

RELATO DE CASO

Bevacizumabe e Câncer de Mama

Bevacizumab and Breasts Cancer

André da Silva Santos*

* Oncologista Clínico
 ISO Hospital Dia – Santos-SP
 Faculdade de Medicina Estadual Paulista – Botucatu-SP

➤ PALAVRAS-CHAVE

Câncer de mama,
 bevacizumabe

■ RESUMO

Introdução: O fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), está superexpresso em muitos tumores, incluindo os primários de mama, estando associado com pior prognóstico. Além dos efeitos antiangiogênicos, o alvo anti-VEGF pode produzir benefício clínico através de outros mecanismos, incluindo a ação direta contra as células tumorais. Terapias antiangiogênicas, como bevacizumabe – tem provado ser efetivas em melhorar resultados na doença metastática. Relato do Caso: Paciente jovem, pré-menopausa, que evoluiu durante o tratamento hormonioterápico adjuvante com metástases hepáticas e linfonodais. Realizada biópsia da lesão hepática para confirmar o perfil molecular da doença e esta manteve com positividade para os receptores hormonais e negativa para a proteína HER2. Optado por tratamento sistêmico com paclitaxel e bevacizumabe. Após 3 ciclos, paciente apresentou excelente resposta ao tratamento (mais de 80%). Conclusão: O caso relatado ilustra a boa taxa de resposta obtida do uso de paclitaxel combinado ao bevacizumabe conforme relatado no estudo modelo E2100.

➤ KEY WORDS

Breast cancer,
 bevacizumab

■ ABSTRACT

Endothelial growth factor (VEGF), is overexpressed in many tumors, including primary breast cancer, and is associated with worse prognosis. In addition to the antiangiogenic effects, the target anti-VEGF may produce clinical benefit through other mechanisms, including direct action against tumor cells. Antiangiogenic therapies, such as bevacizumab has proven to be effective in improving outcomes in metastatic disease. Case Report: Patient young, premenopausal, which evolved during adjuvant hormone therapy with liver metastases and lymph node. Liver biopsy performed to confirm the molecular profile of the disease and this remained positive for hormone receptors and negative for HER2. Opted for systemic treatment with paclitaxel and bevacizumab. After three cycles, patients showed excellent response to treatment (over 80%). Conclusion: This case illustrates the good response rate obtained from the use of paclitaxel combined with bevacizumab as reported in the study model E2100.

■ INTRODUÇÃO

Mesmo diante da pequena chance de cura do câncer de mama no cenário metastático, avanços significativos na sobrevida têm sido vistos, coincidindo com a introdução

de novas terapias sistêmicas.¹⁻³ A sobrevida global mediana se aproxima de dois anos, com um intervalo de alguns meses a muitos anos.⁴

A seleção de uma estratégia terapêutica depende tanto da biologia tumoral quanto de fatores clínicos, com o objetivo de tornar a abordagem cada vez mais personalizada. Apesar de um subgrupo de pacientes

.....
 ➤ ENVIADO: 10/09/2012 | APROVADO: 13/09/2012

com doença oligometastática poder se beneficiar de uma abordagem locorregional intensificada, a maioria dos pacientes com câncer de mama metastático recebe tratamento sistêmico, que consiste de quimioterapia, hormonioterapia e/ou terapias biológicas, e medidas de suporte.^{5,6}

O fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), o mediador chave da angiogênese,⁷ está superexpresso em muitos tumores, incluindo os primários de mama,^{8,9} estando associado com pior prognóstico.^{10,11,12} Além dos efeitos antiangiogênicos, o alvo anti-VEGF pode produzir benefício clínico através de outros mecanismos, incluindo a ação direta contra as células tumorais.¹³

Terapias antiangiogênicas, como bevacizumabe – um anticorpo contra o fator de crescimento do endotélio vascular, tem provado ser efetivas em melhorar resultados na doença metastática de inúmeros tumores.¹⁴⁻¹⁶ No câncer de mama metastático, combinações de bevacizumabe com regimes bem estabelecidos de quimioterapia potencialmente oferecem tratamentos novos e mais eficazes, sem aumentar significativamente a toxicidade.¹⁷⁻²⁰ Com base nos dados existentes na literatura será relatado o caso de uma paciente tratada com a combinação de bevacizumabe e paclitaxel aos moldes do estudo E2100,^{21,22} que apresentou taxa de resposta maior que 80%, condizente com dado descrito em estudos.

■ RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 31 anos de idade, foi submetida a quadrantectomia e esvaziamento axilar à direita em março de 2008. O diagnóstico foi de carcinoma ductal invasor (CDI), estágio IIa - T2N0(doze linfonodos ressecados)M0, grau histológico 2, receptores hormonais (estrógeno e progesterona) positivos e HER2 negativo. Tratada com radioterapia até o início de maio de 2008 e, logo após, iniciou quimioterapia com protocolo FEC90 – ciclofosfamida 600mg/m², epirrubina 90mg/m² e 5FU 600mg/m², endovenoso a cada 3 semanas por 4 ciclos seguido por paclitaxel 100mg/m² semanalmente por 8 semanas.

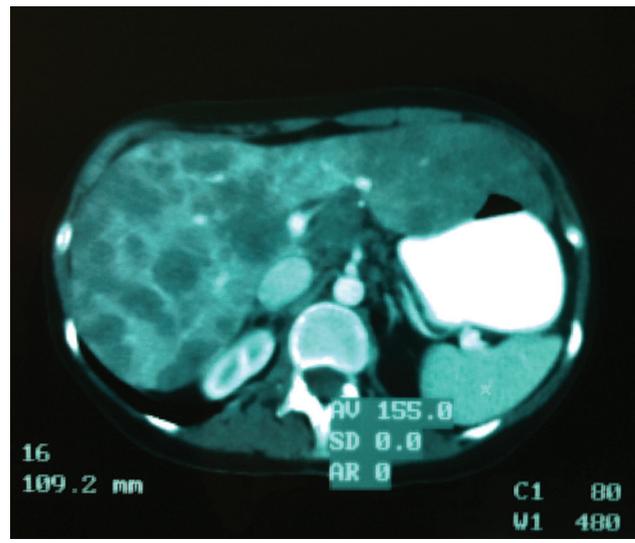
Após término da quimioterapia (dezembro de 2008), iniciou tamoxifeno e permaneceu em amenorréia até junho de 2010. Como voltou a apresentar ciclos menstruais, optou-se pela adição de goserelina 10,8mg cada 3 meses em junho de 2010. O seguimento foi realizado conforme protocolo institucional, não apresentando nenhuma evidência de recidiva da doença até novembro de 2010.

■ ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

André da Silva Santos
ISO Hospital Dia – Santos-SP
andredasilvasantos@terra.com.br

Em fevereiro de 2011, a paciente evoluiu com dor em hipocôndrio direito, observando-se ao exame físico fígado a seis centímetros do rebordo costal direito com nódulos sólidos por toda superfície, além de linfonodomegalia em cadeia cervical bilateral. Solicitado tomografias de tórax e abdome (março de 2011 – Figura 1) que evidenciaram as seguintes alterações: linfonodomegalias nas cadeias cervicais posterior e inferior e múltiplos nódulos hepáticos de característica secundária. Também foram realizadas cintilografia óssea e ressonância de crânio, ambas sem alterações.

Figura 1. Avaliação tomográfica pré tratamento.



Optou-se por biópsia de nódulo hepático (23/03/11) com características imunohistoquímicas sugestivas de metástase da mama, mantendo o mesmo perfil biológico do tumor inicial (PR+, ER+, Her2-).

Planejado tratamento quimioterápico com o protocolo E2100 – bevacizumabe 10mg/Kg nos dias 1 e 15 associado a paclitaxel 90mg/m² nos dias 1,8 e 15 a cada 28 dias – em março de 2011, inicialmente com correção da dose do paclitaxel devido a alteração das provas hepáticas.

A evolução dos exames laboratoriais está descrita na tabela abaixo:

Tabela	TGO	TGP	FA	DHL	CA15/3	CEA
13/03/2011	224	149	250	651	82,2	25,9
04/04/2011	103	58	233	622		
27/06/2011	32	27	84	128	25	3,61

Foram solicitadas novas tomografias para avaliação de resposta (Figura 2) após 3 ciclos do esquema de tratamento – junho de 2011, no tórax não houve evidência de doença e no fígado houve uma resposta parcial de mais de 80 por cento.

Figura 2. Avaliação tomográfica após 3 ciclos de paclitaxel + bevacizumabe.



■ Discussão

Os principais objetivos do tratamento sistêmico no câncer de mama metastático são: prolongar a sobrevida, aliviar os sintomas e manter uma melhor qualidade de vida, apesar da toxicidade associada ao tratamento.²³⁻²⁵ A mediana de sobrevida para o câncer de mama metastático é de 18 a 24 meses, embora alguns pacientes experimentem sobrevida maior.^{1-4,26}

O uso de bevacizumabe como monoterapia no câncer de mama metastático, apresenta uma atividade modesta (taxa de resposta de 9%).²⁷ No entanto, quando em combinação com paclitaxel semanal, está sendo utilizado em pacientes com doença (HER2) negativo com ganho na sobrevida livre de progressão e taxa de resposta.

Os ensaios clínicos de bevacizumabe em combinação com quimioterapia têm demonstrado melhora significativa na sobrevida livre de progressão (PFS).^{21,28-30} No estudo (E2100), 722 mulheres (maioria HER2 negativo) com câncer de mama metastático foram randomizadas para receber bevacizumabe (10 mg/kg nos dias 1 e 15) e paclitaxel (90 mg/m² dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias) ou paclitaxel sozinho como tratamento de primeira linha.²¹ O braço que combinou bevacizumabe com paclitaxel obteve ganho significativo na taxa de resposta (37 versus 21%) e sobrevida livre de progressão (desfecho primário, 11,8 versus 5,9 meses), porém não houve aumento significativo na sobrevida mediana (26,7 versus 25,2 meses). Da mesma forma, a sobrevida livre de progressão aumentou quando o bevacizumabe foi combinado ao docetaxel (estudo AVADO) e nos estudos RIBBON-1 (primeira linha) e RIBBON-2 (segunda linha) nos quais o bevacizumabe foi adicionado a quimioterapia selecionada pelo investigador (capecitabina, taxano, ou regime baseado em antraciclinas).²⁸⁻³⁰

A aprovação preliminar pelo Food and Drug Administration (FDA) foi concedida para a combinação

de paclitaxel e bevacizumabe na primeira linha de tratamento de câncer de mama com base no estudo E2100. No entanto, o FDA anunciou, em janeiro de 2011, que provavelmente irá retirar essa indicação, baseada principalmente na falha em demonstrar vantagem na sobrevida global. Estudos adicionais são necessários para melhor definir quais pacientes com câncer de mama terão maiores benefícios com o uso de bevacizumabe. Apesar da revogação do FDA da utilização do bevacizumabe em câncer de mama metastático, ainda há provas, como descrito acima, para apoiar o uso da combinação de paclitaxel semanal e bevacizumabe em pacientes HER2-negativo. O caso relatado ilustra a boa taxa de resposta obtida do uso de paclitaxel combinado ao bevacizumabe conforme relatado no estudo modelo E2100. Diante da resposta obtida e da toxicidade tolerável, esta paciente será mantida com o mesmo regime terapêutico com programação de nova avaliação após sexto ciclo, e manter o tratamento com hormonioterapia após resposta máxima ou toxicidade limitante.

■ REFERÊNCIAS

1. Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer* 2007; 110:973.
2. Gennari A, Conte P, Rosso R, et al. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *Cancer* 2005; 104:1742.
3. Dafni U, Grimani I, Xyrafas A, et al. Fifteen-year trends in metastatic breast cancer survival in Greece. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 119:621.
4. Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, et al. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14:2197.
5. Pagani O, Senkus E, Wood W, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:456.
6. Beslija S, Bonnetterre J, Burstein HJ, et al. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2009; 20:1771.
7. Marty M, Pivot X: The potencial of antivascular endothelial growth factor therapy in metastatic breast cancer: Clinical experience with anti-angiogenic agents, focusing on bevacizumab. *Eur J Câncer* 44:912-920, 2008.
8. Brown LF, Berse B, Jackman RW, et al: Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in breast cancer. *Hum Pathol* 26:86-91, 1995.
9. Relf M, LeJeune S, Scott PA, et al: Expression of the angiogenic factors vascular endothelial cell growth

- factor, acid and basic fibroblast growth factor, tumor growth factor beta-1, platelet-derived endothelial cell growth factor, and pleiotrophin in human primary breast cancer and its relation to angiogenesis. *Cancer Res* 57: 963-969, 1997.
10. Toi M, Inada K, Suzuki H, et al: Tumor angiogenesis in breast cancer: Its importance as a prognostic indicator and the association with vascular endothelial growth factor expression. *Breast Cancer Res Treat* 36: 193-204, 1995.
 11. Gasparini G, Toi M, Gion M, et al: Prognostic significance of vascular endothelial growth factor protein in node-negative breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 89: 139-147, 1997.
 12. Linderholm, BK, Lindahl T, Holmberg L, et al: The expression of vascular endothelial growth factor correlates with mutant p53 and poor prognosis in human breast cancer. *Cancer Res* 61:2256-2260, 2001.
 13. Ellis LM, Hicklin DJ: VEGF-targeted therapy: Mechanisms of anti-tumor activity. *Nat Rev Cancer* 8:579-591, 2008.
 14. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al: Bavacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350:2335-2342, 2004.
 15. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al: Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 355: 2542-2550, 2006.
 16. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al: Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: A randomised, double-blind phase III Trial. *Lancet* 370:2103-2111, 2007.
 17. Bishop JF, Dewar J, Toner GC, et al: Initial paclitaxel improves outcome compared with CMFP combination chemotherapy as front-line therapy in untreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 17: 2355-2364, 1999.
 18. O'Shaughnessy J, Vukelja SJ, Marsland T, et al: Phase II Trial of gemcitabine plus trastuzumab in metastatic breast cancer patients previously treated with chemotherapy: Preliminary results. *Clin Breast Cancer* 3:17-20, 2002 (suppl 1).
 19. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, et al: Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol* 26: 3950-3957, 2008.
 20. Heidemann E, Stoeger H, Souchon R, et al: Is first-line single-agent mitoxantrone in the treatment of high-risk metastatic breast cancer patients as effective as combination chemotherapy? No difference in survival but higher quality of life were found in a multicenter randomized trial. *Ann Oncol* 13:1717-1729, 2002.
 21. Miller K, Wang M, Gralow J, et al: Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 357:2666-2676, 2007.
 22. Gray R, Bhattacharya S, Bowden C, et al: Independent review of E2100: A phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 27:4966-4972, 2009.
 23. Stockler M, Wilcken NR, Ghersi D, Simes RJ. Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2000; 26:151.
 24. Osoba D. Health-related quality of life as a treatment endpoint in metastatic breast cancer. *Can J Oncol* 1995; 5 Suppl 1:47.
 25. Geels P, Eisenhauer E, Bezjak A, et al. Palliative effect of chemotherapy: objective tumor response is associated with symptom improvement in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:2395.
 26. Kiely BE, Soon YY, Tattersall MH, Stockler MR. How long have I got? Estimating typical, best-case, and worst-case scenarios for patients starting first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review of recent randomized trials. *J Clin Oncol* 2011; 29:456.
 27. Cobleigh MA, Langmuir VK, Sledge GW, et al. A phase I/II dose-escalation trial of bevacizumab in previously treated metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 2003; 30:117.
 28. Miles DW, Chan A, Dirix LY, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:3239.
 29. Brufsky A, Bondarenko I, Smirnov V, et al. RIBBON-2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Bevacizumab In Combination with Chemotherapy for Second-Line Treatment of HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. *Cancer Research* 2009; 69:24S (abstr 42). (Available online at http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/abstract/69/24_MeetingAbstracts/42).
 30. Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab for First-Line Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative, Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29:1252.