

Ana Cláudia Silva Carvalho

Inibidores da aromatase na terapêutica do cancro da mama

Monografia realizada no âmbito da Unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,
orientada pela Professor Doutor Alcino Jorge Lopes Leitão e apresentada à
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014

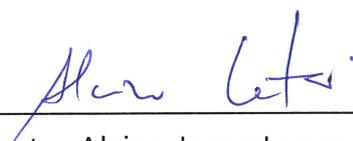


UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Ana Cláudia Silva Carvalho, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2008106905, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular. Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e 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, 3 de Julho de 2014

O Tutor da Faculdade



(Professor Doutor Alcino Jorge Lopes Leitão)

A Aluna



(Ana Cláudia Silva Carvalho)

Índice

Lista de Abreviaturas	2
Resumo	3
1. Introdução.....	4
2. O cancro da mama.....	5
2.1. Tipos de cancro da mama	6
3. Tratamentos	8
3.1. Terapêutica Hormonal.....	8
4. Inibidores da aromatase.....	9
4.1. Terapia com Letrozol sozinho ou em sequência com Tamoxifeno em mulheres com cancro da mama.....	14
4.2. Exemestano versus Anastrozol em mulheres pós menopausa com cancro da mama precoce.....	14
4.3. Comparação entre Exemestano e Tamoxifeno como tratamento hormonal de primeira linha de cancro da mama metastisado em mulheres pós menopausa.....	15
4.4. Supressão da função do ovário em combinação com um inibidor da aromatase no tratamento do cancro da mama avançado em mulheres pré menopausa	16
4.5. Toxicidade dos IA	17
5. Novas moléculas em estudo	17
6. Conclusão.....	19
7. Bibliografia.....	20

Lista de Abreviaturas

CLI Carcinoma lobular invasivo

CDIS Carcinoma ductal in-situ

CLIS Carcinoma lobular in-situ

FSH Hormona folículo estimulante

GnRH Hormona libertadora de gonadotrofina

HER-2 Receptor 2 do factor de crescimento epidérmico humano

IA Inibidores da aromatase

LH Hormona luteinizante

RH+ Positivo para receptores hormonais

Resumo

Os estrogénios são necessários para o normal crescimento e desenvolvimento de vários tecidos, no entanto, também são responsáveis pelo crescimento de certos tumores, entre os quais, o da mama. Neste tipo de cancro da mama os tratamentos hormonais são os mais adequados. Os estudos mais recentes demonstraram um papel de destaque dos inibidores da aromatase, principalmente os de terceira geração. A aromatase está presente em vários tecidos e é responsável pela biossíntese de estrogénios, principalmente nas mulheres pós menopausa em que a função ovárica cessa e a produção de estrogénios ocorre através da aromatase nos tecidos periféricos. A inibição da aromatase é então uma boa estratégia terapêutica. Os inibidores da aromatase podem ser esteróides ou não esteróides e interagem com o local activo da enzima. Actualmente já existem inibidores da aromatase de terceira geração, sendo que estes possuem maior eficácia e melhor perfil de toxicidade que o tamoxifeno, que era o tratamento padrão na maioria das doentes em pós menopausa. No entanto, também apresentam efeitos secundários e episódios de resistência o que justifica a pesquisa de novos IA mais eficazes e selectivos.

Abstract

Estrogens are required for regular growth and development of many tissues, however, they are also responsible for the growth of certain cancers, including the breast cancer. In this type of breast cancer hormonal treatments are most suitable. The most recent studies have demonstrated a prominent role of aromatase inhibitors, especially the third generation ones. Aromatase is present in various tissues and is responsible for the biosynthesis of estrogens, particularly in postmenopausal women in whom ovarian function ceases and estrogen production occurs through aromatase in peripheral tissues. Therefore, inhibition of aromatase is a good therapeutic strategy. Aromatase inhibitors can be steroids or non-steroids and interact with the active site of the enzyme. Currently there are already third generation aromatase inhibitors, and these have higher efficacy and better toxicity profile than tamoxifen, which was the standard treatment for most patients in postmenopausal. However, they also have side effects and episodes of resistance which justifies the search for more effective and selective new aromatase inhibitors.

I. Introdução

O cancro é a principal causa de morte em todo o mundo, contando com 7.6 milhões de mortes em 2008 (1), sendo que o cancro da mama a principal causa de morte por cancro em mulheres em todo o mundo.

A palavra “cancro” permite identificar de uma forma genérica, um vasto conjunto de doenças que são os tumores malignos, sendo estes muito diversos, com causas, evoluções e tratamentos diferentes. Têm em comum a existência de células anormais, que crescem de uma forma descontrolada, ocorrendo um desequilíbrio na formação de tecidos, no referido local. A grande maioria dos pacientes apresenta a doença localizada, no entanto, estas células também têm a capacidade de invadir os tecidos vizinhos e de se distribuírem, por locais distantes da localização inicial, originando as metástases. (2)

A divulgação de informação, os avanços médicos e a crescente preocupação e consciencialização das pessoas, levou ao aumento de diagnósticos precoces que, geralmente permitem uma regressão completa da doença ou mesmo a cura.

A investigação progrediu significativamente nos últimos tempos o que originou um avanço na compreensão da doença e desenvolvimento de novas terapêuticas, mais eficazes e menos tóxicas. No entanto, com todas as opções de tratamento disponíveis, é difícil a escolha da terapia mais adequada para cada doente.

2. O cancro da mama

Este é o tipo de cancro mais comum nas mulheres, quer em países desenvolvidos como em países em desenvolvimento. Também pode atingir os homens mas é muito mais raro (1 homem para cada 100 mulheres com cancro da mama). Em Portugal, surgem aproximadamente 4500 novos casos de cancro da mama por ano. E morrem, todos os dias, 4 mulheres vítimas de cancro da mama. Aproximadamente 90% dos cancros da mama são curáveis, se forem detectados na fase inicial e tratados correctamente.

O cancro da mama é um tumor maligno que se desenvolve nas células do tecido mamário.

Não é conhecida uma causa específica para o cancro da mama. No entanto, há alguns factores que parecem estar associados ao aumento de risco para ter cancro da mama. Estes factores de risco não têm todos a mesma importância, os factores *major* são aqueles que aumentam realmente o risco de vir a ter um cancro da mama, enquanto que, os factores de risco *minor* são aqueles em que o aumento de risco é muito ligeiro. Fazem parte dos factores de risco *major* a idade (a possibilidade de ter cancro da mama aumenta com o aumento da idade), historial familiar de cancro de mama, alterações genéticas, presença de células anormais na mama, radioterapia na zona do peito, longo intervalo de tempo entre a menarca e a menopausa e idade avançada na primeira gravidez completa. E dos factores de risco *minor* consta a raça (o cancro da mama é mais frequente em caucasianos), densidade do tecido mamário, obesidade e ingestão de bebidas alcoólicas. (2;3)

Regra geral, é um tumor de evolução lenta, pode ser detectado, através da mamografia, em fases iniciais de desenvolvimento, em estágio precoce, antes de ser palpável. Mas, nem sempre é detectado numa fase assintomática e pode causar alterações físicas visíveis, tais como:

- alterações na mama ou no mamilo, quer no aspecto quer na palpação;
- nódulos ou espessamentos na mama, perto da mama ou na zona da axila e/ou clavícula;
- sensibilidade “estranha” no mamilo;
- alteração do tamanho ou forma da mama;
- retracção do mamilo;

- pele da mama, aréola ou mamilo com aspecto de “escamas”, vermelha ou inchada – a pele pode apresentar saliências ou reentrâncias, tipo "casca de laranja";
- secreção ou perda de líquido pelo mamilo.

Em função da presença ou ausência de factores de risco, é necessário fazer exames de rotina para “despiste” do cancro da mama e só assim poderá haver uma detecção precoce, aumentando a probabilidade de sucesso do tratamento. (2)

2.1. Tipos de cancro da mama

Os cancros da mama são todos diferentes: têm características específicas, bem como comportamento e evolução diferentes, de pessoa para pessoa. Esta diferença de pessoa para pessoa e de cancro para cancro, tem entusiasmado cada vez mais a procura de um tratamento para cada caso de modo a encontrar a abordagem mais promissora.

A grande maioria dos tumores malignos da mama têm origem nas células epiteliais dos ductos ou dos lóbulos da mama, como tal, são denominados adenocarcinomas. Os dois tipos mais frequentes são o carcinoma ductal e o carcinoma lobular.

- **Carcinoma ductal *in-situ* (CDIS):** é o tumor não invasivo da mama mais frequente, ocorre em mulheres pré e pós menopausa. Praticamente todas as mulheres com este tipo de cancro podem ser curadas. Pode apresentar-se como uma massa palpável, sendo a mamografia o melhor método para diagnosticar o cancro da mama, nesta fase precoce.
- **Carcinoma lobular *in-situ* (CLIS):** embora não seja um verdadeiro cancro, o CLIS é, por vezes, classificado como um cancro da mama não invasivo. Muitos médicos acreditam que o CLIS não se transforma num carcinoma invasivo mas, as mulheres com este tipo de cancro, têm maior risco de desenvolver cancro da mama invasivo. Ocorre mais frequentemente em mulheres pré menopausa.

O termo *in-situ* define o cancro da mama precoce, quando se encontra limitado aos ductos ou aos lóbulos, sem evidência de que haja invasão dos tecidos mamários vizinhos ou de outros órgãos.

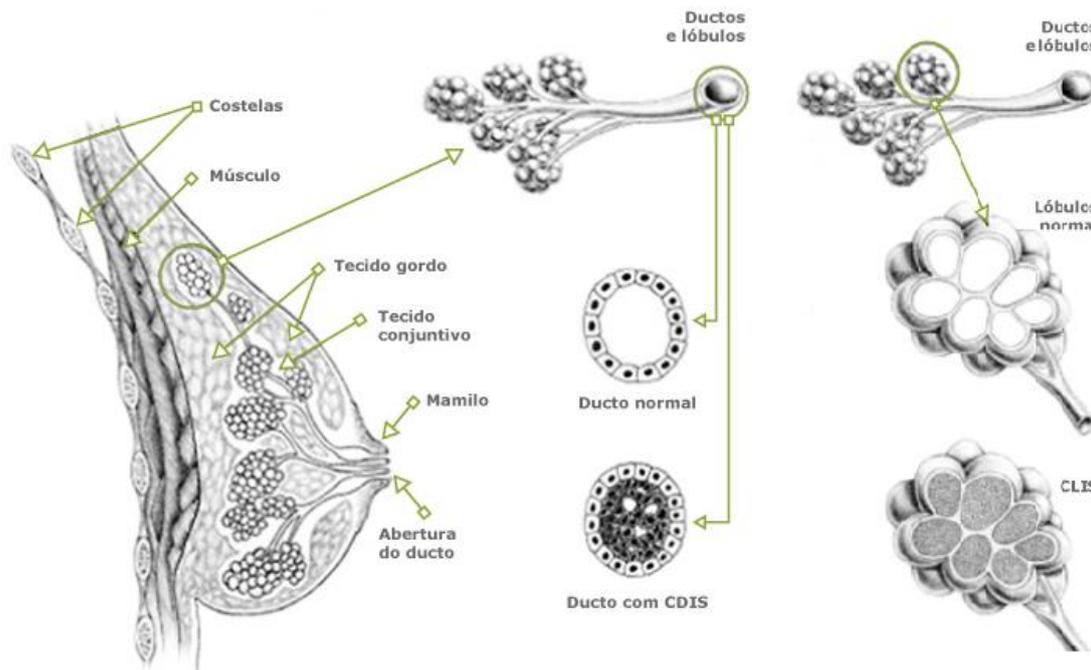


Figura 1 - Secção transversal da mama, com exemplificação dos dois tipos de cancro de mama mais comuns. [Adaptado de: <http://www.pop.eu.com/portal/publico-geral/tipos-de-cancro/cancro-da-mama/o-cancro-da-mama.html>] (2)

- **Carcinoma ductal invasivo (CDI):** este é o tipo de cancro da mama invasivo mais frequente (75% dos cancros invasivos), normalmente tem um único nódulo e invade os tecidos vizinhos na mama. Nesta fase, pode disseminar-se através dos vasos linfáticos ou do sangue, atingindo outros órgãos. Ocorre em mulheres pré e pós menopausa.
- **Carcinoma lobular invasivo (CLI):** À semelhança do CDI, pode disseminar-se para outras partes do corpo. Aproximadamente 10% dos cancros da mama invasivos são carcinomas lobulares e atinge mulheres pré e pós menopausa. Este tipo de cancro é mais difícil de detectar pois vê-se mal na mamografia e tem mais do que um nódulo na mama. Neste tipo de cancro, utiliza-se mais vezes a ressonância magnética da mama para fazer uma melhor caracterização.
- **Carcinoma inflamatório da mama:** este é um cancro agressivo mas pouco frequente; corresponde a cerca de 1-3% de todos os cancros da mama. Associado ao carcinoma que pode ser de qualquer tipo aparecem sinais inflamatórios da mama (mama vermelha e quente).

Para poder avaliar a fase em que se encontra o cancro da mama, considera-se o tamanho do tumor, o envolvimento dos gânglios linfáticos da axila próxima à mama e a presença ou não de metástases à distância. Pela classificação internacional o cancro da mama é classificado em quatro fases:

- Fase 0 - corresponde ao carcinoma ductal *in-situ*; não é um verdadeiro cancro pois ainda não existe possibilidade de metastização;
- Fase I - quando o tumor tem até 2 cm, sem qualquer evidência de estar espalhado pelos gânglios linfáticos próximos;
- Fase II - inclui tumores até 5 cm, mas já com envolvimento dos gânglios linfáticos, ou então um tumor primário com mais de 5 cm, sem metástases nos gânglios;
- Fase III - quando o tumor tem mais de 5 cm e há envolvimento dos gânglios linfáticos da axila, do lado da mama afectada;
- Fase IV - quando existem metástases distantes, como no fígado, ossos, pulmão, pele ou outras partes do corpo. (2;3)

3. Tratamentos

Depois de estar devidamente identificado o tipo de cancro e a fase em que se encontra, é possível planear o tratamento mais adequado de forma a obter o máximo benefício e o menor risco de efeitos tóxicos. Hoje em dia, existem várias opções de tratamento para o cancro da mama, tais como a cirurgia, quimioterapia, radioterapia, terapêutica hormonal e imunoterapia. (2;4)

3.1. Terapêutica Hormonal

Os estrogénios são necessários para o normal crescimento e desenvolvimento de vários tecidos, no entanto, também são responsáveis pelo crescimento e subsistência de certos tumores, especialmente na mama. (3) Esta relação entre estrogénios e cancro da mama sugere que estratégias anti-estrogénio apresentam potencial como agentes terapêuticos. Então nos casos em que é confirmada a presença de receptores hormonais (receptores de estrogénio e/ou progesterona) no tecido cancerígeno, diz-se que o tumor é “positivo para receptores hormonais” (RH+) e pode recorrer-se à terapêutica hormonal. (2)

Esta terapêutica actualmente é constituída por tratamentos que modulam ou interrompem o processo de produção de estrogénio ou a função/presença de receptores de estrogénio, nas células do cancro da mama.

Nas mulheres em pré-menopausa a produção de estrogénios provém maioritariamente dos folículos ovários. Este processo está sob o controlo da glândula pituitária anterior que produz LH e FSH. A LH actua sobre as células teca para estimular a síntese de androgénios, enquanto a FSH actua sobre as células granulosas para estimular a produção da enzima aromatase que converte testosterona e androstenediona em estradiol e estrona, respectivamente, por aromatização. Por sua vez, a produção de LH e FSH está sob o controlo da hormona libertadora de gonadotrofina (GnRH) produzida no hipotálamo. Nas mulheres em pós-menopausa, a produção de estrogénio é dependente da aromatização periférica, que ocorre no fígado, glândulas supra-renais e no tecido adiposo.

Esta terapêutica permite bloquear a produção de LH e FSH com análogos da GnRH, bloquear os receptores de estrogénio com tamoxifeno, degradar os receptores de estrogénio com fluestrant ou inibir a produção periférica de estrogénio com os inibidores da aromatase (IA).

Dados os seus modos de acção, a fase da menopausa em que a mulher se encontra é importante para a determinação do tratamento hormonal a ser utilizado. E este pode ser dado em fase pré-operatória (neoadjuvante), pós-operatória (adjuvante) e no caso de a doença estar metastisada (tratamento paliativo). (5)

4. Inibidores da aromatase

Uma vez que a maior fonte de produção de estrogénios nas mulheres depois da menopausa provém da conversão biossintética de androgénios em estrogénios pela aromatase, faz todo o sentido que os inibidores da aromatase sejam a primeira linha de tratamento no cancro da mama em mulheres pós-menopausa.

A aromatase resulta da expressão do gene CYP19A1 localizado no cromossoma 15q21.1 e o único membro da família 19 do citocromo P450. É uma enzima composta por 503 aminoácidos e possui na cavidade central um co-factor heme coordenado pela Cys437. A estrutura cristalina da aromatase foi determinada pela primeira vez por Ghosh et al. com

uma resolução de 2.9Å e recentemente aperfeiçoada, pelos mesmos, com uma resolução de 2.75Å. (1)



Figura 2 - Estrutura da aromatase. As hélices α estão marcadas de A a L e as cadeias β estão numeradas de 1 a 10. Também está representado o grupo heme e as suas interações polares. [Adaptado de: Ghos et al.] (6)

Como referido anteriormente, catalisa a biossíntese de estrogénio a partir de androgénios num processo de três passos em que o grupo metilo do C19 do substrato androgénico é oxidado a ácido fórmico em simultâneo com a aromatização do anel A no anel A fenólico característico dos estrogénios.

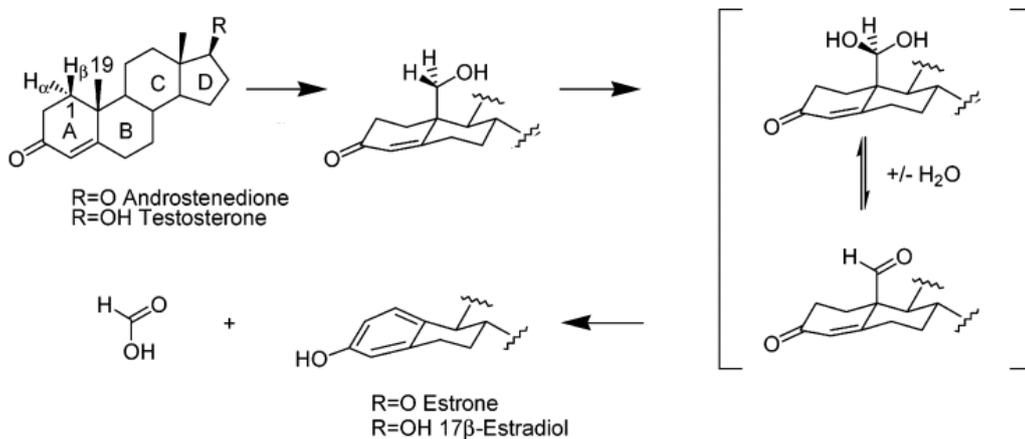


Figura 3 - Biossíntese de estrogénio a partir de androgénios pela aromatase. [Adaptado de: Hackett John C. et al.] (7)

Os IA estão divididos em dois tipos de acordo com a sua estrutura: os inibidores do tipo I (esteróides) e os inibidores do tipo II (não esteróides). Os inibidores de tipo I são convertidos em espécies químicas reactivas que se ligam covalente e irreversivelmente à aromatase. (3) As espécies químicas interagem com a enzima da mesma forma que o substrato natural e competem rapidamente com este e consequentemente ocupam o local activo da enzima. Enquanto que os de tipo II interagem reversivelmente porque contêm um heteroátomo (N,S ou O) que possui um par de electrões livres que se coordena com o ferro do grupo heme e possui substituintes que interagem com outras regiões da enzima. (8)

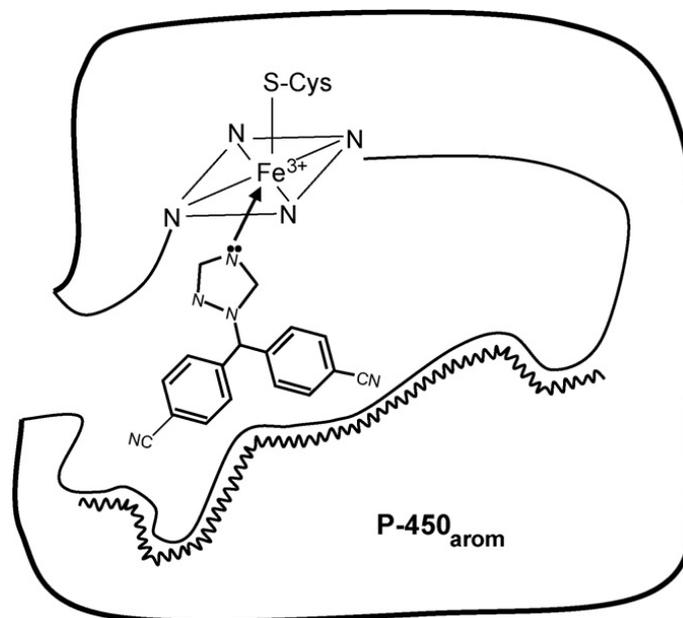


Figura 4 - Interação dos inibidores não esteróides com a aromatase. [Adaptado de: Craig Jordan V. et al.] (8)

Ao longo dos anos, surgiram três gerações de IA (Tabela I e Figura 5). O único membro da primeira geração de IA foi de tipo II, a aminoglutetimida. Devido à sua baixa especificidade, a aminoglutetimida inibia outras enzimas do citocromo P450 envolvidas na biossíntese de cortisol e aldosterona, o que a tornava tóxica e levou a que fosse retirada do uso clínico. Os IA de segunda geração são constituídos pelo fadrozol, uma molécula não esteróide derivada do imidazol e pelo esteróide formestano. Embora o fadrozol fosse mais selectivo e potente que a aminoglutetimida, as suas propriedades inibitórias em relação à síntese de aldosterona, corticosterona e progesterona não eram satisfatórias. O formestano foi o primeiro IA esteróide selectivo a ser utilizado clinicamente. Apesar da sua elevada potência, o facto de necessitar de ser administrado por via intramuscular limitou o seu uso.

Da terceira geração de IA fazem parte os derivados do triazol – anastrozol e letrozol, assim como o esteróide exemestano. Ao comparar com os IA de primeira e segunda geração, os de terceira geração fornecem maiores benefícios clínicos e exibem uma inibição da aromatase mais robusta, cerca de 98% contra os 80-90% das outras gerações. (1)

Tabela I - Classificação cronológica e química dos inibidores da aromatase.

	1ª Geração	2ª Geração	3ª Geração
Tipo I		formestano	exemestano
Tipo II	aminoglutetimida	fadrozol	anastrozol e letrozol

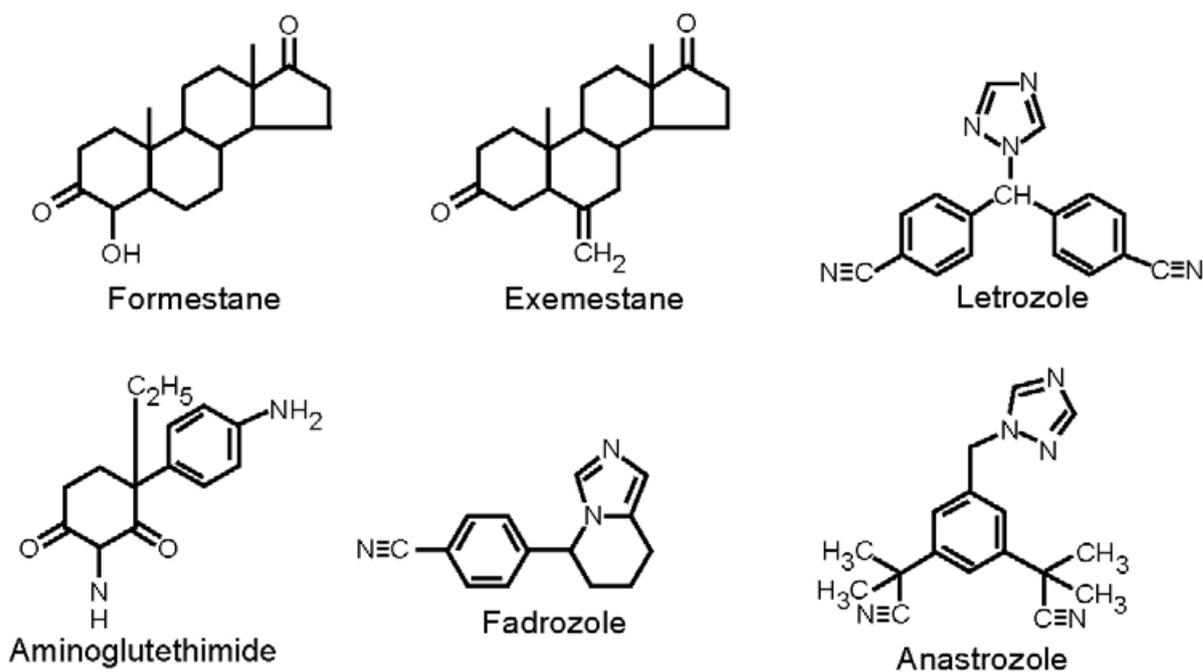


Figura 5 - Estrutura dos vários inibidores da aromatase. [Adaptado de: Craig Jordan V. et al.] (8)

Actualmente encontram-se comercializados o anastrozol, exemestano e letrozol. O anastrozol encontra-se com o nome comercial Arimidex e também possui genéricos autorizados, apresenta-se sob a forma de comprimidos revestidos por película na dosagem de 1 mg. Está indicado no tratamento do cancro da mama avançado, com RH+, em mulheres pós-menopáusicas, tratamento adjuvante de mulheres pós menopausa com cancro inicial da mama invasivo com RH+ e no tratamento adjuvante do cancro inicial da mama invasivo com RH+ de mulheres pós menopausa que receberam tratamento adjuvante com tamoxifeno durante 2 a 3 anos. A dose recomendada para adultos e idosos é de 1mg uma vez ao dia e no caso de mulheres pós menopausa, com cancro inicial da mama invasivo, a recomendação da duração do tratamento endócrino adjuvante é de 5 anos. (9) O exemestano encontra-se comercializado com o nome Aromasin e também possui genéricos autorizados, apresenta-se sob a forma de comprimidos revestidos na dosagem de 25 mg. Está indicado no tratamento adjuvante de mulheres pós menopausa, que apresentem carcinoma da mama invasivo precoce com RH+, após um período de 2 a 3 anos de terapêutica adjuvante inicial com tamoxifeno e também no tratamento do carcinoma da mama avançado em mulheres na pós menopausa natural ou induzida, cuja doença tenha evoluído após terapêutica com antiestrogénios. A dose recomendada é de um comprimido de 25 mg, uma vez por dia, de preferência após uma refeição; nas doentes com carcinoma da mama precoce, o tratamento deve continuar até perfazer 5 anos de terapêutica hormonal adjuvante sequencial (tamoxifeno seguido de Aromasin), ou terminar mais cedo se houver recidiva tumoral e nas doentes com carcinoma da mama avançado, o tratamento deve continuar até se tornar evidente a progressão do tumor. (10) O letrozol encontra-se no mercado com o nome comercial de Femara e também tem genéricos autorizados, apresenta-se sob a forma de comprimidos revestidos por película na dosagem de 2.5 mg. Está indicado na terapêutica adjuvante em mulheres pós menopausa com cancro da mama invasivo RH+, em fase inicial; na terapêutica adjuvante prolongada em mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama invasivo hormono-dependente, previamente sujeitas a terapêutica adjuvante padrão com tamoxifeno durante 5 anos; no tratamento de primeira linha em mulheres pós menopausa com cancro da mama avançado seja após recidiva ou progressão da doença na sequência de tratamento prévio com antiestrogénios e em terapêutica neo-adjuvante em mulheres pós menopausa com cancro da mama RH+, HER-2 negativo, que não são candidatas a quimioterapia e para quem a abordagem cirúrgica imediata não está indicada. (11)

4.1. Terapia com Letrozol sozinho ou em sequência com Tamoxifeno em mulheres com cancro da mama

Este ensaio tem como objectivo descobrir se o tratamento sequencial com tamoxifeno e letrozol é mais eficaz que o tratamento com letrozol sozinho. Para tal recorreu-se a um ensaio de fase 3, aleatório e duplamente cego em que se trataram mulheres com cancro da mama HR+ na pós menopausa. Distribuíram-se as mulheres aleatoriamente de forma que um grupo recebeu tamoxifeno em monoterapia durante 5 anos, outro grupo recebeu letrozol em monoterapia durante 5 anos e o último grupo recebeu tratamento com um agente durante 2 anos seguido de 3 anos com o outro agente. Comparam-se os tratamentos sequenciais com letrozol em monoterapia entre 6182 mulheres e também se relatou uma análise da monoterapia de letrozol e tamoxifeno em 4922 mulheres.

Com um seguimento médio de 71 meses após aleatorização, a sobrevida livre de doença não foi significativamente melhorada com os tratamentos sequenciais em comparação com o letrozol sozinho. Verificou-se que havia mais recidivas e mais cedo nas mulheres que receberam tamoxifeno seguido de letrozol do que nas que receberam tratamento com letrozol sozinho. A análise da monoterapia mostrou que não houve uma diferença significativa na sobrevida geral entre as mulheres que receberam tratamento com letrozol e as que receberam tratamento com tamoxifeno. A taxa de efeitos adversos foi a esperada tendo em conta os reportados para a terapia com letrozol e tamoxifeno. (12)

4.2. Exemestano versus Anastrozol em mulheres pós menopausa com cancro da mama precoce

Nas pacientes com cancro da mama RH+ pós menopausa, o tratamento adjuvante padrão envolve 5 anos de com IA não esteróides anastrozol e letrozol. O inibidor esteróide exemestano não apresenta resistência cruzada parcial com os IA não esteróides, é um androgénio leve e pode provar ser superior ao anastrozol quanto à eficácia e toxicidade, especialmente com menos perda óssea.

Como não houve nenhuma comparação entre o exemestano com um IA não esteróide, foi desenhado um estudo aberto, aleatório e de fase III de 5 anos com exemestano versus anastrozol com um teste bilateral de superioridade para detectar uma melhoria de 2.4% na sobrevida livre de doença com exemestano em 5 anos. Os objectivos

secundários incluíam avaliar a sobrevida global, tempo de sobrevida livre de doença, a incidência cancro da mama primário contralateral novo e a segurança.

No estudo foram inscritas 7576 mulheres, com uma idade média de 64.1 anos. Após um seguimento médio de 4.1 anos, verificou-se que 91% das mulheres que receberam tratamento com exemestano e 91.2% das que receberam anastrozol tiveram 4 anos de sobrevivência livre de doença. No geral, o tempo de sobrevida livre de doença e a sobrevida de doença específica foram semelhantes. Ao todo, 31.6% dos pacientes descontinuaram o tratamento como resultado dos efeitos adversos, doenças concomitantes e recusas ao estudo. Osteoporose/osteopenia, triglicéridos elevados, sangramento vaginal e hipercolesterolemia foram menos frequentes com o exemestano, ao passo que alterações leves da função hepática e episódios raros de fibrilação atrial foram menos frequentes com o anastrozol. Sintomas vasomotores e músculo-esqueléticos foram semelhantes entre ambos.

Esta comparação de IA esteróides e não esteróides mostrou que nenhum é superior em resultados no tratamento adjuvante durante 5 anos do cancro da mama nas mulheres pós menopausa. Mostrou menos toxicidade óssea com o exemestano. E como tal o exemestano pode ser considerado como mais uma opção de terapêutica adjuvante no cancro da mama RH+ pós menopausa. (13)

4.3. Comparação entre Exemestano e Tamoxifeno como tratamento hormonal de primeira linha de cancro da mama metastisado em mulheres pós menopausa

Este ensaio de fase III, aberto e aleatório, foi desenhado para avaliar a eficácia e segurança do IA esteróide – exemestano versus o SERM – tamoxifeno, como primeira linha no tratamento do cancro da mama metastisado em mulheres pós menopausa. O estudo foi conduzido em 81 centros e envolveu mulheres com cancro da mama sensível a hormonas metastisado ou local, mas avançado. Foram aceites pacientes que fizeram quimioterapia e/ou terapia com tamoxifeno, e os que nunca tinham feito terapêutica hormonal em caso de doença avançada. Estes foram aleatorizados, uns receberam 25mg de exemestano e outros 20mg de tamoxifeno, por via oral uma vez por dia até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

No total foram incluídos 371 pacientes no ensaio de 79 locais, dos quais 182 receberam exemestano e 189 tamoxifeno. Ambos os tratamentos foram bem tolerados, sem

toxicidade elevada. No geral, a taxa de resposta foi maior para o tratamento com exemestano do que para o com tamoxifeno (46% vs 31%). A média de sobrevida sem progressão foi maior nos pacientes que receberam exemestano (9.9 meses) do que os que receberam tamoxifeno (5.8 meses). No entanto, estas diferenças iniciais não traduzem um benefício a longo prazo na sobrevida livre de progressão.

Conclui-se então que o exemestano é uma terapêutica hormonal de primeira linha, para mulheres com cancro da mama metastisado pós menopausa, efectiva e bem tolerada e oferece uma melhoria inicial significativa no tempo de progressão do tumor quando comparado com o tamoxifeno. (14)

4.4. Supressão da função do ovário em combinação com um inibidor da aromatase no tratamento do cancro da mama avançado em mulheres pré menopausa

Existem ensaios que já demonstraram a superioridade dos IA sobre o tamoxifeno em mulheres pós menopausa com cancro da mama RH+ avançado, no entanto, neste estudo vamos apresentar dados clínicos e endócrinos da goserelina + anastrozol como terapia sistémica de primeira linha para o cancro da mama RH+ avançado pré menopausa.

Aos 36 pacientes, com idade média de 44 anos, com doença metastisada (28 pacientes) e doença local avançada foi administrada goserelina + anastrozol por um período de tempo igual ou superior a 6 meses. Destes, 18 receberam terapia adicional com goserelina + exemestano. De seguida foram realizados em série ensaios hormonais.

Vinte e quatro pacientes (67%) obtiveram benefícios clínicos com um tempo médio de progressão e duração de 12 e 24 meses respectivamente. Dez pacientes ainda estão a receber a primeira linha de tratamento (goserelina + anastrozol) e em análise. Dos 13 pacientes que receberam goserelina + exemestano, 38% obtiveram benefício clínico com uma duração média de 13 meses. A terapêutica foi bem tolerada sem retiradas. A combinação de goserelina + anastrozol resultou numa redução de 98% dos níveis médio de estradiol, enquanto que os níveis de outras hormonas tiveram uma flutuação mínima durante a terapia.

A combinação da supressão da função ovárica e IA produz benefícios clínicos continuados e efeitos adversos mínimos nas mulheres pré menopausa. Considerando as

limitações de ser um estudo não aleatório, este deve ser considerado no tratamento de pacientes com cancro da mama RH+ avançado. (15)

4.5. Toxicidade dos IA

O desenvolvimento de um tratamento ideal para os pacientes requer um equilíbrio entre os benefícios e os possíveis efeitos tóxicos. Como demonstrado pelos estudos anteriores, os IA oferecem benefícios substanciais para as mulheres com cancro da mama RH + pós menopausa, principalmente numa fase inicial da doença. No entanto, ao uso dos IA estão associados efeitos adversos, que em muitos casos leva os pacientes a desistirem do tratamento. Para além destes, estudos mostram que a existência de doença cardiovascular diminui o benefício dos IA. Os efeitos adversos mais comuns são músculo-esqueléticos e são os que têm levado à maior parte das desistências. Para além desses também se verificam alterações ósseas (redução da densidade mineral óssea e aumento do risco de fracturas) e lipídicas. Há que ter em consideração que a variabilidade de efeitos pode ser devida às diferenças genéticas entre os pacientes. (4)

5. Novas moléculas em estudo

Apesar dos IA actualmente em uso apresentarem bons resultados, também apresentam efeitos indesejáveis e assim surge a necessidade de desenvolver novos IA. Muitos trabalhos estão a ser desenvolvidos no âmbito da investigação e desenvolvimento de novos IA, de entre os quais os seguintes exemplos, um em esteróides e outro em moléculas não esteróides.

No primeiro caso, uma nova série de esteróides - baseados na 7α -alilandrostenediona - sofreu algumas modificações nos anéis A e D. Este estudo baseou-se em descobertas anteriores que mostraram que a presença de um grupo alquilo ou fenilo nos C6 ou C7 do esteróide da série androstano confere actividade para inibir a aromatase, porque estes grupos entram na cavidade do canal de acesso à enzima e imobilizam os seus resíduos catalíticos. Sintetizaram-se derivados da 7α -alilandrostenediona (IA potente) com as seguintes características estruturais: dupla ligação entre C1 e o C2 e abstracção do grupo carbonilo ao C3. A introdução de uma dupla ligação no C1 confere planaridade ao anel A nos IA esteróides e aumenta a densidade electrónica o que é importante para a inibição da aromatase e também porque a introdução de uma dupla ligação C1/C2 na androstenediona

causa inactivação da aromatase por um mecanismo de suicídio. De facto, o processo de aromatização da androstenediona passa pela eliminação de hidrogénio do C1 e C2. Também se sabe, que em alguns IA o grupo carbonilo no C3, que está presente no substrato natural da enzima, não é essencial para a inibição da aromatase, desde que o grupo carbonilo do C17 permaneça na molécula pois a aromatase necessita de um dos grupos carbonilos para se ligar. Após a síntese e ensaios realizados concluiu-se que a presença da dupla ligação no C1 é benéfica para a inibição da aromatase e que a ablação do grupo carbonilo do C3 não favorece a inibição da aromatase. (16)

Baseado nas propriedades de algumas flavonas, flavanonas e isoflavonas de inibir a aromatase e de afectar a proliferação das células do cancro da mama, estão a ser desenvolvidos estudos acerca da sua capacidade inibir a aromatase com mais potência e menos toxicidade. Em estudos anteriores foi demonstrado que ao contrário das flavonas e flavanonas que mostraram inibição moderada da aromatase, as isoflavonas são inactivas contra a aromatase; no entanto alguns IA baseados em isoflavanonas são activos contra a aromatase devido ao aumento das interacções hidrofóbicas entre a isoflavanona e o local activo da aromatase. Partindo deste poder das isoflavanonas e de forma a explorar as suas propriedades, neste estudo obtiveram-se derivados fluorados e bifuncionalizados da isoflavanona. Concluiu-se que os substituintes fluor na isoflavanona podem melhorar a ligação hidrogénio, a coordenação heme-ferro e as interacções hidrofóbicas entre a aromatase e o inibidor. E a escolha/colocação adequada de um segundo grupo funcional na isoflavanona pode melhorar as propriedades físico-químicas e a bioactividade do IA. (17)

6. Conclusão

Neste trabalho fiz uma revisão dos conceitos de cancro da mama e dos tratamentos disponíveis, dando ênfase aos inibidores da aromatase e aos estudos mais recentes nesta área. Os estudos mais recentes, demonstraram que os inibidores da aromatase de terceira geração são uma opção cada vez mais valiosa para o tratamento de pacientes pós menopausa com cancro da mama RH+, quer em situação adjuvante, neoadjuvante ou metástica. Estes demonstraram ser mais eficazes e apresentam menos efeitos secundários/adversos que o tamoxifeno, considerado o tratamento padrão nos últimos anos.

Apesar de todos os avanços no diagnóstico e tratamento, alguns problemas persistem, nomeadamente na prevenção, diagnóstico, progressão e recorrência da doença, tratamento e resistência à terapêutica.

A pesquisa de novas moléculas como potenciais IA pode contribuir para aprofundar o conhecimento das interações dos inibidores com a enzima, originando dados importantes para a relação estrutura-actividade e para a síntese de novos IA mais potentes e específicos e menos tóxicos. Por outro lado, pode levar ao conhecimento dos mecanismos celulares que levam ao aparecimento de resistências e ao desenvolvimento de novas técnicas de diagnóstico.

7. Bibliografia

1. NANTASENAMAT, C. (et al.) - Exploring the chemical space of aromatase inhibitors. *Mol Divers.* 17 (2013) 661–677.
2. Portal de Oncologia Português [acedido a 17 de Março de 2014] Disponível em: <http://www.pop.eu.com/portal/publico-geral/tipos-de-cancro/cancro-da-mama.html>
3. UNDERWOOD, J.C.E., CROSS, S.S. – **General and Systematic Pathology**. 5ªEd. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2009. ISBN: 9780443068881.
4. INGLE, James N. - Postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: Balancing benefit and toxicity from aromatase inhibitors. *The Breast.* 22 (2013) S180-S183.
5. PALIERI, C. (et al.) - Breast cancer: Current and future endocrine therapies. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 382 (2014) 695–723.
6. GOSH, D. (et al.) - Structural basis for androgen specificity and oestrogen synthesis in human aromatase. *Nature.* 457 (2009).
7. HACKETT, JC. (et al.) - The final catalytic step of cytochrome p450 aromatase: a density functional theory study. *J Am Chem Soc.* 127(2005) 5224-5237.
8. CRAIG JORDAN, V., BRODIE, A. - Development and evolution of therapies targeted to the estrogen receptor for the treatment and prevention of breast cancer. *Steroids.* 72 (2007) 7–25.
9. AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda., RCM - Arimidex 1 mg comprimidos revestidos por película. 2014 [acedido a 28 de Abril de 2014] Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=538&tipo_doc=rcm
10. Laboratórios Pfizer, Lda., RCM - Aromasin 25 mg comprimidos revestidos. 2013 [acedido a 28 de Abril de 2014] Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=13264&tipo_doc=rcm
11. NOVARTIS FARMA - Produtos Farmacêuticos, Lda., RCM - Femara 2,5 mg comprimidos revestidos por película. 2012 [acedido a 28 de Abril de 2014] Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=3326&tipo_doc=rc

12. BIG 1-98 Collaborative Group - Letrozole Therapy Alone or in Sequence with Tamoxifen in Women with Breast Cancer. *N Engl J Med.* 361 (2009) 766-776.
13. GOSS, P. (et al.) - Exemestane Versus Anastrozole in Postmenopausal Women With Early Breast Cancer: NCIC CTG MA.27—A Randomized Controlled Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 31 (2013) 1398-1404.
14. PARIDAENS, R. (et al.) - Phase III Study Comparing Exemestane With Tamoxifen As First-Line Hormonal Treatment of Metastatic Breast Cancer in Postmenopausal Women: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 26 (2008) 4883-4890.
15. CHEUG, K.L. (et al.) - Suppression of ovarian function in combination with an aromatase inhibitor as treatment for advanced breast cancer in pre-menopausal women. *European Journal of Cancer.* 46 (2010) 2936-2942.
16. VARELA, C.L. (et al.) - Design, synthesis and biochemical studies of new 7a allylandrostanes as aromatase inhibitors. *Steroids.* 78 (2013) 662-669.
17. AMATO, E. (et al.) - Investigation of fluorinated and bifunctionalized 3-phenylchroman-4-one (isoflavanone) aromatase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* 22 (2014) 126-134.