

TERAPIA-ALVO EM ONCOLOGIA: ERLOTINIB

FERNANDA FERREIRA GÖLLER¹;
ANGÉLICA CRISTIANE MOREIRA².

1. Acadêmica do Curso de Farmácia, Departamento de Ciências da Saúde da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – UNIJUÍ, 98700-000, Ijuí, RS, Brasil.
2. Farmacêutica, Mestre em Controle de Qualidade, Professora Assistente do Curso de Farmácia, Departamento de Ciências da Saúde da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – UNIJUÍ, 98700-000, Ijuí, RS, Brasil.

Autor Responsável: A.C.Moreira. E-mail: fernandagoller@hotmail.com

INTRODUÇÃO

As terapias atuais para o tratamento do câncer baseiam-se, principalmente, no uso de drogas citotóxicas ou radiações ionizantes. Estas alternativas terapêuticas podem ser caracterizadas por sua atividade antitumoral poderosa, mas também por possuírem um índice terapêutico relativamente baixo e apresentarem efeitos adversos significativos, que acabam impondo limitações inerentes ao seu uso. Os efeitos adversos provocados por estas terapias ocorrem, principalmente, pela falta de seletividade das mesmas, ou seja, afetam os alvos celulares que são comuns tanto às células cancerosas quanto às células normais do organismo (BICKNELL, 2005).

A quimioterapia pode consistir da aplicação de uma única droga ou também, na maioria das vezes, em uma combinação de drogas com mecanismos de ação diferentes. Entretanto, diversos tipos do câncer podem se mostrar intrinsecamente insensíveis, ou tornarem-se resistentes, ao tratamento com drogas citotóxicas. Esta situação causa, frequentemente, a falha do tratamento nesses pacientes. Conseqüentemente, há uma necessidade de desenvolver agentes antitumorais novos, com diferentes mecanismos de ação, que sejam eficazes e mais específicos para as células cancerosas em questão e, ao mesmo tempo, menos tóxicos às células normais (MEDINGER, DREVS, 2005).

As constantes buscas por novas terapias para o câncer, que vêm ocorrendo nos últimos anos, têm-se beneficiado com os avanços na compreensão da biologia molecular do tumor. A partir destes estudos, uma variedade de agentes antineoplásicos têm sido descobertos, como, por exemplo, as terapias-alvo. Estas atuam no sentido de restringir o crescimento da neoplasia, inibindo alvos moleculares específicos nos tumores (KROZELY, 2004).

Estas moléculas que se ligam a alvos terapêuticos específicos têm o potencial de maximizar o benefício terapêutico ao minimizar a toxicidade às células normais. Isto ocorre porque os alvos moleculares são expressos de

forma diferente nos tecidos tumorais e nos tecidos normais (SIEGEL-LAKHAI, BEIJNEN, SCHELLENS, 2005).

Este é o grande contraste entre a terapia alvo e a quimioterapia citotóxica usual, que não discrimina células proliferativas do tumor e células normais em rápida divisão, o que acaba levando à severa toxicidade ao organismo, debilitando o paciente. A terapia alvo oferece as vantagens potenciais de possuir uma janela terapêutica relativamente grande e pode ser usada em combinação com outras estratégias antitumorais (quimioterapia, radioterapia e outras terapias alvo), sem haver sobreposição de toxicidade significativa. Assim, o grande objetivo desta nova terapia é fornecer grandes benefícios antitumorais, com uma melhor tolerabilidade por parte do paciente (KROZELY, 2004; BICKNELL, 2005).

Este estudo foi elaborado a fim de sistematizar estudos realizados com o objetivo de aprofundar conhecimentos acerca do uso de Cloridrato de Erlotinib (Tarceva[®]) como terapia alvo no tratamento do câncer. São apresentadas informações obtidas a partir de pesquisas bibliográficas em livros e artigos científicos especializados. Entende-se a pesquisa bibliográfica como, ao contrário do que se divulga senso comum, um sistemático e rigoroso processo de pesquisa, que exige planejamento e uma seqüência de procedimentos a fim de garantir rigor e veracidade aos dados pesquisados. Acredita-se que, assim procedendo, pode-se contribuir para uma mais eficaz compreensão do uso de Erlotinib nos protocolos de tratamento antineoplásico.

EGFR-TK COMO ALVO TERAPÊUTICO

O EGFR (epidermal growth factor receptor) consiste em um receptor para o fator de crescimento epidérmico, receptor este que pode ser encontrado na superfície de determinadas células tumorais. A ativação deste receptor desencadeia os processos responsáveis pelo crescimento e progressão do tumor, incluindo a proliferação das células,

angiogênese, invasão/formação de metástases e inibição da apoptose (PEREZ-SOLER, 2004).

Este receptor tem forte expressão em grande variedade de tumores sólidos e sua presença está associada à pouca resposta ao tratamento, progressão da doença e baixa taxa de sobrevida. A desregulação do caminho de transdução do sinal de EGFR mostrou implicações na progressão do tumor, dessa forma a inibição deste receptor é uma estratégia lógica para o tratamento de determinados tumores, tornando-lhe um alvo clínico relevante (MEDINGER, DREVS, 2005).

Muitos pontos potenciais de intervenção no receptor foram identificados, e os mecanismos envolvem a ligação ao próprio receptor e também a transmissão de sinais intracelulares. Dentre estes mecanismos, a tirosinoquinase do receptor para o fator de crescimento epidérmico (EGFR-TK) consiste em uma molécula-alvo chave em células tumorais, por ser responsável por ativar os processos de sinalização que acabam estimulando o crescimento do tumor (BASELGA, 2002; KROZELY, 2004).

O EGFR-TK, dessa forma, tem a incumbência de “traduzir” os sinais extracelulares e transmiti-los para dentro da célula. Quando o receptor é ativado, provoca uma cascata de sinalizações que culmina na transcrição de genes a partir da célula tumoral (PETRELLI, GIORDANO, 2008).

Nem todas as variedades de EGFR são associados com resposta significativa à inibidores de tirosinoquinases, e isso se deve provavelmente ao desenvolvimento de resistência. Dois tipos de resistência são aceitos: resistência primária e resistência adquirida. Alguns pacientes tratados com inibidores de tirosinoquinases desenvolvem resistência à droga dentro de 6 a 12 meses do início do uso, limitando o efeito destas drogas no que se refere ao possível aumento da sobrevida provocado pela terapia (MURER, 2008).

ERLOTINIB

Cloridrato de Erlotinib (Tarceva®) é um potente inibidor da tirosina-quinase do receptor para o fator de crescimento epidérmico (EGFR), administrado por via oral (ROMAN, 2004).

Erlotinib age de forma a inibir competitivamente a ligação do ATP da tirosinoquinase ao receptor intracelular, impedindo assim a transmissão do sinal ao núcleo da célula. O bloqueio dos caminhos da sinalização responsáveis pela transdução do sinal aos fatores da transcrição dentro da célula ocorre independente da ligação de moléculas e possível estimulação do EGFR (ZHUKOV, TJULANDIN, 2008).

Em estudos pré-clínicos, erlotinib mostrou a atividade antitumoral para câncer de pulmão não-pequenas células (NSCLC), câncer colorretal e para os principais tumores de cabeça e pescoço. Erlotinib apresenta efeito aditivo em combinação com agentes quimioterápicos, tais como gemcitabina, cisplatina e doxorrubicina, e eficácia evidenciada

nas linhagens celulares resistentes às drogas citotóxicas. Erlotinib está sendo avaliado como o monoterapia e em combinação com agentes quimioterápicos em diversos ensaios clínicos de fase III (HERBST, BUNN Jr., 2003).

As reações adversas mais frequentemente observadas são diarreia e rash cutâneo, podendo ocorrer também alterações de provas de função hepática, sangramento gastrointestinal, anorexia, fadiga, tosse, náusea e vômitos (FRANKE et al, 2008). De acordo com Yong, Innocenti e Ratain (2006), o aparecimento de rash cutâneo nos pacientes em decorrência da terapia com erlotinib, pode ser considerado um dado favorável para o prognóstico da doença.

Estudos de fase I estabeleceram que a dose máxima tolerada de erlotinib é de 150mg/dia. A administração do medicamento deve ser realizada preferencialmente uma hora antes ou duas horas depois da ingestão de alimentos (COHEN et al, 2005; FRANKE et al, 2008).

PESQUISA COM ERLOTINIB: TRUST

O Protocolo de Pesquisa TRUST, descrito e analisado por Franke et al (2008), consiste em um estudo de fase IV, aberto, não randomizado e multicêntrico, sendo que um destes centros consiste no Hospital de Caridade de Ijuí, RS. Abrange pacientes com carcinoma de pulmão de células não pequenas (CPCNP) avançado e inoperável, para o qual se aplicou um a dois esquemas de quimioterapia ou radioterapia anteriores. Para estes usuários, Tarceva® foi administrado por via oral 150 mg/dia.

Os pacientes receberam tratamento até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O estudo contou com uma população de 116 doentes (n=116), sendo que cinco destes estão incluídos no estudo até hoje. Estes cinco usuários são compostos por três homens, dois fumantes e um não-fumante, e duas mulheres não-fumantes (FRANKE et al, 2008).

Da população total de pacientes incluídos na pesquisa, 94 deles foram captados no Brasil. A tabela a seguir mostra os dados desses pacientes em relação à resposta à medicação apresentada por esta amostra.

Tabela 1. Distribuição do nível de resposta ao tratamento pelos pacientes captados pelos centros brasileiros (n = 94).

Nível de Resposta ao Tratamento	Número de Pacientes (%)
Resposta Completa	3 (3)
Resposta Parcial	6 (6)
Doença Estável	62 (66)
Progressão da Doença	16 (17)
Não Avaliáveis	7 (8)
Total	94 (100)

Adaptado de FRANKE et al, 2008.

Este estudo ainda não foi concluído, por existirem ainda pacientes fazendo uso da medicação. Mas a partir destes dados parciais, observa-se uma taxa de controle da doença de 75%, abrangendo os pacientes que apresentaram tanto resposta completa quanto parcial, e também aqueles que mantiveram a doença estável (FRANKE et al, 2008).

FARMACOVIGILÂNCIA

No ano passado, profissionais da saúde dos Estados Unidos relataram casos de falha hepática e síndrome hepatorenal, incluindo fatalidades, apresentados em pacientes durante o uso do erlotinib (Tarceva®), particularmente em pacientes que já apresentavam prejuízos hepáticos. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a utilização do medicamento deve ser interrompida ou descontinuada na presença de disfunções hepáticas severas, como a duplicação da bilirrubina total e/ou triplicação das transaminases (WHO DRUG INFORMATION, 2008).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A busca por novas alternativas para o tratamento do câncer está apenas no seu começo, pois cada vez mais se torna necessária a busca por novas estratégias que inibem caminhos específicos e moléculas chaves no crescimento e na progressão de tumores. Há a necessidade de se aprimorar métodos de seleção dos pacientes adequados, escolha das posologias apropriadas e constituição de protocolos combinando estes agentes terapêuticos específicos com as terapias convencionais.

O erlotinib possui uma facilidade adicional em relação às demais drogas quimioterápicas, que é a possibilidade de administração por via oral, não precisando assim o paciente frequentar o ambiente hospitalar. Além disso, o estudo TRUST, ainda em andamento, tem apresentado prognósticos favoráveis dos pacientes, porém apenas teremos conclusões significativas quando esta pesquisa tiver se encerrado.

Apesar disso, a Organização Mundial da Saúde apresentou relatos de reações adversas graves provocadas pelo erlotinib, levando pacientes ao óbito. Por ser uma droga relativamente nova, e estar a pouco tempo no mercado, se faz necessária uma contínua farmacovigilância sobre os efeitos da mesma, para que se possa observar melhor todos os efeitos provocados por esta no organismo humano.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BASELGA, J. Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy. *The Oncologist*, 7 (supl 4), p. 2-8, 2002.
- BICKNELL, R. The realisation of targeted antitumour therapy. *British Journal of Cancer*, v.92 (Suppl 1), p.S2-S5, 2005.
- COHEN, Martin H. et al. FDA Drug approval summary: Erlotinib (Tarceva®) tablets. *The Oncologist*, v.10, n.7, p.461-466, 2005.
- FRANKE, Fábio et al. *Trust programa de acesso expandido – resultados preliminares do Brasil*. Rio de Janeiro: Roche Produtos Químicos e Farmacêuticos, 2008.
- HERBST, R. S.; BUNN Jr., P. A. Targeting the epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer. *Clinical Cancer Research*, v. 9, n. 1, p. 5813-5824, 2003.
- KROZELY, P. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: evolving role in the treatment of solid tumors. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, v. 8, n. 2, p. 163-168, 2004.
- MEDINGER, M.; DREVS, J. Receptor tyrosine kinases and anticancer therapy. *Current Pharmaceutical Design*, v. 11, n. 9, p. 1139-1149, 2005.
- MURER, B. Targeted therapy in non-small cell lung cancer: a commentary. *Arch Pathol Lab Med*, v. 132, n. 10, p. 1573-1575.
- PEREZ-SOLER, R. The role of erlotinib (Tarceva, OSI 774) in the treatment of non-small cell lung cancer. *Clinical Cancer Research*, v. 10, p. 4238S-4240S, 2004.
- PETRELLI, A.; GIORDANO, S. From single- to multi-target drugs in cancer therapy: when aspecificity becomes an advantage. *Current Medicinal Chemistry*, v. 15, n. 5, p. 422-432, 2008.
- SIEGEL-LAKHAI, W. S.; BEIJNEN, J. H.; SCHELLENS, Jan H. M. Current knowledge and future directions of the selective epidermal growth factor receptor inhibitors erlotinib (Tarceva®) and gefitinib (Iressa®). *The Oncologist*, v.10, n. 8, p. 579-589, 2005.
- WHO DRUG INFORMATION. *Erlotinib: hepatic failure and hepatorenal syndrome*. vol. 22, n. 4, p. 285, 2008.
- YONG, W. P.; INNOCENTI, F.; RATAIN, M. J. The role of pharmacogenetics in cancer therapeutics. *Br J Clin Pharmacol*, vol. 62, n. 1, p. 35-46, February 2006.
- ZHUKOV, N. V.; TJULANDIN, S. A. Targeted therapy in the treatment of solid tumors: practice contradicts theory. *Biochemistry*, vol. 73, n. 5, p. 605-618, May 2008.