

# Inibidores da aromatase no tratamento de pacientes com câncer de mama

Aromatase Inhibitors on the treatment of patients with breast cancer

Adrienne Pratti Lucarelli<sup>1</sup>, Maria Marta Martins<sup>1</sup>, Aline Forattini<sup>2</sup>

## Resumo

Os inibidores da aromatase (IA) são medicações que funcionam pela inibição da aromatase, enzima responsável pela conversão de hormônios esteroidais em estrógeno. Este fenômeno representa a única fonte produtora de estrógeno em mulheres na pós-menopausa, sendo então os IA agentes antiestrogênicos com eficácia comprovada na terapia adjuvante de câncer de mama receptor hormonal positivo, primariamente em pacientes pós menopausadas. Os IA são bem tolerados, entretanto, certos efeitos colaterais podem resultar em pobre aderência ao tratamento. Ensaios clínicos recentes têm mostrado resultados favoráveis no uso deste tipo de terapia hormonal por até 15 anos comparados com o uso de cinco anos, como ocorre atualmente. Por ser um medicamento extremamente eficaz, com pouca toxicidade e proporcionar efeito que perdura além do tempo de uso do medicamento, os IA além de serem medicamentos de escolha no tratamento do câncer de mama receptor hormonal positivo, contribuem para uma melhor qualidade de vida destas pacientes. O objetivo desta revisão é fornecer respostas para as inúmeras questões encontradas no acompanhamento de pacientes com câncer de mama e usuárias destas medicações, além de mostrar que os IA são os medicamentos de escolha para o tratamento delas.

**Descritores:** Inibidores da aromatase, Estrogênios, Neoplasias da mama

## Abstract

*Aromatase inhibitors (AI) function by inhibiting aromatase, the enzyme responsible for converting other steroid hor-*

*nes into estrogen. Aromatase is the sole source of estrogen in postmenopausal women and the aromatase inhibitors are anti-estrogen agents that have proven efficacy for adjuvant therapy of estrogen receptor positive breast cancer in post menopausal women. Aromatase inhibitors are well tolerated; however, certain side effects may result in poor adherence to treatment. Trials are now testing the use of this hormone therapies for up to 15 years and evaluating it's efficacy compared to the 5 year use dictated in today's therapy. Because they are well tolerated, are associated with low toxicity and maintain effect even after finalizing treatment, AI are not only considered ideal medications for the treatment of hormonal positive breast cancer, they also contribute to maintaining quality of life in these patients. The purpose of this literature review is to provide answers to the numerous questions that may be encountered in the use of aromatase inhibitors in post-menopausal breast cancer patients and also to prove that these medications are the ideal treatment for them.*

**Key words:** Aromatase inhibitors, Estrogens, Breast neoplasms

## Introdução

A maioria das pacientes com câncer de mama, na época do diagnóstico, se apresentam com doença localizada<sup>(1,2)</sup> e aproximadamente dois terços dos casos de câncer de mama nas mulheres após a menopausa são hormônios dependentes, ou seja, contém receptores estrogênicos (RE). Em vista disso, o aprimoramento sobre drogas que interferem diretamente com a ação do estrogênio vem sendo cada vez mais requisitado e os inibidores da aromatase (IA) estão sendo usados como alternativa no tratamento hormonal adjuvante e paliativo de pacientes após a menopausa com câncer de mama com receptores hormonais positivos<sup>(3)</sup>. Os IA agem bloqueando a ação da enzima aromatase, diminuindo os níveis circulantes de estrogênio, e apresentam um perfil de efeitos colaterais mais favoráveis em relação ao tamoxifeno. Entretanto, a supressão estrogênica pelos inibidores da aromatase, pode levar a uma taxa aumentada de perda óssea e fraturas<sup>(4)</sup>.

1. Professora Assistente da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

2. Médica especializanda da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Departamento de Obstetrícia e Ginecologia  
**Trabalho realizado:** Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Departamento de Obstetrícia e Ginecologia

**Endereço para correspondência:** Adrienne Pratti Lucarelli. Rua Sórora Angélica, 705 apto - 11A - 024-52060 São Paulo - SP - Brasil.  
E-mail: adrilucarelli@terra.com.br

## Metodologia

Nessa revisão da literatura foram pesquisados, Lilacs, Medline e BIREME entre 2000 e 2013. Os descritores usados foram: inibidores da aromatase, estrógeno e câncer de mama.

## Resultados

Na pré-menopausa, a maioria dos estrógenos circulantes é sintetizada no ovário sob influência do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Assim como outros esteróides sexuais, os estrógenos são sintetizados a partir da molécula do colesterol, que sofre ação de diversas enzimas presentes em tecidos como gônadas, adipócitos e córtex da suprarrenal. Após a menopausa, o córtex da suprarrenal passa a ser a principal fonte de esteróides sexuais, produzidos na forma de androgênios. Estes são metabolizados nos tecidos periféricos pela aromatase, que é um complexo enzimático da família do citocromo P-450, presente em tecidos como gordura, músculo esquelético, fígado e o próprio tumor mamário. A aromatase converte a androstenediona e a testosterona em estrona e estradiol, respectivamente.

Atualmente, pode se obter este bloqueio de formas distintas, levando em consideração o *status* menopausal da paciente. Os mecanismos pelos quais podemos manipular o ambiente hormonal da paciente com câncer de mama se dividem em:

Inibição da ação do estradiol, bloqueando sua ligação ao receptor como age o tamoxifeno e outras drogas, seja como um regulador negativo do receptor de estrógeno sendo o fulvestranto o único agente. Inibição da produção de estradiol, seja pela ooforectomia, seja pela ablação química como o uso dos análogos de GnRH suprimindo temporariamente a função ovariana ou pelo uso dos inibidores da aromatase, no caso de pacientes na pós-menopausa<sup>(5)</sup>.

Considera-se inibidor de aromatase de primeira geração a aminoglutetimida, de segunda geração, o fedrazol e o formestano, e os de terceira geração, atualmente os de maior relevância clínica, o anastrozol, letrozol, voronazol e exemestano<sup>(6)</sup>.

Quanto ao tipo de inibição enzimática, são divididos em inibidores e inativadores. Os inibidores propriamente ditos, apresentam estrutura não-esteróide, e os inativadores, estrutura esteróide.

Os inibidores funcionam como antagonistas competitivos, ligando-se a enzima temporariamente. E, dentre os inibidores, estes podem ser seletivos como o anastrozol, letrozol e não seletivos, a aminoglutetimida. Os inativadores se ligam de forma definitiva a enzima e inativam permanentemente a enzima aromatase, dentre estes temos o exemestano. Para fins

didáticos todas as classes são chamadas simplesmente de inibidores. Os inibidores de terceira geração como exemestano, anastrozol, letrozol são muito mais potentes dos que o de primeira geração<sup>(7)</sup>.

Em estudos clínicos entre inibidores da aromatase e tamoxifeno encontramos o anastrozol como o primeiro inibidor da aromatase de terceira geração seletivo aprovado para uso pelo FDA (Food and Drug Administration). O estudo ATAC (*Anastrozole and Tamoxifen Alone and in Combination*), o maior estudo de terapia adjuvante no câncer de mama já realizado, analisou 9.366 pacientes, dentre estas, 7.839 (84%) eram hormônio positivo. Do total das pacientes, um terço recebeu anastrozol, um terço tamoxifeno e um terço a combinação de ambas. Em análise após 47 meses de seguimento observou que a maior diferença foi observada no aparecimento de doença contralateral, indicando um benefício do anastrozol de 32% quando comparado ao tamoxifeno<sup>(8)</sup>. O tamoxifeno esteve associado a eventos adversos, como câncer endometrial e tromboembolismo, enquanto o grupo do anastrozol mostrou maior perda óssea e dor articular<sup>(9)</sup>.

Uma análise combinada<sup>(10)</sup> de dois estudos, um Norte Americano e outro Europeu, que incluiu um total de 1.021 mulheres após a menopausa randomizadas para receber tamoxifeno ou anastrozol. O estudo mostrou que em relação ao tempo de progressão tumoral não houve diferença significativa, entretanto, pacientes que receberam anastrozol tiveram significativamente menos eventos tromboembólicos e menor número de sangramento vaginal<sup>(11)</sup>.

Em um estudo Espanhol<sup>(12)</sup> com 235 pacientes randomizadas para receber anastrozol ou tamoxifeno, o grupo das pacientes com anastrozol foi superior em relação a benefícios clínicos, tempo de progressão tumoral e sobrevida geral<sup>(11)</sup>.

O letrozol foi comparado ao tamoxifeno em 916 pacientes após a menopausa com câncer de mama avançado<sup>(13)</sup>. Letrozol foi associado a uma maior taxa de resposta, maior tempo livre de progressão tumoral e maior intervalo de tempo para início de quimioterapia<sup>(11)</sup>.

O estudo MA-17 randomizou 5.187 pacientes, que haviam completado uso de 5 anos de tamoxifeno, para placebo ou mais 5 anos de letrozol. O estudo foi interrompido precocemente, após 2,4 anos, pois foi observada uma vantagem significativamente maior para o grupo que recebeu letrozol. Após este tempo, 207 eventos como recidivas locais ou a distância, ou câncer de mama contralateral haviam ocorrido, dentre eles, 75 no grupo tratado com letrozol, e 132 no grupo placebo. A sobrevida livre de doença estimada em 4 anos foi de 93% para o letrozol e 84% para o placebo<sup>(14,15)</sup>.

Estudos comparativos com exemestano apresenta-

ram resultados similares. O IES (*Intergroup Exemestene Study*) avaliou 4.742 pacientes que haviam recebido tamoxifeno por 2 a 3 anos. Estas pacientes foram selecionadas para receber exemestano por 2 ou 3 anos ou a continuação do tamoxifeno, completando 5 anos de tratamento. A troca para o exemestano foi associado a menor risco recorrência, doença contralateral e morte sem recorrência<sup>(16)</sup>.

Outro estudo comparando exemestano e tamoxifeno chamado TEAM (*Tamoxifen Exemestene Adjuvant Multicenter*) mostrou que 25mg/dia de exemestano também é efetivo no tratamento adjuvante primário de câncer de mama em estágio inicial em mulheres após a menopausa<sup>(17)</sup>.

Estudo em andamento com exemestano denominado BOLERO-2 empregou a droga everolimus que é inibidor da via de sinalização intracelular mTOR associado ao exemestano e exemestano isolado em pacientes com HER-2 negativo e receptor hormonal positivo em casos de câncer avançado. Observou-se em 724 pacientes e em 18 meses de seguimento taxa de progressão de sobrevida de 7,8 meses para o grupo com everolimus mais exemestano e 3,2 meses para exemestano sozinho<sup>(18)</sup>. Outro ensaio clínico para prevenção primária do câncer de mama em 4.560 pacientes de alto risco onde foi usado por 3 anos exemestano na dose de 25 mg, mostrou 65% de redução relativa na taxa anual de ocorrência do câncer de mama comparado com placebo<sup>(19,20)</sup>.

Pacientes recebendo inibidores da aromatase apresentam menor frequência de eventos ginecológicos, como câncer de endométrio e sangramento vaginal, menor ocorrência de eventos cerebrovasculares e tromboembólicos. Por outro lado, efeitos musculoesqueléticos mostraram, um significativo aumento em relação ao uso do tamoxifeno<sup>(4)</sup>.

No subprotocolo ósseo do estudo ATAC observou-se que pacientes tratadas com anastrozol perderam 2,6% da densidade mineral óssea da coluna, e 1,7% da densidade mineral óssea no quadril<sup>(8)</sup>. Já no estudo MA-17 o letrozol foi associado a maior incidência de fogachos, artrite e mialgias<sup>(14)</sup>. O subprotocolo ósseo deste estudo revelou taxas de perda óssea semelhantes aos do estudo ATAC com anastrozol<sup>(8,14)</sup>.

O estudo IES mostrou que o exemestano está associado a uma maior incidência de artralgias e diarreias e, que sintomas ginecológicos, eventos tromboembólicos e câimbras foram mais comuns com o tamoxifeno. O subprotocolo ósseo deste estudo mostrou que as pacientes que passaram do tamoxifeno para o exemestano apresentaram perda de densidade óssea mineral de 2,7% e 3,2% da coluna lombar e 1,2% e 2,2% do quadril após seis e doze meses, respectivamente. Em comparação, as que se mantiveram com tamoxifeno, estas apresentaram perdas de 0,2% e 0,2% na coluna,

e 0,3% e 0,6% no quadril no período de seis e doze meses<sup>(14,16)</sup>.

## Discussão

Pacientes com receptores hormonais fracamente positivos beneficiam-se da hormonioterapia, porém em menor grau que pacientes com positividade maior que 10%, sendo a ausência de receptor de progesterona um fator de prognóstico adverso a hormonioterapia<sup>(21)</sup>. Os benefícios dos IA continuam sendo observados em mulheres após a menopausa com receptores positivos, particularmente em mulheres com alto risco de metástases. Para mulheres com baixo risco de recidiva, essa terapêutica parece trazer poucos benefícios quando comparada com o uso de tamoxifeno por cinco anos<sup>(21)</sup>.

O consenso segundo NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) de 2013 é o uso de hormonioterapia adjuvante em pacientes após a menopausa com receptor positivo nas seguintes formas: IA por 5 anos ou tamoxifeno por 2 a 3 anos e IA até completar 5 anos de terapia hormonal ou tamoxifeno por 2 a 3 anos e IA por mais 5 anos ou IA por 2 a 3 anos e tamoxifeno até completar 5 anos de terapia hormonal<sup>(22)</sup>.

Pela análise dos trabalhos descritos, podemos observar que os inibidores da aromatase apresentam resultados semelhantes ou até superiores no tratamento do câncer de mama com receptores hormonais positivo em pacientes após a menopausa, quando comparados ao tamoxifeno. Podendo assim ser vistos como tratamento de primeira escolha em pacientes na pós-menopausa e em casos específicos de resistência ao tamoxifeno ou efeitos indesejáveis ou ainda para pacientes com restrições clínicas a seu uso. O importante é ressaltar que apresentam um perfil de toxicidade menor, com menor incidência de sintomas como fogachos, náuseas, sangramento vaginal, corrimento vaginal, câncer de endométrio e eventos tromboembólicos ou isquêmicos cerebrais. Por outro lado, é importante ressaltar que seu uso esta relacionado ao aumento da incidência de osteoporose, o que infere um acompanhamento clinico cuidadoso, com avaliação previa por densitometria óssea<sup>(23)</sup>.

## Referências Bibliográficas

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Mama. [on line]. Rio de Janeiro: INCA; 2012. Disponível em: <http://www.inca.gov.br> (Acesso em 17 fev 2013).
2. Rao RD, Cobleigh MA. Adjuvant endocrine therapy for breast cancer. 2012. *Oncology* (Williston Park). 26:541-7, 550, 552.
3. Saad ED, Bromberg S, Katz A, Simon SD. Inibidores da aromatase no câncer de mama: da doença metastática ao tratamento adjuvante. *Rev Bras Cancerol*. 2012; 48:555-67.
4. Brueggemeier RW, Hackett JC, Cruz ESD. Aromatase Inhibitors in the Treatment of Breast Cancer. *Endocr Rev*. 2006; 26:331-45.

5. Simon SD. Terapia endócrina no câncer de mama metastático. In: Boff RA, Wisintainer F. Mastologia moderna: abordagem multidisciplinar. Caxias do Sul: Mesa Redonda; 2006. p. 243-7.
6. Goss PE, Strasser K. Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19:881-94.
7. Osborne C, Tripathy D. Aromatase inhibitors: rationale and use in breast cancer. *Annu Rev Med.* 2005; 56:103-16.
8. Howell DM, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Results of the ATAC (arimidex, tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 years adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet.* 2005; 365:60-2.
9. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomized trial. *Lancet.* 2002; 359:2131-9.
10. Nabholz JM, Bonnetterre J, Buzdar A, Robertson JF, Thürlimann B. Anastrozole (Arimidex) versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: survival analysis and updated safety results. *Eur J Cancer* 2003; 39:1684-9.
11. Ellis M, Naughton MJ, MACX. Treatment approach to metastatic hormone receptor-positive breast cancer: Endocrine therapy. Literature review current through: Feb 2013. This topic last updated: Jan 16, 2013. [on line]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-approach-to-metastatic-hormone-receptor-positive-breast-cancer-endocrine-therapy> [Access 2013 Jan 16]
12. Milla-Santos A, Milla L, Portella J, Rallo L, Pons M, Rodes E, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal patients with hormone-dependent advanced breast cancer: a prospective, randomized, phase III study. *Am J Clin Oncol.* 2003; 26:317-22.
13. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, et al. Phase III study of Letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol.* 2003; 21:2101-9.
14. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A randomized trial of letrozol in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy of early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349:1793-802.
15. Jin H, Tu D, Zhao N, Shepard LE, Goss PE. Longer-term outcomes of letrozole versus placebo after 5 years of tamoxifen in the NCIC CTG MA.17 trial: Analyses adjusting for treatment crossover. *J Clin Oncol.* 2012; 30:718-21.
16. Jones SE. Exemestane as adjuvant treatment of early breast cancer: intergroup exemestane study/tamoxifen exemestane adjuvant multicenter trials. *Clin Breast Cancer* 2006; 6(Suppl 2):S41-4.
17. Deeks ED, Scott LJ. Exemestane: a review of its use in postmenopausal women with breast cancer. *Drugs.* 2009; 69:889-918.
18. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. 2012; *N Engl J Med*; 366:520-9.
19. Zhang Y, Simonsen K, Kolesar JM. Exemestane for primary prevention of breast cancer in postmenopausal women. *Am J Health Syst Pharm.* 2012; 69:1384-8.
20. Johnston SR, Martin LA, Head J, Smith I, Dowsett M. Aromatase inhibitors: combinations with fulvestrant or signal transduction inhibitors as a strategy to overcome endocrine resistance. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005; 95:173-81.
21. Hiscox S, Davies EL, Barrett-Lee P. Aromatase inhibitors in breast cancer. *Maturitas.* 2009; 63:275-9.
22. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines. [on line]. Breast cancer. Washington: NCCN; 2013. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls) (Access 2013 Feb 10)
23. Rinaldi RZ. Aromatase inhibitor adjuvant chemotherapy of breast cancer results in cancer therapy induced bone loss. *Curr Osteoporos Rep.* 2013; 11:61-4.

---

Trabalho recebido: 18/02/2013

Trabalho aprovado: 10/07/2013