

O uso do tamoxifeno no tratamento adjuvante do câncer de mama estrogênio - positivo

Ajduvant treatment of estrogen receptor positive breast cancer with tamoxifen

DOI:10.34119/bjhrv5n4-095

Recebimento dos originais: 14/04/2022

Aceitação para publicação: 30/06/2022

Walter Mori Junior

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade de Rio Verde – Campus Goianésia

Endereço: GO-438, km 01, Dona Fíica, Goianésia – GO

E-mail: waltermorijr@hotmail.com

Maria Clara Tertuliano

Médica Residente de Ginecologia e Obstetrícia

Instituição: Hospital e Maternidade Dona Iris

Endereço: Alameda Emílio Póvoa, 165, Vila Redencao, Goiânia – GO

E-mail: mari.tertu@gmail.com

Emanuel Fernandes de Souza Xavier

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA)

Endereço: Avenida Universitária, Km 3,5, Cidade Universitária, Anápolis - Goiás

E-mail: emanuelfernandes05@gmail.com

Rebecca Perin Sarmento

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA)

Endereço: Avenida Universitária, Km 3,5, Cidade Universitária, Anápolis - Goiás

E-mail: rebeccapsarmento@gmail.com

Gabriel de Oliveira Pereira

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA)

Endereço: Avenida Universitária, Km 3,5, Cidade Universitária, Anápolis - Goiás

E-mail: gabriel@hoa.med.br

Samarone de Freitas Júnior

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA)

Endereço: Avenida Universitária, Km 3,5, Cidade Universitária, Anápolis - Goiás

E-mail: samarone_jr@hotmail.com

Pedro Henrique Pereira da Silva

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA)

Endereço: Avenida Universitária, Km 3,5, Cidade Universitária, Anápolis/Goiás

E-mail: phps654@gmail.com

Geovanna Botta Oliveira

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM)

Endereço: Av. Frei Paulino, 30, Nossa Sra. da Abadia, Uberaba – MG

E-mail: Geovanna640@gmail.com

Ana Carolina Ambrósio Rodrigues

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM)

Endereço: Av. Frei Paulino, 30, Nossa Sra. da Abadia, Uberaba – MG

E-mail: d201920228@uftm.edu.br

Thiago Soares dos Santos

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Goiás (UFG)

Endereço: R. 235, s/n, Setor Leste Universitário, Goiânia - GO

E-mail: thiago_soares@discente.ufg.br

RESUMO

O câncer de mama é a principal causa de morte por razões oncológicas entre a população feminina e alguns subtipos da doença tem relação direta com o hormônio estrogênio. Por isso, nas últimas décadas, foram desenvolvidos medicamentos que agem diretamente nessa via hormonal da mulher com o diagnóstico de câncer de mama estrogênio positivo. O principal representante dessa classe de medicamento é o tamoxifeno, agente antiestrogênico que atua diretamente nos receptores desse hormônio na mama. O objetivo desse estudo foi analisar de maneira extensa o uso do tamoxifeno no tratamento do câncer de mama estrogênio-positivo. Após uma extensa busca de artigos, foram selecionados inicialmente 36, dentre os quais 21 se adequaram aos critérios estabelecidos para fazerem parte da revisão. O uso do tamoxifeno se mostrou benéfica como terapia hormonal adjuvante do câncer de mama estrogênio-positivo, impactando positivamente o prognóstico da doença em relação às taxas de recidiva e mortalidade. Sua adoção no tratamento tem um excelente custo benefício, concluindo que os benefícios superam os malefícios.

Palavras-chave: câncer de mama, tamoxifeno, terapia hormonal, terapia adjuvante.

ABSTRACT

Breast cancer is the leading cause of death for oncological reasons among the female population and some subtypes of the disease are directly related to the hormone estrogen. Therefore, for the past decades, drugs that act directly on this hormonal pathway in women diagnosed with estrogen-positive breast cancer have been studied and developed. The main representative of this class of medication is tamoxifen, an antiestrogenic agent that acts directly on the estrogen receptors in the breast. The aim of this study was to extensively analyze the use of tamoxifen in the treatment of estrogen-positive breast cancer. After an extensive search for articles, 36 were initially selected, among which 21 met the established criteria to be part of the review.

The use of tamoxifen has been shown to be beneficial as an adjuvant hormone therapy for estrogen-positive breast cancer, positively impacting the prognosis of the disease when it comes to recurrence and mortality rates. Its adoption in the treatment has an excellent cost benefit, concluding that the benefits outweigh the harm.

Keywords: breast cancer, tamoxifen, endocrine therapy, adjuvant therapy.

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama (CA de mama) é o tipo de câncer mais comum mundialmente, além de ser a principal causa de morte oncológica entre a população feminina. O rastreio feito por meio de exames como a mamografia e a modernização do tratamento são responsáveis pela diminuição da mortalidade desse tipo de câncer nas últimas décadas. No entanto, o diagnóstico precoce ou em estágios ainda iniciais são de suma importância para um melhor prognóstico da doença e atualmente, devido a maior adesão do rastreio, 90% dos casos são doenças ainda locais no momento do diagnóstico (Akram, Iqbal, Daniyal & Khan, 2017; Budny et al., 2019).

Os principais fatores de risco conhecidos para a ocorrência do câncer de mama são história familiar da doença, principalmente em parentes de primeiro grau, menarca precoce, uso de terapias de reposição hormonal e mutações genéticas nos genes BRCA1 e BRCA2 (Budny et al., 2019).

A relação entre o estrogênio e o desenvolvimento do CA de mama já é conhecida há mais de um século, sendo observada pela primeira vez em 1896 por George Beatson, que ao realizar a ooforectomia em mulheres com CA de mama, verificou a regressão dos tumores. O hormônio em questão atua se ligando aos receptores de estrogênio da mama, contribuindo para a proliferação das células epiteliais tumorais, em casos de tumores com receptores de estrogênio (ER) positivo (Beatson, 1896; Lee, Cheng, Chao & Wang, 2008).

Devido à essa interação hormonal com o câncer de mama, a terapia hormonal é de suma importância nas pacientes cujo tipo de câncer é positivo para receptores hormonais. Esse tipo de tratamento é adotado principalmente na adjuvância, onde sua duração influencia diretamente no prognóstico da doença, mas também pode ser utilizado em doenças metastáticas (Draganescu & Carmocan, 2017).

Em consonância à isso, o período reprodutivo da vida da mulher tem grande importância na decisão do tipo de hormonioterapia a ser adotada, visto que a produção de estrogênio em mulheres na pré-menopausa acontece tanto em periferia quanto nos ovários, e nas pós-menopausadas, essa síntese é predominantemente periférica, por meio da enzima aromatase (EBCTCG, 2011).

O tamoxifeno, um agente antiestrogênico modulador seletivo de receptores de estrogênio, atua pela sua interação direta com os receptores de estrogênio da mama, impedindo assim a interação destes com o estradiol. É a droga pioneira e mais comumente usada no tratamento adjuvante do câncer de mama ER positivo e tem impactado positivamente a vida de inúmeras pacientes nos últimos quatro décadas (Shagufta & Ahmad, 2018).

Diante do exposto e da relevância do câncer de mama na atualidade, o objetivo da presente revisão foi analisar o uso do tamoxifeno como terapia hormonal adjuvante em pacientes com câncer de mama receptor estrogênio positivo, assim como sua eficácia.

2 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura para a qual foram realizadas buscas nos bancos de dados “Scientific Electronic Library Online” (SciELO), “US National Library of Medicine” (PubMed) e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), utilizando-se os seguintes descritores: breast cancer; tamoxifen; endocrine therapy; adjuvant therapy, que constam na plataforma DeCS (Descritores em Ciências da Saúde).

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: publicações na língua inglesa, com relevância temática para esta revisão, indexações nos referidos bancos de dados entre os anos de 1989 e 2022 e tipo de estudo realizados, dando-se maior preferência para ensaios clínicos randomizados e meta-análises.

A partir da busca, foram selecionados inicialmente 36 artigos, dos quais 21 se adequaram aos critérios previamente estabelecidos. Dentre esse, vale afirmar que também foram utilizados artigos sobre a epidemiologia e fisiopatologia do câncer de mama em questão, a fim de buscar dados teóricos bem embasados, além do artigo de George Beatson, escrito em 1986 e que até os dias atuais é considerado um estudo referência nessa temática.

A análise dos artigos selecionados possibilitou a seleção de informações que contribuíram para o desenvolvimento deste estudo com base na questão norteadora: “Qual a vantagem do uso do tamoxifeno no tratamento adjuvante do câncer de mama ER positivo em estádios iniciais?”.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O tamoxifeno é uma droga com excelente custo benefício em ambos os estados reprodutivos. Porém na pré-menopausa especificamente, é a melhor opção terapêutica visto que a produção de estrogênio nesse grupo ainda é majoritariamente ovariana, de modo que os

inibidores da enzima aromatase não exercem influencia significativa na atividade estrogênica dessas mulheres (EBCTCG, 2011; Bogush et al., 2018; Shagufta & Ahmad, 2018).

Numa análise do uso do tamoxifeno durante 4 anos, realizada por Fisher et al. (1989), constatou-se uma sobrevida livre de câncer de 6% a mais em mulheres que usaram o medicamento em comparação com o grupo placebo, vantagem observada tanto em mulheres menores que 49 anos, quanto em maiores de 50 anos. Em contrapartida, não houve diferença significativa na sobrevivência das pacientes durante esses 4 anos de tratamento.

Já o uso do medicamento durante 5 anos, levou a uma redução da recorrência da doença de 47% nos 10-15 anos subsequentes ao tratamento, em comparação com 21% e 23% no uso durante 1 e 2 anos respectivamente, além de uma redução da mortalidade de aproximadamente 33%. (EBCTCG, 1998; EBCTCG, 2011; BIG, 2005).

A dose diária usual do tamoxifeno utilizada nos estudos clínicos citados acima foi de 20mg e aparentemente houve uma diminuição da recidiva nos grupos que usaram uma maior dose, correlação não observada nos índices de mortalidade. Em contrapartida, DeCensi et al. (2019), ao comparar o uso 5mg/dia durante 3 anos e 20mg/ durante 5 anos, afirmou que o tratamento com a menor dose diminuiu pela metade a taxa de recidiva do CA de mama ER positivo, fato esse não observado por Mathew e Davidson (2015). Além disso, DeCensi et al. (2019) afirma ainda uma redução de 75% no aparecimento de lesões neoplásicas intraepiteliais contralaterais na população estudada, o que sugere um potencial efeito preventivo primário do tamoxifeno.

A redução da ocorrência de CA de mama primário contralateral também foi notada pelo estudo NSABP, realizado com 13.388 mulheres com idade maior ou igual a 35 anos, com alto risco para a doença, seja por história familiar, idade, ou história pessoal. Nessa pesquisa, os grupos foram divididos entre placebo e 20mg/dia durante 5 anos, e num acompanhamento por 69 meses após o estudo, o grupo que recebeu o tamoxifeno teve um redução do risco de CA de mama invasivo de 49% e não invasivo de 50% (Dunn & Ford, 2001).

Outros ensaios clínicos randomizados analisaram o tratamento prolongado com o tamoxifeno, ou seja, durante 10 anos ao invés de 5. Exemplo deles foram os estudos aTTom e ATLAS. Desse último, participaram 6.846 mulheres, dentre as quais 3.418 usaram o tamoxifeno por apenas 5 anos e 3.428 continuaram o tratamento até completar 10 anos. Numa observação do quinto ao décimo quarto ano, um dos parâmetros analisados foi o risco de recidiva, que foi de 21,4% no grupo de tratamento prolongado versus 25,1% entre as pacientes que não fizeram a continuação após 5 anos, tendo assim uma diminuição absoluta de 3,7%. Além disso, observou-se também o risco de mortalidade, sendo ele de 12,2% no grupo tratado

por 10 anos e 15% no grupo que recebeu 5 anos de tamoxifeno e outros 5 anos de placebo, verificando uma redução absoluta de 2,8% no risco. Esse estudo concluiu também que o benefício se estende após 10 anos, tendo sido de fundamental importância para a mudança de conduta dos oncologistas clínicos, que passaram a prescrever o uso prolongado da medicação (Davies et al., 2013; Mathew & Davidson, 2015).

O tamoxifeno também foi estudado em associação a supressão da função ovariana em mulheres na pré-menopausa, porém tal associação não resultou em redução significativa das taxas de recidiva quando comparada ao uso do tamoxifeno em monoterapia (Francies et al., 2018).

O tratamento prolongado com o tamoxifeno, apesar de se mostrar benéfico, aumenta o risco de efeitos colaterais indesejáveis, como a ocorrência de eventos tromboembólicos e o aumento do risco de desenvolvimento do câncer de endométrio, apesar de este último ter sido observado em um baixo número de casos e majoritariamente em pacientes acima de 55 anos. Outro estudo que aborda a incidência do câncer de endométrio é o ATLAS, concluindo que há um aumento absoluto de apenas 2% do risco em pacientes na pós-menopausa que fizeram o tratamento prolongado em comparação com as que utilizaram por apenas 5 anos (EBCTCG, 1998; EBCTCG, 2011; Davies et al., 2013).

De forma adicional a isso, o tamoxifeno pode também exercer prejuízos sobre a função cognitiva, como por exemplo alterações na atenção e na memória. Isso sugere relação da atividade antiestrogênica no sistema nervoso central. Por outro lado, a droga demonstrou ter efeitos promissores em distúrbios psiquiátricos como o transtorno bipolar, ação essa provavelmente independente da interação com os receptores de estrogênio, sendo necessários estudos mais amplos sobre o assunto (Novick, Scott, Epperson & Schneck, 2020; Jebahi, Sharma, Bloss & Wright, 2021).

Além disso, na década de 80, a grande preocupação em relação ao uso do tamoxifeno era a possibilidade que ele pudesse aumentar o risco do desenvolvimento da osteoporose em pacientes jovens, no entanto, não muito adiante disso foi concluído por meio de vários estudos que o medicamento não só contribui para a manutenção da densidade óssea em mulheres, como previne também fraturas osteoporóticas (Jordan, Gapstur & Morrow 2001).

Dentre os efeitos benéficos adicionais do uso do tamoxifeno, acredita-se que o mesmo apresenta um efeito favorável no lipidograma, conferindo alguma proteção contra doenças isquêmicas do sistema cardiovascular (Goss et al., 2016; Francies et al., 2018). Além disso, a droga ainda possui diversos outros efeitos clinicamente benéficos, mas que ainda não são completamente compreendidos, como uma atividade antifúngica, antibacteriana,

antiparasitológica e antiviral, em adição a uma capacidade de reduzir efeitos colaterais de medicamentos utilizados nos tratamentos do parkinson e da asma (Bogush et al., 2018).

4 CONCLUSÃO

A terapia hormonal com o uso do tamoxifeno, um medicamento antiestrogênico, em mulheres diagnosticadas com câncer de mama estrogênio positivo, tem alcançado resultados extremamente positivos nos últimos anos, principalmente em relação à mortalidade e índice de recidiva da doença.

Sua adoção no tratamento dessas pacientes trouxe um custo benefício positivo na doença, visto que seus pontos positivos, citados anteriormente, superam quaisquer efeitos colaterais que a droga possa acarretar. Além disso, observou-se que além dos benefícios relacionados diretamente com o câncer de mama, o tamoxifeno apresenta outros benefícios para a vida da paciente, como uma certa proteção contra doenças coronarianas, já que acarreta num impacto positivo no lipidograma, prevenção contra osteoporose, entre outros benefícios que ainda estão sendo investigados mais a fundo.

Foi verificado que a adoção desse tipo de terapia hormonal durante 5 anos, reduz a taxa de recidiva da doença quase pela metade, além de reduzir a mortalidade em 33%. De maneira concomitante, o tamoxifeno também previne a ocorrência do CA de mama primário contralateral em mulheres com alto risco para a doença.

Em relação ao tempo de uso, diversos estudos concluíram que a terapia prolongada traz mais benefícios para a paciente do que seu uso por apenas 5 anos, estudos esses que também serviram de base para a mudança de conduta de diversos oncologistas clínicos, que passaram a adotar o uso prolongado do tamoxifeno por 10 anos. Essa conduta leva a uma diminuição absoluta de 3,7% no risco de recidiva do câncer, além de uma redução absoluta de 2,8% no risco de mortalidade.

Diante disso, verifica-se que o uso do tamoxifeno é benéfico tanto em mulheres na pré-menopausa, quanto na pós-menopausa, trazendo impactos positivos no prognóstico da doença. Pode-se afirmar também que o uso prolongado do tratamento é preferível e acarreta em benefícios adicionais em relação a recidiva e mortalidade, que superam infinitamente os possíveis efeitos colaterais do medicamento.

REFERÊNCIAS

- Akram, M., Iqbal, M., Daniyal, M., Khan, A. U. (2017). Awareness and current knowledge of breast cancer. **Biological Research**, 50(33).
- Beatson, G. (1896). ON THE TREATMENT OF INOPERABLE CASES OF CARCINOMA OF THE MAMMA: SUGGESTIONS FOR A NEW METHOD OF TREATMENT, WITH ILLUSTRATIVE CASES. **The Lancet**, 148(3803), 162–165.
- Bogush, T. A., Polezhaev, B. B., Mamichev, I. A., Bogush, E. A., Polotsky, B. E., Tjulandin, S. A., Ryabov, A. B. (2018). Tamoxifen never ceases to amaze: new finding on non-estrogen receptor molecular targets and mediated effects. **Cancer Investigation**, 36(4), 211-220.
- BREAST INTERNATIONAL GROUP (BIG) COLLABORATIVE GROUP. (2005). A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. **New England Journal of Medicine**, 353(26), 2747-2757.
- Budny, A., Staroslawska, E., Budny, B., Wojcik, R., Hys, M., Kozlowski, P., ... Burdan, F. (2019). Epidemiology and diagnosis of breast cancer. **Polish Medical Journal**, 46(275), 195-204.
- Davies, C., Pan, H., Godwin, J., Gray, R., Arriagada, R., Raina, V., ... Peto, R. (2013). Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of estrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. **The Lancet**, 381(9869), 805–816.
- DeCensi, A., Puntoni, M., Guerrieri-Gonzaga, A., Caviglia, S., Avino, F., Cortesi, L., ... Bonanni, B. (2019). Randomized Placebo Controlled Trial of Low-Dose Tamoxifen to Prevent Local and Contralateral Recurrence in Breast Intraepithelial Neoplasia. **Journal of Clinical Oncology**, 37(19), 1629-1637.
- Draganescu, M., Carmocan, C. (2017). Hormone Therapy in Breast Cancer. *Chirurgia (Bucur)*, 112(4), 413-417.
- Dunn, B. K., Ford, L. G. (2001). From Adjuvant therapy to breast cancer prevention: BCPT and STAR. **Breast Journal**, 7(3), 144-157.
- EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP. (1998). Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. **The Lancet**, 351(9114), 1451-1467.
- EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG). (2011). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. **The Lancet**, 378(9793), 771–784.
- EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP. (2015). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. **The Lancet**, 386(10001), 1341-1352.

Fisher, B., Constantino, J., Redmond, C., Poisson, R., Bowman, D., Couture, J., ... Fisher, E. R. (1989). A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. **New England Journal of Medicine**, 320(8), 479-484.

Francis, P. A., Pagani, O., Fleming, G. F., Walley, B. A., Colleoni, M., Lang, I., ... Regan, M. M. (2018). Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**, 379(2), 122-137.

Goss, P. E., Ingle, J. N., Pritchard, K. I., Robert, N. J., Muss, H., Gralow, J., ... Parulekar, W. R. (2016). Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. **New England Journal of Medicine**, 375(3), 209-219.

Jebahi, F., Sharma, S., Bloss, J. E., Wright, H. H. (2021). Effects of tamoxifen on cognition and language in women with breast cancer: A systematic and a scoping review. **Psychooncology**, 30(8), 1262-1277.

Jordan, V. C., Gapstur, S., Morrow, M. (2001). Selective estrogen receptor modulation and reduction in risk of breast cancer, osteoporosis, and coronary heart disease. **J Natl Cancer Inst**, 93(19), 1449-1457.

Lee, W., Cheng, M., Chao, H., Wang, P. (2008). The role of selective estrogen receptor modulators on breast cancer: from tamoxifen to raloxifene. **Taiwan Journal of Obstet. Gynecol.**, 47(1), 24-31.

Mathew, A., Davidson, N. E. (2015). Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with hormone-responsive breast cancer. **Breast**, 24, 120-125.

Novick, A. M., Scott, A. T., Epperson, C. N., Schneck, C. D. (2020). Neuropsychiatric effects of tamoxifen: Challenges and opportunities. **Frontiers in Neuroendocrinology**, 59.

Shagufta. Ahmad, I. (2018). Tamoxifen a pioneering drug: An update on the therapeutic potential of tamoxifen derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 143, 515-531.