

## O que há de novo?

### Eribulina no tratamento do câncer de mama avançado ou metastático

O câncer de mama é o que mais acomete as mulheres no mundo, tendo sido estimados cerca de 1,67 milhão de casos novos em 2012. No Brasil, estimou-se, para o ano de 2015, a ocorrência de cerca de 57 mil novos casos da doença em mulheres<sup>1</sup>.

O câncer de mama decorre da proliferação maligna de células epiteliais que revestem os lóbulos ou glândulas produtoras de leite (carcinoma lobular) ou os dutos de leite (carcinoma ductal) da mama<sup>2</sup>. Mais de 80% dos cânceres de mama são do tipo carcinoma ductal, enquanto a minoria é carcinoma lobular<sup>1</sup>.

O carcinoma ductal *in situ* é um tumor localizado, sem evidência de invasão. O câncer de mama invasivo pode ser classificado em três principais categorias de estadiamento: primário (operável, estádios I/II); localmente avançado (local inoperável, estágio III) e; avançado (metastático; estágio IV)<sup>3</sup>.

Entre os fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama, são conhecidos: envelhecimento, fatores relacionados à vida reprodutiva da mulher, história familiar de câncer de mama, consumo de álcool, excesso de peso, sedentarismo, exposição à radiação ionizante e alta densidade do tecido mamário. As taxas de incidência aumentam rapidamente até os 50 anos. Após essa idade, o aumento é mais lento, o que reforça a participação dos hormônios femininos na etiologia da doença<sup>1-3</sup>.

Entre os fatores de proteção contra o desenvolvimento do câncer de mama, citam-se: amamentação, prática de atividade física regular, alimentação saudável e manutenção de peso corporal ideal<sup>1</sup>.

No Brasil, para a detecção precoce do câncer de mama em mulheres com risco padrão, recomenda-se acompanhamento, por meio do exame clínico anual da mama, para todas as mulheres a partir de 40 anos de idade. Mamografia bienal de rotina é recomendada para as mulheres com idade entre 50 e 69 anos. Já para as mulheres com risco elevado de desenvolver a doença, recomenda-se exame clínico da mama e mamografia, anualmente, a partir dos 35 anos<sup>1</sup>. Se houver lesão suspeita, deve-se buscar confirmação do diagnóstico por meio de exame citológico ou histológico<sup>4</sup>.

A evolução do câncer de mama é extremamente heterogênea, com curso clínico muito variável; fatores como a idade da paciente e o estado hormonal (pré ou pós-menopausa), tamanho e grau de evolução do tumor, envolvimento dos linfonodos axilares ou da pele e presença de receptores hormonais no tumor, podem ser orientadores sobre sua extensão e agressividade, e são relevantes para a definição de prognóstico e tratamento. Recomenda-se a determinação precoce do estado do receptor estrogênico (ER) e do aumento ou sobre-expressão do receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2 - existente na membrana das células tumorais), ou do gene correspondente (HER2/neu), pois são importantes na determinação da resposta a certos tratamentos<sup>3</sup>.

Nos casos de câncer de mama avançado ou metastático, os objetivos do tratamento são aliviar os sintomas, prolongar a sobrevivência e manter uma boa qualidade de vida com mínimos efeitos adversos, pois, geralmente, a cura não é possível com os recursos atuais<sup>2,3</sup>. Segundo o *National Institute for Health and*

*Clinical Excellence* (NICE), órgão que avalia tecnologias em saúde no Reino Unido, os novos tratamentos propostos para estender a sobrevivência de pacientes com doenças graves, para as quais a expectativa de vida seja inferior a 24 meses, deveriam adicionar pelo menos três meses de vida aos pacientes, quando comparados aos tratamentos já oferecidos<sup>5</sup>.

O tratamento do câncer de mama localmente avançado, nas poucas mulheres com viabilidade cirúrgica, pode seguir o mesmo esquema do câncer de mama primário de alto risco, o qual envolve cirurgia conservadora da mama ou mastectomia, seguida de radioterapia, terapia adjuvante com quimioterapia citotóxica e terapia antagonista hormonal. O trastuzumabe é empregado quando há sobre-expressão de HER2<sup>3</sup>. Mulheres na pré-menopausa com tumor positivo para ER podem se beneficiar da ablação dos ovários (por cirurgia, irradiação ou supressão com análogo de gonadotrelina)<sup>6</sup>.

No entanto, quando inoperável, o tratamento padrão é o de regimes de quimioterapia neoadjuvante de base, com uma antraciclina (doxorubicina ou epirrubicina), de modo a permitir o tratamento cirúrgico e a avaliação da resposta do tumor a tratamento subsequente. Radioterapia e quimioterapia adjuvantes são empregadas após a cirurgia, seguidas por terapia hormonal se a doença for positiva para ER, e trastuzumabe se houver sobre-expressão do HER2<sup>3</sup>.

Eribulina é um antineoplásico não-taxano, análogo sintético da halincondrina B, a qual é uma substância isolada a partir de esponjas marinhas. Ela inibe a polimerização da tubulina e promove morte celular por apoptose<sup>3,7</sup>.

A eribulina é aprovada para o tratamento de pacientes com câncer de mama localmente avançado ou metastático, que tenha progredido após pelo menos dois regimes quimioterápicos para o tratamento de doença avançada<sup>5,6,8</sup>. A terapia prévia deve ter incluído uma antraciclina e um taxano, a menos que as pacientes não sejam aptas para estes tratamentos<sup>8</sup>.

O principal e mais amplo estudo que ava-

liou a eribulina, encontrado em nossa busca, foi um ensaio clínico randomizado aberto (n=762)<sup>7</sup>, multicêntrico, de fase III. Por meio dele foram avaliadas a eficácia e a segurança do mesilato de eribulina (1,4 mg/m<sup>2</sup>, intravenoso, em 5 minutos, nos dias 1 e 8 de um ciclo de 21 dias), em comparação ao tratamento de escolha do médico - TEM (definido como qualquer tratamento simples, seja ele quimioterápico, hormonal ou biológico, aprovado para o câncer de mama e administrado conforme a prática local; radioterapia; ou somente tratamento sintomático). As pacientes incluídas no estudo tinham câncer de mama localmente avançado ou metastático e quase todas já haviam recebido tratamento com regimes quimioterápicos incluindo um taxano e uma antraciclina ou capecitabina.

O desfecho primário adotado para avaliar a eficácia do novo antineoplásico foi o tempo de sobrevivência global, para o qual a eribulina foi mais eficaz que o TEM [em medianas: 13,1 meses (IC95% 11,8-14,3) *versus* 10,6 meses (9,3-12,5)], com razão de riscos HR 0,81 (IC95% 0,66-0,99; p = 0,041). Considerando-se o desfecho secundário tempo de sobrevivência sem progressão da doença, segundo análise dos pesquisadores, a eribulina também foi mais eficaz que o TEM [em medianas: 3,6 meses (3,3-3,7) *versus* 2,2 meses (2,0-2,6); HR 0,76 (0,64-0,90); p = 0,002]; contudo, análise independente desses dados não confirmou diferença estatisticamente significativa [em medianas: 3,7 meses (3,3-3,9) *versus* 2,2 meses (2,1-3,4); HR 0,87 (0,71-1,05)]<sup>7</sup>.

Entre os eventos adversos mais relevantes e comuns relatados nos grupos eribulina e TEM, citam-se, respectivamente: astenia/fadiga (54% *versus* 40%), neutropenia (52% *versus* 30%), alopecia (45% *versus* 10%), neuropatia periférica (35% *versus* 16%) e leucopenia (23% *versus* 11%)<sup>7</sup>.

Segundo o NICE<sup>5</sup>, em razão de sua toxicidade, é improvável que a eribulina substitua a capecitabina ou a vinorelbina nos regimes sequenciais estabelecidos para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático; dessa forma, poderia ser empregada como terceira ou quarta linha de tratamento após o uso desses fármacos. Além disso,

ainda não há suficiente evidência para se afirmar que a eribulina aumenta a sobrevida das pacientes em pelo menos três meses, pois a estimativa com cenário mais favorável mostra ganho mediano de tempo de sobrevida global de 2,7 meses, considerando análise por intenção de tratamento. Vale ainda destacar uma importante omissão no estudo de Cortes *et al.* (2011), que foi a de não avaliar o desfecho qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL). Com base em tais achados, o NICE não recomendou a incorporação da eribulina no sistema público de saúde do Reino Unido.

Portanto, até que seja demonstrada superioridade da eribulina em comparação à capecitabina e vinorelbina, o uso deste novo anti-neoplásico deve ser reservado para terceira ou quarta escolha no tratamento de mulheres com câncer de mama avançado ou metastático.

### Referências bibliográficas:

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2014. Incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2014. [citado em 13 Jan 2015]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24042014.pdf>.
2. Lippman ME. Câncer de Mama. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Medicina Interna de Harrison. 18ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, Artmed, 2013, p. 754-763.
3. Truven Health Analytics: Martindale: The Complete Drug Reference. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. [citado em 13 Jan 2015]. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com>.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Controle do Câncer de Mama: Documento de Consenso. Rio de Janeiro: INCA, 2004. [citado em: 13 Jan 2015]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/publicacoes/consensointegra.pdf>
5. National Institute for Health and Clinical Excellence. Eribulin for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer. NICE technology appraisal guidance 250. Issued: April 2012. [citado em 13 Jan 2015]. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta250/resources/guidance-eribulin-for-the-treatment-of-locally-advanced-or-metastatic-breast-cancer-pdf>
6. British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. 65 ed. London: BMJ Publishing Group, APS Publishing, 2013. p. 601-602.
7. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011; 377: 914-23.
8. Eisai Laboratórios. Bula do medicamento Halaven®. In: Bulário Eletrônico Anvisa. [citado em: 13 Jan 2015]. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp)