

# Terapia Hormonal Adjuvante no Câncer de Mama em Mulheres Pré-menopáusicas

## *Adjuvant Hormonal Therapy in Premenopausal Breast Cancer*

Fernanda Costa do Nascimento\*

### Resumo

Este artigo se propõe a realizar uma síntese didática quanto aos tratamentos adjuvantes hormonais em mulheres pré-menopáusicas portadoras de câncer de mama. Para tanto foi realizado uma revisão não sistemática, onde foram avaliados estudos de fase III, revisões ou metaanálises onde o desfecho era sobrevida livre de doença e sobrevida global. Também foram pesquisados e estudados vários "guidelines" das Sociedades Médicas que abordam o tema.

### Palavras-chave

Hormonioterapia Hormonal, Câncer de Mama, Endocrinoterapia na Pré-menopáusicas .

### Abstract

This article if considers to carry through a didactic synthesis about the hormone adjuvant treatment in premenopausal women with breast cancer. It was carried a not systematic revision, where studies of phase III had been evaluated, revisions or meta-analysis where the outcome was disease free survival and global survival. Also they had been searched and studied several "guidelines" of the Medical Societies that approach the subject.

### Key Words

Hormone Therapy, Breast Cancer, Endocrine therapies in premenopausal.

## INTRODUÇÃO

Cerca de um terço das neoplasias de mama são diagnosticadas em mulheres abaixo dos 50 anos de idade. O prognóstico do câncer de mama neste grupo de mulheres é considerado menos favorável que no grupo com idade mais avançada<sup>1</sup>. Muitos dos fatores de risco para esta doença estão associados com a exposição aos hormônios reprodutivos femininos, não só ao longo da vida, mas também intra-útero (1). Isto porque, em muitos casos, o câncer de mama é estrogênio e progesterona dependente.

Apesar do tratamento local (cirurgia com ou sem radioterapia), 50% das mulheres com neoplasia de mama inicial irão morrer de doença metastática (2). Com o objetivo de prevenir a recorrência à distância e prolongar a sobrevida, devemos considerar tratamento adjuvante sistêmico para estas pacientes. As opções de adjuvância sistêmica são quimioterapia citotóxica, ablação ovariana (com fármacos, cirurgia ou radioterapia),

anticorpo monoclonal e terapia endócrina. A presença de concentrações aumentadas de receptores hormonais (estrogênio e progesterona) no tumor primário está associada com aumento da eficácia do tratamento hormonal. Portanto, a presença do receptor de estrogênio é preditiva do benefício da terapia endócrina.

Há várias questões a serem consideradas na terapia endócrina adjuvante no grupo de mulheres pré-menopáusicas. O objetivo é expor o que já é consenso e discutir o que ainda é incerto.

## MECANISMO DA AÇÃO HORMONAL

Muitas das neoplasias de mama são dependentes de estrógeno para o seu crescimento continuado. Privar o tumor deste estímulo é um mecanismo conhecido de tratar esta doença.

### 1. Ação nos receptores de estrogênio

Classicamente sabemos que o receptor de estrogênio (isoforma  $\alpha$  e  $\beta$ ) se localiza no núcleo das células alvo em sua forma inativada. Quando ligado a um agonista, altera suas proprie-

\* Oncologista Clínica - Porto Alegre - RS. Trabalho de Conclusão do Programa de Residência Médica em Cancerologia Clínica do Grupo Hospitalar Conceição.

dades físico-químicas, resultando em uma mudança conformacional, que permite sua interação com seqüências específicas do DNA (elementos de resposta ao estrogênio), regulando a transcrição de genes. As ações das drogas nos receptores de estrogênio são as seguintes:

- **Estrógenos:** agonista dos receptores de estrogênio.
- **Antiestrógenos:** antagonista do receptor de estrogênio.
- **SERMs** (*Selective Estrogen - Receptor Modulators*): exercem efeitos seletivos, agonistas ou antagonistas, em vários tecidos. Ligam-se ao receptor de estrogênio. Podem agir como antagonistas puros quando interagem através do receptor  $\beta$  ou como agonistas parciais quando agem no receptor de estrogênio isoforma  $\alpha$ . Existem também proteínas co-reguladoras capazes de ligarem-se aos receptores de estrogênio, modulando sua função (podendo agir como um co-ativador ou co-repressor, tendo efeito positivo ou negativo na transcrição dos genes). Dependendo da conformação do receptor (induzida por cada SERM), várias combinações de proteínas co-reguladores podem interagir com o mesmo e modular sua função, de formas variadas. Cada tecido alvo tem níveis diferentes de expressão destas proteínas co-reguladoras. Exemplo: o tamoxifeno, agonista de estrogênio para o endométrio, age nas células deste tecido recrutando co-ativadores; o raloxifeno não promove este recrutamento, tendo ação neutra no endométrio. Esta teoria explica o porque dos efeitos diferentes de cada SERM, em cada tecido (3). Dentre os tratamentos hormonais que agem no receptor de estrogênio, salientamos o tamoxifeno (antagonista).
- **Supressor do receptor de estrogênio:** trata-se de um antiestrogênio que leva à supressão da proteína dos receptores de estrogênio. Bloqueia a ação trófica do estrogênio sem ter atividade agonista parcial.

## 2. Ação na enzima aromatase

Os inibidores da aromatase causam inibição seletiva e potente da aromatase, causando supressão dos níveis de estrogênio nas mulheres que não têm função ovariana. A aromatase é uma enzima do citocromo P450 que catalisa a conversão dos andrógenos a estrógenos nos tecidos periféricos, como tecido adiposo, fígado, mama, células musculares e no próprio tecido tumoral. Os inibidores da aromatase têm sido classificados de diferentes formas: quanto a geração (primeira, segunda ou terceira); esteróides e não esteróides; reversíveis (ligação iônica) e irreversíveis (ligação covalente, inibidor "suicida"). Os IA esteróides e não esteróides diferem no seu mecanismo de interação com a aromatase. Os primeiros competem com os substratos endógenos (androstenediona e testosterona), causando, por fim, ligação irreversível. Os inibidores não esteróides também competem com os substratos endógenos pelo sítio ativo da aromatase, porém formam com este uma ligação reversível. Não é claro se o tipo de inibição tem alguma implicação clínica. A terceira geração desta família de drogas inclui agentes não esteróides (anastrozol e letrozol) e esteróides (exemestano). São drogas mais seletivas para enzima aromatase que as da primeira e segunda geração (1, 4).

## 3. Análogo LHRH ou GnRH

O LHRH (também conhecido como GnRH) é um peptídeo produzido no hipotálamo, responsável pela liberação tanto do LH como FSH. Este fármaco causa inibição da secreção do hormônio luteinizante (LH) pela pituitária, o que leva a uma queda nas concentrações séricas de testosterona nos homens e estradiol nas mulheres.

Classe	Fármaco
SERM	Tamoxifeno (Nolvadex) Raloxifeno Toremifeno (Fareston)
Supressor do receptor de estrogênio	Fulvestranto (Faslodex)
Inibidor da Aromatase	Anastrozol (Arimidex) Letrozol (Femara) Exemestano (Aromasin)
Análogo LHRH	Goserelina (Zoladex) Leuprolide (Lupron) Triptorelina

## EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO HORMONAL

### • Tamoxifen

Além de ter efeito no receptor de estrogênio como antagonista, apresenta efeito agonista parcial. O efeito de agonista está associado com riscos definidos. Embora geralmente muito bem tolerado, pode estar associado a complicações ginecológicas, incluindo anormalidades de proliferação endometrial, com incidência aumentada de câncer de endométrio nas mulheres pós-menopáusicas. Este risco parece ser dose e tempo dependentes. Cinco anos de terapia com tamoxifen está associado a 1% de risco de câncer de endométrio. Outro efeito adverso relacionado ao uso deste tratamento hormonal, causado pelas suas propriedades estrogênicas, é o risco aumentado de eventos tromboembólicos (trombose venosa profunda, embolia pulmonar), especialmente quando dados em combinação com a quimioterapia. Este efeito adverso também só é significativo nas mulheres pós-menopáusicas, sendo de 2% em 5 anos. Outros problemas potenciais: cistos ovarianos benignos, sintomas vasomotores, sintomas ginecológicos (irritação vaginal), efeitos tóxicos oftalmológicos e potencial teratogênico. Fogachos são o efeito colateral mais freqüente desta terapia. Não podemos deixar de relatar os efeitos benéficos de proteção da perda óssea em mulheres pós-menopáusicas, redução do colesterol total e LDL (1, 5).

### • Inibidores da aromatase

Não possuem atividade estrogênica, portanto é improvável que apresentem os mesmos efeitos adversos em longo prazo associado com o tamoxifen. Não aumentam o risco de tromboembolismo e câncer endometrial. Em relação ao tamoxifeno, produzem menos fogachos e menores sintomas locais na vagina, como secura e secreção. Porém, possuem efeitos deletérios na densidade mineral óssea (aumento de osteoporose e fraturas) e, em menor grau, no perfil lipídico. Podem causar edemas articulares (incidência de 1 caso em cada 6 mulheres) (6). Como toxicidade a longo prazo desta classe de drogas não é totalmente conhecida, pode haver outros efeitos adversos ainda não estabelecidos.

## OPÇÕES TERAPÊUTICAS

### • Ablação ovariana

A ablação ovariana foi a primeira forma de tratamento sistêmico para neoplasia de mama avançada. O seu uso como terapia adjuvante iniciou algumas décadas depois, sendo que o primeiro estudo randomizado de ablação ovariana adjuvante iniciou em 1948. O grupo EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Group) desenvolveu uma metanálise destes primeiros estudos,

estabelecendo que a ablação ovariana, quer seja induzida pela cirurgia ou pela radioterapia, está associada com significativa melhora da sobrevida livre de doença e sobrevida global nas mulheres com menos de 50 anos de idade (7). Todos os estudos incluídos nesta metanálise (total de 12 estudos) iniciaram antes de 1980, não incluindo as obras que estudaram supressão ovariana com drogas. Nestes estudos a presença da menopausa não era definida (apenas foram limitados a mulheres abaixo dos 50 anos) e a dosagem do receptor hormonal foi realizada apenas nos mais recentes. O benefício da ablação ovariana foi menor no grupo que também recebeu quimioterapia (provavelmente devido aos efeitos endócrinos desta). No grupo total da análise (independente do receptor hormonal, realização de quimioterapia e presença de linfonodos axilares), em 5 anos foi observada redução de recidiva da doença em 18,5% e aumento na sobrevida global em 18,4%.

Comparações indiretas (portanto não ideais e sujeitas a críticas), demonstram que a magnitude do benefício da ablação ovariana nos estudos sem quimioterapia adicional foi semelhante ao benefício observado da quimioterapia adjuvante ou do tratamento hormonal com tamoxifen em mulheres jovens (1). Há também comparação direta entre ablação ovariana e quimioterapia, também evidenciando eficácia comparável (8). Portanto, este tratamento melhora significativamente a sobrevida a longo prazo para mulheres abaixo dos 50 anos, pelo menos no grupo que não realizou quimioterapia (9).

#### • Cirúrgica

Foi a primeira forma de ablação ovariana testada. Causa suspensão imediata e permanente da produção ovariana de estrogênios. A morbidade e mortalidade operatória são reduzidas quando a cirurgia é feita via laparoscópica.

#### • Induzida por irradiação

Geralmente aplicados 15 - 20 Gy em 5 a 10 frações. Trata-se de procedimento simples e seguro. É necessária comprovação bioquímica de que a função ovariana cessou.

#### • LHRH análogo

Esta classe de medicação oferece uma forma alternativa de supressão dos estrógenos ovarianos em mulheres pré-menopáusicas. Esta supressão da produção de estrógenos pelos ovários é potencialmente reversível ao cessar a terapia, evitando a morbidade a longo prazo associada com a ablação ovariana permanente.

Estudos clínicos têm demonstrado que a eficácia da goserelina é semelhante a ooforectomia e a irradiação ovariana (10, 11).

#### • Quimioterápica

Trata-se de mais uma arma disponível para ablação ovariana. Pode causar disfunção ovariana temporária ou permanente em mulheres pré-menopáusicas (menopausa prematura). A quimioterapia tem sido o tratamento de base para as mulheres pré-menopáusicas, principalmente as com linfonodo positivo. Tudo indica que esta terapia tem dois mecanismos de ação: efeito citotóxico direto e o de supressão ovariana. Não se sabe quanto do efeito benéfico deste tratamento é devido a sua ação endócrina. O risco de causar amenorréia relacionada a quimioterapia é diretamente proporcional a idade no início do tratamento e varia com o tipo, dose e duração da quimioterapia. Em geral, menos de 50% das mulheres abaixo dos 40 anos de idade se tornarão pós-menopáusicas com a quimioterapia.

Jonat e colaboradores conduziram o estudo ZEBRA (Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study) com o objetivo de comparar monoterapia com goserelina a terapia citotóxica

com CMF (ciclofosfamida, metotrexate e fluorouracil) nas pacientes pré menopáusicas e linfonodo positivo. Quando este estudo iniciou, no início dos anos 90, a pesquisa de receptor hormonal não era rotineiramente utilizada para tomada de decisões quanto ao tratamento clínico. Conseqüentemente, foram incluídos pacientes com receptor de estrógeno positivo e negativo. Em análise de subgrupo, as com RH (receptor hormonal) positivo tiveram equivalência nos dois tratamentos quanto a sobrevida livre de doença. A goserelina foi inferior ao CMF para o subgrupo de pacientes com RH negativo (12). Outros 4 estudos compararam a ablação da função ovariana com quimioterapia (sem tamoxifeno concomitante), com resultados semelhantes ao do estudo ZEBRA.

## TAMOXIFEN

Em 1998 o grupo EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) publicou uma análise dos estudos randomizados com o uso do tamoxifeno para câncer de mama inicial (por definição, aqueles restritos a mama e linfonodos regionais, passíveis de ressecção cirúrgica), incluindo os artigos publicados até 1995. Está metanálise englobou 37000 mulheres e 55 estudos. Com o uso de tamoxifeno adjuvante por 5 anos, as mulheres com pesquisa de receptor hormonal (RH) positiva tiveram redução de recidiva de 47%, redução da mortalidade em 26% e redução de câncer de mama contralateral em 47%. Os benefícios do tamoxifeno em 15 anos são redução da mortalidade em 9% e redução do risco de recorrência em 12%. Estas vantagens com o uso do tamoxifeno são similares na pré e na pós menopausa, nas mulheres jovens e idosas, nas com axila positiva ou negativa. Cinco anos de hormonioterapia com tamoxifeno é mais efetivo que um ou dois anos de tratamento e, possivelmente, mais efetivo que 10 anos. Estudos em andamento, o primeiro conduzido por Earl e colaboradores (ATOM- Adjuvant Tamoxifen or More) e o segundo conduzido por Davies e colaboradores (ATLAS - Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter), estão fazendo a comparação de 5 com 10 anos de uso do tamoxifeno. Estes estudos ainda não demonstraram benefício claro do tratamento prolongado. A luz do conhecimento atual, a maioria dos médicos adotam o uso de 5 anos de tratamento adjuvante com tamoxifen (1, 13, 14).

Sabe-se que o tamoxifeno não deve ser dado concomitante com a quimioterapia, porque diminui a eficácia desta.

A adição do tamoxifen à ablação ovariana pode ser superior a ablação ovariana sozinha, o que também é controverso (1).

## INIBIDORES DA AROMATASE

Atualmente há uma tendência no uso de inibidores da aromatase. Nas mulheres pós menopáusicas, o uso destas drogas no tratamento adjuvante do câncer de mama tem se mostrado de benefício superior ao tamoxifen (13, 14). Resultados dos estudos conduzidos por Aman Buzdar (ATAC-Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) (4), Boccardo e colaboradores (ITA - Italian Trial) (10), Coombes e colaboradores (IES - Intergroup Exemestane study) (15), Goss e colaboradores (MA-17), Thurlimann e colaboradores (BIG 1-98) e pelo Grupo de Ensaios Clínicos do Instituto Nacional de Câncer do Canadá MA-27), expostos abaixo, induzem a esta conclusão. Porém, a interpretação desta afirmação deve ser contrabalançada com o curto seguimento destes pacientes, quando comparado com os já estabelecidos e confirmados resultados benéficos do tamoxifen.

Estudo	Desenho	Seguimento	Desfecho
ATAC Aman Buzdar	Duplo-cego. Tamoxifem vs anastrozol vs tamoxifem + anastrozol como terapia inicial na adjuvância	N 9366 Seguimento de 33,3 meses	Na população com RH+, HR para a recor- rência (A vs T) é de 0,82
ITA Boccardo e colabora- dores	Aberto. Pacientes que tenham comple- tado 2-3 anos de tamoxifem: randomizados para continuar com tamoxifeno até completar 5 anos ou receber anastrozol	N 426 Seguimento de 33,3 meses	Na população total o HR para recorrên- cia foi 0,36. *A ser publicado
IES Coombes e Colabora- dores	Duplo-cego. Pacientes que tenham comple- tado 2-3 anos de tamoxifem: rando- mizados para continuar com tamoxifeno ou receber exame- stano (até com- pletar 5 anos de terapia hormonal)	N 4742 Seguimento de 30,6 meses	HR para recorrência 0,68
MA-17 Goss e cola- boradores	Duplo-cego. Pacientes que tenham comple- tado 5 anos de tamoxifeno ad- juvante: rando- mizados a rece- ber letrozol ou placebo (por mais 5 anos)	N 4742 Seguimento de 30,6 meses	HR para re- corrência 0,57 * Único trial a demonstrar vantagem estatística na sobrevida (só nas mulheres co linfonodo positivo)
BIG 1-98 <sup>14</sup> Thurlimann e colabora- dores	Estudo de 4 bra- ços de terapia endócrina adju- vante, em que 5 anos de letrozol é comparado com 5 anos de tamoxifeno; comparado com 2 a 3 anos de tamoxifeno se- guido de dois a 3 anos de letrozol; comparado com 2 a 3 anos de letrozol seguido de 2 a 3 anos de tamoxifeno. Total de 5 anos. Em andamento.		Resultados iniciais, demonstram benefício da sobrevida livre de doença em favor do letrozol
MA-27 <sup>14</sup> (Nacional Câncer Institute of Canada Clinical Trial Group)	Compara anas- trozol com exa- mestano como primeira linha de tratamento adjuvante. Plano de comparação direta entre dois inibidores da aromatase. Em andamento.		

Não há benefício em usar inibidor da aromatase em mulheres na pré-menopausa. Teoricamente, podemos inferir que, uma vez havendo ablação ovariana, o uso desta medicação poderia resultar em algum benefício. Infelizmente nem sempre o benefício teórico indica um benefício clínico. Até o momento, não há estudos concluídos que tenham investigado o papel dos IA + supressão ovariana comparado com tamoxifem + supressão ovariana ou com tamoxifem isolado.

Para esclarecer estas dúvidas, existem estudos em andamento, coordenados pelo IBCSG (International Breast Cancer Study Group) em nome do Grupo Internacional da Mama (BIG-Breast International Group) e NABCI (North American Breast Cancer Intergroup):

Estudo	
<b>SOFT</b> (Suppression of Ovarian Function Trial)	Em andamento. Compara 5 anos de tamoxifem sozinho, 5 anos de tamoxifem + supressão ovariana (triptorelina ou cirurgia ou radioterapia), e 5 anos de examestano com triptorelina. Elegibilidade: RE ou RP positivo, quimioterapia é permitida.
<b>TEXT</b> (Tamoxifen/Exeme- stane Trial)	Compara ablação ovariana (5 anos de triptorelina) e tamoxifeno com 5 anos de triptorelina e examestano

O estudo SOFT irá responder nosso dilema atual quanto a realizar ou não supressão ovariana nos pacientes que continuam menstruando após quimioterapia adjuvante. O estudo TEXT é complementar. Os dois estudos comparam tamoxifeno com examestano no tratamento adjuvante.

## DISCUSSÃO

Para mulheres na pós-menopausa muito se tem publicado a respeito do uso do inibidores da aromatase (IA). Nos últimos anos tem sido publicado uma quantidade significativa de grandes ensaios clínicos, multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, com número considerável de pacientes e bem conduzidos, abordando o uso desta classe de fármacos. Trata-se de mais uma arma para o arsenal terapêutico do tratamento adjuvante na pós-menopausa. Os IA têm sido testados após a cirurgia, após 2 a 3 anos do uso do tamoxifem até completar a duração hoje considerada padrão (5 anos) ou após 5 anos de tamoxifem (com o objetivo de reduzir ainda mais o risco de recorrência).

O estudo conduzido por Baum e Aman Buzdar (The Arimidex Tamoxifen Alone or in Combination Trial) encontrou um benefício absoluto em termos de sobrevida livre de doença com o uso do IA anastrozol sobre o tamoxifem de 17% após 5 anos de tratamento adjuvante e redução na taxa de câncer de mama contralateral de 53% (15). Coombes seguiu mostrando os benefícios dos inibidores da aromatase, conduzindo o *Intergroup Examestane Study*, que randomizava os pacientes, após o uso de 2 a 3 anos de tamoxifem, a receber examestano até completar 5 anos ou seguir com tamoxifem. A razão de chances para a sobrevida livre de doença foi de 0,68 em favor do examestano (16). Goss avaliou o uso de letrozol (comparando com placebo) nas mulheres que completaram 5 anos de tamoxifem adjuvante, mostrando benefício na sobrevida livre de doença em 4 anos de 6% (17). Outros estudos também foram publicados ou estão em andamento, com a mesma proposta dos agora descritos. Apenas o conduzido por Goss e colaboradores (MA-17) demonstrou benefício em termos de sobrevida.

Com os resultados destes estudos, a Sociedade Americana de Oncologia Clínica considera que os inibidores da aromatase deveriam ser usados em algum momento na adjuvância (18). Acredito que ainda devemos considerar o tamoxifen como padrão, devido os seguintes fatos: não temos a conclusão de alguns ensaios clínicos e um seguimento adequado de outros para que possamos ter a exata certeza dos reais benefícios e riscos dos IA; trata-se de medicações caras para a maioria da nossa população; o tamoxifen tem benefícios consideráveis e riscos definidos e muito bem conhecidos por todos; na maioria dos estudos o benefício do inibidor da aromatase se refletiu na sobrevida livre de doença e não na sobrevida global. Os inibidores da aromatase seguem como opção de tratamento, por sinal, muito atrativa. Os IA podem ser considerados tratamento de escolha naqueles pacientes com contra-indicação ao tamoxifen.

Tudo o que foi descrito até o momento na discussão referia-se ao tratamento adjuvante na pós-menopausa. Nas mulheres com função ovariana preservada (pré-menopausa), os inibidores da aromatase não devem ser utilizados. Informação sobre o efeito desta classe de medicação quando dada conjuntamente com supressores da função ovariana será obtida com a conclusão de ensaios clínicos já em andamento. Estudos foram iniciados com o objetivo de esclarecer estas dúvidas (SOFT e TEXT). O estudo SOFT também poderá responder nosso dilema atual quanto a realizar ou não supressão ovariana nas pacientes que continuam menstruando após quimioterapia adjuvante. Reafirmo que a utilização destes tratamentos não tem benefício clínico estabelecido. Por mais que haja um benefício teórico (e parece existir), não devemos considerar tratamento padrão e, sim, experimental.

Nas mulheres pré-menopáusicas com doença responsiva ao tratamento endócrino, objeto deste estudo, freqüentemente é oferecido tamoxifen, com ou sem supressão ovariana. Drogas citotóxicas adjuvantes são freqüentemente prescritas antes da terapia endócrina para muitos pacientes, principalmente para aqueles com alto índice de recidiva. Atualmente a maioria das mulheres pré-menopáusicas com linfonodo positivo e receptor de estrogênio positivo recebe quimioterapia, apesar da ausência de evidência demonstrando a necessidade desta abordagem em todas estas mulheres. A terapia endócrina isolada com supressão ovariana e tamoxifen (ou inibidor da aromatase) pode ser suficiente, principalmente para as mulheres com baixo risco de recorrência da doença. A questão está aberta. A resposta poderá estar em um estudo já em andamento (PERCHE - Premenopausal Endocrine Responsive Chemotherapy trial). Este estudo compara a supressão da função ovariana + quimioterapia, seguidas de tamoxifeno ou exemestano; com supressão ovariana + tamoxifen ou exemestano (sem quimioterapia).

Atualmente a escolha do tratamento adjuvante baseia-se em dados clínicos e patológicos, que estratificam as mulheres em grupos de risco de recorrência e predizem o curso clínico. Porém, são critérios imprecisos. Esforços estão sendo feitos para identificar biomarcadores que irão auxiliar os oncologistas clínicos a escolher o melhor tratamento a ser escolhido ao seu paciente. A análise da expressão gênica através de *microarrays* fornece a análise molecular dos genes expressos pelo tumor. Milhares de genes podem ser avaliados simultaneamente a partir de uma amostra tumoral. Pode-se identificar, então, diferentes padrões de expressões gênicas, ou assinaturas, que distinguem a amostra do tumor dos tecidos normais e de outros tipos de neoplasia. Ajudam a definir o prognóstico do tumor e a resposta ao tratamento. Sabe-se que neoplasias de mama morfológicamente similares, em diferentes pacientes, podem ser completamente distintas quando estudadas em nível molecular. Portanto, pacientes de bom prognóstico clínico e patológico podem ter assinatura gênica demonstrando prognóstico menos favorável, o inverso também podendo ser

verdadeiro. A inclusão do *microarray* nos será extremamente útil. O custo desta técnica é o principal fator limitante da sua inclusão na prática clínica (19).

Concluindo, existem algumas dúvidas sobre o melhor manejo clínico para as pacientes com cancer de mama na pré-menopausa. Com o objetivo de elucidar nossas incertezas, muitos artigos científicos são publicados a cada dia. Cabe a nós racionalizar as evidências clínico epidemiológicas, sem desconsiderar nossos conhecimentos e experiências adquiridas. Somando a experiência clínica, os conceitos já estabelecidos e as informações novas (bem analisadas), chegaremos mais próximos do melhor manejo clínico para as nossas pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg AS: Cancer - Principles & Practice of Oncology. 6th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
2. Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, et al: Chemoendocrine Therapy for Premenopausal Women With Axillary Lymph Node-Positive, Steroid Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Results From INT 0101 (E5188). J Clin Oncol 2005; 23: 5973-5982.
3. Riggs BL, Hartmann LC: Drug Therapy: Selective Estrogen-Receptor Modulators- Mechanisms of Action and Application to Clinical Practice. N Engl J Med 2003; 348: 618-629.
4. Buzdar AU: Data from the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trial - Implications for Use of Aromatase Inhibitors in 2003. Clinical Cancer Research 2004; 10 (1 II): 355:361.
5. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists'Group: Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. The Lancet 2002; 359:2131- 2139.
6. Leonard RCF: Adjuvant hormone therapy for premenopausal and postmenopausal women. In Educational Book - American Society of Clinical Oncology. 40th Annual Meeting, 3-9; 2004.
7. Early Breast Cancer Trialists'Collaborative Group: Overview of the randomised trials. Lancet 1998; 351: 1451-1467.
8. Scottish Cancer Trials Breast Group and ICRF Breast Unit: Adjuvant ovarian ablation versus CMF chemotherapy in premenopausal women with pathological stage II breast carcinoma: The Scottish trial. Lancet 1993; 342: 305.
9. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, et al: Meeting Highlights: updated International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. J Clin Oncol 2003; 21:3357-3365.
10. Boccardo F, Rubagotti A, Perrotta A, et al: Ovarian ablation versus goserelin with and without tamoxifen in pre-/perimenopausal patients with advanced breast cancer; Results of a multicentric Italian study. Ann Oncol 1994; 5: 337-342.
11. Taylor CW, Green S, Dalton WS, et al: Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-

- positive metastatic breast cancer: An intergroup study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 994-999.
12. Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W, et al: Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zoladex early breast cancer research association study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4628-4635.
  13. Dellapasqua S, Colleoni M, Gelber RD, et al: Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Women With Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2005;23: 1736-1750.
  14. Pritchard KI: Aromatase Inhibitors in Adjuvant Therapy of Breast Cancer: Before, Instead of, or Beyond tamoxifen. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4850- 4852.
  15. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. : Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in combination) trial after completion of 5 years adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; vol 365 issue 9453. 60-62.
  16. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al.: 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: 1081-1092.
  17. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al.: A randomized trial of letrozol in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 349: 1793-1802.
  18. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology Technology Assessment on the Use of Aromatase Inhibitors As Adjuvant Therapy for Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast cancer: Status Report 2004. *J Clin Oncol* 2005; 23: 619-629.
  19. Van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al: A gene - expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1999-2009.