

Eligibility criteria for using menopausal hormone therapy in breast cancer survivors: a safety report based on a systematic review and meta-analysis

Critérios de elegibilidade para o uso da terapia hormonal na menopausa em sobreviventes de câncer de mama: um relatório de segurança baseado numa revisão sistemática e meta-análise

Autor: Pluvio J Coronado

A TRH é amplamente reconhecida como a abordagem mais eficaz para controlar os sintomas da menopausa e também é considerada como oferecendo benefícios potenciais na prevenção de fraturas osteoporóticas, declínio cognitivo e problemas cardiovasculares, ao mesmo tempo que melhora a qualidade de vida geral das mulheres.

No entanto, a TRH não está isenta de desvantagens, particularmente no que diz respeito à incidência de câncer de mama e ao risco de trombose. Dadas estas complicações, é essencial individualizar o tratamento das mulheres na menopausa. Uma consideração fundamental é se os benefícios da TRH superam os riscos em mulheres saudáveis sintomáticas na pós-menopausa, com menos de 60 anos, ou quando a TRH é iniciada dentro de 10 anos após a menopausa.

Atualmente, a TRH não é recomendada para uso a longo prazo como estratégia de prevenção de doenças ou para mulheres na pós-menopausa com condições médicas subjacentes

que possam comprometer a sua segurança. Em particular, o histórico pessoal de câncer de mama tem sido tradicionalmente considerado uma forte contraindicação para qualquer forma de TRH. No entanto, deve-se notar que as evidências científicas que sustentam esta afirmação categórica são limitadas.

O presente estudo teve como objetivo estabelecer um conjunto de critérios de elegibilidade para o uso da TRH em mulheres com histórico pessoal de câncer de mama, com base numa revisão sistemática e meta-análise da literatura, até junho de 2022 e faz parte do projeto “Critérios de elegibilidade para TRH” liderado pela Sociedade Espanhola de Menopausa. Dentro deste projeto, categorizamos as sobreviventes de câncer de mama como aquelas mulheres que concluíram o seu tratamento inicial (incluindo cirurgia, radioterapia e quimioterapia) e estão atualmente livres da doença.

Os seguintes critérios de elegibilidade foram definidos de acordo com a nomenclatura internacional da Organização Mundial da Saúde: categoria 1, sem restrições ao uso de TRH; categoria 2, os benefícios da TRH superam os riscos; categoria 3, os riscos da TRH geralmente superam os potenciais benefícios; e categoria 4, a TRH não deve ser utilizada.

A qualidade das evidências foi classificada de acordo com os critérios de classificação da qualidade das evidências e força das recomendações (A, alta; B, moderada; C, baixa; e D, muito baixa).

Um total de 12 estudos cumpriram os critérios de elegibilidade, sendo 3 ensaios clínicos randomizados, 3 estudos coorte prospectivos e 6 estudos de coorte retrospectivos.

RECORRÊNCIA EM SOBREVIVENTES DO CÂNCER DE MAMA

Análises anteriores dos ensaios clínicos de Stockholm (ESTRADIOL {E2} + ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA {MPA} X NÃO TRATAMENTO) e HABITS (E2 + ACETATO DE NORTISTERONA {NETA} X NÃO TRATAMENTO) produziram resultados discrepantes. O estudo de Stockholm, tanto no acompanhamento de 4 anos como no de 10 anos, não encontrou evidências de um risco elevado de recorrência em utilizadoras de TRH. No entanto, o estudo HABITS mostrou uma taxa de recorrência mais elevada em mulheres que utilizavam TRH. A análise combinada dos ensaios de Stockholm e HABITS, realizada como parte deste estudo, não mostrou diferenças significativas em termos de recorrência do tumor, tanto após o acompanhamento de 4 anos quanto no acompanhamento de 10 anos do ensaio Stockholm.

Vale a pena notar que a qualidade desta evidência é moderada devido à imprecisão na estimativa de efeito. Ambos os estudos apresentam risco de viés, pois eram estudos abertos encerrados prematuramente com uma amostra menor do que a calculada devido a desafios de recrutamento, heterogeneidade significativa entre os dois estudos, sugerindo diferenças no desenho e nas características clínicas das pacientes, o que pode explicar essas discrepâncias. Portanto, com base nos resultados desses ensaios, não podemos tirar conclusões definitivas sobre o uso da TRH em sobreviventes de câncer de mama.

Uma análise combinada dos estudos HABITS, Stockholm 10-year follow up e LIBERTE indicou um aumento do risco de novos casos de câncer de mama. Ao combinar dados de

ensaios clínicos Stockholm e HABITS e estudos de coorte, observou-se que a taxa de recidivas do câncer de mama entre mulheres tratadas com TRH foi semelhante àquelas que não receberam tratamento. O estudo de Vassilopoulou- Sellin et al, que avaliou o uso de estrogênios equino conjugados (EEC) isoladamente, relatou uma taxa não significativa de recidivas entre as mulheres tratadas em comparação com as que não foram tratadas.

A análise combinada de estudos retrospectivos indicou uma percentagem mais baixa de recidivas entre as mulheres tratadas com TRH (12,8%) em comparação com aquelas que não receberam tratamento (21,4%). No entanto, as diferenças não foram significativas.

Além disso, os resultados combinados dos estudos incluídos na revisão sobre TRH apenas com estrogênio, independentemente do desenho do estudo, não revelaram uma diferença significativa no risco de recorrência em comparação com a ausência de tratamento.

O ensaio LIBERATE (TIBOLONA X NÃO TRATAMENTO) encontrou uma taxa significativamente mais alta de recorrência do câncer de mama entre as mulheres tratadas com TIBOLONA do que aquelas que receberam placebo, com uma elevada qualidade das evidências para este estimador de efeito. No entanto, foram observados resultados discrepantes nos subgrupos analisados. Mulheres com tumores negativos para receptores de estrogênio (HR-) e tratadas com TIBOLONA não apresentaram um risco aumentado de recorrência da doença, mas aquelas com tumores positivos para receptores de estrogênio (HR+) tiveram um risco maior de recorrência.

Não foram encontradas diferenças significativas na recorrência entre usuárias e não usuárias de TRH em todos os tipos de estudos e modalidades de TRH, exceto nos ensaios LIBERATE e HABITS.

MORTALIDADE POR CÂNCER DE MAMA

Uma análise combinada dos dados sobre a mortalidade global dos ensaios clínicos Stockholm e HABITS não revelou diferenças entre as mulheres tratadas com TRH e os controles. O encerramento prematuro de ambos os ensaios e a incapacidade de recrutar as amostras originalmente planejadas para o estudo afetaram significativamente a precisão do estimador de efeito. Este efeito foi consistente ao realizar uma análise combinada incluindo ensaios clínicos randomizados e coortes prospectivas, não mostrando diferenças entre usuárias e não usuárias de TRH em relação à mortalidade por qualquer causa. A qualidade da evidência para esses estimadores de efeito foi classificada como baixa devido ao risco de viés de seleção e à presença de fatores de confusão nos estudos de coorte.

Uma análise combinada de três coortes retrospectivas revelou uma redução estatisticamente significativa na mortalidade relacionada ao câncer de mama entre usuárias de TRH em comparação com não usuárias. Esses resultados foram mantidos quando os dados dos ensaios clínicos Stockholm e HABITS foram introduzidos na análise. No entanto, a qualidade da evidência para esses estimadores de efeito foi classificada como baixa devido ao risco de viés de seleção e à presença de fatores de confusão nos estudos de coorte.

No momento do encerramento do ensaio LIBERATE, a taxa de mulheres que morreram foi comparável entre as tratadas com TIBOLONA e as que receberam placebo, a maioria das quais (75% e 78%, respectivamente) tinha sido diagnosticada com uma recorrência. A qualidade da evidência para este resultado foi classificada como moderada devido ao impacto da imprecisão neste resultado.

Não foram encontradas diferenças no risco de mortalidade (tanto relacionada ao câncer de mama quanto por qualquer causa) de acordo com o tipo de estudo e a modalidade de TRH entre usuárias e não usuárias de TRH, exceto nos estudos de coorte retrospectivos, onde foi observada uma redução significativa na mortalidade relacionada ao câncer de mama.

DISCUSSÃO

Estas descobertas sugerem que o uso da TRH em sobreviventes do câncer de mama não deve ser considerado uma contraindicação absoluta, particularmente em casos de tumores HR-, nos quais o impacto da TRH na recorrência do tumor mamário e na mortalidade é insignificante. No entanto, os efeitos da TRH na mortalidade de acordo com o status HR devem ser considerados com cautela, pois esses eram objetivos secundários e os resultados foram baseados em um número limitado de casos.

Numa meta-análise recente que incluiu apenas quatro estudos, os ensaios clínicos Stockholm e HABITS utilizando TRH combinada, o ensaio LIBERATE utilizando TIBOLONA, e o ensaio prospectivo de Vassilopoulou-Sellin et al, utilizando apenas estrogênios, observou-se um aumento do risco de recorrência do câncer de mama nas usuárias de TRH. Além disso, como observamos, foi encontrado um risco aumentado de recorrência em usuárias de TRH, particularmente em casos HR+, sem aumento do risco observado em casos HR-.

Apenas os ensaios HABITS2 e LIBERATE mostraram um impacto significativo na recorrência do câncer de mama, mas não na mortalidade. Este efeito foi particularmente evidente em tumores da mama HR+, mas não em tumores HR-. Ambos os estudos incluíram uma elevada percentagem de usuárias de TRH entre mulheres com tumores HR+ (LIBERATE, 71%; HABITS, 62%). Em contrapartida, o estudo de Vassilopoulou-Sellin et al, indicou uma redução do risco de recorrência em mulheres com tumores HR+ que utilizaram TRH apenas com estrogênio. Isso sugere que o status do receptor hormonal no tumor poderia influenciar o risco de recorrência e, potencialmente, informar qual subgrupo de sobreviventes do câncer de mama se beneficiaria com o uso de TRH.

No entanto, esse efeito não foi observado no ensaio Stockholm que incluiu 65% de tumores HR+ no braço TRH e 56% no braço não usuárias. Além disso, o efeito da TRH deve ser estratificado de acordo com o tipo de progesterona utilizada para determinar o efeito real de cada hormônio na recorrência do câncer de mama. Esses achados sugerem que mulheres com tumores HR- podem representar um subgrupo que poderia se beneficiar potencialmente do uso da TRH.

Os estudos prospectivos e retrospectivos analisados neste artigo mostram vários vieses que limitam a força das evidências relativas ao uso da TRH em sobreviventes de câncer de

mama, classificando assim as evidências como fracas. No entanto, vale a pena notar que nenhum desses estudos demonstrou um risco excessivo de recorrência ou mortalidade que condenasse categoricamente o uso da TRH. Um viés importante nesses estudos é que a TRH pode ser prescrita para mulheres mais saudáveis com tumores menos agressivos. Esse viés de seleção poderia influenciar os resultados de sobrevida a favor do grupo da TRH. O estudo realizado por Vassilopoulou-Sellin et al, que utilizou apenas estrogênio conjugado em mulheres na pós-menopausa com carcinoma mamário localizado e um intervalo livre de doença superior a 2 anos (se HR-) ou 10 anos (se HR desconhecido), mostrou uma taxa de recorrência significativamente menor nas utilizadoras de TRH em comparação com as mulheres não tratadas. Esta descoberta indica um possível fator protetor associado aos estrogênios conjugados equinos, como também sugerido por outros estudos.

Estas descobertas devem ser interpretadas com cautela, dadas as limitações e vieses inerentes aos estudos analisados. Estudos observacionais são propensos a questões metodológicas, particularmente vieses de seleção, que podem influenciar negativamente as análises estatísticas. Dadas essas limitações, juntamente com a dependência da tomada de decisão com base nos resultados de ensaios clínicos randomizados, nossos resultados sugerem uma relação pouco clara entre o uso de TRH e a recorrência do câncer de mama, particularmente em casos de tumores mamários HR-.

Para mulheres na menopausa sintomática com histórico pessoal de câncer de mama, é essencial ponderar cuidadosamente os riscos potenciais em relação aos benefícios esperados da TRH, como redução dos sintomas vasomotores, prevenção da osteoporose e melhorias em aspectos da qualidade de vida, como função sexual, humor e sono. Essa avaliação equilibrada é crucial para chegar a decisões de manejo adequadas.

Outra limitação deste estudo é que ele não diferencia entre TRH oral ou transdérmica. Como a maioria dos estudos utilizou principalmente TRH oral, os resultados são mais diretamente aplicáveis ao uso da forma oral. No entanto, não foram observadas diferenças significativas na incidência de câncer de mama na população em geral entre a TRH oral e transdérmica. Portanto, o grupo de pesquisa assumiu que os riscos nenhum estudo analisou as várias formulações da TRH combinada em sobreviventes ao câncer de mama. Consequentemente, o grupo de pesquisa não pôde chegar a uma conclusão sobre este assunto.

É necessário identificar uma alternativa segura e eficaz à TRH para o tratamento dos sintomas da menopausa, a fim de melhorar a qualidade de vida das sobreviventes ao câncer de mama. Devem ser realizados mais ensaios clínicos randomizados utilizando formulações atuais e novas de TRH para examinar exaustivamente o impacto desta nas sobreviventes ao câncer de mama antes de alterar os padrões atuais de cuidados.

CONCLUSÕES E RELEVÂNCIA:

Estes achados sugerem que a TRH pode ser uma alternativa de tratamento viável para sobreviventes ao câncer de mama que apresentam sintomas da menopausa, especialmente aquelas com tumores HR-. Recomenda-se o tratamento personalizado para cada mulher na peri/pós-menopausa que enfrenta uma diminuição da qualidade de vida devido aos sintomas da menopausa.

Com base nas evidências científicas disponíveis relacionadas às sobreviventes ao câncer de mama que utilizaram várias formas de TRH, formulou-se um conjunto de critérios de elegibilidade apresentados a seguir:

1. Para câncer de mama HR+, a nossa análise revelou um risco excessivo de recorrência nas usuárias de TRH. A recomendação para este grupo enquadra-se na categoria 3B (recomendação fraca contra o uso de TRH com qualidade moderada de evidência). No caso da TIBOLONA, a recomendação foi na categoria 4A (TRH deve ser contraindicada, com evidência de alta qualidade).
2. Para câncer de mama HR-, não foi encontrado risco excessivo de recorrência ou mortalidade em utilizadoras de TRH, incluindo TIBOLONA. A recomendação para este grupo enquadra-se nas categorias 2B e 2C (alta recomendação a favor da TRH, com qualidade de evidência moderada-baixa). É essencial abordar esta afirmação com cautela devido ao pequeno número de tumores HR- nos estudos analisados.

P.S.: As conclusões deste estudo representam a visão dos autores. Além disso, a SBM/ SC recomenda que sigamos os consensos e diretrizes atuais, tendo em vista a carência de dados robustos na literatura médica. As Comissões Especializadas de Climatério (CNE de Climatério) e de Mastologia (CNE de Mastologia) esclarecem que, atualmente, não existem dados suficientes que comprovem a segurança do uso de terapia hormonal (TH) em mulheres que foram diagnosticadas com câncer de mama.

No entanto, essas mulheres devem receber cuidados especializados e terapias não hormonais que aliviem os sintomas e melhorem a qualidade de vida durante o climatério.

SUGERIMOS COMO LEITURA COMPLEMENTAR:

Cagnacci A, Villa P, Grassi GP, Biglia N, Gambacciani M, Di Carlo C, Nocera F, Caruso S, Becorpi A, Lello S, Paoletti AM; Group of Special Interest on Menopause of the Italian Society of Gynecology and Obstetrics (SIGO). Systemic hormone therapy after breast and gynecological cancers: an Italian expert group consensus opinion. Climacteric. 2025 Feb;28(1):4-14. doi: 10.1080/13697137.2024.2418503. Epub 2024 Nov 6. PMID: 39503540.

Coronado PJ, Gómez A, Iglesias E, Fasero M, Baquedano L, Sánchez S, Ramírez-Polo I, de la Viuda E, Otero B, Llana P, Mendoza N, Lubián DM; HMT Eligibility Criteria Group. Eligibility criteria for using menopausal hormone therapy in breast cancer survivors: a safety report based on a systematic review and meta-analysis. *Menopause*. 2024 Mar 1;31(3):234-242. doi: 10.1097/GME.0000000000002317. PMID: 38385734.



Dr. Rodrigo De Jesus Lenharte

2º Tesoureiro da SBM-SC (triênio 2023 - 2025)