

global. Foram excluídos do estudo os pacientes que apresentassem anormalidades nas aminotransferases, hepatite viral ou crônica, hipertensão descontrolada, disfunção pituitária ou adrenal, doença cardíaca clinicamente relevante ou terapia prévia com cetoconazol. O tempo mediano de seguimento foi de 12,8 meses. A sobrevida global foi de 14,8 meses para os indivíduos tratados com abiraterona versus 10,9 meses com placebo [razão de risco (HR - hazard ratio) 0,65; IC95% 0,54 - 0,77; $p < 0,001$]. Os principais efeitos adversos da abiraterona foram retenção de fluido e edema, hipopotassemia e infecção do trato urinário. A abiraterona pode elevar as concentrações de enzimas hepáticas, portanto, a função hepática deve ser monitorada frequentemente. Alterações significativas destas enzimas podem justificar a interrupção do tratamento. Se a prednisona for interrompida abruptamente, há risco de ocorrência de insuficiência adrenocortical. A abiraterona inibe as isoenzimas CYP1A2 e CYP2D6, havendo, por isso, potencial para interação com fármacos biotransformados por elas, o que inclui codeína, oxiconona e tramadol. Apenas 5% do fármaco são excretados na urina e não há recomendação para redução de dose em pacientes com doença renal. A abiraterona não deve ser tomada com refeições, pois alimentos alteram sua absorção⁶.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2012: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2011. [acesso em 19 Dez 2012]. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2012/estimativa2012111.pdf>.
2. Wilt TJ, Nair B, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 11, Art. No. CD003506. DOI: 10.1002/14651858.CD003506.pub1.
3. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt TJ. Screening for prostate cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 11, Art. No. CD004720. DOI: 10.1002/14651858.CD004720.pub3.
4. Shelley M, Harrison C, Coles B, Stafforth J, Wilt T, Mason M. Chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 11, Art. No. CD005247. DOI: 10.1002/14651858.CD005247.pub4.
5. Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J, Samson D, Wilt TJ. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 11, Art. No. CD001526. DOI: 10.1002/14651858.CD001526.pub2.
6. Anônimo. New Drugs: Abiraterone acetate. Australian Prescriber Aust Prescr 2012;35:128-35. [acesso em 19 Dez 2012]. Disponível em: http://www.australianprescriber.com/magazine/35/4/new_drugs/976.pdf.
7. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011; 364(21):1995-2005.

Vemurafenibe (Zelboraf[®], Roche) para pacientes com melanoma metastático

Existem dois grupos distintos de câncer da pele: os não-melanoma, mais frequentes e menos agressivos; e os melanomas, mais agressivos, porém muito menos incidentes¹. A incidência dos melanomas é baixa, tendo sido estimada em 6.230 novos casos, no Brasil, em 2012¹.

Se detectados em estádios iniciais, os melanomas são curáveis e o prognóstico é considerado bom. História pessoal ou familiar está associada a aumento do risco de melanoma. Outros fatores de risco para todos os tipos de câncer da pele incluem sensibilidade da pele ao sol, doenças imunossupressoras e exposição ocupacional¹.

Ações de prevenção primária que estimulem a proteção contra a luz solar são efetivas e de baixo custo para evitar o câncer da pele, inclusive os melanomas. A educação em saúde é outra estratégia internacionalmente aceita. As pessoas devem procurar um dermatologista ao observar qualquer mancha ou sinal novo na pele, ou mudanças nas características desses, reconhecendo assim possíveis alterações precoces sugestivas de malignidade¹.

Metástases cerebrais estão presentes em cerca de 20% dos pacientes recém-diagnosticados que apresentam estágio IV do melanoma. É a principal causa de morbidade e mortalidade nesses pacientes, representando até 95% das mortes. Em geral, a mediana de sobrevida após diagnóstico de metástase cerebral é inferior a seis meses².

A mutação genética mais prevalente no melanoma é a substituição simples de nucleotídeo (c.1799T>A) que resulta na troca do aminoácido ácido glutâmico por valina na proteína BRAF (proto-oncogene B-Raf). Outras mutações no gene BRAF podem resultar em variadas respostas ao tratamento³.

As opções de tratamento para melanoma não ressecável ou metastático são limitadas. Dacarbazina é geralmente usada, mas não tem demonstrado aumento na sobrevida. Doses elevadas de interleucina-2 produziram respostas, inclusive algumas duradouras, mas seu uso é limitado por grave toxicidade. O ipilimumabe, anticorpo monoclonal recombinante, adicionado à dacarbazina, aumentou a sobrevida global, mas pode causar reações imunológicas graves e até fatais⁴.

Enquanto os melanomas cutâneos comumente apresentam mutações no gene BRAF, aqueles que surgem nas superfícies acrais (extremidades) e mucosas tendem a apresentar mutações no gene KIT (8% dos tumores), que predizem resposta a um inibidor da tirosina cinase, o imatinibe³.

Vemurafenibe é um inibidor da tirosina cinase alternativo para pacientes com melanoma que carrega a mutação BRAF V600, que representa 40% a 60% dos melanomas. A proteína cinase do BRAF anormal estimula a proliferação e sobrevivência celular. O vemurafenibe bloqueia o gene BRAF e retarda o crescimento tumoral⁵.

Um estudo fase III comparou vemurafenibe à dacarbazina⁶, como tratamento inicial, em 672 pacientes com melanoma. Cerca de 92% dos participantes do estudo apresentavam a mutação BRAF V600E. Os 8% restantes apresentavam principalmente a mutação BRAF V600K. Pacientes com metástases cerebrais não tratados foram excluídos desta pesquisa. O índice de sobrevida em seis meses foi maior para o grupo tratado com vemurafenibe (84%) do que com dacarbazina (64%). Após análise intermediária, no decorrer do estudo, recomendou-se que os pacientes tratados com dacarbazina passassem a receber vemurafenibe, em razão do resultado positivo. A mediana de sobrevida global foi maior com o uso de vemurafenibe (13,2 meses) do que com dacarbazina (9,6 meses); contudo, ainda não se sabe se o novo antineoplásico é eficaz contra melanomas que tenham mutações BRAF V600 não-E⁵.

Como os pacientes com metástase cerebral foram excluídos do estudo, permanece incerto o benefício do vemurafenibe nesses casos, cujo prognóstico é crítico^{2,6}.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2012: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2011. [acesso em 19 Dez 2012]. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2012/estimativa2012111.pdf>.
2. Rochet NM, Dronca RS, Kottschade LA, Chavan RN, Gorman B, Gilbertson JR, Markovic SN. Melanoma Brain Metastases and Vemurafenib: Need for Further Investigation. *Mayo Clin Proc* 2012 Oct; 87(10): 976-981.
3. Faulkner D, Meldrum C. Abnormal laboratory results: Tumour markers. *Australian Prescriber* 2012; 35(4):125-128. [acesso em 07.01.2013]. Disponível em: <http://www.australianprescriber.com/magazine/35/4/125/8>
4. Anonymous. Vemurafenib (Zelboraf) for Metastatic Melanoma. *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics* 2011 Oct; 53(1374): 77-78.
5. Anonymous. New Drugs: Vemurafenib. *Australian Prescriber* 2012; 35(4): 1-2. [acesso em 07.01.2013]. Disponível em: http://www.australianprescriber.com/magazine/35/4/new_drugs/976.pdf
6. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364(26): 2507-2516.