



Carina Alexandra de Brito Matos

## Hormonoterapia no cancro da mama

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Fernanda Maria Roleira e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Carina Alexandra de Brito Matos

# Hormonoterapia no cancro da mama

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Fernanda Maria Roleira e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Carina Alexandra de Brito Matos, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009021326, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda ou qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 7 de Setembro de 2015.

---

Carina Alexandra de Brito Matos

A Tutora

Fernanda Maria Fernandes Roleira

Professora Doutora Fernanda Maria Roleira

A Aluna

Carina Alexandra Brito Matos

Carina Alexandra de Brito Matos

## **Agradecimentos**

Embora uma Monografia seja, pela sua finalidade acadêmica, há contributos que não podem e nem devem deixar de ser realçados. Por essa razão, desejo expressar os meus sinceros agradecimentos:

À Professora Doutora Fernanda Maria Roleira, orientadora da Monografia, agradeço pela competência científica e acompanhamento do trabalho, pela disponibilidade e generosidade reveladas, assim como pelas críticas, correções e sugestões relevantes feitas durante a orientação. Acima de tudo, obrigada por me acompanhar nesta jornada e por estimular o meu interesse pelo conhecimento e pela vida acadêmica.

Aos meus familiares pelo incentivo recebido. Ao meu irmão, aos meus pais, ao meu namorado, obrigado pelo amor, alegria e atenção.

Por fim, uma mensagem a todos os meus amigos, que sempre me disseram que era possível. A todos que acompanharam de perto os períodos mais atribulados e contribuíram para a ultrapassar cada desafio, etapa a etapa, muito obrigada.

A todos, muito obrigada!

## Índice

Lista de abreviaturas .....	3
1. Resumo/abstract.....	4
2. Introdução .....	6
3. Anatomia e fisiologia da mama.....	6
4. O cancro - como se desenvolve? .....	8
5. Síntese de estrogénios .....	9
6. Recetor de estrogénios .....	10
6.1. Mecanismo de ação dos recetores de estrogénio .....	11
7. Importância da aromatase no cancro da mama .....	12
8. Estratégias Terapêuticas .....	13
8.1. Cirurgia .....	14
8.2. Radioterapia .....	14
8.3. Quimioterapia.....	15
8.4. Imunoterapia .....	15
8.5. Hormonoterapia .....	16
8.5.1. Moduladores e inativadores dos recetores de estrogénio .....	17
8.5.1.1. Tamoxifeno .....	17
8.5.1.2. Raloxifeno.....	19
8.5.1.3. Toremifeno .....	19
8.5.1.4. Fulvestrant.....	20
8.5.2. Inibidores da aromatase .....	20
8.5.2.1. Inibidores da aromatase não esteróides.....	22
8.5.2.2. Inibidores esteróides da aromatase.....	24
9. Recomendações nacionais para o tratamento do cancro da mama.....	25
10. Conclusão .....	26
11. Bibliografia.....	27

**Lista de abreviaturas**

AF-1	Função de ativação 1
AF-2	Função de ativação 2
DHEA	Di-hidroepiandrostenona
DHEAS	Sulfato de di-hidroepiandrostenona
DHFR	Di-hidrofolato redutase
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> - Ácido desoxirribonucleico
E <sub>1</sub>	Estrona
E <sub>2</sub>	17β-Estradiol
EGFR	<i>Epidermal growth factor receptor</i> - Recetor do fator de crescimento epidermal
ERE	Elementos de resposta ao estrogénio
5-FU	5-Fluorouracilo
HER2	<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i> - Recetor 2 do fator de crescimento epidérmico humano
IA	Inibidores da aromatase
IGFR I	<i>Insulin-like growth factor I receptor</i> - Recetor I do fator de crescimento tipo insulina
ILD	Intervalo livre de doença
LHRH	<i>Luteinizing Hormone Releasing Hormonem</i> - Análogo da hormona luteinizante
MISS	<i>Steroid signaling initiated in the membrane</i> - Sinalização esteróide iniciada na membrana
NISS	<i>Steroid signaling initiated in the core</i> - Sinalização esteróide iniciada no núcleo
RE	Recetor de estrogénio
RNA	<i>Ribonucleic acid</i> - Ácido ribonucleico
RP	Recetor de progesterona

## I. Resumo/abstract

### Resumo

O cancro da mama é a neoplasia mais frequente no sexo feminino nos países desenvolvidos, representando cerca de 20% de todos os tumores malignos.

Hoje em dia as mulheres com cancro da mama têm à sua disposição várias opções terapêuticas. Na maioria dos casos, os fatores mais importantes, na escolha do tratamento são o estadió da doença e o subtipo específico do cancro da mama.

O tratamento consiste na remoção cirúrgica do tumor, seguindo-se a quimioterapia e/ou imunoterapia e/ou hormonoterapia. A hormonoterapia é utilizada quando os recetores hormonais são positivos, a quimioterapia é utilizada na doença progressiva, e por fim a imunoterapia é utilizada no cancro metastático, principalmente quando o HER2 é positivo, através da utilização de agentes anti-HER2. No entanto, ainda existem muitas dificuldades no tratamento do cancro da mama, devido à sua rápida proliferação e às características genéticas de cada indivíduo.

Este trabalho pretende clarificar as diferentes “frentes de ataque” ao cancro da mama, até agora desenvolvidas, e perceber os métodos farmacológicos mais recentes, criados para melhorar o prognóstico do tratamento.

**Abstract**

Breast cancer is the most common cancer among women in developed countries, accounting for about 20% of all malignant tumors.

Nowadays women with breast cancer have at their disposal several treatment options. In most cases, the most important factors in the choice of treatment are the stage of disease and the specific subtype of breast cancer.

The treatment consists of surgical removal of the tumor, followed by chemotherapy and / or immunotherapy and / or hormone therapy. The hormone therapy is used when the hormone receptors are positive, chemotherapy is used in progressive disease, and ultimately immunotherapy for metastatic cancer is used mainly when the positive HER2 is present, through the use of anti-HER2 agents. However, there are still many difficulties in the treatment of breast cancer due to their rapid proliferation and the genetic characteristics of each individual.

This work aims to clarify the different "attack fronts" to cancer, so far developed, and realize the latest pharmacological methods designed to improve the prognosis of treatment.

## 2. Introdução

O cancro da mama é um problema de saúde pública, apesar de não ser dos mais letais, tem uma alta incidência e uma alta mortalidade, sobretudo na mulher (apenas 1 em cada 100 cancros ocorrem no homem). Em Portugal, anualmente são detetados cerca de 6.000 novos casos de cancro da mama, e cerca de 1.500 mulheres acabam por morrer com esta doença (Liga Portuguesa Contra o cancro, 2015a).

O cancro da mama aumentou de forma muito significativa nas últimas três ou quatro décadas do século XX, sobretudo nos chamados países desenvolvidos. É uma patologia que raramente surge antes dos 30 anos de idade, aumentando significativamente a partir dos 45 anos e principalmente depois dos 60 anos (Laço, 2015).

Para prevenir este desfecho fatal é fundamental que sejam tomadas atitudes para um diagnóstico precoce. O auto-exame da mama, o exame clínico, a mamografia e o acompanhamento pelo médico de família, sobretudo a partir dos 40-45 anos, são meios úteis que não devem ser ignorados. De notar que, cerca de 5 a 10% dos cancros da mama diagnosticados apresentam características genéticas e hereditárias, obrigando a um acompanhamento mais precoce e cuidadoso dos familiares (Liga Portuguesa Contra o cancro, 2015b).

## 3. Anatomia e fisiologia da mama

A mama é um órgão complexo e muito específico, de tal modo que define a classe dos mamíferos. Nesta classe dos vertebrados, a mama adquire um papel importantíssimo no sexo feminino, delineando a sua sexualidade e definindo o seu lugar a nível social. A importância deste órgão estende-se também à continuidade da espécie, pois proporciona todo o alimento necessário ao recém-nascido para que este se possa desenvolver de forma saudável. Sendo a mama um órgão tão importante, é natural deduzir que uma patologia neste tipo de órgão pode vir a trazer graves consequências (Mora & Campos, 2006).

Anatomicamente, a mama é um órgão bilateral que se situa no espaço entre a segunda e a sexta costela. Esta resulta de uma diferenciação especializada das glândulas sudoríparas da pele que adquirem o nome de glândulas mamárias (Mora & Campos, 2006). A mama madura é composta por três principais tipos de tecidos: o epitélio glandular; o estroma fibroso e estruturas de suporte; e o tecido adiposo, sendo este último predominante nas mulheres pós-menopáusicas (Seeley, Stephens, & Tate, 2003).

O aparelho glandular da mama é constituído por 15 a 20 lobos que se apresentam rodeados por tecido adiposo. Os lobos ramificados estão organizados em forma de dispersão radial a partir do complexo mamilo-areolar (Fig.1) no entanto, cada lobo tem apenas um canal/seio galactóforo que termina à superfície do mamilo, independentemente dos outros canais galactóforos, ou seja, os ramos dutais funcionam de uma forma independente. Existe uma zona do canal galactóforo, constituída por ácidos, que dilata para armazenar o leite, constituindo assim, o seio galactóforo ou ampola galactófora (Fig.2). O canal que drena o lobo ramifica-se de modo a formar canais mais pequenos, que por sua vez drenam os lóbulos. Estes lóbulos convergem através de um orifício de constrição na ampola do mamilo (Seeley, Stephens, & Tate, 2003).

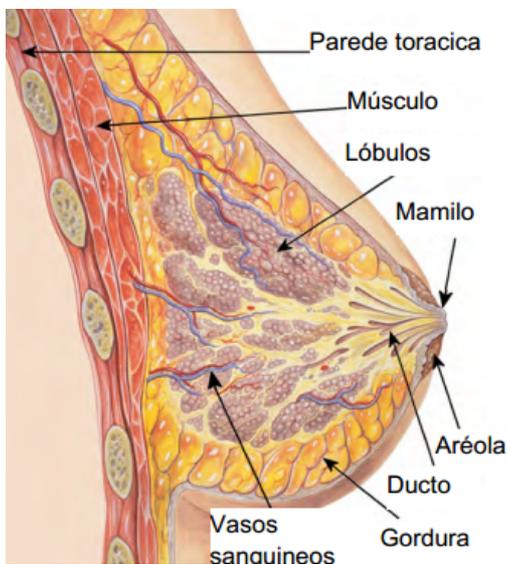


Fig.1 - Estrutura da mama feminina (Nccn, 2011).

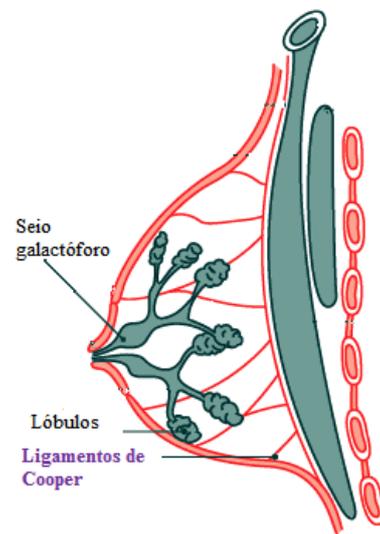


Fig.2 - Localização dos ligamentos de Cooper. (Allen, 2015).

A mama encontra-se entre a camada de tecido adiposo subcutâneo e o músculo peitoral maior (Seeley, Stephens, & Tate, 2003). A glândula mamária apresenta uma forma esférica que se prolonga em direção à axila, chamado prolongamento de *Spencer* (Fig.2) (Mora & Campos, 2006). Os ligamentos de *Cooper* são estruturas fibrosas que fornecem forma e estrutura à mama. Inserem-se perpendicularmente, na face superficial do músculo grande peitoral, até à pele que cobre as glândulas mamárias (Seeley, Stephens, & Tate, 2003). Quando os carcinomas invadem estes ligamentos podem ocorrer deformações subtis ou ondulações na superfície da mama, nomeadamente retrações (Seeley, Stephens, & Tate, 2003).

Na zona da mama, a irrigação é bastante rica, de forma a garantir todos os nutrientes necessários para manter um órgão saudável. Esta é feita por artérias que provêm da zona axilar, mamária interna e intercostal (Fig. 1) (Mora & Campos, 2006).

A rede de canais linfáticos forma o plexo de *Sappey* da drenagem linfática da mama. A maior parte (75%) é direcionada para os gânglios axilares e uma quantidade menor (25%) vai para os gânglios da cadeia mamária interna (Seeley, Stephens, & Tate, 2003). Do ponto de vista patológico, quando existem metástases nos gânglios da cadeia mamária interna já deverão existir metástases axilares, devido à drenagem para estes gânglios (Mora & Campos, 2006). A principal via de metástases do cancro da mama é através dos canais linfáticos (Seeley, Stephens, & Tate, 2003).

#### 4. O cancro - como se desenvolve?

A palavra cancro é utilizada genericamente para identificar um grande conjunto de doenças que são os tumores malignos. Os tumores malignos são muito diversos, havendo causas, formas de evolução e tratamentos diferentes para cada tipo. Há, porém, uma característica comum a todos eles: a divisão e o crescimento descontrolado das células. Nem todos os tumores são cancros, existem dois tipos de tumores: os benignos e os malignos.

Os tumores malignos, ao contrário dos tumores benignos, possuem duas características potenciais, que podem ou não estar expressas na altura em que a doença é diagnosticada: podem desenvolver metástases, isto é, aparecer tecido tumoral noutras órgãos diferentes daquele de onde se origina (por exemplo: fígado, pulmão, osso, etc.) e podem infiltrar outros tecidos circunvizinhos, incluindo órgãos que estão próximos. Os tumores malignos são aqueles a que normalmente se chama cancro.

O cancro surge quando as células normais se transformam em células malignas, isto é, adquirem a capacidade de se multiplicarem e invadirem os tecidos e outros órgãos (Bever, Brown, Maresso, & Hawk, 2014).

A Carcinogénese é um processo crónico que resulta da acumulação de alterações que ocorrem ao longo de vários anos, caracteriza-se por uma sucessão de mutações genéticas, nos genes responsáveis pela regulação do ciclo celular, que culmina em última instância, no cancro (Bever *et al.*, 2014). A origem destas mutações pode ser ambiental e posteriormente herdadas através das células germinativas ou pode ter outras origens (Nussbaum, 2007).

## 5. Síntese de estrogénios

Existe um conjunto de evidências epidemiológicas e experimentais de que os estrogénios estão envolvidos na etiologia do cancro da mama. Atualmente considera-se que a biossíntese local de estrogénios, especialmente em mulheres pós-menopáusicas, tem um papel importante na patogénese e no desenvolvimento de cancro da mama hormono-dependente. A sobre-expressão de enzimas com papel regulador, parece estar associada ao desenvolvimento da patologia mais agressiva e ao aumento de recorrências a curto e médio prazo (Subramanian, Salhab, & Mokbel, 2008).

Os mecanismos através dos quais os estrogénios podem causar cancro da mama incluem a ligação do  $17\beta$ -estradiol ( $E_2$ ) ao recetor de estrogénio (RE), que estimula a transcrição de genes envolvidos na proliferação celular e o aumento de divisões celulares, o que pode conduzir a erros na replicação do DNA aumentando, assim, o número de mutações. Por outro lado, o  $E_2$  pode ser convertido em compostos genotóxicos (Arpino, Wiechmann, Osborne, & Schiff, 2008) durante a metabolização, formando aductos de DNA, e que na ausência de reparação de DNA, induzem o aparecimento de mutações que podem estar na base de cancro da mama (Yang, Newsheer, Aziz, & Georgakilas, 2013). Por outro lado, estudos comprovam que a síntese de estrogénios através da aromatase, enzima que intervém na última etapa da síntese dos estrogénios do tecido tumoral, estimula o crescimento do tumor (Van Asten, Neven, Lintermans, Wildiers, & Paridaens, 2014).

Os estrogénios são produzidos em locais distintos consoante a mulher se encontre na pré ou pós-menopausa. Na pré-menopausa os ovários são os principais responsáveis pelos níveis de estrogénio na corrente sanguínea, ao passo que na pós-menopausa a síntese periférica adquire maior relevância. Nesta altura o ovário ainda produz quantidades substanciais de androgénios, que podem ser usados como substrato para síntese de estrogénios em locais periféricos, como o tecido adiposo que é o local mais importante, o músculo e o fígado (Yang *et al.*, 2013).

Os estrogénios, tal como outras hormonas esteróides, são sintetizados a partir do colesterol numa sequência de transformações químicas que culminam na conversão de androstenediona e testosterona a estrona ( $E_1$ ) e  $17\beta$ -estradiol ( $E_2$ ), através da enzima aromatase (Fig.3). Nas mulheres pós-menopáusicas, a principal fonte de produção de esteróides C19 é o córtex adrenal, originando-se assim, a androstenediona, di-hidroepiandrostenona (DHEA) e a sulfato de di-hidroepiandrostenona (DHEAS) (Fig.3). As hormonas DHEA e DHEAS estão presentes na circulação em concentrações bastante

superiores às encontradas para as hormonas sexuais esteróides ativas formando, por isso, um grande reservatório de precursores, que estão disponíveis para a conversão em estrogénio, em vários locais periféricos (Thompson & Ambrosone, 2000).

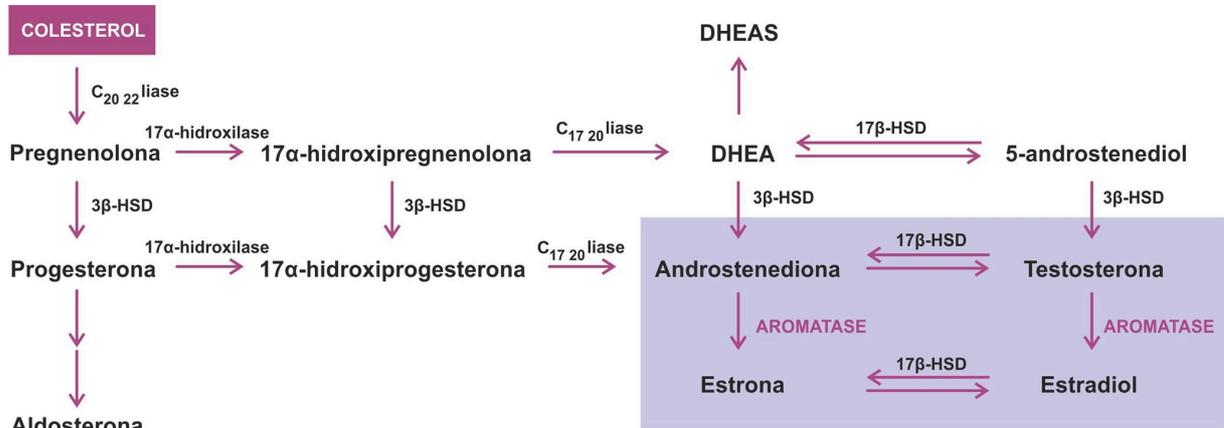


Fig.3 - Biossíntese de estrogénios a partir do colesterol (Thompson & Ambrosone, 2000).

## 6. Recetor de estrogénios

Os recetores dos estrogénios (RE) são fundamentais na ação destas hormonas nos tecidos e nos órgãos-alvo. São conhecidos dois subtipos de recetores dos estrogénios: o RE $\alpha$ , o mais abundante no organismo, codificado pelo gene ESR1, localizado no cromossoma 6; e o RE $\beta$ , codificado pelo gene ESR2, situado no cromossoma 14 (Siddig, *et al.*, 2008) (Surekha D, 2009).

O RE $\alpha$  e o RE $\beta$  são ambos membros da superfamília de recetores nucleares e tal como outros membros desta superfamília são constituídos por 6 regiões de homologia variável denominadas de A a F (Fig.4) (Marino & Ascenzi, 2006).

A região N terminal (domínios A e B) das proteínas RE $\alpha$  e RE $\beta$  contém o local AF-1 (função de ativação 1), essencial para a interação com proteínas co-reguladoras e contribui para a ativação do recetor independente de hormona. O domínio A/B é altamente variável, apresenta uma baixa percentagem de homologia o que pode indicar que o RE $\alpha$  e o RE $\beta$  interagem de forma distinta com as proteínas (Fig.4) (Nilsson & Gustafsson, 2011).

A região C, ou de ligação ao DNA (DBD) é altamente conservada e é responsável pela ligação dos REs a zonas de DNA, ou seja aos elementos de resposta ao estrogénio (ERE) (Nilsson & Gustafsson, 2011). A região D, que contém um sinal de localização nuclear, é importante para a estrutura tridimensional dos recetores. O domínio E está envolvido nas ligações ao ligando (LBD) e contém a função de ativação 2 (AF-2). Por fim, a região C-terminal (domínio F) é altamente variável e regula os processos de transcrição. Ao contrário

da AF-1, a AF-2 é uma função cuja ativação depende do ligando (Fig.4) (Subramanian, Salhab, & Mokbel, 2008).

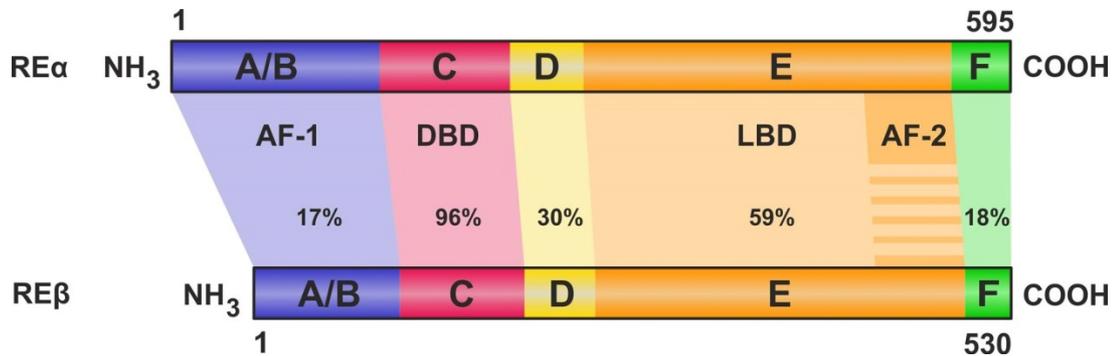


Fig.4 - Estrutura do REα e do REβ (Shanle & Xu, 2010).

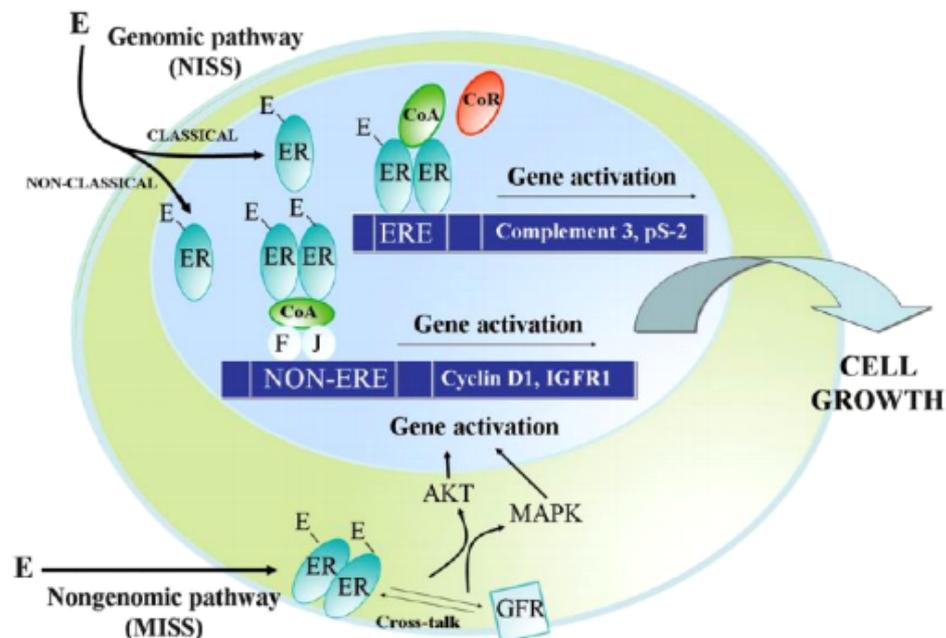
Os REs regulam o crescimento e a diferenciação de vários órgãos, como a mama, o tecido ósseo, o fígado, o cérebro e o sistema cardiovascular. No entanto, a expressão do REα e do REβ não é igual em todos os tecidos (Yang *et al.*, 2013). Geralmente, quando o cancro da mama se desenvolve apresenta elevados níveis de REα e baixos de REβ. O REα está associado à carcinogénese, enquanto o REβ parece ter um efeito protetor contra a atividade estimulante dos estrogénios nas lesões pré-malignas (Williams, Edvardsson, Lewandowski, Ström, & Gustafsson, 2008). A deteção de RE em células neoplásicas da mama é um dos principais indicadores da resposta para a terapêutica endócrina. Aproximadamente 70-80% de todas as neoplasias da mama são RE positivo (Arpino *et al.*, 2008).

### 6.1. Mecanismo de ação dos recetores de estrogénio

Conhecem-se dois mecanismos distintos de atuação dos REs: o genómico e o não genómico. Na via genómica ou de sinalização iniciada no núcleo (NISS), os estrogénios ligam-se aos seus recetores, ocorrendo a formação de homo ou heterodímeros de RE. Esta via pode ocorrer sob duas formas, a via clássica e a via não clássica (Fig.5). Na via clássica, o dímero de RE ativado interage com os elementos de resposta a estrogénio (ERE) (Powell, Wang, Shapiro, & Xu, 2010), resultando no recrutamento de proteínas co-reguladoras (co-ativadoras ou co-repressoras). Dependendo da célula e do co-regulador, o recetor ligado ao DNA exerce um efeito positivo ou negativo na expressão do gene alvo (Barone, Brusco, & Fuqua, 2010). Na via não clássica, os RE regulam a transcrição génica através de interações com outras proteínas, reguladas por fatores de transcrição, como o complexo Fos-Jun, que se ligam a sequências de DNA alternativas. Os REs interagem com estes fatores,

promovendo a ligação ao DNA e consequente ativação do processo de transcrição (Arpino *et al.*, 2009).

Na via não-genómica, ou de sinalização esteróide, iniciada na membrana (MISS), os estrogénios atuam nos RE localizados perto ou na membrana plasmática ou através das proteínas associadas à membrana, dependentes de estrogénio (Fig.5). A ativação destes recetores induzida por fosforilação, resulta na ativação de recetores de fatores de crescimento (receptor 1 do fator de crescimento tipo insulina – IGFR1; recetor do fator de crescimento epidermal – EGFR; recetor 2 do fator de crescimento epidérmico humano - HER2). Este *cross-talk* entre os RE e as vias de recetores de fatores de crescimento, ajudam a manter ativa a via de sinalização que permite a sobrevivência das células cancerígenas da mama (Razandi, Pedram, Park, & Levin, 2003).



**Fig.5** - Vias de sinalização genómica e não genómicas mediadas pelos receptores de estrogénio (Zilli *et al.*, 2009).

## 7. Importância da aromatase no cancro da mama

A aromatase pertence à família dos citocromos P450, é um complexo enzimático constituído por duas proteínas, a citocromo P450 aromatase e a NADPH citocromo P450 redutase. Localiza-se na membrana do retículo endoplasmático de vários tecidos do organismo, como os ovários, a placenta, o cérebro e o tecido adiposo. A aromatase é expressa pelo gene *CYP19A1* presente no cromossoma 15 (15q21).

Esta enzima é uma peça chave na regulação do cancro da mama, pois encontra-se envolvida no último passo da biossíntese de estrogénios. A aromatase converte androgénios esteróides com 19 átomos de carbono (androstenediona e testosterona) em estrogénios com 18 átomos de carbono (estrone e estradiol). A aromatização da androstenediona (substrato de eleição da aromatase) ocorre através de três reações de oxidação sucessivas, resultando na formação da estrone, que contém um anel aromático (Ghosh, Griswold, Erman, & Pangborn, 2009).

Estudos demonstraram que substâncias que inibam diretamente a aromatase são eficazes no tratamento do cancro da mama, no entanto, estão associadas a efeitos adversos relevantes como a perda da densidade óssea e alterações no metabolismo lipídico devido à redução de atividade da aromatase em todos os locais do organismo (Chen *et al.*, 2009).

A enzima aromatase tem sido extensivamente estudada ao longo de vários anos de forma a esclarecer o mecanismo molecular responsável pela sua ação. Só em 2009 foi possível obter a estrutura cristalina da aromatase, purificada a partir da placenta humana, na forma de complexo com o seu substrato natural (androstenediona). A aromatase tem uma estrutura terciária constituída por 12 hélices  $\alpha$  principais (identificadas de A a L) e 10 folhas  $\beta$  (numeradas de 1 a 10) (Fig.6) (Ghosh *et al.*, 2009).



Fig.6 - Estrutura da aromatase (Ghosh *et al.*, 2009).

## 8. Estratégias Terapêuticas

A terapêutica do cancro da mama pode ser assegurada por tratamentos locais, como a cirurgia e radioterapia, e por terapias sistémicas, tais como a quimioterapia e terapia hormonal. No passado, a escolha era feita pelo profissional de saúde, tendo em atenção o

tamanho do tumor e o envolvimento nodal, ao passo que hoje as características biológicas do tumor orientam o plano de tratamento. Os avanços na compreensão destes recursos biológicos traduziram-se na terapia sistémica, uma forma de tratamento individualizada, eficaz, menos tóxica e dirigida para o perfil do tumor. O tratamento sistémico pode influenciar as opções cirúrgicas e a radioterapia, por isso os cirurgiões devem estar envolvidos nas decisões médicas. Visto que existem muitas opções de tratamento disponíveis, uma abordagem multidisciplinar, iniciada no momento do diagnóstico, pode ajudar a traçar um plano de modo a obtermos melhores resultados (Cope, Hunt, Green, & Buchholz, 2012).

### **8.1. Cirurgia**

No cancro da mama, a cirurgia é o tratamento mais comum, cujo objetivo é a remoção do tumor. Existem vários tipos de cirurgia, a escolha é feita tendo em conta os benefícios, os riscos e a avaliação do estadió do tumor. Na cirurgia conservadora é removido o cancro, e não toda a mama, pode ser uma tumorectomia (remoção do tumor), ou uma quadrantectomia (remoção do tumor e do tecido envolvente) enquanto na mastectomia é removida toda a mama. Muitas vezes o cirurgião remove, também, os gânglios linfáticos axilares, para verificar se as células cancerígenas entraram no sistema linfático. O procedimento para remover estes gânglios chama-se dissecação ou esvaziamento dos gânglios linfáticos axilares (Cope *et al.*, 2012) (Wolff, Domchek, Davidson, Sacchini, & McCormick, 2014).

### **8.2. Radioterapia**

A radioterapia, ou terapia por radiações, consiste na utilização de radiação de alta energia, com capacidade para destruir as células malignas e impedir que elas se multipliquem (Wolff *et al.*, 2014). As radiações induzem alterações na cadeia de DNA das células malignas, o que inibe a continuação do seu crescimento. As radiações também afetam as células saudáveis, mas o efeito é maior nas células malignas devido à rapidez com que se multiplicam, o que impede que reparem qualquer dano facilmente (Majeed *et al.*, 2014). A radioterapia pode ser feita antes ou depois da cirurgia, dependendo da dimensão do tumor e de outros fatores, a incidência da radiação pode ser interna ou externa consoante cada caso (Wolff *et al.*, 2014).

### 8.3. Quimioterapia

A quimioterapia para o cancro da mama é constituída, geralmente, por uma combinação de fármacos (Wolff *et al.*, 2014). O principal motivo da quimioterapia combinada é utilizar medicamentos que atuem em diferentes partes do processo metabólico das células, aumentando a probabilidade de morrerem mais células malignas. Além disso, os efeitos secundários tóxicos da quimioterapia podem reduzir-se quando se combinam medicamentos com diferentes toxicidades, cada um numa dose mais baixa do que seria necessário se fossem usados sozinhos (Cope *et al.*, 2012).

A duração do tratamento é geralmente entre quatro e oito ciclos, dependendo da terapêutica escolhida. Os fármacos podem ser administrados oralmente, sob a forma de comprimidos, ou através de injeções intravenosas (Wolff *et al.*, 2014).

Os citostáticos mais frequentemente utilizados incluem as antraciclinas tais como a Doxorrubicina, os agentes alquilantes tais como a Ciclofosfamida, os antimetabolitos tais como o Metotrexato e Fluorouracilo e os taxanos tais como o Paclitaxel e Docetaxel (Cope *et al.*, 2012) (Yang *et al.*, 2013).

### 8.4. Imunoterapia

A imunoterapia recorre aos recursos inatos do sistema imunitário para combater o cancro. Devido às capacidades únicas do sistema imunitário, esta terapia tem demonstrado benefícios face às terapias convencionais, como a quimioterapia e a radioterapia, uma vez que está associada a menor toxicidade (os fármacos actuam fundamentalmente nas células neoplásicas afetando minimamente as normais) e a um excelente perfil de segurança. Os imunomoduladores mais frequentemente utilizados são o Trastuzumab, o Bevacizumab, o Lapatinib e o Everolimus (Inui *et al.*, 2014).

O Trastuzumab é um anticorpo específico para as células cancerígenas HER2 positivo. O seu mecanismo de acção consiste em bloquear os receptores HER2 situados na membrana celular, tornando mais lento ou mesmo parando o crescimento do tumor. A sua administração em mulheres com cancros com sobre-expressão HER2 leva à redução do tamanho do tumor ou até mesmo à sua regressão completa. Na maior parte dos casos é administrado preventivamente após a cirurgia/radioterapia e/ou quimioterapia, durante um ano. A imunoterapia pode provocar febre, náuseas e vómitos, diarreia, alterações na pele e ainda dificuldades respiratórias e alterações cardíacas.

Há outros fármacos em estudo, nomeadamente vacinas para o cancro da mama, mas que ainda estão em fase de experimentação. Idealmente, os tratamentos deveriam ser personalizados de acordo com as características do tumor (Roche, 2015).

### 8.5. Hormonoterapia

As hormonas funcionam como mensageiros químicos. Elas são produzidas em diferentes órgãos e libertadas na corrente sanguínea até alcançarem os órgãos-alvo, onde exercem a sua ação reguladora (indutora ou inibidora). Os estrogénios são necessários para o normal crescimento e desenvolvimento de vários tecidos, no entanto, também são responsáveis pela promoção de certos tumores na próstata, no endométrio e, especialmente, na mama. Cerca de 70 a 80% dos cancros da mama são estrogénio-dependente, e a sua regressão pode ser alcançada com a diminuição dos níveis séricos e tecidulares de estrogénio. A maior incidência de cancro da mama verifica-se em mulheres pós-menopáusicas, aquelas em que a função dos ovários e o controlo hipofisário da produção de estrogénios cessaram (Majeed *et al.*, 2014).

A relação entre os estrogénios e o cancro da mama sugere estratégias antiestrogénios como potenciais formas terapêuticas. De facto, a terapia hormonal é indicada para o tratamento do cancro da mama quando os recetores hormonais são positivos (RE+). A presença destes recetores sugere a hormonoterapia como parte do tratamento em qualquer fase da doença (tanto como terapêutica adjuvante ao tratamento cirúrgico no caso da doença estar localizada, tanto como no caso da doença metastática) (Majeed *et al.*, 2014). Assim, diminuir os níveis de estrogénios, por inibição da sua síntese, ou bloqueando a expressão genética mediada por estes, são as primeiras hipóteses de terapia em doentes com cancro da mama estrogénio-dependente.

A hormonoterapia reduz o desenvolvimento do cancro por diminuição dos efeitos estrogénicos, através de duas vias, a inibição da produção de estrogénios ou o bloqueio da ação dos estrogénios ao nível dos RE.

Existem várias opções de tratamento:

- SERMs - moduladores seletivos dos recetores de estrogénio, com atividade antagonista parcial ou total;
- SERDs - inativadores seletivos dos recetores de estrogénio, ou antagonistas puros, ligam-se aos RE e causam a sua degradação;
- Ablação dos ovários e agonistas da hormona libertadora da hormona luteinizante;
- Inibidores da aromatase (Wolff *et al.*, 2014).

No caso das mulheres na pré-menopausa a síntese de esteróides pode ser bloqueada através da ablação ou supressão dos ovários ou recorrendo a fármacos antiestrogénios. Retirando os ovários a maior parte da produção de estrogénios cessa. Outra maneira para parar a ação dos ovários é irradiando-os, recorrendo à radioterapia. A supressão temporária dos ovários é conseguida através da administração de agonistas da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH), que bloqueia a produção de LH pela hipófise e consequentemente a ação da aromatase nos ovários. Os modeladores seletivos dos RE (SERMs), como o Tamoxifeno, ou os inativadores seletivos dos RE (SERDs), como o Fulvestrant também são terapêuticas eficazes (Wolff *et al.*, 2014) (Kounalakis & Finlayson, 2014).

Em mulheres pós-menopáusicas, a ablação dos ovários não é efetiva, nestes casos, para além dos SERMs e dos SERDs, utilizam-se os inibidores da aromatase (IA) de terceira geração (não esteróides – Anastrozol, Letrozol; ou esteróides – Exemestano) que reduzem a quantidade de estrogénios disponível para ligação ao RE (Kounalakis & Finlayson, 2014).

### **8.5.1. Moduladores e inativadores dos recetores de estrogénio**

A utilização de compostos que competem com o estrogénio pela ligação ao RE, revelou ser uma estratégia eficaz no tratamento do cancro da mama. Existem duas classes de compostos com atividade antiestrogénica. A primeira, os moduladores seletivos dos recetores de estrogénio – SERMs – são compostos com dupla ação, podem apresentar uma atividade antagonista ou agonista parcial, consoante os tecidos onde atuam (Majeed *et al.*, 2014). O fármaco clássico desta terapia é o Tamoxifeno. Este composto liga-se ao RE alterando a sua conformação molecular, resultando no bloqueio da transcrição mediada pelo RE. A outra classe de compostos, os inativadores seletivos – SERDs – são denominados antagonistas puros dos RE, pois após ligação ao recetor induzem a sua degradação, como o Fulvestran (Fabian & Kimler, 2005).

Dos vários SERMs desenvolvidos até o momento, o Tamoxifeno, o Raloxifeno e o Toremifeno são utilizados para o tratamento do cancro da mama.

#### **8.5.1.1. Tamoxifeno**

O Tamoxifeno foi classificado inicialmente, apenas, como um antagonista e, mais tarde, demonstrou o seu efeito agonista parcial. O Tamoxifeno tem sido considerado a estratégia de “ouro” no tratamento do cancro da mama, há mais de 30 anos (Cope *et al.*,

2012). Este fármaco pertence ao grupo farmacoterapêutico: 16.2.2.1 Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores. Hormonas e anti-hormonas. Anti-hormonas. Antiestrogénios (Resumo das Características do Produto, 2011). O Tamoxifeno é um fármaco não esteróide, cuja estrutura base é o núcleo trifeniletieno (Fig.7), apresentando assim um espectro de efeitos farmacológicos complexo em diferentes tecidos, como antagonista e como agonista estrogénico. Nos doentes com cancro da mama, este atua como antiestrogénio, evitando a ligação destas hormonas aos seus recetores (Yang *et al.*, 2013). No útero e no tecido ósseo é agonista (Cope *et al.*, 2012).

### **a) Mecanismo de ação**

O Tamoxifeno, tal como outros SERMs, bloqueia os REs (antagonista) presentes nas células de cancro de mama estrogénio-dependentes, impedindo que os estrogénios se liguem a esses mesmos recetores. Desta forma, as células cancerígenas deixam de crescer, acabando por morrer. No entanto, em determinados órgãos (útero e ossos), cujas células também possuem recetores de estrogénio, o Tamoxifeno atua como agonista, promovendo a proliferação celular. Este fármaco exerce um efeito predominantemente citostático e não citocida, uma vez que não causa morte celular. O Tamoxifeno impede que as células (pré) malignas se dividam e prolonga o período G1 do ciclo celular, atrasando assim a proliferação celular (Osborne, Zhao, & Fuqua, 2000).

### **b) Reações adversas**

A terapia prolongada com Tamoxifeno está associada a alguns efeitos adversos, incluindo o aumento do risco de cancro do endométrio e de eventos tromboembólicos (Chumsri, 2015). As alterações nos fatores de coagulação aumentam o risco de embolia pulmonar e trombose venosa profunda. A nível oftalmológico também existem relatos de toxicidade independentemente da dose administrada de Tamoxifeno, pelo que, doentes com queixas visuais (nomeadamente cataratas) devem ser seguidos anualmente com um oftalmologista (Rao & Cobleigh, 2012).

O Tamoxifeno em mulheres pós-menopáusicas reduz os níveis sanguíneos de colesterol LDL e aumenta ou mantém os níveis de colesterol HDL, contribui para a diminuição de doenças cardíacas e mantém a densidade mineral óssea (Cope *et al.*, 2012).

A duração recomendada da terapia com Tamoxifeno são 5 anos (Cope *et al.*, 2012). Os estudos realizados não demonstram vantagens em prolongar o tratamento, uma vez que aumenta o risco de efeitos adversos, e os doentes podem desenvolver resistência ao fármaco, pois este começa a exercer efeito agonista no tumor, devido a uma alteração na regulação dos recetores de tirosina cinase, especialmente HER2 e EGFR, piorando o prognóstico (Yang *et al.*, 2013) (Cope *et al.*, 2012).

#### **8.5.1.2. Raloxifeno**

O Raloxifeno é outro SERM, com um perfil agonista/antagonista tecido-específico semelhante ao Tamoxifeno (Fig.7). Revela atividade agonista no osso e no sistema cardiovascular (no metabolismo do colesterol – diminui o colesterol total e colesterol LDL), e atividade antagonista na mama e no útero. O Raloxifeno é muito utilizado para o tratamento de osteoporose e para prevenir fraturas ósseas após a menopausa (quando os níveis de estrogénios diminuem). Mais tarde, um estudo clínico acerca do tratamento da osteoporose com Raloxifeno, comparativamente com placebo demonstrou que este fármaco diminui o risco de cancro da mama em mulheres pós-menopáusicas. O Raloxifeno está associado a menos efeitos adversos do que Tamoxifeno, com menos cancros do endométrio, menos eventos trombóticos e menos afrontamentos (Yang *et al.*, 2013) (Agência Europeia de Medicamentos).

#### **8.5.1.3. Toremifeno**

O Toremifeno é um SERM análogo do Tamoxifeno, utilizado para o tratamento do cancro da mama hormono-dependente em mulheres pós-menopausicas (Fig.7). Tal como o Tamoxifeno, é um agonista do recetor de estrogénio no metabolismo do tecido ósseo e do colesterol, mas é antagonista no tecido mamário e uterino. O Toremifeno tem demonstrado menos efeitos genotóxicos que Tamoxifeno (Gamboa da Costa *et al.*, 2007). Apresenta um risco inferior de acidente vascular cerebral e embolia pulmonar, uma vez que está associado a ligeiras reduções quer do colesterol total, quer das LDL. Um estudo comparativo da influência do Tamoxifeno e do Toremifeno no tecido ósseo concluiu que o Tamoxifeno é mais vantajoso para a saúde óssea do que o Toremifeno, uma vez que aumenta a densidade mineral óssea enquanto o Toremifeno não revelou alterações no osso (Yang *et al.*, 2013).

#### 8.5.1.4. Fulvestrant

O Fulvestrant é um antiestrogénio esteróide que difere do Tamoxifeno e dos outros SERMs quer farmacologicamente, quer na atividade molecular (Fig.7). O Fulvestrant inibe competitivamente a ligação de estradiol ao RE, baixa os níveis celulares de RE e bloqueia a transcrição de genes regulados pelos RE, incluindo o recetor da progesterona (RP) (Schiavon & Smith, 2013).

O Fulvestrant é um SERD, um antiestrogénio puro sem propriedades agonistas. Além de bloquear todos os domínios de ativação da transcrição induzida pelo RE também induz a destruição do RE. O Fulvestrant não está aprovado para a terapia adjuvante, habitualmente é utilizado quando os IAs ou o Tamoxifeno não foram eficazes. Dado o seu mecanismo de acção, tanto pode ser usado em mulheres na pré como na pós-menopausa. Os efeitos secundários mais comuns são náuseas, astenia (fraqueza), diarreia, dispneia e reações no local da injeção (dor ou inflamação) (Abraúl, Raimundo, & Frutuoso, 2011).

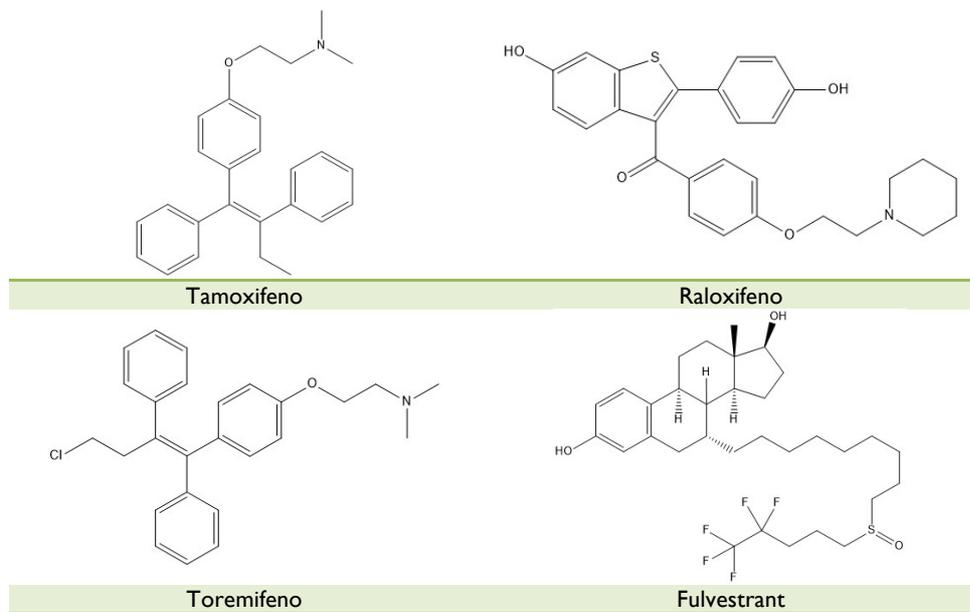


Fig. 7 - Fórmulas químicas estruturais dos moduladores e inativadores dos recetores de estrogénio.

#### 8.5.2. Inibidores da aromatase

O desenvolvimento dos inibidores da aromatase (IA) surgiu associado à necessidade de reduzir os efeitos secundários dos tratamentos com os antiestrogénios (Van Asten *et al.*, 2014). Como a própria designação sugere, estes fármacos atuam por inibição ou inativação da aromatase (a enzima responsável pela última fase da síntese dos estrogénios, estrona e estradiol, a partir dos substratos androgénicos) diminuindo, desta forma, a síntese de

estrogénios. Assim, o tumor irá diminuir a sua velocidade de crescimento, ou até parar de crescer (Pereira Araújo, 2005).

Estes fármacos pertencem ao grupo farmacoterapêutico: 16.2.2.3 Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores. Hormonas e anti-hormonas. Anti-hormonas. Inibidores da Aromatase (Infarmed, 2014).

Como já foi referido anteriormente, a aromatase está presente em vários tecidos. Existe em grande concentração na placenta e nos folículos dos ovários e em mais baixas concentrações no tecido adiposo subcutâneo, no fígado, músculos, cérebro e mama normal. No carcinoma da mama, em mulheres pós-menopáusicas, a concentração de estradiol e de estrona intracelular é 10 vezes superior à do plasma, provavelmente devido à existência de aromatase intratumoral (Pereira Araújo, 2005) (Chumsri, 2015).

Os IAs são indicados para o tratamento do cancro da mama em mulheres na pós-menopausa. Na pré-menopausa, os estudos revelam pouca eficácia, por um lado porque os ovários produzem grandes quantidades de estrogénio e os IAs não são suficientes para bloquear toda esta produção (Majeed *et al.*, 2014) por outro, porque os IAs induzem um acréscimo da secreção de gonadotrofina, por feedback da redução de estrogénios, ao nível do hipotálamo e da hipófise, o que pode contribuir para a proliferação do tumor mamário (Pereira Araújo, 2005) (Chumsri, 2015). Em mulheres na perimenopausa a utilização de IAs pode ser prejudicial uma vez que a indução da secreção de gonadotropina pode resultar na reativação do ovário (Chumsri, 2015).

Os IAs têm vindo a substituir a monoterapia com Tamoxifeno, nas mulheres pós-menopáusicas, uma vez que melhoram a eficácia e o perfil de toxicidade da terapia endócrina. Os efeitos secundários mais comuns são dores de cabeça, ondas de calor/afrontamentos, náuseas, dores musculares, articulares e rigidez, osteoporose, dor de estômago e secura vaginal (Van Asten *et al.*, 2014).

Os IAs são menos propensos a causar cancro do endométrio ou acidentes tromboembólicos que o Tamoxifeno no entanto, as doenças cardiovasculares são mais frequentes. Estes afetam a densidade mineral óssea, uma vez que diminuem os níveis de estrogénio circulante, por isso estão associados a um maior risco de fratura. Em mulheres com osteoporose ou que se encontram em risco de ter osteoporose, a densidade mineral óssea deve ser avaliada no início do tratamento e posteriormente em intervalos regulares. A utilização de tratamentos específicos - bifosfonatos e a prática de exercício físico podem posteriormente travar a perda mineral óssea provocada pelos IA em mulheres pós-menopáusicas (Van Asten *et al.*, 2014).

Os IAs caracterizam-se pela sua estrutura química sendo classificados em IAs esteróides (tipo I) e IAs não esteróides (tipo II) (Fig.8). De acordo com a cronologia do seu aparecimento, potencia e especificidade designam-se como de 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> geração (Pereira Araújo, 2005).

Os IAs não esteróides como a Aminoglutetimida, o Anastrozol e o Letrozol interagem reversivelmente com o local ativo da enzima aromatase, através da ligação competitiva ao grupo heme do citocromo P450 da aromatase, resultando numa redução da biossíntese de estrogénios em todos os tecidos onde se encontre (Chumsri, 2015). Esta diminuição de estrogénios vai suprimir a estimulação do cancro dependente de estrogénios, assim o tumor irá diminuir a sua velocidade de crescimento, ou até parar de crescer. Por outro lado, os IAs esteróides como o Formestano e o Exemestano mimetizam o substrato natural da aromatase, a androstenediona, ligando-se irreversivelmente à enzima através de ligações covalentes entre o inibidor e a enzima. Vários inibidores deste tipo são inicialmente reconhecidos pela aromatase como substratos alternativos que são depois convertidos em intermediários reativos, através de um mecanismo dependente de NADPH. Estes agentes têm efeitos *in vivo* bastante duradouros e por este motivo, a presença contínua do composto não é necessária para manter a inibição, diminuindo assim o risco de efeitos secundários tóxicos (Jordan & Brodie, 2007).

Atualmente há três inibidores da aromatase (IA) em utilização clínica, nomeadamente Anastrozol, Letrozol e Exemestano (Chumsri, 2015).

	Inibidores esteróides	Inibidores não esteróides
Inibidor inespecífico		Aminoglutetimida
Inibidores que não se encontram atualmente em uso clínico	Formestano	Fadrozol
Inibidores atualmente em uso clínico	Exemestano	Anastrozol Letrozol

Fig. 8 - Classificação dos inibidores da aromatase.

### 8.5.2.1. Inibidores da aromatase não esteróides

A Aminoglutetimida, um antiepiléptico, foi associada ao tratamento do cancro da mama no final de 1970. Foi o primeiro inibidor da aromatase. Atua por inibição de várias enzimas do citocromo P450, diminuindo consequentemente a produção de esteróides no córtex adrenal. Mais tarde verificou-se que o seu principal mecanismo de ação é a inibição da

enzima aromatase. A Aminoglutetimida foi usada para o tratamento do cancro de mama, no entanto tinha de ser administrada conjuntamente com um glucocorticóide (hidrocortisona ou acetato de cortisona) para compensar a biossíntese endógena de corticosteróides (cortisol). Para além disso, como não era muito potente, era administrada em elevadas concentrações (Chumsri, 2015).

A Aminoglutetimida (Fig.9) foi a base para o desenvolvimento dos inibidores da aromatase não esteróides de segunda e terceira geração, mais específicos, mais eficazes e menos tóxicos. O Fadrozol é um fármaco de segunda geração mais potente que a Aminoglutetimida mas menos específico. Relativamente ao Tamoxifeno o Fadrozol é menos eficaz. Estudos de relação estrutura-atividade foram realizados para o desenvolvimento de inibidores mais potentes a partir do Fadrozol (Fig.9). A molécula Letrozol foi o resultado deste estudo, que permitiu encontrar um inibidor de aromatase bastante potente e totalmente seletivo (Bhatnagar, 2007) (Ellis *et al.*, 2003).

Os compostos tipo II mais usados são os de terceira geração, Anastrozol e Letrozol (Fig.9). Ao contrário do Exemestano, inibidor tipo I, estes ligam-se de forma reversível à aromatase. Modelos moleculares mostram que estes compostos apresentam uma estrutura que permite uma ligação ao local ativo da enzima e impedem, assim, a formação de estradiol (Miller, 2004). Os inibidores não esteróides, em comparação com os esteróides, parecem ser menos específicos para a aromatase e podem inibir outras enzimas do citocromo P450 como acontecia com a Aminoglutetimida (Chumsri, 2015). No entanto, os inibidores não esteróides mais recentes são bastante potentes, mais específicos e como não interatuam tão significativamente com outras enzimas apresentam poucos efeitos secundários e baixa toxicidade (Jordan & Brodie, 2007). O Letrozol inibe de forma mais eficaz a proliferação do cancro da mama do que o Tamoxifeno, isto porque a atividade agonista do estrogénio não é possível com um IA, provando que a privação em estrogénio é uma estratégia terapêutica eficaz nos tumores com recetores positivos (Bhatnagar, 2007).

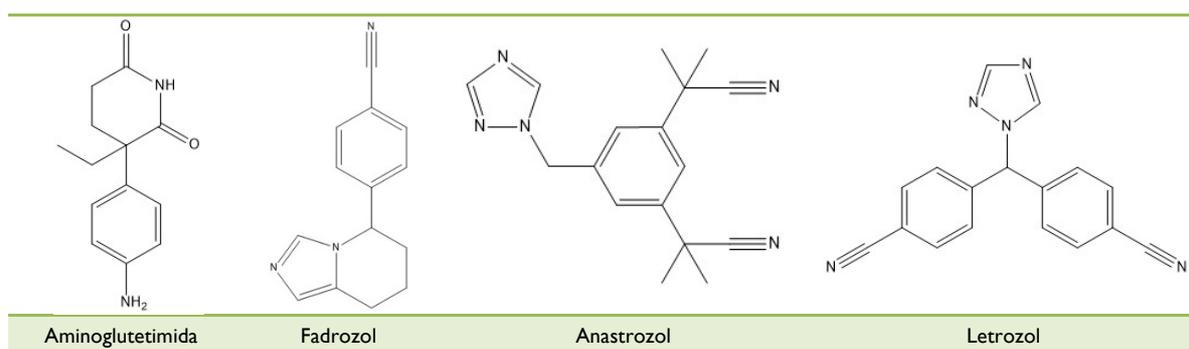


Fig. 9 - Fórmulas estruturais dos inibidores da aromatase não esteroides.

### 8.5.2.2. Inibidores esteróides da aromatase

Modificações estruturais no substrato da aromatase, a androstenediona resultaram no desenvolvimento de análogos esteróides de androgénios que se ligam competitivamente ao local ativo da enzima (Chumsri, 2015).

O Formestano é um potente inibidor da aromatase e foi o primeiro IA esteróide disponível (Fig.10). É mais específico do que a Aminoglutetimida, logo possui menos efeitos secundários. No entanto, o Formestano não pode ser administrado por via oral devido ao intenso metabolismo de primeira passagem (hepático) e, portanto, tem de ser administrado duas vezes por mês, por injeção intramuscular, o que pode desencadear muitas reações adversas locais. O Formestano apresenta benefícios em doentes com recidivas após o tratamento com Tamoxifeno (Sainsbury, 2004).

O Exemestano pertence à classe dos IAs esteróides, atua como substrato natural da aromatase, a androstenediona (Fig.10). O Exemestano liga-se covalentemente à enzima, inativando-a irreversivelmente. Estudos *in vivo* demonstraram que o Exemestano é altamente específico e um potente inibidor da aromatase, provocando grandes alterações endócrinas no ambiente tumoral, bem como nos tecidos adjacentes. Estes efeitos traduzem-se na redução do volume do tumor, na redução da taxa de proliferação e na mudança da sua morfologia (Van Asten *et al.*, 2014). O uso de Exemestano tem sido alvo de vários ensaios clínicos, dos quais alguns já terminaram e outros ainda estão em curso. O ensaio *International Exemestane Study* (IES) investigou o uso de Exemestano por 2 a 3 anos após 2 a 3 de Tamoxifeno. O estudo TEAM (*Tamoxifen or Exemestane Adjuvant Multicentre study*) estudou a opção de 5 anos de Exemestano *versus* 5 anos de Tamoxifeno seguido de Exemestano, e no Canadá está ainda a decorrer o estudo MA-27 que envolve a comparação direta do uso de Exemestano *versus* Anastrozol. De um modo geral, os estudos sugerem que a estratégia de *switch* pós-Tamoxifeno parece ser benéfica, estando associada a uma melhoria clínica e estatisticamente significativa do intervalo livre de doença (ILD), das doentes que utilizaram Exemestano após 2-3 anos de Tamoxifeno, comparativamente com as que continuaram com Tamoxifeno (Chumsri, 2015).

É importante salientar que o Exemestano pode reverter os efeitos colaterais do Tamoxifeno, como alterações no endométrio e risco de tromboembolismo. O Exemestano pode ser considerado um aliado valioso no tratamento do cancro de mama (Van Asten *et al.*, 2014).

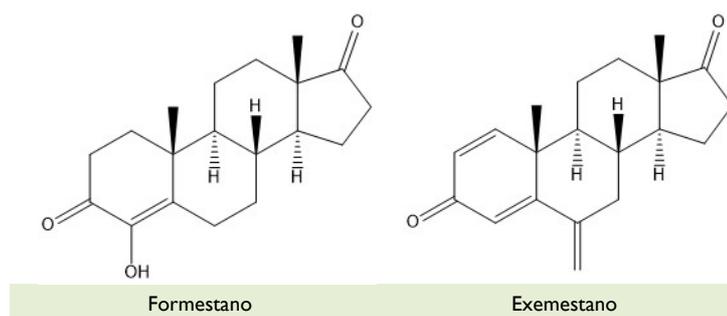


Fig.10 - Fórmulas estruturais dos inibidores da aromatase esteroides.

## 9. Recomendações nacionais para o tratamento do cancro da mama

A Coordenação Nacional das Doenças Oncológicas formulou um conjunto de linhas orientadoras de tratamento, com a colaboração de especialistas de várias áreas, num projeto multidisciplinar, ajustadas à realidade da população e à economia do país. Relativamente à terapêutica sistémica, formulou-se uma série de recomendações no tratamento de primeira linha mais efetivo, de acordo com a divisão molecular da doença referida anteriormente.

Recetores Hormonais positivos e HER2 positivo	
<b>Gânglios negativos</b>	Se T < 1 cm Hormonoterapia e/ou Quimioterapia
	Se T ≥ 1 cm Hormonoterapia + Quimioterapia + Trastuzumab
<b>Gânglios positivos</b>	Hormonoterapia + Quimioterapia + Trastuzumab
Recetores Hormonais positivos e HER2 negativo	
<b>Gânglios negativos</b>	Se T < 2 cm Hormonoterapia
	Se T ≥ 2 cm Hormonoterapia e/ou Quimioterapia
<b>Gânglios positivos</b>	Hormonoterapia + Quimioterapia
Recetores Hormonais negativos e HER2 positivo	
<b>Gânglios negativos</b>	Se T < 1 cm considerar Quimioterapia
	Se T ≥ 1 cm Quimioterapia + Trastuzumab
<b>Gânglios positivos</b>	Quimioterapia + Trastuzumab
Recetores Hormonais negativos e HER2 negativo	
<b>Gânglios negativos</b>	Se T < 1 cm considerar Quimioterapia
	Se T ≥ 1 cm Quimioterapia
<b>Gânglios positivos</b>	Quimioterapia

Tabela 1. Recomendações nacionais para o tratamento do cancro da mama (Oliveira et al., 2009).

A Tabela I apresenta os tratamentos de primeira linha recomendados para cada sub-tipo de cancro da mama. A presença ou ausência de gânglios linfáticos envolvidos e o diâmetro do tumor são outros parâmetros importantes envolvidos na escolha da terapêutica.

Ao analisarmos a tabela verificamos que a hormonoterapia só é utilizada quando existem recetores hormonais nas células tumorais e o Trastuzumab só se aplica em situações em que o HER2 se encontra no cancro.

Nos outros sub-tipos de tumores a terapêutica não é tão específica, uma vez que temos de atuar em várias frentes, tanto ao nível do núcleo da célula como a nível do citoesqueleto. De uma forma geral, podemos verificar que quando há envolvimento dos gânglios linfáticos, os esquemas terapêuticos escolhidos são mais agressivos, uma vez que se recomendam mais do que um tipo de tratamento, por exemplo a hormonoterapia associada à quimioterapia.

## 10. Conclusão

O cancro da mama é a forma mais comum de cancro em mulheres em todo o mundo. Os estrogénios apresentam um papel importante no crescimento e desenvolvimento do cancro da mama hormono-dependente. Assim, estratégias que inibam os efeitos destas hormonas são uma boa opção terapêutica. Em mulheres pós-menopáusicas são propostas várias hipóteses de tratamento, tais como o uso de SERMs, SERDs e IAs. Recentemente os IAs de terceira geração surgem como uma opção cada vez mais instituída em mulheres pós-menopáusicas. Estes IAs têm demonstrado ser mais eficazes e apresentado menos efeitos secundários que o Tamoxifeno, considerado nestes últimos 30 anos como a estratégia de “ouro” para o tratamento do cancro da mama estrogénio-dependente. No entanto, a terapêutica com IAs apresenta complicações graves tais como, a redução da densidade mineral óssea e um aumento do risco de fracturas. A resistência aos IAs também é um fator a ter presente. A principal questão que se continua a colocar está relacionada com a duração ideal da terapêutica, e se existem diferenças na efetividade entre os diferentes IAs, bem como se existe um benefício claro para prolongar os tratamentos.

## 11. Bibliografia

- Allen, G. (2015). Breast Anatomy: Overview, Vascular Anatomy and Innervation of the Breast, Breast Parenchyma and Support Structures. Retrieved August 1, 2015, from <http://reference.medscape.com/article/1273133-overview>
- Arpino, G., De Angelis, C., Giuliano, M., Giordano, A., Falato, C., De Laurentiis, M., & De Placido, S. (2009). Molecular Mechanism and Clinical Implications of Endocrine Therapy Resistance in Breast Cancer. *Oncology*, 77(1), 23–37. <http://doi.org/10.1159/000258493>
- Arpino, G., Wiechmann, L., Osborne, C. K., & Schiff, R. (2008). Crosstalk between the estrogen receptor and the HER tyrosine kinase receptor family: molecular mechanism and clinical implications for endocrine therapy resistance. *Endocrine Reviews*, 29(2), 217–33. <http://doi.org/10.1210/er.2006-0045>
- Barone, I., Brusco, L., & Fuqua, S. A. W. (2010). Estrogen receptor mutations and changes in downstream gene expression and signaling. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 16(10), 2702–8. <http://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1753>
- Bever, T. B., Brown, P. H., Maresso, K. C., & Hawk, E. T. (2014). *Cancer Prevention, Screening, and Early Detection. Abeloff's Clinical Oncology*, 5/e (Fifth Edit). Elsevier Inc. <http://doi.org/10.1016/B978-1-4557-2865-7.00023-0>
- Bhatnagar, A. S. (2007). The discovery and mechanism of action of letrozole. *Breast Cancer Research and Treatment*, 105 Suppl , 7–17. <http://doi.org/10.1007/s10549-007-9696-3>
- Chen, D., Reierstad, S., Lu, M., Lin, Z., Ishikawa, H., & Bulun, S. E. (2009). Regulation of breast cancer-associated aromatase promoters. *Cancer Letters*, 273(1), 15–27. <http://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.05.038>
- Chumsri, S. (2015). Clinical utilities of aromatase inhibitors in breast cancer. *International Journal of Women's Health*, 7, 493–499. <http://doi.org/10.2147/IJWH.S69907>
- Cope, Z., Hunt, K. K., Green, M. C., & Buchholz, T. A. (2012). *Diseases of the Breast. Sabiston Textbook of Surgery* (Nineteenth, Vol. 2). Elsevier Inc. <http://doi.org/10.1136/bmj.2.4566.79>
- Ellis, M. J., Coop, A., Singh, B., Tao, Y., Llombart-Cussac, A., Janicke, F., Miller, W. R. (2003). Letrozole Inhibits Tumor Proliferation More Effectively than Tamoxifen Independent of HER1/2 Expression Status. *Cancer Res.*, 63(19), 6523–6531. Retrieved from <http://cancerres.aacrjournals.org/content/63/19/6523.long>
- Fabian, C. J., & Kimler, B. F. (2005). Selective estrogen-receptor modulators for primary prevention of breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 23(8), 1644–1655. <http://doi.org/10.1200/JCO.2005.11.005>
- Gamboa da Costa, G., Pereira, P. C., Churchwell, M. I., Beland, F. A., & Marques, M. M. (2007). DNA adduct formation in the livers of female Sprague-Dawley rats treated with toremifene or alpha-hydroxytoremifene. *Chemical Research in Toxicology*, 20(2), 300–10. <http://doi.org/10.1021/tx600275d>

Ghosh, D., Griswold, J., Erman, M., & Pangborn, W. (2009). Structural basis for androgen specificity and oestrogen synthesis in human aromatase. *Nature*, 457(7226), 219–23. <http://doi.org/10.1038/nature07614>

Infarmed. (2014). Resumo das características do medicamento.

Inui, T., Makita, K., Miura, H., Matsuda, A., Kuchiike, D., Kubo, K., Sakamoto, N. (2014). Case Report: A Breast Cancer Patient Treated with GcMAF, Sonodynamic Therapy and Hormone Therapy. *ANTICANCER RESEARCH*, 4594, 4589–4593.

Jordan, V. C., & Brodie, A. M. H. (2007). Development and evolution of therapies targeted to the estrogen receptor for the treatment and prevention of breast cancer. *Steroids*, 72(1), 7–25. <http://doi.org/10.1016/j.steroids.2006.10.009>

Kounalakis, N., & Finlayson, C. (2014). *Advances in Neoadjuvant and Adjuvant Therapy for Breast Cancer. Current Surgical Therapy* (Eleventh E). Elsevier Inc. <http://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4007-9.00125-4>

Laço. (2015). Cancro da mama em Portugal. Retrieved June 17, 2015, from <http://www.laco.pt/cancro-mama/estatisticas>

Liga Portuguesa Contra o cancro. (2015a). Cancro da mama. Retrieved June 17, 2015, from <http://www.ligacontracancro.pt/gca/index.php?id=182>

Liga Portuguesa Contra o cancro. (2015b). Detecção do cancro da mama. Retrieved June 17, 2015, from <http://www.ligacontracancro.pt/gca/index.php?id=180>

Majeed, W., Aslam, B., Javed, I., Khaliq, T., Muhammad, F., Ali, A., & Raza, A. (2014). Breast cancer: major risk factors and recent developments in treatment. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 15(8), 3353–8. <http://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.8.3353>

Miller, W. R. (2004). Biological rationale for endocrine therapy in breast cancer. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, 18(1), 1–32. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14687595>

Nccn. (2011). Cancro da mama: Linhas de orientação NCCN para doentes, 1–110. Retrieved from <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Cancro+da+mama#7>

Oliveira, C., Cardoso, M., Orvalho, M., André, S., Sousa, J., Soares, P., & Cortes, S. (2009). Recomendações nacionais para diagnóstico e tratamento do cancro da mama 09. *Epidemiology*, 1–118.

Pereira Araújo, M. E. (2005). Boletim do CIM. *Ordemfarmaceuticos.Pt*, 1–2. Retrieved from [http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer\\_pt/docs/doc2201.pdf](http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/doc2201.pdf)

Powell, E., Wang, Y., Shapiro, D. J., & Xu, W. (2010). Differential requirements of Hsp90 and DNA for the formation of estrogen receptor homodimers and heterodimers. *The Journal of Biological Chemistry*, 285(21), 16125–34. <http://doi.org/10.1074/jbc.M110.104356>

- Rao, R. D., & Cobleigh, M. A. (2012). Adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*, 26(6), 541–7, 550, 552 passim. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22870539>
- Razandi, M., Pedram, A., Park, S. T., & Levin, E. R. (2003). Proximal events in signaling by plasma membrane estrogen receptors. *The Journal of Biological Chemistry*, 278(4), 2701–12. <http://doi.org/10.1074/jbc.M205692200>
- Roche. (2015). Cancro da Mama: Quais os Métodos de Tratamento do Cancro da Mama no infoCancro. Retrieved August 8, 2015, from <http://www.roche.pt/sites-tematicos/infocancro/index.cfm/tipos/cancro-da-mama/cdm-metodos-de-tratamento/>
- Sainsbury, R. (2004). Aromatase inhibition in the treatment of advanced breast cancer: is there a relationship between potency and clinical efficacy? *British Journal of Cancer*, 90(9), 1733–9. <http://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601731>
- Schiavon, G., & Smith, I. E. (2013). Endocrine therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 27(4), 715–736. <http://doi.org/10.1016/j.hoc.2013.05.004>
- Shanle, E. K., & Xu, W. (2010). Selectively targeting estrogen receptors for cancer treatment. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 62(13), 1265–76. <http://doi.org/10.1016/j.addr.2010.08.001>
- Thompson, P. A., & Ambrosone, C. (2000). Chapter 7: Molecular Epidemiology of Genetic Polymorphisms in Estrogen Metabolizing Enzymes in Human Breast Cancer. *JNCI Monographs*, 2000(27), 125–134. <http://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a024235>
- Van Asten, K., Neven, P., Lintermans, A., Wildiers, H., & Paridaens, R. (2014). Aromatase inhibitors in the breast cancer clinic: Focus on exemestane. *Endocrine-Related Cancer*, 21(1). <http://doi.org/10.1530/ERC-13-0269>
- Williams, C., Edvardsson, K., Lewandowski, S. A., Ström, A., & Gustafsson, J. A. (2008). A genome-wide study of the repressive effects of estrogen receptor beta on estrogen receptor alpha signaling in breast cancer cells. *Oncogene*, 27(7), 1019–32. <http://doi.org/10.1038/sj.onc.1210712>
- Wolff, A. C., Domchek, S. M., Davidson, N. E., Sacchini, V., & McCormick, B. (2014). *Cancer of the Breast 91. Abeloff's Clinical Oncology*, 5/e (Fifth Edit). Elsevier Inc. <http://doi.org/10.1016/B978-1-4557-2865-7.00091-6>
- Yang, G., Nowsheen, S., Aziz, K., & Georgakilas, A. G. (2013). Toxicity and adverse effects of Tamoxifen and other anti-estrogen drugs. *Pharmacology and Therapeutics*, 139(3), 392–404. <http://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.05.005>
- Zilli, M., Grassadonia, A., Tinari, N., Di Giacobbe, A., Gildetti, S., Giampietro, J., (2009). Molecular mechanisms of endocrine resistance and their implication in the therapy of breast cancer. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1795(1), 62–81. <http://doi.org/10.1016/j.bbcan.2008.08.003>