

Relação entre testosterona e câncer de mama: fator protetivo ou de risco? Revisão da literatura

Relation between testosterone and breast cancer: protective or risk factor? A review

Khadija ASSIS **PASCHOLATTO**¹, Victoria Carolina PEREIRA **FRANÇA**¹, Plínio GASPERIN-
JUNIOR¹.

RESUMO

Introdução: O câncer de mama é o mais comum nas mulheres, com alta incidência na pós-menopausa, período marcado por queda dos hormônios esteroidais. Apesar de possuir papel nas disfunções sexuais na pós-menopausa, o uso da testosterona não é recomendado pela possível associação com o câncer de mama.

Objetivo: Verificar os efeitos da testosterona no corpo da mulher diante da terapia de reposição hormonal, bem como sua relação com o câncer de mama, se caracterizada como um fator de risco ou protetivo.

Método: Busca na base de dados PubMed através dos descritores "breast cancer" e "testosterone". Foram incluídos somente artigos de revisão e revisão sistemática publicados entre os anos de 2015 e 2022, e foram selecionados 18 artigos.

Resultado: O câncer de mama é impactado de diferentes maneiras pela testosterona, como pela aromatização e por estimulação direta dos receptores para andrógenos. No entanto, esse impacto depende de fatores individuais, como a duração da reposição hormonal.

Conclusão: Apesar de estudos recomendarem o uso da testosterona na terapia de reposição hormonal, os dados sobre a toxicidade em longo prazo em mulheres são limitados. Ainda, existem preocupações de que, seu uso, possa resultar em neoplasias, como a de mama.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de mama. Testosterona. Mulher.

ABSTRACT

Background: Breast cancer is the most common in women, with high incidence in postmenopause period, which is marked by a drop in steroid hormones. Despite having a role in postmenopausal sexual dysfunction, the use of testosterone is not recommended, due to the possible association with breast cancer.

Objective: Verify the effects of testosterone in women's body upon hormone replacement therapy, as well its correlation with breast cancer, whether it's characterized as a risk or protective factor.

Methods: Search upon PubMed database through the "breast cancer" and "testosterone" keywords. Only review and systematic review articles published between 2015 and 2022 were included, which 18 articles selected.

Results: Breast cancer is impacted in different ways by testosterone, such as by aromatization and direct stimulation of androgen receptors. Although, this impact depends on individual factors, such as hormone replacement duration.

Conclusion: While studies recommend the use of testosterone in hormone replacement therapy, data about the long-term toxicity on women are limited. Still, there are concerns that its use may result in different neoplasia, such as breast.

KEYWORDS: Breast cancer. Testosterone. Women.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama (CAM) é o tipo mais comum entre as mulheres¹⁷, com pico de incidência entre 50-59 anos.⁵ A maioria é positiva para receptores de hormônios esteroidais, incluindo os receptores de estrogênio, progesterona e andrógenos.¹⁷ Os fatores de risco para o desenvolvimento do CAM envolvem fatores intrínsecos, como idade, peso, menarca, e extrínsecos, como obesidade e tabagismo.^{9,14} Todos esses fatores aumentam a morbimortalidade, principalmente em pacientes na pós-menopausa.⁹

A menopausa é o período reprodutivo da mulher caracterizado por queda de produção de hormônios esteroidais, incluindo a testosterona,^{4,9} andrógeno com papel fundamental na função sexual feminina.¹⁶ A testosterona tem efeito fisiológico em todos os tecidos e sistemas de órgãos, incluindo a mama.^{8,12} Apesar de haver estudos recomendando o uso de testosterona na pós-menopausa para o tratamento de disfunções sexuais,⁷ 10 o FDA (Food and Drug Administration - USA) não recomenda seu uso pela ausência de segurança desse hormônio em longo prazo, como na incidência do CAM.^{12,16}

MÉTODOS

Foi realizada revisão de literatura na base de dados PubMed, por meio das palavras-chave “breast cancer” e “testosterone”. Foram incluídos somente artigos de revisão e de revisão sistemática publicados entre os anos de 2015 e 2022. Foram excluídos os que fugiam da temática ou que continham outras abordagens do uso de testosterona que não em mulheres cisgênero. Ao total, foram utilizados 18 artigos.

RESULTADOS

O CAM é a neoplasia mais diagnosticada em mulheres.¹¹ 17 A maioria dos cânceres possui receptores hormonais, de modo que o de estrogênio é o mais comum.¹⁷ A maior incidência dele é na pós-menopausa, período em que ocorre queda da produção de estrogênio pelos ovários e aumento da aromatização em estrogênio no tecido adiposo periférico.^{4,9} Ainda, a menopausa cursa com aumento da massa corporal e sedentarismo, de modo que a obesidade configura importante fator de risco.⁹ Após ela, o tecido adiposo, juntamente às glândulas adrenais, configuram os principais sítios de produção de estrogênio.⁴ Os receptores esteroidais para estrogênio presentes no tecido mamário possuem papel mitogênico.^{4,9} Em células positivas para esses receptores e em comportamento maligno, ocorre comportamento autócrino, de modo que as próprias células estimulam o seu crescimento.⁴

Nesse contexto, a testosterona aumentaria a proliferação celular através da via indireta pela enzima aromatase.^{4,12} Como a produção gonadal de estrogênios é insuficiente na menopausa, a produção desses hormônios se dá através da aromatase em tecidos extra-gonadais.^{5,9} No tecido adiposo e nas glândulas adrenais, a testosterona e a androstenediona são convertidas pela enzima em estrona e estradiol.⁴ Assim, acredita-se que

o suprimento externo de testosterona possa configurar risco para o desenvolvimento do CAM, a partir da estimulação de estrogênios via aromatase.^{4,8,12}

Ainda, certos tipos de CAM apresentam receptores para andrógenos.¹⁵ Os receptores de andrógenos, em presença de receptores de estrogênio, apresentam melhor prognóstico, dado que inibem a proliferação celular.¹⁴ 17 No entanto, em CAM somente com receptores de andrógenos, a suplementação extrínseca de testosterona pode configurar risco ao desenvolvimento de neoplasia, com estimulação direta das células a partir desses receptores.^{7,8} Essa estimulação se dá através da conversão fisiológica da testosterona em diidrotestosterona através da 5-alfa-redutase.^{9,4} Como a diidrotestosterona é o andrógeno mais potente,¹⁶ há grande afinidade pelos receptores, ocorrendo estímulo à proliferação celular.² 8

O uso de testosterona extrínseca em mulheres com obesidade e resistência insulínica está associado à progressão do CAM.⁴ A testosterona não equilibrada por estrogênios desencadeia o aumento do tecido adiposo.^{4,9} Como a obesidade é inflamação crônica de baixo grau, ocorre produção contínua de citocinas pró-inflamatórias,⁴ com estímulo da produção de andrógenos pelos ovários e diminuição da produção da globulina ligadora de hormônios sexuais, acarretando em há aumento da testosterona livre circulante.^{4,6} Dessa maneira, a testosterona promove aumento de acúmulo de gordura visceral e dos níveis circulantes de estrogênio a partir da via de produção pela aromatase, levando ao maior risco de CAM.^{4,8}

Níveis equilibrados de testosterona são necessários para o bem da saúde mental e física, função imunológica, controle glicêmico e podem reduzir a inflamação, o que ajuda a evitar o desenvolvimento do CAM.⁷ No entanto, o risco dele na terapia de reposição hormonal difere dependendo de muitos fatores; portanto, o tratamento deve ser feito para cada indivíduo para identificar a dose, tipos de esteroides, formulações, duração, horário de início e via de administração mais apropriado.⁵ Além disso, outros fatores de risco também precisam ser considerados na prescrição da terapia, como índice de massa corporal,⁹ doenças cardiovasculares e fatores de estilo de vida, incluindo fumo, atividade física e ingestão de álcool.⁵

O risco de CAM também é influenciado pelo tempo de tratamento e pelo intervalo entre a menopausa e o início da terapia de reposição hormonal, com maior risco em mulheres que começam a terapia dentro de um ano após o início da menopausa.⁵

Os implantes subcutâneos têm se mostrado método seguro e eficaz de entregar testosterona no passado com sucesso em ambos os sexos, feminino e masculino, e relatam taxa de resposta de acima de 50% em pacientes com CAM metastático resistente a hormônios.^{7,13} Ainda, fornecem importante fonte de estrogênios para as mulheres no pós-menopausa.⁷ A via transdérmica de baixa dose também se mostrou reposição preferida, que tem risco mínimo antes e durante o início da terapia hormonal para evitar a dosagem suprafisiológica, como

os efeitos adversos dependentes da dose incluindo hirsutismo, seborreia, oleosidade, entre outros.^{9,16}

Para isso, a prevenção e o diagnóstico precoce por meio de exames diagnósticos, como mamografia, ultrassonografia, ressonância magnética e autoexame das mamas, são importantes para a detecção de tumores.¹ Outro método promissor, é o de medir os níveis de hormônios esteroides mamários com a aspiração fina do mamilo que permite diferenciar concentrações hormonais locais e séricas, podendo fornecer dados úteis para avaliar a suscetibilidade ao CAM.³

CONCLUSÃO

Apesar de estudos recomendarem o uso da testosterona para a terapia de reposição hormonal na pós-menopausa, não há dados suficientes na literatura sobre os efeitos em longo prazo desse hormônio, principalmente relacionados à incidência do CAM. Ainda, como a testosterona participa de diferentes vias na incidência dele, seu uso em mulheres deve ser muito criterioso, levando em consideração o risco e benefício, idade, peso e outras características individuais de cada paciente.

Trabalho realizado na

¹ Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Financiamento: Nenhum

Conflito de interesse: Nenhum

Correspondência:

Victoria Carolina Pereira França

Email: victoriacpf@gmail.com

Contribuição dos autores

Conceituação: Khadija Assis Pascholatto

Metodologia: Victoria Carolina Pereira França

Redação (revisão e edição): Plínio Gasperin Junior

REFERÊNCIAS

1. Bianchi VE, Bresciani E, Meanti R, Rizzi L, Omeljaniuk RJ, Torsello A. The role of androgens in women's health and wellbeing. *Pharmacol Res.* 2021 Sep;171:105758.
2. Chatterton RT. Functions of dehydroepiandrosterone in relation to breast cancer. *Steroids.* 2022 Mar;179:108970.
3. Chioldo C, Morelli C, Cavaliere F, Sisci D, Lanzino M. The Other Side of the Coin: May Androgens Have a Role in Breast Cancer Risk? *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 31;23(1):424.
4. Coradini D, Oriana S. Impact of sex hormones dysregulation and adiposity on the outcome of postmenopausal breast cancer patients. *Clin Obes.* 2021 Feb;11(1):e12423.
5. D'Alonzo M, Bounous VE, Villa M, Biglia N. Current Evidence of the Oncological Benefit-Risk Profile of Hormone Replacement Therapy. *Medicina (Kaunas).* 2019 Sep 7;55(9).
6. Davis SR, Wahlin-Jacobsen S. Testosterone in women--the clinical significance. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(12):980-92.
7. Ganesan K, Habboush Y, Sultan S. Transdermal Testosterone in Female Hypoactive Sexual Desire Disorder: A Rapid Qualitative Systematic Review Using Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. *Cureus.* 2018 Mar 31;10(3):e2401.
8. Glaser R, Dimitrakakis C. Testosterone and breast cancer prevention. *Maturitas.* 2015 Nov;82(3):291-5.
9. Hilborn E, Stål O., Jansson A. Estrogen and androgen-converting enzymes 17-hydroxysteroid dehydrogenase and their involvement in cancer: with a special focus on 17 -hydroxysteroid dehydrogenase type 1, 2, and breast cancer. *Oncotarget.* 2017; 8:30552-30562.
10. Iwase T, Wang X, Shrimanker TV, Kolonin MG, Ueno NT. Body composition and breast cancer risk and treatment: mechanisms and impact. *Breast Cancer Res Treat.* 2021 Apr;186(2):273-283.
11. Khera M. Testosterone Therapy for Female Sexual Dysfunction. *Sex Med Rev.* 2015 Jul;3(3):137-144.
12. Lemke E, Madsen L, Dains J. Vaginal Testosterone for Management of Aromatase Inhibitor-Related Sexual Dysfunction: An Integrative Review. *Oncol Nurs Forum.* 2017 May 1;44(3):296-301.
13. Ray A, Fernstrum A, Mahran A, Thirumavalavan N. Testosterone therapy and risk of breast cancer development: a systematic review. *Curr Opin Urol.* 2020 May;30(3):340-348.
14. Secreto G, Girombelli A, Krogh V. Androgen excess in breast cancer development: implications for prevention and treatment. *Endocr Relat Cancer.* 2019 Feb;R81-94.
15. Simon JA, Goldstein I, Kim NN, Davis SR, Kellogg-Spadt S, Lowenstein I, Pinkerton JV, Stuenkel CA, Traish AM, Archer DF, Bachmann G, Goldstein AT, Nappi RE, Vignozzi L. The role of androgens in the treatment of genitourinary syndrome of menopause (GSM): International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) expert consensus panel review. *Menopause.* 2018 Jul;25(7):837-847.
16. Student S, Hejmo T, Poterata-Hejmo A, Leśniak A, Buldak R. Anti-androgen hormonal therapy for cancer and other diseases. *Eur J Pharmacol.* 2020 Jan;866:172783.
17. Vegunta S, Kling JM, Kapoor E. Androgen Therapy in Women. *J Women's Health (2002).* 2020 Jan 1;29(1):57-64.
18. Wang X, Yang D. The regulation of RNA metabolism in hormone signaling and breast cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2021 Jun 1;529:111221.