesidade	10º Percentil	90º Percentil		Tretli 1989
		Idade 30-49 anos	0.8	
		Idade > 50 anos	1.2	
Pílula anticoncepcional	Nunca usada	Atual uso	1.5	Romieu et al 1989
		Uso no passado	1.0	
Terapia de Reposição Hormonal	Nunca usada	Uso atual (Início)	1.4	Colditz et al 1990
		(com < 50 anos	1.2	
		50-59 anos	1.5	
		> 60 anos	2.1	

Adaptado do The New England Journal of Medicine vol 327 (5), pp322, 1992

Tabela 2: Riscos Relativos no Grupo Com Risco Moderadamente Elevado e de Alto Risco com Idades entre 45-65 anos

Critério	Risco Relativo
A. Parente de 1º grau com Ca de Mama com menos de 50 anos	Aproximadamente 2 vezes (ou risco de 15% de desenvolvimento durante a vida)
B. Parente de 1º grau com Ca bilateral de mama em qualquer idade	Aproximadamente 5 vezes
C. Dois parentes de 1º grau com Ca de Mama em qualquer idade	Aproximadamente 4 vezes
D. Ca lobular in situ	Aproximadamente 10 vezes
H. Hiperplasia ductal atípica	de 3-4 vezes
F. Parente de 1º grau com Ca de mama em qualquer idade associado à nuliparidade	$1.5 \times 1.5 = 2.25$ vezes
G. Parente de 1º grau com Ca de mama associado a avó ou tia com Ca de mama	> 2 vezes
H. Biópsia de mama com doença proliferativa associado a parente de 1º grau com Ca de mama	> 2 vezes

Fonte: Tamoxifen Prevention Trial, U.K., 1992

**Doutor, proponha um colega para sócio da SBM.
Informe-se: (021) 246-8216 (FAX)**

sempre deixará epitélio glandular mamário para trás e, conseqüentemente, um potencial risco de desenvolvimento do câncer.

A destruição seletiva do epitélio mamário com preservação do estroma já foi aventada. Este método possibilitaria manutenção da forma e do tamanho mamário e, apesar de atrativo, não existe até hoje nenhuma publicação que confirme a sua viabilidade.

Outra aproximação poderia ser a radioterapia que, em altas doses, é tumoricida. Contudo, sua habilidade em prevenir o câncer de mama nunca foi estabelecido.

B - Supressão Ovariana

O câncer de mama é cerca de 100 vezes mais frequente em mulheres que em homens. Sabemos também que mulheres que tiveram menarca precoce ou menopausa tardia possuem um maior risco relativo de desenvolvimento da neoplasia. Além disto, mulheres ooforectomizadas antes da menopausa apresentam um risco relativo menor.

Muitos são os fatores que ligam os estrogênios ao câncer de mama. Entretanto, a ooforectomia profilática (medicamentosa ou cirúrgica) não se justifica, devido ao risco de condições mais comuns como a osteoporose e a doença coronariana cardíaca.

C - Redução da Ingestão de Gorduras

Existem inúmeros estudos em animais mostrando uma associação entre dietas ricas em gorduras e o câncer de mama. Encontrou-se um índice de câncer de mama 50% maior em populações onde a ingestão de gordura representava cerca de 40% da dieta quando comparadas com populações onde a ingestão era de cerca de 20%.

Pesquisas, em humanos, estão em andamento nos Estados Unidos e no Canadá. Caso produzam resultados positivos, questões como a importância das gorduras saturadas e insaturadas na gênese do câncer de mama, e em que idade e por quanto tempo deve-se instituir a dieta, poderão ser respondidas.

D - Antioxidantes

Um grande número de pesquisas tem implicado as reações com radicais livres e os peróxidos com as desordens relacionadas a idade, entre elas o câncer de mama.

Estas reações fazem parte de muitos processos biológicos importantes que acontecem no organismo. Entretanto, elas podem levar a formação de peróxidos lipídicos tóxicos, que, acredita-se, possam causar danos ao genoma.

Os antioxidantes são compostos que inibem estas reações. Vitaminas como a E, a C e os Beta Carotenos, além de enzimas ligadas e elementos como o cobre e o selênio, são essenciais para a defesa do organismo contra estes lipídios tóxicos. Tem sido sugerido, que o risco de desenvolvimento do câncer seja parcialmente determinado pelo balanço entre os radicais livres e os peróxidos com as defesas anti-oxidantes.

E - Retinóides

Roedores expostos a agentes carcinogênicos podem ter o desenvolvimento de seus tumores inibidos através do uso de retinóides. Eles também possuem a capacidade de inibir crescimento de células cancerígenas humanas "in vitro"; porém sua alta toxicidade sempre impediu a sua utilização em populações humanas.

Aproximadamente 1500 tipos de retinóides já foram sintetizados em busca de uma formulação menos tóxica. Entre

elas, o 4 - HPR (Fenretinida) surgiu como uma grande promessa, pois sua capacidade de se concentrar no tecido mamário e sua baixa toxicidade permitiram o início de pesquisas mais esclarecedoras. Experimentalmente, ele já comprovou sua capacidade de induzir a diferenciação celular e inibir a formação de tumores mamários em roedores.

O Instituto de Câncer de Milão, está realizando um estudo randomizado com grupo controle utilizando este retinóide em pacientes portadoras de câncer mamário sem comprometimento linfonodal. Em breve poderemos ter uma posição mais concreta sobre a eficácia deste método.

F - Tamoxifeno

Uma aproximação que tem gerado grande interesse é a utilização do tamoxifeno para prevenir o câncer de mama em mulheres de alto risco.

O tamoxifeno (composto tripheniletileno) é uma droga com qualidades anti-estrogênicas e estrogênicas que foi primeiramente descrito em 1966. Ele foi originalmente concebido para ser utilizado como contraceptivo hormonal oral. Pouco depois esta idéia foi abandonada, pois descobriu-se que a droga, na verdade, possuía a capacidade de estimular a ovulação.

Mais tarde, estudando-se suas atividades anti-estrogênicas, o Tamoxifeno começou a ser utilizado no tratamento do câncer de mama avançado e em mulheres pós-menopáusicas acometidas pela doença. Observou-se então, que as células do câncer mamário tratadas pela droga ficavam estacionadas nas fases G0 e G1 do ciclo de multiplicação celular. Isso resultava na inibição do crescimento tumoral, o que indicava portanto, uma ação anti-tumor citostática.

Além disto, o Tamoxifeno apresentava uma toxicidade muito baixa e tinha uma ação efetiva, embora não curativa, na doença metastática. Também suas ações sobre o metabolismo ósseo (aumentando a densidade dos ossos) e sobre o aparelho cardiovascular (diminuindo o risco da doença coronariana através da diminuição do colesterol total, aumento do HDL, e minuição do LDL) tem sido sugeridas em muitos estudos.

Em 1992, países como os Estados Unidos, Grã Bretanha, Itália e Austrália iniciaram estudos prospectivos para

avaliar os possíveis efeitos preventivos para o câncer de mama, acarretados pela utilização contínua e a longo prazo do Tamoxifeno.

No caso do estudo iniciado na Inglaterra, cerca de 1500 mulheres pertencentes aos grupos de risco estão sendo randomizadas para receber 20mg de Tamoxifeno ou placebo por dia, durante 5 anos. Os critérios de elegibilidade e exclusão do estudo estão detalhados na tabela 3.

Conclusão

Embora muitos são os métodos sugeridos para se tentar diminuir a incidência do câncer de mama, ainda teremos que aguardar alguns anos para o término das atuais pesquisas.

A possibilidade do Tamoxifeno poder ter um efeito significativo na prevenção do câncer de mama é excitante, porém devemos nos atentar para o fato de que os efeitos colaterais decorrentes do uso da droga a longo prazo ainda são pouco conhecidos. Problemas como a

Tabela 3: Grupos de Elegibilidade para o U.K. Tamoxifen Trial

Idade entre 45-65 anos com qualquer dos seguintes aspectos:

- * Ca de mama em mãe, irmã ou filha diagnosticado antes dos 50 anos
- * Mãe, irmã ou filha com Ca Bilateral de mama
- * Dois parentes quaisquer com câncer de mama
- * Nulliparidade associado a parente de 1º grau com câncer de mama
- * Biópsia mostrando Ca lobular in situ ou hiperplasia ductal atípica
- * Biópsia mostrando doença proliferativa associado a parente de 1º grau com Ca de mama

Idade entre 35-44 com quaisquer dos seguintes aspectos:

- * Mãe ou irmã com Ca bilateral de mama diagnosticado antes dos 40 anos
- * Dois parentes de 1º grau com Ca de mama antes dos 50 anos
- * Biópsia mostrando Ca Lobular in situ

Critérios de Elegibilidade:

- * Satisfazer pelo menos 1 critério acima
- * Não estar grávida ou sob risco de gravidez e, se pre-menopausica devendo estar utilizando métodos não hormonais eficazes
- * Exclusão de Ca de mama antes de entrar no projeto
- * Estar física e psicologicamente preparada para o projeto
- * Apenas mulheres usando hormonioterapia de reposição devido a sintomatologia climatérica importante poderão entrar no projeto mas não aquelas utilizando hormonioterapia a longo prazo

Critérios de exclusão

- * Qualquer câncer prévio, exceto câncer de colo in situ e carcinomas de células basais da pele
- * Expectativa de vida < 10 anos
- * Uso atual de anticoagulantes

retinopatia, doença tromboembólica e risco de câncer endometrial, apesar de aparentemente dose-dependentes, devem ser melhor avaliados.

De qualquer modo, o fato é que a Tamoxifeno retarda a recorrência e prolonga a sobrevida, em cerca de 20-30%, de pacientes portadoras de carcinoma primário da mama. Além disto, reduz a incidência, em 40%, de um novo carcinoma primária nestas pacientes. Isto tem levado os estudiosos da mastologia do mundo inteiro a colocarem suas grandes esperanças em um resultado positivo das pesquisas iniciadas no último ano.

Referências Bibliográficas:

1 - Baum, M.; ZIV, Y.; Colletta, A.: Prospects of chemoprevention of breast cancer. British Medical Bulletin, 47 (2) pp 493-503, 1991.

2 - Cuzick, J.: The prevention of breast cancer. Cancer Topics, 9 (2) pp 16-17, 1992.

3 - Fentiman, I.S.: Prospects for prevention of breast cancer. Annu. Rev. Med., 43 pp 181-94, 1992.

4 - Fugh-Berman, A.; Epstein, S.: Tamoxifen: disease prevention or disease substitution? The Lancet, 340 pp 1143-

45, 1992.

5 - Harris, J.; Lippman, M.; Veronesi, U.; Willett, W.: Breast Cancer. The New England Journal of Medicine, 327 (5) pp 319-28, 1992.

6 - Powles, T.: The case of clinical trials of tamoxifen for prevention of breast cancer. The Lancet, 340 pp 1145-47, 1992.

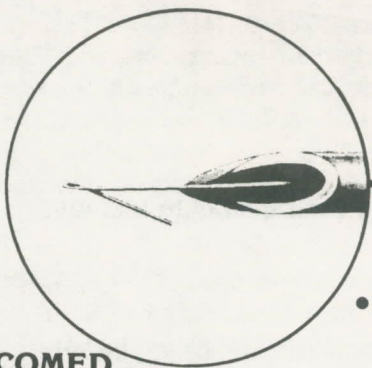
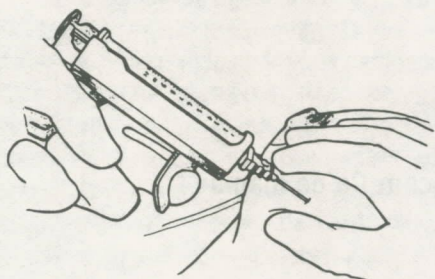
7 - Breast Cancer Prevention Study Initiated in Italy. News, 84 (20), 1992.

8 - Baum, M.; Blamey, R.; Fentiman, I.S. et al. Tamoxifen Prevention trial - Protocol. October 1992. Não publicado.

Sistema novo de biópsia de corte substitui a biópsia cirúrgica mamária com muitas vantagens!

- PISTOLA DE BIÓPSIA, marca BIP, tecnologia alemã, modelo "HIGH SPEED CORE CUT" PARA AGULHAS DE CORTE DE VÁRIOS CALIBRES (14 g, 16 g, 18 g, 20 g) e curso de 12 mm.

- Agulhas de biópsia aspirativa, descartáveis e reusáveis (Chiba, Franseen, Westcott, Spinal, Menghini, Turner, Madayag)
- Agulhas de localização mamária, descartáveis e reusáveis, para marcar o acesso cirúrgico.
- JOGO DE GALACTOGRAFIA descartável.



**ECOMED
COM. E IND. LTDA.**

Rua do Catete, 347, slj. 301
22220 - RIO DE JANEIRO - RJ
Fone: 021/285-4094
Fax: 021/285-5405