



Luciano Megale Costa
Auro del Giglio

NOVAS DROGAS NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

Serviço de Oncologia Clínica e Hematologia do
Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina
da Fundação ABC – SP.

Rev bras Mastol 2000; 10 (2): 88-92

UNITERMOS

Hormonioterapia;
Quimioterapia;
Novas drogas;
Câncer de mama.

RESUMO

A resposta do câncer de mama à terapia hormonal já é conhecida há mais de um século pela ooforectomia cirúrgica. A eficácia comprovada do antiestrogênio tamoxifeno demonstrou diminuição das recidivas no seu uso adjuvante e também respostas objetivas em pacientes com doença metastática. Novas estratégias hormonioterápicas para a resposta a uma segunda e terceira linha de terapia têm sido buscadas pelos inibidores de aromatase. Antiestrógenos semelhantes ao tamoxifeno, com menos efeitos colaterais, têm sido estudados como os novos moduladores seletivos dos receptores estrogênicos.

Novos quimioterápicos, estudados na última década, constituem um dos maiores avanços na quimioterapia do câncer de mama. Os taxanos associados às antraciclinas no tratamento de primeira linha dos casos de mau prognóstico e, isoladamente, no tratamento de doença metastática, os antimetabólitos, os alcalóides da vinca e as novas antraciclinas já estão bem avaliados em estudos aleatorizados de fase III.

E, por fim, o tratamento biológico com o desenvolvimento de anticorpos monoclonais contra a oncoproteína Her-2/neu reavivou as expectativas para que, em um futuro próximo, tenhamos, à disposição, medicações com menor toxicidade e racionalmente desenvolvidas, levando-se em conta as características biológicas do tumor.

Aceito para publicação em dezembro de 1999

INTRODUÇÃO

Os últimos anos testemunharam uma plêiade de descobertas de novas drogas com atividade antineo-

plásica em pacientes com câncer de mama. Essas drogas se valem de múltiplos mecanismos de ação e são representadas por agentes citotóxicos, hormônios, drogas antiangiogênicas e anticorpos monoclonais

(Figura 1). O oncologista deve agora, muitas vezes pressionado por pacientes e familiares, seletivamente, incorporar essas novas medicações no seu arsenal terapêutico diante também de restrições econômicas não menos pungentes. O quadro 1 ilustra as novas drogas que estão sendo introduzidas na prática clínica do cuidado dessas pacientes e o seu estado atual de desenvolvimento. Há um grande número de alternativas apontando no horizonte terapêutico dessas pacientes. Discutiremos, a seguir, os principais grupos de novas drogas com aplicabilidade no tratamento de pacientes com câncer de mama.

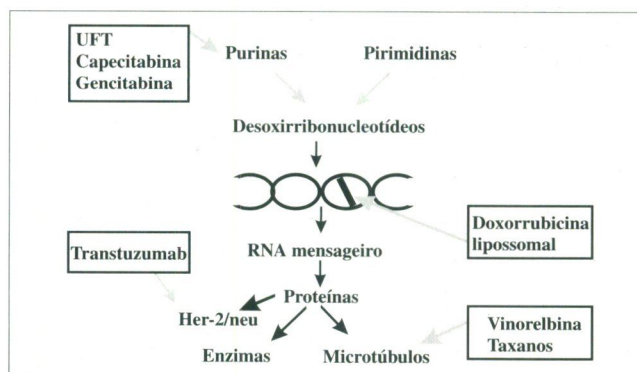


Figura 1 – Mecanismo de ação das novas drogas utilizadas no tratamento do câncer de mama

Quadro 1: Novas drogas no tratamento do câncer de mama

Categoria	Droga	Comentário
Inibidores da aromatase	Anastrozol	Disponível comercialmente como hormonioterapia de segunda linha. Em fase III
	Letrozol	Disponível comercialmente como hormonioterapia de segunda linha. Em fase III
	Vozol	Em fase III para doença metastática hormoniossensível
	Examestano	Em fase III para doença metastática hormoniossensível
Antiestrógenos (moduladores seletivos para o receptor de estrógeno)	Faslodex	Em fase III para doença metastática hormoniossensível
	Iodoxifen	Em fase III para doença metastática hormoniossensível
	Toremifeno	Em fase III para doença metastática hormoniossensível
	Raloxifeno	Em fase III para doença metastática hormoniossensível
		Disponível comercialmente para o tratamento da osteoporose
	LY 353381	Em fase I/II para doença metastática hormoniossensível
Taxanos	Paclitaxel	Disponível comercialmente para doença metastática. Em fase III para neoadjuvância e adjuvância
	Docetaxel	Em fase III para doença metastática, neoadjuvância e adjuvância
Antimetabólitos	UFT	Em fase III para doença metastática
	Capecitabina	Em fase III para doença metastática. Disponível comercialmente
	Gencitabina	Em fase III para doença metastática
Alcalóide da vinca	Vinorelbina	Fase III para doença metastática, neoadjuvância e adjuvância
Antraciclina	Doxorrubicina lipossomal	Em fase III para doença metastática e doença resistente a antraciclinas
Anti Her-2/neu	Transtuzumab	Estudos de fase II comprovam atividade. Em fase III para doença metastática Her-2/neu(+)

HORMÔNIOS

A possibilidade de resposta do câncer de mama à terapia hormonal é conhecida há mais de um século, com descrição de resposta tumoral à ooforectomia cirúrgica. Posteriormente, demonstrou-se a eficácia do antiestrógeno tamoxifeno em diminuir o risco de recidiva quando administrado de modo adjuvante e na obtenção de respostas objetivas em pacientes com doença metastática. A chance dessas respostas em doença mensurável varia, sendo de 50% a 65% em pacientes com receptores de estrógeno e progesterona presentes no tecido tumoral, menor em pacientes com apenas um desses receptores e de apenas 5% a 10% quando a expressão de ambos os receptores está ausente. Várias publicações têm estudado também a indicação do uso do tamoxifeno como profilaxia do câncer de mama em mulheres de alto risco¹¹.

O interesse atual, em se buscar novas estratégias hormonioterápicas, baseia-se na chance não desprezível de uma doença hormoniossensível responder a uma segunda ou terceira terapia hormonal quando da recidiva ou da progressão da doença após o sucesso da primeira alternativa hormonioterápica.

Os inibidores da aromatase são drogas que visam o bloqueio da síntese de estrógenos sintetizados pela enzima aromatase a partir de precursores esteróides no próprio tumor, glândulas adrenais ou no tecido adiposo que se constituem nas principais fontes de estrógenos após a menopausa. Assim, o anastrozol ou o letrozol se estabeleceram pela sua baixa toxicidade como hormonioterapia de segunda linha no caso de mulheres na pós-menopausa que não mais respondem ao tamoxifeno. O vozol e examestano são outros exemplos de fármacos com atividade de inibição da aromatase.

Os antiestrógenos ou moduladores seletivos do receptor estrogênico, por sua vez, são drogas com mecanismo de ação semelhante ao do tamoxifeno, como o faslodex, o idoxifeno, o toremifeno e o raloxifeno, este último de eficácia já demonstrada no tratamento da osteoporose e com menor efeito estimulatório e carcinogênico endometrial. Já o LY 353381 encontra-se, em estudo clínico⁷.

QUIMIOTERÁPICOS

Taxanos – Os taxanos agem ligando-se à tubulina, promovendo sua polimerização e estabilizando o microtúbulo formado. O desenvolvimento desse grupo de drogas constitui

um dos maiores avanços na quimioterapia do câncer de mama na última década. Quando associados às antraciclinas como tratamento de primeira linha em doença metastática, os taxanos promovem resposta em 40% a 94% dos pacientes, com 12% a 41% de respostas completas. Mais freqüente é a utilização do paclitaxel ou do docetaxel na terapêutica de segunda linha do câncer de mama metastático, beneficiando inclusive pacientes com tumores resistentes às antraciclinas, produzindo respostas em cerca de 30% a 40% dos casos, com possível aumento da sobrevida dessas mulheres. Diante desses resultados, alguns grupos têm estendido o uso dos taxanos para a adjuvância em pacientes de alto risco, assim como para a neoadjuvância na doença localmente avançada^{1,8,11,13,16,19}.

Antimetabólitos – O UFT é uma combinação de tegafur e uracil na proporção de 1:4. Tegafur é lentamente metabolizado a 5-FU e o uracil inibe a degradação de 5-FU resultando em concentrações elevadas no tecido tumoral, comparável a doses intravenosas de 5-FU. Embora seja mais amplamente estudado para o câncer colorretal, protocolos em andamento têm proposto UFT na adjuvância (fase III) e no tratamento do câncer de mama metastático (fase I/II)^{15,21}. Ainda nesse grupo, destaca-se a capecitabina, uma fluoropirimidina ativada seletivamente no tecido tumoral e administrada por via oral, que apresenta 20% de respostas em doença metastática resistente a antraciclinas. A capecitabina e o UFT já estão disponíveis em nosso meio como terapia de segunda ou terceira linha⁵.

A gencitabina é uma droga da classe dos antimetabólitos, análogo ao da desoxicidina, inicialmente aprovada para o tratamento do carcinoma de pâncreas. Posteriormente, foi demonstrada sua utilidade em esquemas quimioterápicos para o câncer de mama metastático com perfil de toxicidade. A gencitabina também já é disponível em nosso país, estando integrada em alguns protocolos de fase III como segunda ou terceira linha na doença metastática^{2,17}.

Alcalóides da vinca – Os alcalóides da vinca são uma das mais antigas classes de antineoplásicos utilizadas, com atividade em diversos tumores pela sua capacidade de inibir a polimerização dos microtúbulos. Recentemente, vinorelbina, um derivado da vinca de terceira geração foi incorporado em numerosos protocolos experimentais de tratamento do câncer de mama, por sua menor toxicidade neurológica e, possivelmente, maior atividade antineoplásica nessa doença⁶. O vinorelbina já está disponível comercialmente para tratamento da doença metastática como segunda ou terceira linha. Estudos de fase III têm mostrado respostas semelhantes a de esquemas clássicos de primeira linha^{4,18}.

Antraciclina – As antraciclina, especialmente a doxorubicina, constituem, reconhecidamente, a classe de quimioterápicos com maior atividade no carcinoma de mama metastático, além de seu freqüente uso na neoadjuvância e na adjuvância em pacientes de alto risco. Dessa forma, novas drogas desenvolvidas para o tratamento da doença avançada freqüentemente são associadas às antraciclina em esquemas quimioterápicos para integrar protocolos de fases II e III¹. Recente contribuição a essa classe de quimioterápicos foi o desenvolvimento da doxorubicina lipossomal. Com essa formulação, a doxorubicina atinge maiores concentrações no tecido tumoral. Essa estratégia pode, inclusive, suplantear a resistência a múltiplas drogas e possibilitar respostas mesmo em pacientes com doença previamente resistente às antraciclina. A doxorubicina lipossomal tem sido utilizada em protocolos de fase III para doença metastática e em novos protocolos de neoadjuvância para doença localmente avançada^{10,14,20}.

TRATAMENTO BIOLÓGICO

Grande parte das atenções dos oncologistas está voltada para essa nova modalidade terapêutica. O recente desenvolvimento do anticorpo monoclonal contra a oncoproteína Her-2/neu reavivou as expectativas de que, em um futuro próximo, tenhamos à disposição medições com menor toxicidade e racionalmente desenvolvidas, levando em conta as características biológicas do tumor.

O gene Her-2/neu está amplificado ou superexpresso em 20% a 30% dos pacientes com cân-

cer de mama, relacionando-se a maior crescimento tumoral, maior ocorrência de metástases, menor intervalo livre de doença e menor sobrevida. Discute-se ainda sua implicação na resistência à quimioterapia e possivelmente à hormonioterapia. Essas características apontaram para o Her-2/neu como alvo antigênico adequado para estratégias de imunoterapia no câncer de mama metastático. O trastuzumab corresponde a anticorpos murinos “humanizados” dirigidos contra o domínio externo da oncoproteína Her-2/neu. Como terapêutica isolada, trastuzumab promove respostas completas e parciais em 13% a 20% dos pacientes com doença metastática. Quando associado as paclitaxel, trastuzumab demonstrou efeito potencializador com maior sobrevida e maior tempo até a progressão da doença com boa tolerabilidade^{3,9}. Embora esta ainda seja uma terapia investigacional, recentes revisões propõem sua utilização como primeira ou segunda linha em tumores metastáticos, associada ou não à quimioterapia convencional^{2,3}.

CONCLUSÃO

Como podemos depreender do exposto, os avanços, nessa área, são grandes, assim como a perplexidade do clínico diante desse grande número de novas opções terapêuticas. Não ser o primeiro nem o último a utilizá-las, como diziam nossos professores, soa como um antigo conselho de grande utilidade nos tempos atuais.

KEYWORDS

Hormonotherapy;
Chemotherapy;
New drugs;
Breast cancer.

ABSTRACT

BREAST CANCER TREATMENT – NEW DRUGS

The breast cancer response to hormonal therapy is well known for more than one century by the results of oophorectomy. Endocrine therapy with tamoxifen, have proved decreasing in relapses as an adjuvant treatment and also objectives responses in patient with metastatic disease. Different hormonal strategies have been searched with the second-generation of anti-oestrogen. These new anti-oestrogen, similars to tamoxifen, with less side effects, have been studied such as selective oestrogen receptor modulators.

New chemotherapy drugs studied in the last decade, establish one of the highest progress in the breast cancer chemotherapy. The taxanes are used gathered with antracyclines in the first line treatment in the worst prognoses cases or kept apart in metastatic disease, antimetabolites, tubulin-active drugs and new antracyclines are appraised in clinical trials fase III.

Finally, the biological treatment with developing monoclonal antibodies against the oncoprotein Her2/neu will offer hope for the future. New drugs with less toxicitiy should be developed considering tumor biological characteristics.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AAPRO MS. Combining new agents with anthracyclines in metastatic breast cancer: an overview of recent findings. *Semin Oncol* 1999; 26: Suppl. 3, 17-21.
2. BARTON BM. Gemcitabine: a pharmacologic and clinical overview. *Cancer Nurs* 1999; 22: 176-83.
3. BASELGA J, NORTON L, ALBANELL J. Recombinant humanized anti-Her-2 antibody (Herceptin) enhances the antitumor activity of paclitaxel and doxorubicin against Her-2/neu overexpressing human breast cancer xenografts. *Cancer Res* 1998; 58: 2825-283.
4. BLAJMAN C, BALBIANI L, BLOCK J et al. A prospective, randomized phase III trial comparing combination chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and 5-fluorouracil with vinorelbine plus doxorubicin in the treatment of advanced breast carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 1091-7.
5. BLUM JL, JONES SE, BUZDAR AU et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 485-93.
6. BUDMAN DR. Vinorelbine (Navelbine): a third-generation vinca alkaloid. *Cancer Invest* 1997; 15: 475-90.
7. BUZDAR AU. Endocrine therapy for metastatic breast cancer. *Asco. Educational Book Spring* 1999; 522-5.
8. CAPRI G, TARENZI E, FULFARO F. The role of the taxanes in the treatment of breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23: 68-75.
9. COBLEIGH MA, VOGEL CL, TRIPTHAY D. Efficacy and safety of herceptin (humanized anti-Her-2 antibody) as a single agent in 222 women with Her-2 overexpression who relapsed following chemotherapy for metastatic breast cancer. *Asco Proceedings* 1998; 17: Abst. 376.
10. ERDKAMPF, CHAN S, DAVIDSON N et al. Phase III study of TLC D-99 (liposome encapsulated doxorubicin) plus cyclophosphamide *versus* epirubicin (EPI) plus cyclophosphamide (CPA) in patients with metastatic carcinoma (MBC). *Asco Proceedings* 1999; 18: Abst. 459.
11. HORTOBAGYI GN. Treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 974-84.
12. HORTOBAGYI GN. Options for treatment of metastatic breast cancer. *Asco Educational Book Spring* 1999; 515-21.
13. HORTOBAGYI GN, HOLMES FA. Optimal dosing of paclitaxel and doxorubicin in metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 1997; 24: S4-7.
14. HURLEY J, RESTREPO A, BOGGS J et al. The use of neoadjuvant doxil in the treatment of stage III breast cancer. *Asco Proceedings* 1999; 18: Abst. 359.
15. KLAASSEN U, LANG S, BORQUEZ D et al. Oral UFT/leucovorin (LV) in combination with paclitaxel (P) in the second line treatment of patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC): results of a phase I/II trial. *Asco Proceedings* 1999; Abst. 404.
16. LÜCK HJ, SCHOLZ U, LANGER-NITSCHKE C et al. Cancer adjuvant treatment of breast cancer (BC) patients with 10 and more lymph nodes (LN) with a sequential therapy of epirubicin/paclitaxel/cyclophosphamide. A phase II study. *Asco Proceedings* 1999; 18: Abst. 366.
17. MAVROUDIS D, MALAMOS N, ALEXOPOULOS A et al. Salvage chemotherapy in anthracycline-pretreated metastatic breast cancer patients with docetaxel and gemcitabine: a multicenter phase II trial. *Greek Breast Cancer Cooperative Group. Ann Oncol* 1999; 10: 211-5.
18. MUSTACCHI G, CECCHERINI R, MUGGIA M et al. Cisplatin and vinorelbine (CV) in metastatic breast cancer (MBC) after anthracycline failure. *Asco Proceedings* 1999; 18: Abst. 518.
19. PICCART MJ, AWADA A, HAMILTON A. Integration of new therapies into management of metastatic breast cancer: a focus on chemotherapy, treatment selection through use of molecular markers, and newly developed biologic therapies in late clinical development. *Asco Educational Book Spring* 1999; 526-39.
20. SMITH FP, BARR F, HENDRICKS SC et al. Phase II study of Doxil® (pegylated liposomal doxorubicin) in doxorubicin-resistant, metastatic breast cancer. *Asco Proceedings* 1999; 18: Abst. 524.
21. WATANABE T, SANOM, TOKUDA Y et al. Toxicity profile of UFT (uracil-tegafur) observed in a phase III randomized comparison of surgical adjuvant chemotherapy with UFT *versus* CMF in high-risk node negative breast cancer patients a phase II study. *Asco Proceedings* 1999; 18: Abst. 397.

Endereço para correspondência:

Auro del Giglio

Av. Rebouças, 3387 – Pinheiros

05410-400 – São Paulo, SP

E-mail: sandrabr@netpoint.com.br