

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina

**DELINEAMENTO DO PERFIL MOLECULAR
RELACIONADO À VIA DO RECEPTOR DE
FATOR DE CRESCIMENTO EPITELIAL (EGFR)
EM ESTUDO DE FASE I DA COMBINAÇÃO DE
ERLOTINIBE E QUIMIOIRRADIAÇÃO EM PORTADORAS DE
CARCINOMA EPIDERMÓIDE DO COLO UTERINO
ESTADIAMENTOS IIB A IIIB**

Angélica Nogueira Rodrigues

Belo Horizonte
2009

Angélica Nogueira Rodrigues

**DELINEAMENTO DO PERFIL MOLECULAR
RELACIONADO À VIA DO RECEPTOR DE
FATOR DE CRESCIMENTO EPITELIAL (EGFR)
EM ESTUDO DE FASE I DA COMBINAÇÃO DE
ERLOTINIBE E QUIMIOIRRADIAÇÃO EM PORTADORAS DE
CARCINOMA EPIDERMÓIDE DO COLO UTERINO
ESTADIAMENTOS IIB A IIIB**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre.

Área de concentração: Saúde da Mulher.

Orientador: Dr. Sérgio Augusto Triginelli - (UFMG).

Coorientador: Dr. Carlos Gil Ferreira - Instituto Nacional do Câncer (INCA).

**Belo Horizonte
Faculdade de Medicina – UFMG**

2009

AGRADECIMENTOS

Ao Instituto Nacional de Câncer.

Ao meu orientador, Dr. Sérgio Augusto Triginelli, por compreender a importância das parcerias institucionais, irrestritamente me acolhendo e me conduzindo para esta defesa na UFMG.

À Pesquisa Clínica do INCA, direção e departamentos do Hospital do Câncer 2, por viabilizaram a realização deste trabalho.

Aos coinvestigadores do estudo, pela excelência do trabalho desenvolvido.

Ao Fabrício, secretário da Pesquisa Clínica HC2, pelo comprometimento com as pacientes.

Às pacientes incluídas neste estudo clínico e seus familiares, pela confiança.

Aos professores da UFMG, Teresa Ferrari e Vandack Nobre, pelo apoio e orientação.

Aos colegas do HSJD e ACCCOM, pela compreensão e incentivo.

Aos meus amigos, sobrinhos e irmãos, pela felicidade que entregam à minha vida.

Aos meus pais, pelo amor incondicional.

Ao Dr. Carlos Gil Ferreira, mentor deste trabalho e grande trilhador dos rumos da pesquisa clínica em Oncologia no Brasil - àquele que um dia me agradeceu por ter acreditado no sonho, agradeço a inestimável oportunidade de ter podido sonhar junto.

Muito obrigada a todos.

“Só comprendemos o que construimos”
Immanuel Kant

RESUMO

Introdução: o carcinoma epidermoide do colo uterino representa um problema de saúde pública em países em desenvolvimento. A sua elevada incidência é agravada pelo fato de que a maioria das pacientes apresenta doença avançada no momento do diagnóstico. O padrão atual de tratamento do câncer de colo uterino localmente avançado consiste na combinação de quimioterapia baseada em platina e radioterapia (RXT), sendo os resultados obtidos insatisfatórios em significativo número de pacientes. O desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para esse subgrupo de pacientes e a identificação de preditores de resposta ao tratamento são necessários. Resultados promissores vêm sendo obtidos no tratamento de carcinomas extrapélvicos mediante o uso de inibidores do receptor de fator de crescimento epitelial (EGFR). Erlotinibe é um desses inibidores, com atividade antitumoral pela inibição do EGFR em sua porção tirosino-quinase. Seu uso combinado à cisplatina e à RXT não conferiu acréscimo significativo de toxicidade em portadores de câncer de cabeça e pescoço.

Objetivos: avaliar a expressão de EGFR total tumoral, AKT fosforilada (pAKT) e MAPK fosforilada (pMAPK) para delineamento inicial do perfil molecular relacionado ao EGFR em câncer de colo uterino e avaliar a segurança e taxa de resposta da combinação do inibidor de EGFR erlotinibe, cisplatina e radioterapia em pacientes com carcinoma epidermoide de colo uterino estágios IIB, IIIA e IIIB.

Metodologia: avaliação da expressão de EGFR total, pAKT e pMAPK por imunohistoquímica em amostra de tumor de colo uterino biopsiado previamente à exposição ao tratamento em pacientes portadoras de carcinoma de colo uterino IIB e III tratadas em estudo de fase I composto de três coortes consecutivas com doses progressivas de 50, 100 e 150 mg de erlotinibe associado ao tratamento padrão de cisplatina e radioterapia. Cada coorte foi composta de no mínimo três pacientes seguidas por 14 semanas. Avaliou-se a resposta terapêutica com tomografia com emissão de pósitrons, tomografia computadorizada, ressonância magnética e exame clínico após três meses do término de tratamento.

Resultados: 15 pacientes foram incluídas, 3 no nível de dose de 50mg, 4 no de 100 e 8 no de 150mg. As pacientes apresentaram idade mediana de 47 anos (36-59) e estágio IIB (46,2%) e IIIB (53,8%). O perfil molecular tumoral relacionado à via do fator de crescimento epitelial (EGF) nessa coorte foi de 80% de expressão de EGFR total, 90% de pAKT e 80% de pMAPK. A combinação terapêutica mostrou-se segura e eficaz, com resposta completa em 91,7% das pacientes tratadas. Erupção cutânea e diarreia foram as toxicidades mais comumente encontradas, sendo graus 3 em 2 e 3 pacientes, respectivamente. Não foi observada toxicidade dose limitante no campo de tratamento. A dose de 150 mg de erlotinibe foi definida para exploração em estudo de fase II. **Conclusão:** a expressão de EGFR e a ativação de efetores da via do EGF dão suporte a novas estratégias de bloqueio direto ou indiretos dessas vias, conforme explorado neste estudo de fase I. Isso cria novas perspectivas de alvos a serem explorados, em termos da sua eficácia, no tratamento do câncer de colo uterino. Além disso, esses dados podem contribuir para o desenvolvimento de terapias que combinem radioterapia e inibidores do EGFR (IEGFR) em outras neoplasias pélvicas. As altas taxas de resposta e a segurança apresentadas justificam e respaldam a investigação dessa combinação no contexto de um estudo de fase II.

Palavras-chave: Câncer de colo uterino. Carcinoma epidermoide. Fator de crescimento epitelial. Erlotinibe.

ABSTRACT

Introduction: Cervical squamous cell carcinoma represents an important public health concern in developing countries. Combined treatment involving radiotherapy and weekly cisplatin may be considered a reasonable standard of care. After the benefits obtained with the addition of platinum-based chemotherapy to radiotherapy, cure rates of locally advanced squamous cell cervical carcinoma have reached a plateau. Therapy results are sub-optimal and patients with stage III and IVA tumors have 5 year survival rates of 40% and 15%, respectively. There is a clear need to explore new strategies to improve prognosis in this group of patients and to identify predictive biomarkers. EGFR autocrine pathway plays a crucial role in human cancer since it contributes to a number of highly relevant processes in tumor development and progression. Inhibitors of EGFR have been tested in different tumor types with promising results. Erlotinib is a drug that reversibly binds to the the EGFR tyrosine Kinase domain, thereby blocking the signal transduction events, and tumorigenic effects associated with EGFR activation. The combination of erlotinib with radiotherapy and cisplatin in locally advanced head and neck cancer showed a high complete response rate with acceptable toxicity. **Purpose:** To check EGFR expression and AKT/MAP phosphorylation status to outline EGFR pathway molecular profile in cervical cancer and to determine the safety and response rate of erlotinib combined to chemoradiotherapy in stage IIB to IIIB cervical cancer. **Methods:** EGFR expression and AKT/MAPK phosphorylation status were determined by immunohistochemistry in tumor tissue samples collected before treatment. In a modified Fibonacci design, the study aimed to study three cohorts of at least three patients receiving escalating doses of erlotinib(50/100/150mg) combined with cisplatin (40mg/m², weekly, 5 cycles) and radiotherapy (external beam 4,500cGy in 25 fractions, followed by 4 fractions/600cGy/weekly of brachytherapy). Response was assessed by PET CT, MRI, CT and clinical evaluation three months after treatment end. **Results:** 15 patients were enrolled, 3 at dose level (DL) 50mg, 4 at DL 100mg and 8 at DL150mg. Patients presented median age 47 (36-59), stage IIB (46.2%) and IIIB (53.8%). EGFR was expressed in 90% and phosphorylation of AKT and MAPK was present in 90 and 80% of the patients, respectively. Combined treatment of erlotinib and chemoradiation was well tolerated and did not increase in field or systemic toxicities. Skin rash and diarrhea were the most common adverse events, being grade 3 in 2 and 3 patients, respectively. There was no limiting in-field toxicity. 91.7% of the patients presented complete response. **Conclusions:** The high expression ratios of EGFR and the activation of its major signalling routes, AKT and MAPK, create new insights to direct and indirect blocking of the EGFR pathway in cervical cancer and may be helpful, as potential biomarkers, in directing a more rationale design of future clinical trials. The high response rate and the safety of the combination support and encourage the development of a phase II trial.

Key words: Cervical cancer. Squamous cell carcinoma. Epithelial growth factor. Erlotinib.

PREÂMBULO

Este protocolo foi elaborado no Departamento de Pesquisa Clínica do INCA em 2000, quando os dados iniciais de drogas antiEGFR foram publicados. Dados preliminares sugeriam a importância da expressão de EGFR tumoral como fator prognóstico e preditivo de resposta terapêutica.

Na época de concepção do protocolo, a droga erlotinibe, inicialmente denominada OSI 774, não era comercialmente disponível, estando em fase II de desenvolvimento em estudos em câncer de pulmão.

Este foi o primeiro estudo de fase I utilizando drogas não aprovadas a ser publicado por um grupo de pesquisa brasileiro.

Dados preliminares relativos a este estudo foram apresentados em forma de pôster no Congresso da Sociedade Americana de Oncologia Clínica 2006 e resultados parciais foram publicados em outubro de 2008 na revista *Clinical Cancer Research* (ANEXO A).

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

μm	Micromolar
AKT	Fosfatidilinositol 3 quinase
AMPc	Adenosina monofosfato cíclico
AP	Ântero-posterior
BNT	Banco Nacional de Tumores
CCEC	Comitê Científico de Estudos Clínicos
cGy	centi Gray
CTC	<i>Common Toxicological Criteria</i>
CTV	<i>Clinical target volume</i>
DAB	Diaminobenzidamina
DIPAT	Departamento de Anatomia Patológica do INCA
dL	Decilitro
DMT	Dose máxima tolerada
DNA	Ácido desoxirribonucléico
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
EGF	Fator de crescimento epitelial
EGFR	Receptor de fator de crescimento epitelial
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
FISH	<i>Fluorescence in situ hybridization</i>
GOG	<i>Gynecology Oncology Group</i>
GTV	<i>Gross tumor volume</i>
HPV	Vírus do papiloma humano
ICRU	<i>International Commission on Radiation Units</i>
IEGFR	Inibidor do fator de crescimento epitelial
INCA	Instituto Nacional de Câncer
L	Ligante
m ²	Metro quadrado
MAPK	Proteína quinase mitógeno ativada

Mg	Miligrama
mL	Mililitro
MS	Ministério da Saúde
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NIC	Neoplasia intracervical
P	Fosforilação
P13	Fosfatidilinositol 3 quinase
PA	Pósterio-anterior
pAKT	AKT fosforilada
PET TC	Tomografia com emissão de pósitrons
pH	Potencial de Hidrogênio
pMAPK	MAPK fosforilada
Rb	Retinoblastoma
RR	Risco relativo
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 Via de sinalização do fator de crescimento epitelial (EGF).....	27
FIGURA 2 Estrutura química do erlotinibe (anilinoquinazolina).....	28
FIGURA 3 Desenho do estudo: combinação de erlotinibe à radioterapia e cisplatina semanal em portadoras de câncer de colo uterino.....	34
FIGURA 4 Fluxograma de escalonamento de doses de erlotinibe.....	39

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 Características das pacientes no início do protocolo.....	43
TABELA 2 Toxicidade relacionada ao tratamento: frequência e intensidade..	45
TABELA 3 Eventos adversos observados nas pacientes de acordo com a progressão da dose de erlotinibe.....	46
TABELA 4 Expressão de EGFR citoplasmático: porcentagem de células e intensidade de marcação por imuno-histoquímica.....	47
TABELA 5 Expressão pMAKP: porcentagem de células e intensidade de marcação por imuno-histoquímica.....	48
TABELA 6 Expressão pAKT: porcentagem de células e intensidade da marcação por imuno-histoquímica.....	49

SUMÁRIO¹

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	17
2.1 Epidemiologia do câncer de colo uterino.....	17
2.2 Etiologia do câncer de colo uterino.....	19
2.3 Padrão atual de tratamento do carcinoma uterino estágios IIB a IIIB.....	20
2.4 Via do receptor de fator de crescimento epitelial (EGFR) e sua inibição como potencial estratégia terapêutica antitumoral em câncer de colo uterino.	24
2.4.1 Vias de transdução de sinais intracelulares.....	24
2.4.2 A via de sinalização do EGFR e sua inibição como potencial estratégia terapêutica antitumoral em câncer de colo uterino.....	25
2.5 O inibidor de EGFR erlotinibe.....	28
2.6 Avaliação de uma droga em um novo contexto clínico: estudos de fase I..	30
2.7 Biomarcadores e desenvolvimento de drogas no contexto de um biomarcador.....	31
3 OBJETIVOS.....	33
4 METODOLOGIA.....	34
4.1 Desenho do estudo.....	34
4.2 Características da amostra.....	35
4.2.1 Critérios de inclusão.....	35
4.2.2 Critérios de exclusão.....	36
4.2.3 Consentimento livre e esclarecido do paciente.....	36
4.3 Métodos.....	36
4.3.1 Coleta de amostra de tecido neoplásico.....	36
4.3.2 Tratamento clínico.....	38
4.3.2.1 Quimioterapia.....	38
4.3.2.2 Erlotinibe.....	39
4.3.2.3 Radioterapia.....	40

¹ Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas.

4.3.3	Terapia na interrupção do tratamento.....	41
4.3.4	Tratamentos concomitantes.....	42
4.3.5	Avaliação de resposta ao tratamento.....	42
4.3.6	Seguimento pós-tratamento.....	42
4.4	Considerações éticas.....	43
4.5	Orçamento do estudo.....	43
5	RESULTADOS.....	44
5.1	Características dos pacientes.....	44
5.2	Toxicidade.....	45
5.3	Expressão de EGFR total, MAPK fosforilada e AKT fosforilada por imuno-histoquímica.....	48
5.3.1	EGFR citoplasmático.....	48
5.3.2	MAPK fosforilada.....	49
5.3.3	AKT fosforilada.....	50
5.4	Avaliação de resposta ao tratamento.....	51
6	DISCUSSÃO.....	52
7	CONCLUSÕES.....	60
	REFERÊNCIAS.....	61
	ANEXOS.....	69

1 INTRODUÇÃO

O carcinoma epidermoide de colo uterino representa um grave problema de saúde pública. Atualmente, é a segunda neoplasia mais comum em mulheres no mundo, com aproximadamente 85% dos casos ocorrendo em países em desenvolvimento. No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer denuncia cerca de 19.000 novos casos por ano, com risco estimado de 20 casos a cada 100.000 mulheres (DATASUS, 2009).

A maioria das pacientes apresenta doença avançada ao diagnóstico inicial. O tratamento combinado com quimioterapia baseada em cisplatina e radioterapia é atualmente considerado padrão para pacientes com tumores de colo uterino localmente avançados, estágios IIB a IVA (KEYS; BUNDY, 1999; MORRIS; EIFEL; LU, 1999; PEARCEY; BRUNDAGE; DROUIN, 2002; WHITNEY; SAUDE; BUNDY, 1999). Contudo, os resultados obtidos deixam a desejar, sobretudo nos estágios III e IVA, que exibem taxas de sobrevida em cinco anos de 40 e 15%, respectivamente. Mais da metade das pacientes com doença localmente avançada (IIB a IVA) falece em cinco anos (PEREZ *et al.*, 1983), o que torna essencial a exploração de novas abordagens terapêuticas que possam melhorar o prognóstico dos pacientes e de marcadores de prognóstico e preditores de resposta que possibilitem a individualização do planejamento terapêutico.

O fator de crescimento epitelial (EGF) vem ganhando cada vez mais importância no entendimento do processo maligno, com relevância prognóstica e terapêutica. Os tumores epidermóides de colo uterino apresentam quase 80% de expressão do receptor de fator de crescimento epitelial (EGFR), sendo que em 20% dos casos há superexpressão. Logo, esse tipo de tumor torna-se um candidato à utilização de inibidores do EGFR (IEGFR) (CERCIELLO *et al.*, 2007). Erlotinibe é um desses inibidores. Ele age na porção intracelular (porção tirosinoquinase) do EGFR e tem efeito antitumoral estabelecido em neoplasias, com aumento de expressão de EGFR (MOORE *et al.*, 2007; SHEPHERD *et al.*, 2005).

Apesar de a via de sinalização celular do EGF não ter sido completamente elucidada, dois importantes ramos são bem conhecidos: a via de sinalização intracelular fosfatidilinositol 3 quinase (AKT) e a via proteína quinase mitógeno ativada (MAPK). Estas vias podem ser responsáveis pela atividade da

via de sinalização EGFR. Dados de outras neoplasias sugerem que suas expressões podem ser independentes do padrão de expressão de EGFR (SCARTOZZI *et al.*, 2007) e dados pré-clínicos em câncer de colo uterino sugerem que, na inibição do EGFR, a persistência da ativação de uma dessas vias pode ser determinante de resistência a inibidores de EGFR (MEIRA *et al.*, 2009).

Existe evidência de que o bloqueio do EGFR aumenta a sensibilidade à radioterapia *in vitro*. Os dados com a utilização de inibidores do EGFR quando combinados com radioterapia ou quimioterapia sugerem aumento da eficácia, sem aumento significativo da toxicidade (BAUMANN *et al.*, 2007; DOBELBOWER *et al.*, 2005; MILANO; MAGNÉ, 2004; MILAS; MASON; HUNTER, 2000; TORTORA *et al.*, 2007).

Baseado no exposto, o desenvolvimento deste estudo se fundamenta nos seguintes argumentos:

- Os resultados do tratamento do carcinoma epidermoide de colo uterino localmente avançado, mesmo com a adição de cisplatina, são subótimos e os avanços em termos dos resultados obtidos atingiram um platô na última década (KEYS; BUNDY, 1999; MORRIS; EIFEL; LU, 1999; PEARCEY; BRUNDAGE; DROUIN, 2002; WHITNEY; SAUDE; BUNDY, 1999). Isso indica a necessidade de se explorarem novas abordagens terapêuticas que se mostrem mais eficazes.
- Efeitos antitumorais promissores foram observados com a utilização do inibidor de EGFR erlotinibe em alguns tipos de câncer com expressão desse receptor, como pulmão e pâncreas (MOORE *et al.*, 2007; SHEPHERD *et al.*, 2005).
- Observa-se expressão de EGFR em 80% dos carcinomas epidermóides de colo uterino, sendo que em pelo menos 20% dos casos ele se encontra superexpresso (CERCIELLO *et al.*, 2007).
- Há evidência de sinergismo entre inibidor do fator de crescimento epitelial (EGFR), radioterapia e cisplatina (BAUMANN *et al.*, 2007; DOBELBOWER *et al.*, 2005; MILANO; MAGNÉ, 2004; MILAS; MASON; HUNTER, 2000; TORTORA *et al.*, 2007).

- O mecanismo de ação biológica *in vivo* dos inibidores tirosino-quinase ainda necessita de melhor definição. A associação entre expressão proteica de EGFR avaliada por imuno-histoquímica e desfecho clínico após tratamento com inibidores tirosino-quinase tem resultados conflitantes em outras neoplasias e inexistem, até o momento, dados em câncer de colo uterino.
- A ativação das vias de sinalização descendente AKT e MAPK pode mediar a atividade da via de sinalização EGFR, embora sejam vias autônomas que podem estar ativadas ou não, independentemente do padrão de expressão de EGFR (SCARTOZZI *et al.*, 2007). Não se dispõem de dados da correlação entre a ativação dessas vias em câncer de colo uterino.

Considerando-se a necessidade explicitada e diante dos fundamentos mencionados é que foi idealizado o presente estudo. Este teve como base a pesquisa da expressão de antígenos por células do câncer de colo uterino que têm o potencial de ser biomarcadores preditivos e prognósticos. Essa investigação foi desenvolvida no contexto de um estudo de fase I para avaliação da segurança da combinação do inibidor do receptor de crescimento epitelial erlotinibe com quimioirradiação em pacientes portadoras de câncer de colo uterino IIB e III.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Epidemiologia do câncer de colo uterino

Com aproximadamente 550 mil casos novos por ano, o câncer de colo do útero é o segundo tipo em frequência e a terceira causa de óbito por câncer no sexo feminino no mundo, sendo responsável pela morte de cerca de 300 mil mulheres por ano. As regiões com as mais altas taxas de incidência são as Américas Central e do Sul, Caribe, África Subsaariana e o sul da Ásia. As mais baixas taxas de incidência são observadas no Oriente Médio, na China e Austrália. Nos últimos 50 anos, em países desenvolvidos, houve redução de 75% na incidência e mortalidade do câncer de colo uterino. Na comparação com países mais desenvolvidos, a incidência é atualmente quase duas vezes mais em países menos desenvolvidos, onde também se situam mais de 85% das mortes por câncer de colo uterino: 70.000 casos/ano na África, 48.000 na América Latina e 160.000 na Ásia (GARCIA *et al.*, 2007). Essa discrepância se deve à estruturação, nas últimas décadas, dos programas de rastreamento de câncer de colo uterino em países desenvolvidos. Dados de uma metanálise recente sobre as falhas no processo de prevenção do câncer de colo uterino revelaram que o rastreamento inadequado é o principal responsável: 54% das pacientes com câncer de colo uterino tinham histórico de rastreamento subótimo, sendo que 42% nunca haviam sido submetidas a rastreamento (SPENCE; GOGIN; FRANCO, 2007).

No Brasil, o câncer de colo uterino é o segundo mais frequente em mulheres e a quarta causa de morte por câncer. A estimativa do Ministério da Saúde é de aproximadamente 19.000 casos novos ao ano, o que corresponde à taxa de 19 casos por 100 mil mulheres a cada ano ou 11% de todos os casos de câncer feminino, excluindo-se os tumores de pele não-melanoma. A taxa de mortalidade por câncer de colo uterino no Brasil é de 4,85 óbitos por 100 mil mulheres e a razão da mortalidade pela incidência é de 24,6%, excluindo-se os casos de lesão *in situ*, o que expressa a magnitude da gravidade da doença (DATASUS, 2009).

Embora nos dados consolidados para o país o câncer de colo uterino seja o segundo tumor mais frequente no sexo feminino, acentuadas variações regionais são observadas. Na região Norte, o câncer de colo uterino é o mais frequente, sendo responsável por 24,3% de todos os casos dessa doença no sexo feminino. Na região Sudeste, é apenas o quarto mais frequente, correspondendo a 7,8% do total de casos novos nas mulheres. Nas capitais dos estados da região Norte, a sua incidência estimada é de 39,6 casos por 100 mil mulheres, ou seja, supera em mais de duas vezes a média nacional (DATASUS, 2009). Também no que se refere à mortalidade, é significativa a variação apresentada na distribuição geográfica. A taxa de mortalidade na região Norte é 32% superior à média nacional, com 6,4 mortes por 100 mil mulheres em 2006, o que faz do câncer de colo do útero a primeira causa de morte por essa doença nessa região, enquanto nas regiões Sul e Sudeste ele ocupou o sexto e quinto lugares, respectivamente, entre as mortes por neoplasias em mulheres naquele ano.

Nas últimas três décadas, a taxa de mortalidade se manteve praticamente constante, o que se relaciona à manutenção das altas taxas de estadiamento avançado ao diagnóstico e à limitação dos resultados terapêuticos nessa situação. Variações regionais também são observadas na evolução recente da mortalidade. Apesar da manutenção da mortalidade ser registrada no país com um todo, em algumas cidades verifica-se tendência à significativa queda, particularmente em capitais das regiões Sul e Sudeste (DATASUS, 2009). A melhoria da qualidade das informações sobre mortalidade tem sido notável na última década, no entanto, ainda persistem graves problemas de sub-registro nas regiões Norte e Nordeste do país, podendo-se deduzir que, talvez, a gravidade da mortalidade por câncer de colo do útero é ainda maior nessas regiões.

A ocorrência do câncer de colo uterino é relacionada à idade, com mediana de idade de diagnóstico de 47 anos. As taxas de mortalidade por câncer de colo do útero registram aumento consistente com o avançar da idade no país como um todo, preservando esse padrão em todas as regiões (DATASUS, 2009).

2.2 Etiologia do câncer de colo uterino

Os principais fatores de risco para o câncer de colo uterino incluem início precoce de atividade sexual, múltiplos parceiros sexuais e atividade sexual com parceiros com vírus do papiloma humano (HPV). Também constituem fatores de risco história de doença sexualmente transmissível, tabagismo, imunossupressão, baixo nível socioeconômico e história prévia de displasia vulvar ou vaginal (CASTELLSAGUE; MUNOZ, 2003; MEANWELL, 1991).

A infecção por HPV é transmitida sexualmente e, segundo estudos moleculares e epidemiológicos, está fortemente associada ao desenvolvimento da neoplasia nas células cervicais e de sua transformação em células cancerosas (BOSCH; SANJOSE, 2003). Desde 1992, a Organização Mundial de Saúde considera que a persistência do vírus HPV em altas cargas virais representa o principal fator de risco para o desenvolvimento da doença. Pesquisas que utilizam método de hibridização têm demonstrado que mais de 99% dos casos podem ser atribuídos a algum tipo de HPV. Dos cerca de 200 subtipos de HPV conhecidos, mais de 40 tipos sabidamente infectam a mucosa cervical. Estudos epidemiológicos revelaram subtipos de baixo risco (incluindo 6, 11, 40, 42, 54 e 57) e de alto risco (incluindo 16, 18, 26, 31, 33, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66 e 68) para o câncer de colo uterino (WOLF; RAMIREZ, 2001; zur HAUSEN, 1999), sendo o HPV 16 o responsável pela maior proporção de casos (50%), seguido pelo HPV 18 (12%), HPV 45 (8%) e HPV 31 (5%). Os subtipos de alto risco conferem perigo de desenvolvimento de câncer até 200 vezes maior que os de baixo risco (SANJOSE *et al.*, 1992). Sabe-se que a infecção pelo HPV é essencial, mas não o suficiente para o desenvolvimento do câncer.

A maioria das infecções por HPV é transitória, tornando-se indetectáveis dentro de um a dois anos (HO *et al.*, 2002). A persistência da infecção parece ser necessária para o desenvolvimento da neoplasia intracervical (NIC) e do câncer. Uma série de fatores parece ser importante para a persistência da infecção, integração do ácido desoxirribonucleico (DNA) e progressão neoplásica, apesar de a natureza e importância de vários cofatores ainda ser controversa. Imunossupressão, fatores nutricionais, contraceptivos orais, paridade alta e tabagismo estão associados a risco aumentado de infecção persistente

(CASTELLSAGUE; MUNOZ, 2003; GIULIAN *et al.*, 2002; MEANWELL, 1991; SCHIFFMAN, 1992).

A patogênese do câncer de colo uterino é um processo multifatorial envolvendo vários estágios sequenciais e expressão aberrante de genes celulares e virais. O HPV tem um genoma circular dupla-fita que pode ser dividido em janelas de leitura precoces (E1-E7) e tardias (L1 e L2). Na infecção por HPV produtiva, o DNA viral permanece em estado epissomal e E1/E2 reprime a expressão das duas oncoproteínas mais importantes, E6 e E7 (DOORBAR, 2005). Nas NICs e no câncer, o DNA viral se integra ao genoma humano, não permanecendo como capsídeo intacto (WINKLER; RICHART, 1987). E1/E2 é frequentemente rompido pela integração do DNA viral ao genoma hospedeiro, resultando em superexpressão de E6 e E7 (DOORBAR, 2005; SCHEUER; TORTOLERO-LUNA; ADLER-STORTHZ, 2005). A superexpressão de E6 promove a degradação da proteína regulatória do ciclo celular p53, resultando em progressão celular descontrolada (SCHEFFNER, 1990; WOLF; RAMIREZ, 2001). Por sua vez, a oncoproteína E7 se liga e promove degradação do gene do retinoblastoma (Rb), resultando em ruptura da via regulatória do ciclo celular Rb ciclina/p16^{INK4a}. Isto leva à proliferação celular contínua, com acúmulo de dano ao DNA, que culmina na progressão para neoplasia (MARTIN; ASTBURY; O'LEARY, 2006).

2.3 Padrão atual de tratamento do carcinoma uterino estágios IIB a IIIB

O tratamento combinado de quimioterapia baseada em cisplatina com radioterapia é o padrão atual para pacientes com tumores de colo uterino localmente avançado estágios IIB, IIIA e IIIB (estadiamento Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia - FIGO - ANEXO C). Há superioridade em sobrevida das pacientes quando a quimioterapia baseada em platina é associada à radioterapia, se comparado à radioterapia isolada (KEYS; BUNDY, 1999; MORRIS; EIFEL; LU, 1999; NCI, 1999; ROSE; BUNDY; WATKINS, 1999; WHITNEY; SAUDE; BUNDY, 1999), embora haja dados conflitantes (PEARCEY; BRUNDAGE; DROUIN, 2002).

Cirurgia radical ou radioterapia definitiva são tratamentos efetivos no tratamento de muitas mulheres portadoras de câncer de colo uterino inicial (IB1 a IIA). No entanto, em pacientes portadoras de doença localmente avançada (estágios IIB a IVA), os resultados terapêuticos com essas modalidades isoladamente deixam a desejar (KIM, 1993; PEREZ *et al.*, 1998). Os padrões de falha ao tratamento são resistência primária tumoral, recidiva pélvica ou metástase à distância. A principal causa de falha terapêutica é a persistência de doença pélvica, o que enfatiza a necessidade de novas opções terapêuticas que otimizem o controle local.

Várias estratégias foram testadas para potencializar o efeito da radioterapia e melhorar o controle tumoral local, entre elas oxigênio hiperbárico, terapia com nêutrons e hipertermia, sem, contudo, acrescentar vantagens ao tratamento radioterápico isolado (BLOSS *et al.*, 1992; DISCHE, 1978; FLETCHER *et al.*, 1997; HORNBACK *et al.*, 1986; MAOR; GILLESPIE; PETER, 1988). A avaliação do uso combinado de quimioterapia e radioterapia em câncer de colo uterino foi estimulada pelos resultados encorajadores de estudos de quimiorradioterapia em tumores de cabeça e pescoço (STUPP; WEICHSELBAUM; VOKES, 1999), esôfago (HERSKOVIC *et al.*, 1992), pulmão (SCHAAKE-KOMING *et al.*, 1992) e canal anal (CUMMINGS *et al.*, 1999).

O papel da quimioterapia no câncer de colo uterino localmente avançado, para aumento de controle local e redução de falha à distância, tem sido objeto de investigações extensas, com resultados variados. Esses estudos podem ser divididos, de acordo com o momento da quimioterapia, em três subgrupos: quimioterapia neoadjuvante à radioterapia, quimioterapia combinada com radioterapia e, mais recentemente, quimioterapia combinada com radioterapia seguida de quimioterapia de manutenção.

A quimioterapia neoadjuvante tem como fundamentos o melhor acesso do medicamento ao tumor antes da interferência do tratamento local com a vasculatura tumoral, mais eficácia da radioterapia em um tumor de eventuais dimensões menores e a redução de falha à distância por atuação precoce em micrometástases. Cerca de 10 estudos de fase III foram desenvolvidos com dois ou três ciclos de quimioterapia baseada em cisplatina antecedendo a radioterapia. A taxa de resposta completa apresentada pelas pacientes variou de 0 a 26% (mediana de 7%); as taxas de resposta completa para radioterapia isolada e para

quimioterapia neoadjuvante seguida de radioterapia variaram de 33 a 89% e 42 a 85%, respectivamente. Em nenhum desses estudos houve diferença significativa na sobrevida das pacientes entre os braços de tratamento isolado ou combinado (CARDENAS *et al.*, 1992; CHAUVERGNE *et al.*, 1988; CHIARA; BRUZZONE; MERLINI, 1994; KUMAR; KAUSHAL; NANDY, 1994; LEBORGNE *et al.*, 1997; SOUHAMMI; GIL; ALLEN, 1991; SUNDFOR *et al.*, 1996; TATERSALL; LORVIDHAYA; VOOTIPRUX, 1995; TATTERSALL; RAMIREZ; COPPLESON, 1992; TOBIAS *et al.*, 1990). Uma vez que a aplicação de quimioterapia ineficiente pode prejudicar a resposta à radioterapia por atrasar o seu início, o uso de quimioterapia neoadjuvante não deve ser considerado padrão para o tratamento do câncer de colo uterino localmente avançado.

O uso de quimioterapia durante o tratamento radioterápico potencializa a radioterapia e não prolonga o tempo de tratamento. Os benefícios do tratamento quimiorradioterápico baseado em cisplatina comparados à radioterapia isolada em câncer de colo uterino localmente avançado foram evidenciados por três estudos de fase III e uma metanálise (EIFEL *et al.*, 2004; GREEN *et al.*, 2005; MORRIS; EIFEL; LU, 1999; PEARCEY; BRUNDAGE; DOUIN, 2002; ROSE; BUNDY; WATKINS, 1999; WHITNEY; SAUSE; BUNDY, 1999).

Um dos estudos, conduzido pelo *Gynecology Oncology Group* (GOG), randomizou 368 mulheres portadoras de carcinoma de colo uterino IIB a IVA a receberem radioterapia combinada com hidroxureia, comparada à radioterapia combinada com cisplatina e 5-fluorouracil em infusão contínua. A toxicidade foi semelhante entre os grupos, salvo maior incidência de leucopenia no grupo tratado com hidroxureia. O regime de quimioterapia baseado em cisplatina conferiu às pacientes significativo aumento de sobrevida livre de progressão e sobrevida global (risco relativo – RR de morte de 0,74) (WHITNEY; SAUSE; BUNDY, 1999).

Um segundo estudo conduzido pelo GOG randomizou 526 mulheres a receberem radioterapia combinada com um de três braços terapêuticos: hidroxureia isolada, cisplatina isolada ou cisplatina associada a 5-fluorouracil infusional e hidroxureia. Na última atualização feita pelo grupo, a taxa de sobrevida em cinco anos era significativamente superior em ambos os braços que receberam cisplatina, comparados àquele que recebeu hidroxureia isolada (60% *versus* 40%), e não foi registrado aumento na toxicidade tardia associada à

radioterapia nas pacientes que receberam cisplatina (ROSE; BUNDY; WATKINS, 1999; ROSE *et al.*, 2007).

Resultados semelhantes já foram publicados quando do uso da cisplatina semanal comparada à cisplatina associada ao 5-fluorouracil infusional durante a radioterapia (KIM *et al.*, 2008). O benefício da quimiorradioterapia foi também demonstrado pelo estudo RTOG 90-01, no qual 403 mulheres com tumores IB/IIA volumosos ou IIB a IVA eram aleatorizadas para receberem radioterapia *versus* radioterapia combinada com cisplatina e 5-fluorouracil. A combinação terapêutica foi associada a aumento da sobrevida livre de doença em cinco anos (67 *versus* 40%) e aumento da sobrevida global (73 *versus* 58%) (MORRIS; EIFEL; LU, 1999).

Em contraste com esses resultados, dois estudos randomizados, um do NCI canadense e outro de Taiwan, não demonstraram aumento da sobrevida nos grupos de quimiorradioterapia comparados aos de radioterapia isolada. No estudo do NCI, 259 pacientes com carcinoma epidermoide uterino IB a IVA foram aleatorizadas para tratamento entre radioterapia isolada ou combinada com cisplatina semanal e a diferença de sobrevida entre os grupos, 62 *versus* 58%, não atingiu significado estatístico (PEARCEY; BRUNDAGE; DOUIN, 2002). O segundo estudo randomizou 122 mulheres com doença volumosa estágios IIB ou IIIB para receberem radioterapia com ou sem poliquimioterapia (cisplatina, vimblastina e bleomicina). Com seguimento mediano de 47 meses, não houve aumento de sobrevida livre de doença em três anos (52 *versus* 53%) nem de sobrevida global (62 *versus* 65%).

Em metanálise conduzida pela Cochrane, comparadas a pacientes que receberam radioterapia isolada, as pacientes que receberam cisplatina combinada com radioterapia apresentaram 31% de redução no risco de morte, 34% de melhora na sobrevida livre de progressão e significativas reduções nas taxas de recorrências local e à distância (GREEN *et al.*, 2005).

Estudo de fase III recente revelou superioridade, em sobrevida livre de progressão e sobrevida global, da quimiorradiação com gencitabina e cisplatina, seguida de manutenção de gencitabina, comparado à cisplatina isolada. Entretanto, a precocidade dos dados e o significativo aumento de toxicidade no braço que recebeu poliquimioterapia não permitem definir neste momento a

combinação de duas drogas como o novo tratamento padrão em câncer de colo uterino localmente avançado.

Baseado nos dados expostos, a administração semanal de radioterapia concomitante à cisplatina pode ser considerada um razoável padrão de tratamento para esse grupo de pacientes não passíveis de tratamento cirúrgico radical. Contudo, os resultados ainda deixam a desejar, sobretudo nos estágios III e IVA, que apresentam taxas de sobrevivência em cinco anos de 40 e 15%, respectivamente (PEREZ *et al.*, 1983), razão pela qual existe muita necessidade de se explorarem novas estratégias que possam melhorar o prognóstico das pacientes.

2.4 Vias de transdução de sinais intracelulares e a inibição da via do EGFR como potencial estratégia terapêutica no câncer de colo uterino

2.4.1 Vias de transdução de sinais intracelulares

Transdução de sinal é um evento bioquímico que viabiliza a comunicação no nível celular. Um amplo espectro de fatores de crescimento, citocinas e protooncogenes traduzem seus sinais promotores de crescimento, da superfície para o núcleo, através da ativação de proteinoquinases. Esse sistema de sinalização celular pode também ser chamado de sistema de transdução de sinais e é rigorosamente controlado para manter o funcionamento da célula normal. As células recebem sinais dos ambientes extra e intracelulares e de outras células e, como resposta, regulam a expressão e o funcionamento proteicos. Os níveis de proteína são controlados pelas taxas de transcrição, translação e proteólise. As vias de transdução de sinais regulam a diferenciação, divisão e morte celular e podem estar envolvidas em vias comuns a todas as células, bem como em funções específicas de células especializadas e no comportamento anormal de células doentes (ex: invasão e crescimento de células neoplásicas) (DE VITA; HELLMAN; ROSEMBERG, 2005).

As moléculas que iniciam as cascatas de sinalização ao se conectarem a receptores específicos são genericamente denominadas ligantes e incluem proteínas, aminoácidos, lipídios, nucleotídeos, gases e luzes. Alguns sinais são

contínuos e outros episódicos. Tradicionalmente, os sinais são divididos em: endócrinos, quando afetam células à distância; parácrinos, quando afetam células vizinhas e autócrinos quando afetam a mesma célula emissora do sinal. As células também respondem a sinais que se originam em seus interiores, exemplos importantes incluem as vias de regulação que asseguram a progressão do ciclo celular e as vias de reparo de DNA (NYBERG *et al.*, 2002).

As membranas plasmáticas de células eucarióticas isolam a célula do ambiente externo, mas a barreira precisa ser permeável à passagem de sinais. Os sinais atravessam a membrana plasmática ou por ativação de receptores transmembrana por ligantes extracelulares, como os fatores de crescimento, ou por difusão através da membrana e ligação ao receptor no citoplasma ou no núcleo. Dado o pequeno número de receptores que são ativados, amplificação do sinal é necessária para que ocorra resposta celular. Como resultado de conexão ao ligante, os receptores podem sofrer alterações conformacionais ou oligomerização, ou os dois, e a atividade intrínseca do receptor ou de proteínas associadas são estimuladas. Os receptores podem se ligar e responder a mais de um ligante, como, por exemplo, o EGFR se liga ao EGF, betacelulina, epirregulina, anfirregulina, entre outros. A conexão de um ligante com o receptor estimula a atividade proteica necessária à continuidade da transmissão de sinal a partir da formação de complexos multiproteicos e geração de pequenas moléculas mensageiras secundárias (exemplo: adenosina monofosfato cíclico - AMPc). O estímulo da maioria dos receptores leva à ativação de múltiplas vias de sinalização descendentes, que funcionam cooperativamente para ativar um alvo comum ou estimular diferentes alvos. Algumas vezes, as vias são contrarregulatórias, levando à atenuação do sinal quando ativadas. A integração de sinais competitivos e/ou complementares de diferentes vias determina a resposta celular à sinalização (DE VITA; HELLMAN; ROSEMBERG, 2005).

2.4.2 A via de sinalização do EGFR e sua inibição como potencial estratégia terapêutica antitumoral em câncer de colo uterino

A via de sinalização do EGF vem ganhando cada vez mais importância no entendimento do processo maligno, com definição de seu papel prognóstico e

terapêutico em muitas variedades de neoplasias (AARONSON, 1991). O EGF estimula um receptor tirosino quinase. Receptores tirosino-quinase são proteínas transmembrana com um domínio de ligação extracelular, um transmembrana e um domínio tirosino-quinase intracelular. A ativação do receptor tirosino-quinase geralmente requer fosforilação do receptor (van DER GEER; HUNTER; LINDBERG, 1994). A família de receptores de EGF é composta de quatro receptores tirosino quinase, EGFR, erbB2, erbB3 e erbB4, e desempenha papel fundamental na tumorigênese e progressão neoplásica. A ligação do EGF ao EGFR media sua homodimerização, que consiste na formação de um dímero quando da ligação de dois EGFRs ou, mais raramente, sua heterodimerização, ligação do EGFR a outros membros da família, levando a alterações conformacionais do receptor e culminando na fosforilação de resíduos de tirosina no mesmo. Esse gatilho bioquímico desencadeia uma complexa cascata conhecida como sinalização descendente, que não é linear, mas uma rede rica em múltiplas camadas, que permite interações horizontais e numerosas respostas combinatórias que regulam a proliferação celular, apoptose, angiogênese, adesão e motilidade. Em células anormais, essas vias se desregulam, levando à hiperproliferação e à migração ou metástase (HARRIS; CHUNG; COFFEY, 2003).

Duas importantes vias de transdução de sinais estão envolvidas na via de sinalização do EGFR: a via proteína quinase mitógeno ativada (MAPK), importante na regulação do crescimento celular, e a via fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K/AKT), predominantemente envolvida em sobrevivência celular e apoptose (MENDELSON; BASELGA, 2003). MAPK e AKT são vias de sinalização descendentes da via do EGFR, que associam a ligação de fatores estimulantes da membrana à resposta intracelular. A via PI3K/Akt tem papel central no crescimento, proliferação e mecanismos antiapoptóticos, promovendo sobrevivência celular em células normais e neoplásicas. A via de sinalização MAPK (Ras-Raf-MAPK) é iniciada pela ativação da proteína Ras, que desencadeia uma cascata de fosforilação que culmina na ativação de MAPKs, ERK1 e ERK2 reguladores da transcrição de moléculas envolvidas no controle da proliferação, sobrevivência e transformação celular (MENDELSON; BASELGA, 2003; OBATA; BROWN; YAFFE, 2000) (FIG. 1).

Os tumores epidermoides de colo uterino apresentam cerca de 80% de expressão do EGFR, sendo que em 20% dos casos há superexpressão

(CERCIELLO *et al.*, 2007). Parece haver positiva correlação entre o aumento da expressão de AKT fosforilada (pAKT) e MAPK fosforilada (pMAPK) com o aumento da invasividade da neoplasia uterina, estando pAKT e pMAPK presentes, segundo dados de coortes pequenas, em 100% dos carcinomas, com marcação imuno-histoquímica intensa em 50 e 39% das pacientes para pAKT e pMAPK, respectivamente (CHEN *et al.*, 2007; KOHRENHAGEN *et al.*, 2008).

Em carcinoma de pulmão de células não pequenas células, a superexpressão de EGFR se correlaciona à maior resposta terapêutica a inibidores tirosino-quinase, o que parece ser devido à coexistência da mutação nos éxons codificadores da porção tirosino-quinase do EGFR, fator sabidamente preditor de resposta a inibidores tirosino-quinase, nos portadores de superexpressão de EGFR à imuno-histoquímica (MOK *et al.*, 2009). Em alguns tumores, como, por exemplo, colo-retais, a expressão de EGFR não é marcador preditivo para resposta a inibidores tirosino-quinase (CUNNINGHAM *et al.*, 2004; SALTZ *et al.*, 2004). Não há dados em câncer de colo uterino.

A ativação das vias AKT e MAPK, evidenciáveis pela expressão de AKT e MAPK fosforiladas (pAKT e pMAPK, respectivamente), podem ser independentes da expressão EGFR (SCARTOZZI *et al.*, 2007). Partindo deste achado, foi postulado que as vias de sinalização descendentes AKT e MAPK poderiam ser responsáveis pela atividade aberrante de EGFR, mesmo na ausência de expressão detectável de EGFR (CUNNINGHAM *et al.*, 2004; SALTZ *et al.*, 2004). Em pacientes portadores de carcinoma de pulmão de células não pequenas, Cappuzzo e Gandara mostraram que a resposta a inibidores tirosino-quinase parece ser mais bem prevista pela expressão da proteína da via de sinalização descendente, pAKT. Entretanto, em tumores de cabeça e pescoço, a expressão e fosforilação de AKT e MAPK não se correlacionaram à resposta ao anticorpo monoclonal inibidor de EGFR, cetuximabe (YAMATODANI *et al.*, 2008). Em estudo pré-clínico em câncer de colo uterino, a persistência da ativação da via MAPK configurou resistência em linhagens celulares expostas a inibidor de EGFR (MEIRA *et al.*, 2009). Inexistem dados clínicos de correlação das expressões de EGFR, MAPK e AKT fosforiladas ou de seus valores preditivos de resposta terapêutica em câncer de colo uterino.

No momento, além de se investigarem outros tipos de tumores que possam ser alvos interessantes para drogas IEGFR, busca-se explorar estratégias que

combinem drogas com alvo específico entre si e com quimioterapia e/ou radioterapia. Existe evidência de que o bloqueio do EGFR aumenta a sensibilidade da radioterapia *in vitro* (MILAS; MASON; HUNTER, 2000). Além disso, a utilização de inibidores de EGFR junto com cisplatina e radioterapia como tratamento inicial em pacientes com câncer de cabeça e pescoço já foi estudada pelo grupo do INCA (HERCHENHORN *et al.*, 2007), apresentando elevadas taxas de resposta completa e aceitável toxicidade. O estudo da expressão e correlação de EGFR, pAKT e pMAPK pode auxiliar na definição de populações específicas a se beneficiarem do uso de IEGFR e de outras drogas-alvo específicas e suas combinações como novas estratégias terapêuticas em câncer de colo uterino.

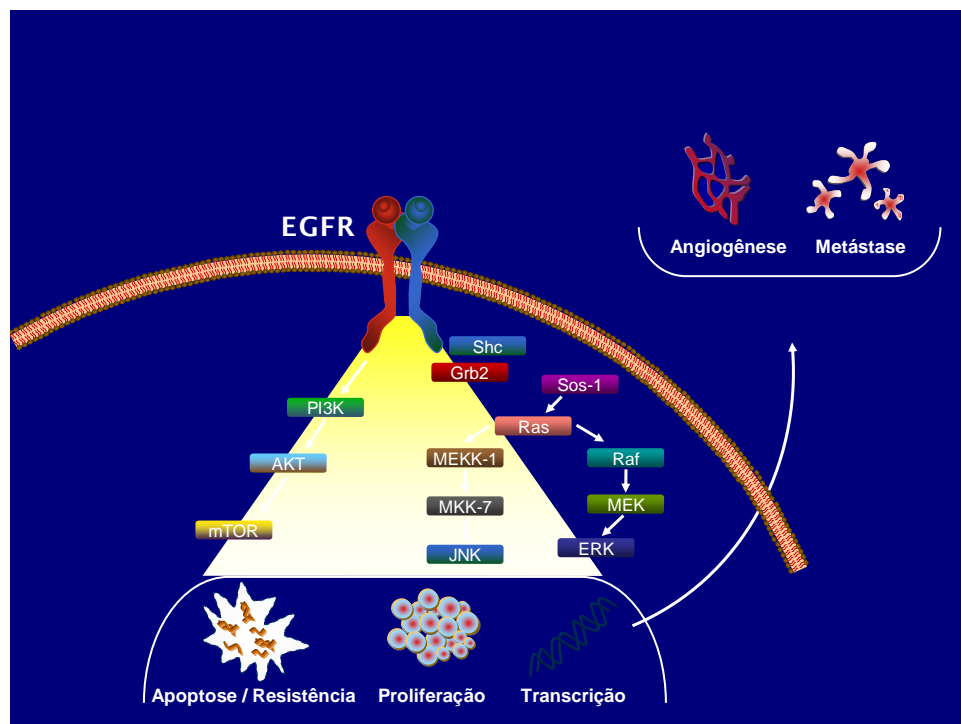


FIGURA 1 – Via de sinalização do crescimento epitelial (EGF)

Fonte: www.cco.com/Oncology

2.5 O inibidor de EGFR erlotinibe

O erlotinibe é uma anilinoquinazolina (FIG. 2 e ANEXO D). Trata-se de um potente inibidor seletivo e reversível da porção tirosino-quinase do EGFR. Está sendo estudado em numerosa variedade de tumores que apresentam expressão

de EGFR. Trata-se de droga disponível na forma oral, em comprimidos, nas dosagens de 25, 100 e 150 mg de cloridrato de erlotinibe. É aprovado para o tratamento de segunda linha paliativa de câncer de pulmão de células não pequenas e em primeira linha paliativa, associado à quimioterapia, em câncer de pâncreas (MOORE *et al.*, 2007; SHEPHERD *et al.*, 2005).

A eficácia de erlotinibe no tratamento do carcinoma de pulmão de células não pequenas foi estabelecida por estudo de fase III em que 731 pacientes previamente tratados com um ou dois regimes quimioterápicos receberam erlotinibe *versus* placebo (SHEPHERD *et al.*, 2005). Houve aumento na taxa de resposta de <1 para 9%, melhora sintomática significativa e aumento na sobrevida global de 4,7 para 6,7 meses (SHEPHERD *et al.*, 2005). Em câncer de pâncreas, o acréscimo de erlotinibe à gencitabina levou a pequeno, mas estatisticamente significativo, aumento na sobrevida global e na sobrevida em um ano (mediana 6,2 *versus* 5,9 meses - *hazard ratio* 0,81, $p=0,038$ e 23 *versus* 17%, respectivamente) (MOORE *et al.*, 2007). Em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, o uso combinado com radioterapia e quimioterapia baseado em platina teve resultado favorável em estudo de fase II (HERCHENHORN *et al.*, 2007).

O efeito colateral mais comumente apresentado pelos pacientes é diarreia e erupção cutânea acneiforme (MOORE *et al.*, 2007; SHEPHERD *et al.*, 2005).

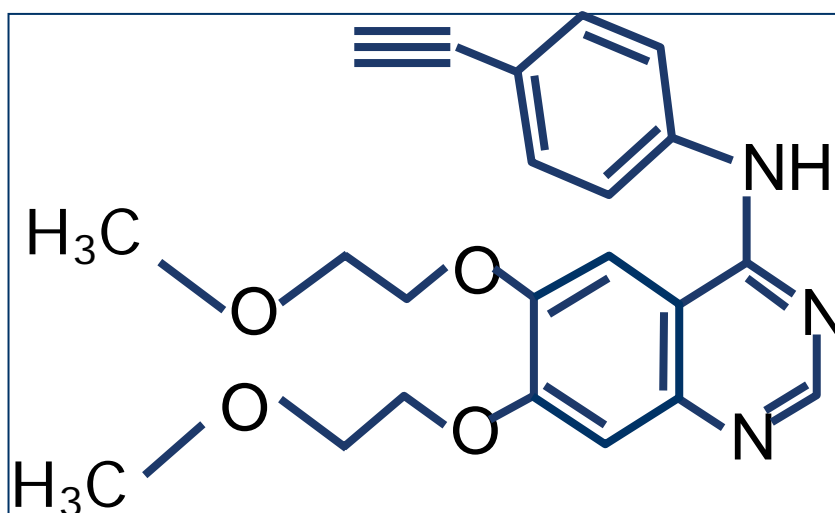


FIGURA 2 - Estrutura química do erlotinibe (anilinoquinazolina).

Fonte: www.roche.com

2.6 Avaliação de uma droga em um novo contexto clínico: estudos de fase I

O desenvolvimento de novos tratamentos em oncologia, novas drogas, novas combinações medicamentosas ou utilização de drogas em novos contextos clínicos é tradicionalmente estruturado em fases progressivas de desenvolvimento – pré-clínica e fases clínicas I, II, III e IV. A dose inicial utilizada em estudos de fase I baseia-se em avaliações pré-clínicas de toxicologia desenvolvidas em animais. A dose é, geralmente, estabelecida em 1/10 daquela que causa toxicidade grave em 10% dos roedores estudados. Se é observada toxicidade irreversível na dose inicial proposta em não-roedores ou se o não-roedor for um modelo mais apropriado, a dose inicial deve então ser baseada em 1/6 da dose máxima testada em não-roedores, que não causa toxicidade grave ou irreversível (DE GEORGE *et al.*, 1998).

Estudos de fase I são tradicionalmente pequenos ensaios (10-20 participantes) de definição de dose, tendo como objetivos principais a avaliação de segurança, toxicidade e farmacocinética, bem como definição da dose máxima tolerada (DMT) da medicação em estudo. Em um estudo de fase I de escalonamento de dose clássico, coortes de três a seis pacientes são tratadas em cada nível de dose. O escalonamento da dose ocorre até se atingir a DMT, geralmente definida como aquela tolerada por 5/6 dos pacientes (SIMON, 1989). A toxicidade dose-limitante é geralmente definida como toxicidade grau 3 ou mais, de acordo com a classificação *Common Terminology Criterifor Adverse Events*. A DMT é tipicamente recomendada para estudos de fase II de eficácia, tendo sido assumido classicamente que, quanto mais alta a dose, mais acentuada a atividade antitumoral.

O objetivo principal dos estudos de fase II é avaliar se um novo agente ou regime terapêutico têm níveis de atividade aceitáveis e estimar o nível dessa ação. Estudos de fase III alocam pacientes, geralmente por aleatorização, para um esquema terapêutico na tentativa de determinar o papel relativo e méritos do tratamento por comparação direta. Investigações pós-marketing ou estudos de fase IV são conduzidos para definir benefício e segurança em populações especiais (ex. portadores de insuficiência renal e gestantes) ou confirmatórios do benefício terapêutico evidenciado em estudos de fase III (SIMON, 1989).

A presente investigação propõe a combinação de erlotinibe, cisplatina e radioterapia em portadoras de carcinoma de colo uterino localmente avançado. Devido à ausência de estudos prévios dessa combinação de medicamentos e radioterapia pélvica, especialmente pela combinação de drogas sabidamente radiosensibilizantes, a exploração dessa estratégia será feita no contexto de um estudo clínico de fase I.

2.7 Biomarcadores e desenvolvimento de drogas no contexto de um biomarcador

Desde o início do desenvolvimento dos quimioterápicos almejava-se a elaboração de drogas com ação seletiva na célula maligna e preservação dos tecidos normais e identificação dos subgrupos de pacientes que melhor respondessem a elas, objetivando-se manter a eficácia do tratamento e reduzir sua toxicidade. Com este intuito, observou-se nas últimas três décadas significativo avanço no desenvolvimento e incorporação de drogas-alvo específicas e biomarcadores.

Biomarcadores são características objetivamente mensuráveis de processos biológicos normais ou patológicos e de resposta farmacológica a uma intervenção terapêutica (BIOMARKERS DEFINITIONS WORKING GROUP, 2001), com complexidade metodológica potencialmente muito ampla, variando de imuno-histoquímica a lâminas com microarranjos de DNA, passando pela reação de cadeia polimerase (PCR) e *fluorescent in situ hybridization* (FISH) (FERREIRA, 2009). O uso de uma droga com alvo molecular no contexto de um biomarcador define o tratamento-alvo específico (FERREIRA, 2009).

Para o desenvolvimento efetivo de um tratamento com alvo específico, é desejável que o desenvolvimento clínico da droga ocorra paralelamente com o do biomarcador para que, ao final dos estudos de fase I e II, seja possível identificar os pacientes com mais probabilidade de benefício do tratamento e para que os estudos de fase III possam ser direcionados a esse subgrupo. Acessar possíveis alvos de drogas novas nos tecidos tumorais em estudos clínicos traz, no entanto, considerações logísticas importantes. O potencial aumento do número de biópsias pode dificultar o recrutamento de pacientes e trazer preocupações em relação à

segurança. Tais procedimentos são importantes quando os resultados da análise dos biomarcadores tiverem papel importante na interpretação dos desfechos do estudo. Essa análise pode, inclusive, ser indicada como desfechos primários de estudos de fase I, desde que existam dados pré-clínicos suficientes a respeito da biologia do agente, do alvo e do seu sistema efetor. Além disso, embora resposta tumoral não seja, normalmente, um desfecho primário de estudos de fase I, qualquer evidência de efeito no alvo molecular em um subgrupo de pacientes do estudo de fase I pode auxiliar na definição de quais biomarcadores preditivos, além dos ensaios, que merecem investigação em estudos de fase II.

Considerando-se a relevância da identificação de biomarcadores, este estudo objetivou a identificação da expressão de antígenos por células do câncer de colo uterino, relacionados a vias de proliferação celular que possam ter seus valores preditivos de resposta terapêutica e prognósticos testados em estudo de fase II. Especificamente, espera-se que o estudo da expressão e correlação de EGFR, pAKT e pMAPK auxilie na definição do benefício da inibição direta ou indireta de suas respectivas vias como novas formas terapêuticas em câncer de colo uterino e na identificação de subpopulações específicas a serem beneficiadas com essas estratégias.

3 OBJETIVOS

- Determinar a expressão de EGFR total tumoral, AKT fosforilada e MAPK fosforilada para delineamento inicial do perfil molecular relacionado à via EGFR no câncer de colo uterino.
- Definir a segurança da combinação de erlotinibe, cisplatina e radioterapia em pacientes com carcinoma epidermoide de colo uterino, estágios IIB, IIIA e IIIB.
- Estabelecer a taxa de resposta da combinação de cisplatina, radioterapia e erlotinibe em pacientes com carcinoma epidermoide de colo uterino, estágios IIB, IIIA e IIIB.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Estudo de fase I composto de três coortes consecutivas de pacientes, com doses progressivas de 50, 100 e 150 mg de erlotinibe associado ao tratamento padrão com doses fixas de cisplatina e radioterapia combinadas (MORRIS; EIFEL; LU, 1999) (FIG. 3). Cada coorte foi composta de no mínimo três pacientes seguidas por 14 semanas (10 semanas de tratamento e quatro de observação de toxicidade). Quando não se constatou toxicidade limitante após esse período, o estudo prosseguiu para a próxima coorte até atingir a dose máxima planejada de erlotinibe (150 mg). Se toxicidade limitante foi verificada em duas de três pacientes na coorte de 50 mg, o estudo foi interrompido; ocorrendo nas coortes de 100 ou 150 mg, a dose máxima tolerada foi definida como a mesma da coorte anterior. Se toxicidade limitante foi registrada em uma de três pacientes, mais três delas foram incluídas no mesmo nível de dose. Na ausência de toxicidade adicional, a dose máxima tolerada foi definida para um estudo de fase II.

Para a definição de elegibilidade e planejamento terapêutico, todas as pacientes foram submetidas a uma completa abordagem inicial, composta de história clínica, exame físico realizado por dois investigadores independentes, biópsia tumoral, avaliação laboratorial (hemograma completo, sódio, potássio, cálcio, creatinina, transaminases, fosfatase alcalina, bilirrubina total e frações, albumina, glicose), tomografia computadorizada de abdome e pelve, ressonância nuclear magnética de pelve, radiografia de tórax e tomografia com emissão de pósitrons (PET TC) realizadas antes do início do tratamento e após uma semana do uso de erlotinibe isolado nas pacientes tratadas na coorte correspondente a 150 mg.

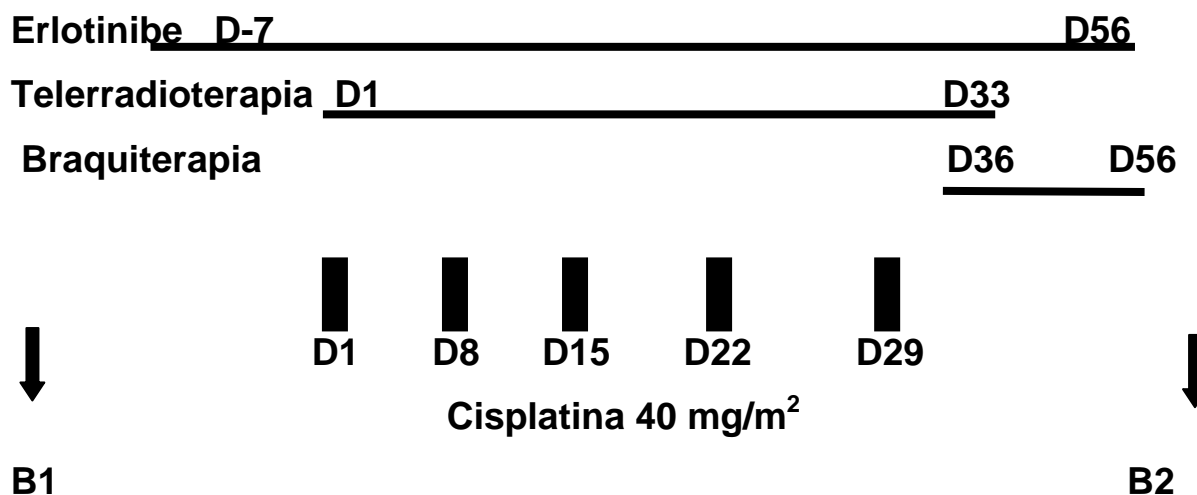


FIGURA 3 - Desenho do estudo: combinação de erlotinibe com radioterapia e cisplatina semanal em portadoras de câncer de colo uterino.

D - Dia

Erlotinibe 50, 100 ou 150 mg/dia

Coleta de material para estudo molecular por biópsia pré-erlotinibe e após o término do tratamento: B1 – biópsia 1 pré-tratamento; B2 biópsia 2 – 90 dias após o término do tratamento.

4.2 Características da amostra

As pacientes incluídas no estudo foram mulheres matriculadas no Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil. O número de incluídas obedeceu ao critério de progressão de coortes para estudos de fase I (SIMON, 1989), sendo inicialmente previstas no máximo três coortes com no mínimo três pacientes por coorte. Foram selecionadas as que preencheram os critérios a seguir.

4.2.1 Critérios de inclusão

- Idade acima de 18 anos e inferior a 70 anos;
- carcinoma epidermoide de colo uterino comprovado histologicamente;
- estágio FIGO IIB e III (IIIA e IIIB);
- capacidade funcional *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) *performance status* < 3 (OKEN *et al.*, 1982);
- neutrófilos ≥ 1.500 ;

- hemoglobina ≥ 10 gm/L;
- plaquetas $\geq 100.000/m^3$;
- creatinina até 1,3 mg% ou clareamento estimado de creatinina ≥ 60 mL/hora;
- bilirrubina total $< 1,5$ mg/dL;
- fosfatase alcalina no limite do normal para a instituição (caso esta esteja elevada, os pacientes devem ter cintilografia óssea normal).

4.2.2 Critérios de exclusão

- Doença metastática ou diagnóstico de outra doença maligna nos últimos cinco anos;
- gravidez;
- comorbidade grave.

4.2.3 Consentimento livre e esclarecido do paciente

Antes da seleção para o estudo, as pacientes foram informadas da natureza do tratamento, do medicamento em estudo, objetivos da pesquisa, possíveis benefícios e experiências adversas. Um documento de consentimento livre e esclarecido foi então lido e assinado por elas e, quando necessário, por uma testemunha e pelo pesquisador.

4.3 Métodos

4.3.1 Coleta de amostra de tecido neoplásico

Amostras do tumor de cada paciente foram colhidas por biópsia do colo uterino antes do início do tratamento e ao término do tratamento. Na coorte de 150 mg, nova biópsia tumoral foi realizada uma semana após o uso de erlotinibe

isolado. Posteriormente à coleta, as amostras foram imediatamente catalogadas, colocadas em criotubos e armazenadas em um tanque de nitrogênio líquido no INCA e posteriormente transferidas para o Banco Nacional de Tumores e DNA (BNT-INCA/MS).

Foi avaliada a expressão de EGFR total, AKT fosforilada e MAPK fosforilada por imuno-histoquímica em laboratório central, Divisão de Anatomia Patológica do INCA (Departamento de Anatomia Patológica do INCA - DIPAT), utilizando *dakokits* (*Dako Cytomation*).

Foram realizados cortes seriados de 3 µm no tecido tumoral biopsiado para realização da técnica de imuno-histoquímica no intuito de detectar EGFR, MAPK e AKT. Esses cortes foram aderidos a lâminas sinalizadas (4% de 3-aminopropil trietoxi-silano em álcool absoluto, A3648 *Sigma-Aldrich*), desparafinizados em dois banhos de xilol a 60°C e dois banhos de xilol à temperatura ambiente, hidratados em três banhos de álcool absoluto e depois lavados em água destilada.

A seguir, as lâminas foram submetidas à recuperação antigênica em *steamer*, empregando-se tampão citrato 0,01 potencial de Hidrogênio (pH)=6,0 para os anticorpos, sendo tampão ácido etilenodiaminotetracético TRIS-(EDTA) 0,01 pH=9,0 para o anticorpo EGFR. O tampão foi previamente aquecido até atingir a temperatura de 95°C, quando as lâminas foram imersas por 20 minutos no tampão TRIS-EDTA e por 30 minutos no tampão citrato. Decorrido o tempo, as lâminas permaneceram por 10 minutos à temperatura ambiente e, a seguir, foram lavadas durante 10 minutos em água corrente.

Foi empregada a panela de pressão com tampão citrato 0,01 pH=6,0 como meio de recuperação antigênica. Nesta, o tampão foi previamente aquecido até atingir a fervura, quando as lâminas foram imersas e a panela fechada. Ao atingir a pressão, as lâminas foram submetidas a três minutos de recuperação, permanecendo, a seguir, 20 minutos esfriando à temperatura ambiente.

Subsequentemente, as lâminas foram lavadas em água corrente durante 10 minutos. Posteriormente, todos os 70 cortes foram circulados utilizando-se a caneta hidrofóbica *DakoPen* (S2002, *Dako*), lavados com tampão TBST pH 7,6 (0,05M TRIS, 0,13M NaCl e 0,05% *Tween20*) e bloqueados com peróxido de hidrogênio a 3% por 20 minutos.

Após lavagem de 10 minutos com TBST, as lâminas foram bloqueadas com o bloqueio de proteínas por 30 minutos (8% SFB e 4% leite desnatado). O excesso de bloqueio foi retirado e as lâminas incubadas durante a noite (*overnight*) a 4°C, com os anticorpos primários diluídos em uma solução contendo TBS, azida sódica a 0,002 e albumina bovina (BSA) a 0,001. No dia seguinte, as lâminas foram lavadas em TBST (3 x 5 minutos cada) e incubadas a 25°C com bloqueio pós-primário (*post-primary block*, RE7111 Novocastra), durante 30 minutos. A seguir, foram lavadas em TBST (3 x 5 minutos cada) e incubadas a 25°C durante 30 minutos com o polímero NovoLinktm (NovoLink polymer, RE7112 novocastra).

Decorrido o tempo, as lâminas foram novamente submetidas à lavagem em TBST (3 x 5 minutos), reveladas com o cromógeno diaminobenzidina (DAB) K3468 DAKO na proporção de uma gota para cada 2 mL, contracoradas com hematoxilina de Mayer, desidratadas e montadas em bálsamo do Canadá.

A avaliação de porcentagem de marcação e intensidade da mesma foi realizada por dois patologistas do INCA, que analisaram as amostras de maneira independente, com análise conjunta dos casos com resultados discordantes para a obtenção de um consenso. A imuno-histoquímica foi considerada positiva se 1% ou mais das células apresentou positividade na coloração; a intensidade da coloração foi graduada em 1+ (leve), 2+ (moderada) e 3+ (intensa) (HAN *et al*, 2005). Considerou-se superexpressão a presença do antígeno com marcação intensa.

4.3.2 Tratamento clínico

4.3.2.1 Quimioterapia

Esse tratamento constou de cisplatina 40 mg/m² de superfície corpórea (dose máxima de 70 mg) intravenosa semanalmente, diluída em soro fisiológico 0,9% 500 mL aplicado em 30 minutos e concomitante a 200ml de manitol, 10ml de cloreto de potássio 10% e 10ml de sulfato de magnésio. Ciclos repetidos a cada semana, por cinco semanas, durante a teleterapia.

4.3.2.2 Erlotinibe

Droga administrada em doses progressivas (50, 100 e 150 mg) por coortes, sem progressão em uma mesma coorte, sendo iniciado sete dias antes do tratamento combinado e mantido até o término da braquiterapia. Os comprimidos de 50, 100 ou 150 mg eram ser ingeridos em dose única pela manhã, com água, não sendo necessário jejum.

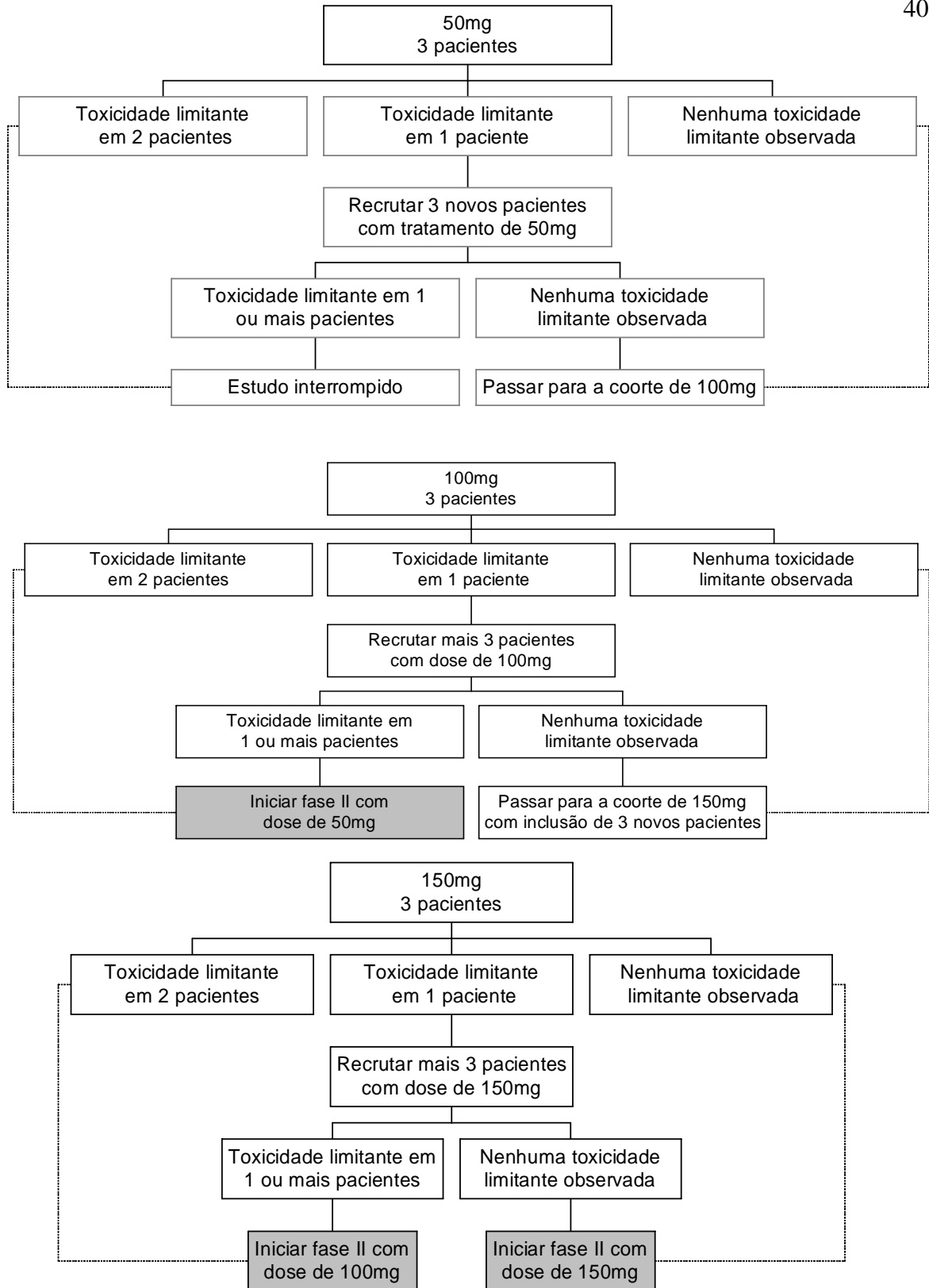


FIGURA 4 - Fluxograma de escalonamento de doses de erlotinibe.

4.3.2.3 Radioterapia

O tratamento radioterápico compreendeu duas etapas:

- Teleterapia: dose de 4.500 cGy em 25 frações diárias, cinco dias por semana.
- Braquiterapia: quatro inserções com intervalo de uma semana entre elas, com dose de 600 cGy. Primeira inserção de braquiterapia realizada na última semana da teleterapia.

A teleterapia utilizou quatro campos isocêntricos - ântero-posterior (AP) x pósterio-anterior (PA) e lateral x lateral, planejados por tomografia computadorizada, com imagens baseadas em ressonância por fusão de imagens, com fótons de alta energia prescritos no isocentro. Volume de tratamento: baseado no *International Commission on Radiation Units (ICRU) 50* com *gross tumor volume (GTV)*, correspondendo ao tumor primário mensurado por exame físico e exame de imagem. *Clinical target volume (CTV)* compreendeu a drenagem linfática pélvica traduzida pelos linfonodos paracervicais, ilíacos internos e externos, obturadores, pré-sacrais e parte dos ilíacos comuns. Limites de campos: AP x PA, com limite superior na junção da quinta vértebra lombar e primeira sacral, limites laterais a 2 cm da pelve verdadeira e limite inferior delimitado a 3 cm do limite inferior de doença, devendo incluir os linfonodos obturadores; lateral x lateral tem os mesmos limites superior e inferior dos outros campos, o limite anterior na sínfise púbica e o posterior na junção das vértebras sacrais 2 e 3 ou incluindo toda a peça sacral de acordo com o volume do GTV mensurado. A teleterapia utilizou fótons de alta energia e revisões semanais durante o tratamento.

A braquiterapia incluiu quatro inserções semanais de braquiterapia de alta taxa de dose com sistema de *afterloading* de Irídio 192. A primeira inserção ocorreu na última semana da teleterapia. No dia da braquiterapia, não houve aplicação de teleterapia. Foram realizados planejamentos individuais em cada inserção, com dose de 600 cGy prescrita no ponto A e doses mensuradas em pontos de interesse de acordo com as recomendações do ICRU 38.

4.3.3 Terapia na interrupção do tratamento

Em caso de interrupção do tratamento por parte do paciente ou por progressão de doença durante o mesmo, o tratamento a ser realizado foi definido pela avaliação do investigador.

4.3.4 Tratamentos concomitantes

O uso de medicações auxiliares pelos pacientes foi permitido quando indicado pelos médicos participantes do estudo. Os pacientes não poderiam utilizar outros agentes investigacionais ou quimioterápicos. O emprego de fatores de crescimento de colônias só foi indicado no caso de internação com neutropenia febril.

4.3.5 Avaliação de resposta ao tratamento

A avaliação de resposta foi feita pelos critérios do *Response evaluation in solid tumor* (RECIST) (THERASSE *et al.*, 2000), sendo considerada resposta completa o desaparecimento de todas as lesões mensuráveis; resposta parcial a redução de mais de 30% da soma do maior diâmetro das lesões mensuráveis inicialmente; progressão de doença o aumento de pelo menos 20% da soma do maior diâmetro das lesões mensuráveis inicialmente; ou o surgimento de novas lesões e doença estável a ausência de critérios para definir resposta completa ou parcial ou progressão.

Devido às características da radioterapia, a avaliação de resposta foi feita 90 dias após o término do tratamento.

4.3.6 Seguimento pós-tratamento

Os pacientes foram acompanhados pelo oncologista clínico, ginecologista e pelo radioterapeuta para avaliação clínica da resposta ao tratamento, sobrevidas

livre de progressão e global e avaliação da toxicidade tardia. Trimestralmente, após o término do tratamento, as pacientes foram submetidas aos exames realizados pré-tratamento, incluindo biópsia do colo uterino no primeiro trimestre.

4.4 Considerações éticas

O protocolo final aprovado pelo Comitê Científico de Estudos Clínicos (CCEC) e o termo de consentimento livre e esclarecido foram revistos e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional do Câncer em 23 de outubro de 2002 (ANEXO B).

4.5 Orçamento do estudo

Os custos do tratamento das pacientes incluídas no estudo, tais como consultas, internações hospitalares, exames complementares, além do tratamento de qualquer intercorrência clínica que porventura ocorresse durante ou após o término do tratamento, foram de responsabilidade do INCA. Por ser um estudo institucional do INCA, esse atuou como patrocinador, enquanto a Roche do Brasil foi a colaboradora, cedendo o medicamento. O estudo de imuno-histoquímica foi custeado pela Coordenação de Pesquisa Clínica do INCA.

5 RESULTADOS

5.1 Características dos pacientes

De dezembro de 2004 a agosto de 2006, 15 pacientes apresentando carcinoma uterino de células escamosas histologicamente comprovados, estágios IIB a IIIB, foram incluídas neste estudo no Instituto Nacional de Câncer.

Das pacientes, 15 foram avaliadas para toxicidade e 12 para resposta. As características demográficas estão especificadas na TAB. 1. A idade mediana foi de 47 anos (36-59); 46,2% apresentavam estadiamento clínico IIB e 53,8%, IIIB. A avaliação do *performance status* pela classificação ECOG ao início do tratamento foi 0 em 53,8% das pacientes, 1 em 38,5% e 2 em 7,7%. Entre as 12 que receberam o tratamento completo de erlotinibe associado à quimioirradiação, a duração mediana do tratamento foi de 70 dias (67-80) e o seguimento mediano de 19 meses (11-28).

TABELA 1

Características das pacientes no início do protocolo

Características	Pacientes n = 15
Idade mediana, anos	47
<i>Eastern Cooperative Oncology Group performance status</i>	%
0	53,8
1	38,5
2	7,7
Estágio	%
IIB	46,2
IIIA	0
IIIB	53,8
Grau tumoral	%
1	7,7
2	61,5
3	30,8

5.2 Toxicidade

O escalonamento da dose de erlotinibe prosseguiu até a coorte 3, correspondente a 150 mg de erlotinibe. A avaliação de toxicidade seguiu critérios do CTC (ANEXO E). Foram incluídas três pacientes na coorte com nível de dose de 50 mg, quatro na coorte de 100 mg e oito na coorte de 150 mg, sendo que três não completaram o esquema de tratamento.

Uma paciente, tratada na coorte de 100 mg, retirou termo de consentimento esclarecido devido a erupção cutânea acneiforme grau 2. Sua saída motivou a inclusão de uma quarta participante na coorte de 100 mg. Na coorte de 150 mg, uma paciente apresentou síndrome de *Raynaud* depois do início da quimioterapia; o evento vascular foi interpretado como toxicidade relacionada à cisplatina. O quimioterápico foi interrompido e ela completou seu tratamento com a combinação de erlotinibe e radioterapia. A terceira paciente, que não completou o tratamento proposto, também foi incluída para tratamento na coorte de 150 mg, manifestando toxicidade hepática grau 4 no último ciclo de quimioterapia; também estava em uso de medicamentos devido a erupção cutânea acneiforme e antieméticos. Todas as medicações foram interrompidas e ela recuperou-se plenamente. Esse episódio foi descrito como dose-limitante e uma nova coorte de 150 mg foi iniciada. Não se observou nova toxicidade grau 4. Quatro pacientes foram incluídas nesta última coorte, porque duas assinaram termo de consentimento concomitantemente e ambas preenchiam critérios de inclusão.

O evento adverso mais comumente observado foi erupção cutânea acneiforme; 36% das pacientes apresentaram erupção cutânea acneiforme grau 1, 50% erupção cutânea acneiforme grau 2 e 14% grau 3. Não foi necessária redução na dose de erlotinibe ou atraso no tratamento. Todas foram orientadas a usar protetor solar. Algumas foram tratadas com eritromicina, porém não foi observado benefício clínico.

Diarreia foi também um efeito colateral comum, registrando-se em algum grau em 86,7% das pacientes; em 26,7% a diarreia era grau 1, em 40% grau 2 e em 20% grau 3. Os casos de diarreia grau 3 foram limitados a 24 horas em todas as pacientes, o tratamento foi ambulatorial, baseado em hidratação oral e loperamida. Não foi necessário atraso no tratamento oncológico pela diarreia. Um

percentual de 33% das pacientes exibiu radiodermite pélvica, sendo todas grau 1 ou 2.

Verificou-se toxicidade hematológica em 40,2% das pacientes e apenas uma apresentou leucopenia grau 3.

De maneira geral, toxicidade grau 3 foi relatada em seis pacientes: diarreia em três, erupção cutânea acneiforme em duas e leucopenia em uma. Como mencionado anteriormente, uma apresentou hepatotoxicidade grau 4, o que pode ter sido em consequência a outras drogas em uso. Destaca-se que a administração de erlotinibe combinado com quimioirradiação pélvica não levou à toxicidade limitante no campo de tratamento (radiodermite, erupção cutânea acneiforme ou diarreia persistente). Não houve morte relacionada ao tratamento. Não foi necessário intervalo terapêutico por toxicidade. Os eventos adversos estão compilados na TAB. 2 e especificados por coorte de tratamento na TAB. 3.

TABELA 2

Toxicidade relacionada ao tratamento: frequência e intensidade

	GRAU		
	1 e 2	3	4
Leucopenia	2	1	0
Trombocitopenia	2	0	0
Radiodermite	5	0	0
Diarreia	10	3	0
Erupção cutânea	12	2	0
Hepatotoxicidade	0	0	1

TABELA 3
Eventos adversos observados nas pacientes
de acordo com a progressão da dose de erlotinibe

Evento adverso	Graus	Coorte 1	Coorte 2	Coorte 3	Total
		Erlotinibe (50 mg) (n=3)	Erlotinibe (100 mg) (n=4)	Erlotinibe (150 mg) (n=8)	
Neutropenia	1	1	0	0	1
	2	1	0	0	1
	3	0	0	1	1
Trombocitopenia	1	2	0	0	2
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
Radiodermite	1	0	2	0	2
	2	1	0	2	3
	3	0	0	0	0
Diarreia	1	0	2	2	4
	2	1	2	3	6
	3	1	0	2	3
Erupção cutânea	1	1	2	2	5
	2	1	2	4	7
	3	0	0	2	2
Toxicidade hepática	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	1	1

5.3 Expressão de EGFR total, MAPK fosforilada e AKT fosforilada por imuno-histoquímica

5.3.1 EGFR citoplasmático

Nas 15 pacientes avaliadas, a mediana do número de células que expressaram EGFR foi de 80% de expressão (0-100%). Não houve pacientes que descreveram células com intensidade de marcação forte e a maioria apresentou marcação fraca (TAB. 4).

TABELA 4

Expressão de EGFR citoplasmático: porcentagem de células que apresentam EGFR e intensidade da marcação por imuno-histoquímica

Paciente	% células	Intensa (+++)	Moderada (++)	Fraca (+)
1	30	0	0	100
2	80	0	0	100
3	80	0	10	90
4	100	0	40	60
5	100	0	80	20
6	100	0	20	80
7	10	0	0	100
8	90	0	10	90
9	0	0	0	0
10	90	0	70	30
11	10	0	0	100
12	100	0	20	80
13	0	0	0	0
14	20	0	0	100
15	100	0	40	60

5.3.2 MAPK fosforilada

Nas 15 pacientes avaliadas, a mediana do número de células que expressaram MAPK fosforilada foi de 80% de expressão (0-100%), quatro (26,6%) com intensidade de marcação forte (TAB. 5).

TABELA 5

Expressão de pMAPK: porcentagem de células que apresentam pMAPK e intensidade da marcação por imuno-histoquímica

Paciente	% células	Intensa (+++)	Moderada (++)	Fraca (+)
1	80	0	100	0
2	90	0	80	20
3	100	0	100	0
4	20	0	0	100
5	100	100	0	0
6	90	100	0	0
7	60	0	0	100
8	20	0	0	100
9	60	0	0	100
10	100	80	0	20
11	0	0	0	0
12	90	0	0	100
13	100	0	0	100
14	100	100	0	0
15	80	0	40	60

5.3.3 AKT fosforilada

Nas 15 pacientes avaliadas, a mediana do número de células que expressaram AKT fosforilada foi de 90% de expressão (0-100%) e três (20%) pacientes apresentaram intensidade de marcação forte (TAB. 6).

TABELA 6

Expressão de pAKT: porcentagem de células que apresentam pAKT e intensidade da marcação por imuno-histoquímica

Paciente	% células	Intensa (+++)	Moderada (++)	Fraca (+)
1	90	0	0	100
2	80	0	0	100
3	90	0	0	100
4	100	0	0	100
5	90	0	0	100
6	100	100	0	0
7	100	0	90	10
8	100	0	90	10
9	80	0	0	100
10	100	20	0	80
11	90	0	90	10
12	30	0	20	80
13	0	0	0	0
14	60	80	20	0
15	70	0	30	70

5.4 Avaliação de resposta ao tratamento

A avaliação de resposta foi feita três meses após o término do tratamento. A mensuração das lesões foi feita usando o critério de *Response Evaluation in Solid Tumors* (RECIST) (THERASSE *et al.*, 2000). Foram avaliadas 15 pacientes para toxicidade e 12 para resposta. Três não foram incluídas na avaliação de resposta por não terem completado o esquema de tratamento planejado. Das 12 pacientes avaliáveis para resposta, 11 (91,7%) tinham resposta completa e uma (8,3%) com resposta parcial ao tratamento.

Vale ressaltar que as 3 pacientes que não completaram o esquema de tratamento e não foram incluídas para avaliação de resposta apresentaram resposta completa ao tratamento.

6 DISCUSSÃO

A radioterapia é o tratamento primário padrão para a maioria das pacientes com carcinoma uterino localmente avançado (estágio IIB, IIIA e IIIB). As taxas de sobrevida em cinco anos são de 65 a 75%, 35 a 50% e 15 a 20% nas pacientes tratadas com radioterapia nos estágios IIB, IIIB e IV, respectivamente (DE VITA; HELLMAN; ROSEMBERG, 2005). O acréscimo de quimioterapia baseada em cisplatina à radioterapia parece conferir benefício adicional de 30 a 50% na redução do risco de morte por câncer de colo uterino localmente avançado. A combinação de quimioterapia com radioterapia tornou-se a abordagem terapêutica preferencial para pacientes com doença localmente avançada (EIFEL *et al.*, 2004; KEYS; BUNDY, 1999; MORRIS; EIFEL; LU, 1999; PETERS; LIU; BARRET, 2000; ROSE; BUNDY; WATKINS, 1999). Apesar do benefício advindo com o acréscimo de quimioterapia baseada em platina, os resultados terapêuticos seguem subótimos para pacientes portadoras de tumores localmente avançados, com evidente necessidade de exploração de novas abordagens de tratamento. No atual contexto, a exploração de novas estratégias terapêuticas baseadas em terapia alvo-específico parece uma abordagem racional.

Os EGFRs estão superexpressos em ampla variedade de tumores humanos (TORTORA *et al.*, 2007). Apesar da atividade do receptor se apresentar rigidamente controlada em células normais e em células neoplásicas, os genes codificadores desses receptores perdem seus mecanismos inibitórios habituais por amplificação, mutação ou superexpressão, favorecendo a proliferação celular. Sua superexpressão está frequentemente relacionada a prognóstico ruim, redução de sobrevida e resistência ao tratamento (NEWBY *et al.*, 1997). Por essa razão, O EGFR é um dos alvos mais estudados e explorados para terapia molecular.

Os potenciais benefícios da combinação de inibidores EGFR e quimiorradioterapia fomentaram o interesse em se investigar o tratamento combinado para câncer de colo uterino. Resultados pré-clínicos e clínicos indicam que esse grupo de drogas pode atuar como radiosensibilizante, melhorando o controle tumoral local quando comparado ao tratamento radioterápico isolado

(BAUMANN *et al.*, 2007; DOBELBOWER *et al.*, 2005; MILANO; MAGNÉ, 2004; MILAS; MASON; HUNTER, 2000; TORTORA *et al.*, 2007). Alguns mecanismos parecem contribuir para o melhor controle tumoral com o uso de inibidores de EGFR, incluindo morte celular direta, sensibilização de radioterapia a partir de transdução de sinal modificada, inibição do reparo de DNA lesado, redução de repopulação celular e melhora da reoxigenação durante a radioterapia fracionada. Há também evidência de efeito sinérgico quando inibidores EGFR são combinados a drogas citotóxicas, explicado pelo fato de a resistência cruzada ser infrequente, uma vez que os alvos celulares bloqueados e os mecanismos de ação são diferentes (TORTORA *et al.*, 2007).

O erlotinibe é uma droga oral que bloqueia especificamente o domínio tirosino-quinase do inibidor EGFR, bloqueando também a proliferação celular. Em estudos de fases I, II e III, demonstrou bom perfil de segurança e atividade antitumoral encorajadora em uma variedade de tumores sólidos (GRUNWALD; HIDALDO, 2003; ROWINSKY; HAMMOND; SIU, 2001; SHEPHERD *et al.*, 2005; SENZER; SOULIERS; SIU, 2001). Além disso, já foi descrita sua combinação com quimiorradioterapia como tratamento inicial para tumores de cabeça e pescoço. Em estudo de fase II, pacientes receberam erlotinibe combinado com cisplatina e radioterapia, tendo sido observada resposta patogênica em 84% dos pacientes (HERCHENHORN *et al.*, 2007). Por se tratar da primeira exploração de um inibidor tirosino quinase em associação com radioterapia pélvica, o uso de erlotinibe associado a quimioterapia foi explorado no contexto de um fase I neste estudo.

Em investigação prévia com o IEGFR erlotinibe em portadores de câncer de pulmão (SHEPHERD *et al.*, 2005), a expressão tumoral de EGFR, avaliada por imuno-histoquímica, mostrou correlação positiva com a taxa de resposta ao tratamento. A evidência de expressão de EGFR em 80% das células de câncer de colo uterino e superexpressão em 20% (CERCIELLO *et al.*, 2007), associado às evidências anteriormente expostas de quimiorradiossensibilização, motivaram a presente exploração do bloqueio de EGFR por erlotinibe em câncer de colo uterino. Nas 15 pacientes avaliadas neste estudo, a mediana do número de células que expressaram EGFR foi também de 80% de expressão, no entanto, nesta coorte pequena, não houve relatos de células com intensidade de marcação forte. Duas pacientes não expressaram EGFR total à análise imuno-histoquímica

e apenas uma não respondeu ao tratamento de forma completa; esta tinha expressão de EGFR em 100% das células, com intensidade moderada em 60 e fraca em 40% delas. A ocorrência de falha terapêutica em apenas uma paciente não permite correlação entre expressão de EGFR total e resposta terapêutica com validade estatística nesta amostra estudada. Em câncer de pulmão, dados mais recentes sugerem ainda que a ocorrência de mais resposta em pacientes com superexpressão por imuno-histoquímica pode estar correlacionada à coexistência de maior frequência de mutação nos éxons codificadores de EGFR nessa população, alteração sabidamente preditora de resposta terapêutica aos inibidores tirosino-quinase (MOK *et al.*, 2009). Neste estudo, amostras de tumor foram coletadas em dois momentos diferentes, um dia antes e uma semana após o uso de erlotinibe isolado, e biópsia do sítio de tratamento foi realizada três meses após o término do mesmo, objetivando estudos futuros de genômica e proteômica. Uma vez que estudos de correlação com resposta são almejados, as amostras serão estudadas para correlação com expressão de EGFR por imuno-histoquímica, número de cópias de EGFR por *fluorescence in situ hybridization* (FISH) e avaliação de mutações nos éxons 18-21, com coorte maior de pacientes, quando do término do estudo de fase II.

MAPK e AKT são vias de sinalização descendentes da via EGFR, reguladores-chave do crescimento celular normal e neoplásico e dos processos de proliferação, invasão, apoptose e indução de proteínas relacionadas à hipóxia. A ativação das vias PI3K/AKT e MAPK pode resultar do estímulo do receptor tirosino-quinase, como o EGFR e VEGFR (receptor de fator de crescimento do endotélio vascular), de mutações e amplificações de PI3-K ou AKT e de algumas modalidades terapêuticas, como a radioterapia, que podem estimular essas vias de sobrevivência celular. Além disso, em câncer de colo uterino, algumas variantes da oncoproteína E6 do HPV são capazes de promover ativação de AKT, com forte correlação com expressão de pMAPKs e proliferação celular (CONTRERAS-PAREDE *et al.*, 2009). As vias AKT e MAPK estão associadas aos principais mecanismos de resistência à radioterapia: proliferação celular tumoral e hipóxia (OBATA; BROWN; YAFFE, 2000; SCHUURBIERS *et al.*, 2009). Associações fortes e independentes foram relatadas entre a expressão de AKT ativada e o desfecho de tratamento em estudos clínicos em pacientes portadores de câncer de pulmão de células não pequenas (SCHUURBIERS *et al.*, 2009). Estudos *in*

vitro e *in vivo* em câncer de pulmão revelaram ocorrência de químio e radiorresistência em tumores com ativação constitutiva das vias AKT e MAPK (JANMAAT *et al.*, 2003; KRAUS *et al.*, 2002). A inibição da cascata PI3/AKT pode aumentar a radiosensibilidade por antagonizar os mecanismos de radiorresistência em tumores que apresentam ativação da cascata PI3/AKT. A inibição destas vias de transdução de sinal pode ter implicação no aumento da radiosensibilidade e melhora dos resultados terapêuticos em câncer de colo uterino, por redução da defesa celular em resposta ao tratamento.

O monitoramento independente do comportamento das vias de sinalização descendente AKT e MAPK em pacientes candidatos ao uso de terapias inibidoras de EGFR se justifica pela observação de que estas vias podem estar ativadas e mediar a atividade da via de sinalização EGFR, independentemente do padrão de expressão de EGFR (SCARTOZZI *et al.*, 2007); também justifica a investigação a necessidade de definição de antígenos expressos a serem explorados como potenciais biomarcadores preditores de resposta e resistência ao tratamento em estudos de fase II e III. Por exemplo, em alguns tumores, como no câncer de cólon, a expressão de EGFR não pode ser considerada marcador preditivo para resposta a inibidores tirosino-quinase e a ativação da via de sinalização descendente (AKT e MAPK) pode ser responsável por atividade aberrante de EGFR na ausência de expressão de EGFR (CUNNINGHAM *et al.*, 2004; SALTZ *et al.*, 2004). Em câncer de colo uterino, em estudo pré-clínico conduzido pelo grupo do INCA, o inibidor de EGFR cetuximabe combinado a quimiorradioterapia apresentou efeito citotóxico independente do grau de expressão de EGFR (MEIRA *et al.*, 2009). Este mesmo estudo identificou que a inibição da via MAPK se correlacionou à sensibilidade ao inibidor EGFR em células de câncer de colo uterino, também independentemente da expressão de EGFR. Em concordância com estes dados, estudo recente em câncer de cabeça e pescoço demonstrou que a ativação de EGFR e HER2 se correlacionavam à ativação de MAPK e a inibição de ERK 1/2 por cetuximabe apontam esta molécula como possível biomarcador preditivo (ALBANELL *et al.*, 2001)

Nas 15 pacientes avaliadas neste estudo, a mediana do número de células que expressaram pMAPK foi de 80% (0-100%) e quatro (26,6%) apresentaram intensidade de marcação forte. A mediana do número de células que expressaram pAKT foi de 90% (0-100%) e três (20%) pacientes apresentaram

intensidade de marcação forte. A pAKT estava expressa em 100% das células avaliadas na única paciente que apresentou resposta parcial, sendo a intensidade de marcação fraca em 100% delas; e pMAPK em 20% das células, com marcação fraca em também 100%. Nesta amostra, a expressão de pMAPK e pAKT apresentaram padrão independente do padrão de expressão EGFR em duas pacientes que, com EGFR negativo, pMAPK estava expresso em 60 e 100% das células de uma e pAKT em 80% das células da segunda paciente. O achado de alta expressão das formas ativadas de AKT e MAPK e o comportamento autônomo em relação à via EGFR dá suporte a novas estratégias de bloqueio direto ou indiretos dessas vias, conforme explorado neste estudo de fase I. Isso cria novas perspectivas de alvos a serem explorados, em termos da sua eficácia e valor preditivo, no tratamento do câncer de colo uterino.

No melanoma, o simultâneo bloqueio de AKT e MAPK diminuiu significativamente o crescimento celular e levou a aumento de apoptose quando comparado ao bloqueio de cada uma das vias isoladamente (MEIER *et al.*, 2007). No câncer de colo uterino, diante da alta expressão de pAKT e pMAPK e suas correlações com quimiorradiorresistência e da independência de expressão de EGFR/pMAPK/pAKT, o bloqueio simultâneo das vias de sinalização associado à quimiorradioterapia também pode apresentar efeito antineoplásico superior à inibição de cada uma das vias em separado, sendo uma estratégia a ser explorada em estudos futuros.

O número limitado de pacientes tratadas nesta coorte (15), respeitando-se as regras de segurança de estudos de fase I (SIMON, 1989), acrescido do fato de apenas uma não ter respondido completamente ao tratamento, não permite correlação com validade estatística entre a expressão de EGFR total, pMAPK e pAKT e resposta terapêutica nesta coorte.

Para avaliação da segurança e da taxa de resposta do uso do inibidor tirosino quinase associado a quimiorradioterapia em câncer de colo uterino, três níveis de dose de erlotinibe foram avaliados em combinação com dose-padrão fixa de quimiorradioterapia. Como seria a primeira vez do uso de erlotinibe com radioterapia pélvica e quimioterapia, optou-se aqui por não adicionar outras modalidades terapêuticas concomitantemente (braquiterapia à teleterapia/cisplatina/erlotinibe). O início da braquiterapia se deu após o tratamento combinado de quimiorradioterapia, tornando possível a avaliação e a correlação

adequada dos efeitos agudos específicos da teleterapia e da braquiterapia. O tratamento global de radioterapia incluiu, portanto, cinco semanas de teleterapia associada à quimioterapia e quatro semanas de braquiterapia. Se o tratamento fosse conduzido sem intervalos, o tempo total mínimo seria de 63 dias, achados coincidentes com os de Morris, Eifel e Lu (1999) e Keys e Bundy (1999). No presente estudo, algumas pacientes foram tratadas em períodos mais longos devido a feriados. Não ocorreu atraso no tratamento devido à toxicidade.

Os resultados deste estudo devem ser analisados sob a ótica das potenciais toxicidades da combinação. Pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço tratados em primeira linha terapêutica com erlotinibe associado à quimiorradiação manifestaram alta incidência de dermatite grau III e IV no campo de tratamento (HERCHENHORN *et al.*, 2007). Além disso, análise de câncer de pulmão tratado com erlotinibe isolado (SHEPHERD *et al.*, 2005) revelou que a frequência de diarreia foi significativamente maior do que nos pacientes tratados com placebo (55% *versus* 19% no global e 6% *versus* <1%, quando avaliados graus 3 ou 4).

Considerando que radiodermite e diarreia são os efeitos colaterais mais frequentemente observados durante quimiorradioterapia por câncer de colo uterino (EIFEL *et al.*, 2004; KEYS; BUNDY, 1999; MORRIS; EIFEL; LU, 1999; PETERS; LIU; BARRET, 2000; ROSE; BUNDY; WATKINS, 1999) e que erlotinibe é uma droga radiosensibilizante (BAUMANN *et al.*, 2007, DOBELBOWER *et al.*, 2005; MILANO; MAGNÉ, 2004; MILAS; MASON; HUNTER, 2000; TORTORA *et al.*, 2007), a toxicidade pélvica foi a principal preocupação no início do estudo. No entanto, neste estudo de fase I, a combinação de erlotinibe, cisplatina e radioterapia não levou a radiodermite ou diarreia limitantes.

A maioria das pacientes apresentou toxicidade pélvica graus 1 ou 2; cinco (33%) relataram radiodermite grau 1 ou 2; e 10 (66%) manifestaram diarreia grau 1 ou 2. Três (20%) com diarreia preencheram critério para grau 3 devido ao aumento da frequência de evacuações, sem, no entanto, apresentar episódios que durassem mais de 24 horas, incontinência, necessidade de suporte parenteral ou atraso no tratamento. Todos os casos de diarreia foram bem controlados com loperamida e hidratação oral. Não foi observada diarreia grau IV.

A toxicidade característica associada ao uso de erlotinibe e outros inibidores EGFR é uma típica erupção cutânea acneiforme. Todos os agentes que

têm como alvo a via EGFR, incluindo tanto pequenas moléculas inibidoras de tirosino-quinase quanto anticorpos monoclonais, estão associados à toxicidade dermatológica. Isto é atribuído ao fato de a camada basal da epiderme apresentar altos níveis de expressão de EGFR (HERBST *et al.*, 2003).

A ocorrência e gravidade da erupção cutânea durante o tratamento parece se correlacionar com a eficácia de atividade antitumoral; no estudo de fase III que levou à aprovação de erlotinibe no tratamento de segunda linha paliativa de câncer de pulmão de células não pequenas, a ocorrência de erupção cutânea foi significativamente mais comum nos pacientes em tratamento com erlotinibe do que naqueles tratados com placebo 76 *versus* 17% (SHEPHERD *et al.*, 2005). Neste estudo de fase I, erupção cutânea também foi o evento adverso mais frequentemente observado. No entanto, comparado com estudos de erlotinibe isolado, o tratamento combinado não levou ao aumento da sua intensidade. Foram 14 as pacientes com erupção cutânea, sendo graus 1 ou 2 em 12 pacientes e 3 em apenas duas. Interrupção de erlotinibe devido a erupção cutânea não foi necessária, apesar de uma paciente ter retirado o termo de consentimento devido a erupção cutânea grau 2.

Observou-se tendência à correlação positiva entre pacientes que apresentaram erupção cutânea e diarreia – 77,8% com alterações cutâneas graus 2 ou 3 também tinham diarreia graus 2 ou 3 ($p=0,085$). A ausência de significância estatística pode ser atribuída ao baixo número de pacientes avaliadas nessa fase I do estudo. Não foi constatada correlação entre a intensidade da erupção cutânea e dermatite de campo. Também não foi verificado efeito protetor na área irradiada comparada à área circunjacente.

Uma paciente tratada na coorte de 150 mg manifestou síndrome de *Raynaud* após o início da quimioterapia. Baseado em dados da literatura de correlação de tratamento com cisplatina e síndrome de *Raynaud* (CERSOSIMO, 1993), o fenômeno foi atribuído à droga citotóxica. A cisplatina foi interrompida e a paciente apresentou melhora do quadro, tendo completado seu tratamento com a combinação de erlotinibe e radioterapia, sem toxicidade adicional.

Nenhuma toxicidade limitante foi percebida nos níveis de dose 50 e 100 mg. Na coorte de 150 mg, uma paciente apresentou hepatotoxicidade grau 4 no final do tratamento quimioterápico, quando estava em uso também de eritromicina e antieméticos. Hepatite aguda, apesar de rara, é ocasionalmente observada com

inibidores EGFR gefinitinibe e erlotinibe (RAMANARAYANAN; SARAH; SCARPACE, 2007), cisplatina (CERSOSIMO, 1993) e eritromicina (SABATE *et al.*, 2007). Todas as medicações foram interrompidas e a paciente recuperou-se plenamente. O evento foi considerado toxicidade dose-limitante e outra coorte de 150 mg foi iniciada. Não foi enfatizada toxicidade dose-limitante adicional, definindo-se 150 mg como a dose máxima tolerada de erlotinibe quando combinado com cisplatina e radioterapia pélvica em câncer de colo uterino.

Em estudos prévios de fase III de quimioterapia e radioterapia para carcinoma uterino, as taxas de resposta pélvica completa relatadas variam de 38 a 75% (BUXTON, 1992; CLASSE *et al.*, 2006; KUMAR *et al.*, 1994; LEBORGNE *et al.*, 1997). Neste estudo, em 12 pacientes avaliáveis para resposta, 11 (91,7%; IC95% 59,8 – 99,6%) apresentaram resposta completa ao final do tratamento. As três que não foram incluídas para avaliação de resposta também responderam completamente.

A promissora eficácia, 91,7% de resposta completa, e o bom perfil de toxicidade observados justificam e respaldam a continuidade da investigação dessa estratégia terapêutica em uma coorte maior de pacientes. As altas taxas de expressão de EGFR total, pAKT e pMAPK e o comportamento autônomo observado para esta vias dão suporte a novas estratégias de bloqueio direto ou indireto da via do EGF e à identificação de possíveis biomarcadores. No estudo de fase II desta combinação, planeja-se a inclusão de 42 pacientes e ampliação da avaliação imuno-histoquímica para os marcadores EGFR total e fosforilado, pMAPK, mTOR, HK-2, Glut-1, MAPK, p44-42, pAKT, além de análise de mutação na sequência de codificação de EGFR e K-ras, realização de estudos FISH com uso de sonda DNA FISH para EGFR para determinação de número de cópias de EGFR e correlação dos dados moleculares com dados clínicos. Por ser o primeiro relato de um inibidor tirosino-quinase de EGFR usado em combinação com radioterapia pélvica, estes resultados podem também ter implicação para o desenho de estudos de outros tumores pélvicos, como, por exemplo, carcinoma de células escamosas de canal anal.

7 CONCLUSÕES

Nesta coorte de 15 pacientes portadoras de carcinoma de colo uterino IIB a IIIB avaliadas para delineamento do perfil molecular relacionado à via do EGFR em estudo de fase I exploratório da combinação do inibidor de EGFR erlotinibe e quimiorradioterapia, demonstrou-se:

- Expressão de EGFR total e pMAPK em 80% das pacientes e pAKT em 90% das mesmas.
- Segurança na adição de erlotinibe ao tratamento clássico de quimiorradioterapia, não havendo aumento de toxicidade pélvica ou sistêmica. A dose máxima tolerada de erlotinibe, a ser usada em estudo de fase II, foi definida como 150 mg ao dia.
- Taxa de resposta completa de 91,7%.

REFERÊNCIAS

AARONSON, S.A. Growth factors and cancer. **Science**, v. 254, p. 1146-1153, 1991.

ALBANELL, J. et al. Activated extracellular signal regulated kinases : association with epidermal growth factor receptor/transforming growth factor alpha expression in head and neck squamous carcinoma and initiation by anti-epidermal growth factor receptor treatments. **Cancer Res**, v:61, p 6500-6510, 2001.

BAUMANN, M. et al. EGFR-targeted anti-cancer drugs in radiotherapy: preclinical evaluation of mechanisms. **Radiother Oncol**, v. 83, n. 3, p. 238-48, Jun. 2007.

BLOSS, J.D. et al. Treatment of advanced carcinoma of the uterine cervix with interstitial radiotherapy and hyperthermia. **Endocurieth/Hyperth Oncol**, v. 8, p. 145-150, 1992.

BOSCH, F.X.; De SANJOSE, S. Human papillomavirus and cervical cancer: burden and assessment of causality. **J Natl Cancer Inst Monogr**, v. 31 p. 3-14, 2003.

BUXTON, E.J. Experience with bleomycin, ifosfamide, and cisplatin in primary and recurrent cervical cancer. **Semin Oncol**, v. 19, p. 9-17, 1992.

BIOMARKERS DEFINITIONS WORKING GROUP. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. **Clin Pharmacol Ther**, v. 69(3):89-95, 2001

CARDENAS, J. et al. Neoadjuvant chemotherapy (CT) + radiotherapy (RT) vs radiotherapy (RT) alone in stage IIIB cervical carcinoma: Preliminary results (abstract). **Proc Am Soc Clin Oncol**, v. 11, p. A743, 1992.

CASTELLSAGUE, X.; MUNOZ, N. Cofactors in HPV carcinogenesis: role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. **J Ntl Cancer Inst Monogr**, v.31, p. 20-28, 2003.

CERCIELLO, F. et al. Is EGFR a moving target during radiotherapy of carcinoma of the uterine cervix? **Gynecol Oncol**, v. 106, n. 2, p. 394-9, Aug. 2007.

CERSOSIMO, R.J. **The annals of pharmacotherapy**. Harvey Whitney Books Company, v. 27, n. 4, pp. 438-441, 1993.

CHAUVERGNE, J. et al. Randomized phase III trial of neoadjuvant chemotherapy (CT) + radiotherapy (RT) vs RT in stage IIB, III carcinoma of the cervix: A cooperative study of the French Oncology Centres (abstract). **Proc Am Soc Clin Oncol**, v. 7, p. 136, 1988.

CHEN, T.P. *et al.* Increased expression of *SKP2* and phospho-*MAPK/ERK1/2* and decreased expression of *p27* during tumor progression of cervical neoplasms. **Gynecol Oncol**, v. 104, p. 516-523, 2007.

CHIARA, S.; BRUZZONE, M.; MERLINI, L. Randomized study comparing chemotherapy plus radiotherapy vs radiotherapy alone in FIGO stage IIIb-III cervical carcinoma. **Am J Clin Oncol**, v. 17, p. 294-297, 1994.

CLASSE, J.M. *et al.* Surgery after concurrent chemoradiotherapy and brachytherapy for the treatment of advanced cervical cancer: Morbidity and outcome: Results of a multicenter study of the GCCLCC (Groupe des Chirurgiens de Centre de Lutte Contre le Cancer). **Gynecol Oncol**, v. 102, p. 523-529, issue 3, Sep. 2006.

CONTRERAS-PAREDES, A. *et al.* E6 variants of HPV 18 differentially modulate AKT/PI3 signaling pathway. **Virology**, v. 383, n. 1, p. 78-85, 2009.

CUMMINGS, B.J. *et al.* Epidermoid anal cancer: Treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 21, p. 1115-1125, 1992.

CUNNINGHAM, D. *et al.* Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecanrefractory metastatic colorectal cancer. **N Engl J Méd**, v. 351, p. 337-345.

DATASUS. **Sistema de informações sobre mortalidade**, SVS, 2009 Disponível em: (<http://www.datasus.gov.br>). Acesso em outubro de 2009.

DE GEORGE, J.J. *et al.* Regulatory considerations for preclinical development of anticancer drugs. **Cancer Chem Pharmacol**, v. 41, p. 173-85, 1998.

DE VITA, V.T.; HELLMAN, S.; ROSEMBERG, S.A. **Principles and practice of Oncology**. 7th Edition, LWW, 2005.

DISCHE, S. Hyperbaric oxygen. The Medical Research Council trials and their clinical significance. **Br J Radiol**, v. 51, p. 888-894, 1978.

DOBELBOWER, R.S. *et al.* Erlotinib as a radiosensitizer for patients with esophageal cancer. **Int J Rad Oncol Biol Phys**, v. 63, p. S283-S284 M, 2005.

DOORBAR, J. The papillomavirus life cycle. **J Clin Virol**, v. 32(suppl 1), p. S7-15, 2005.

EIFEL, P.J. *et al.* Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of RTOG 90-01. **J Clin Oncol**, v. 22, p. 872-880, 2004.

FERREIRA, C.G.M. Biomarcadores: fronteira entre droga e tratamento com alvo molecular. **Nibs and Mabs J**, v 1, p 14-17, 2009.

FLETCHER, G.H. *et al.* Hyperbaric oxygen as a radiotherapeutic adjuvant in advanced carcinoma of the uterine cervix. Preliminary results of randomized trials. **Cancer**, v. 39, p. 617-623, 1997.

GARCIA, M. *et al.* **Global Cancer Facts & Figures**. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2007.

GIULIAN, A.R. *et al.* Clearance of oncogenic human HPV infection: effect of smoking (United States). **Cancer Causes Control**, v. 13, p. 839, 2002.

GREEN, J. *et al.* Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 20, n. 3, p. CD002225, Jul. 2005.

GRUNWALD, V.; HIDALGO, M. Development of the epidermal growth factor receptor inhibitor OSI-774. **Semin Oncol**, v. 30(3Suppl 6), p. 23-31, 2003.

HAN S.W. *et al.* Epidermal growth factor receptor (EGFR) downstream molecules as response predictive markers for gefitinib (Iressa, ZD1839) in chemotherapy-resistant non-small cell lung cancer. **Int J Cancer**, v. 113, p. 109–15, 2005

HARRIS, R.C.; CHUNG, E.; COFFEY, R.J. EGF receptor ligands. **Exp Cell Res**, v. 284, p. 2, 2003.

HERBST, R.S. *et al.* Dermatologic side effects associated with gefitinib therapy: clinical experience and management. **Clin Lung Cancer**, p. 3, n. 4, p. 366, 2003.

HERCHENHORN, D. *et al.* Phase II study of erlotinib combined with cisplatin and radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). ASCO Annual Meeting Proceedings, **J Clin Oncol**, v. 25, part I, n. 18S (June 20 Supplement), p. 6033, 2007.

HERSKOVIC, A. *et al.* Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. **N Engl J Med**, v. 326, p. 1592-1598, 1992.

HO, G.Y. *et al.* Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young woman. **N Eng J Med**, v. 347, p. 1645, 2002.

HORNBACK, N.B. *et al.* Advanced stage IIIb cancer of the cervix treated with hyperthermia and radiation. **Gynecol Oncol**, v. 23, p. 160-167, 1986.

JANMAAT, M.L. *et al.* Response to epidermal growth factor receptor inhibitors in non - small cell lung cancer cells: limited antiproliferative effects and absence of apoptosis associated with persistent activity of extracellular signal - regulated kinase or Akt kinase pathways. **Clin Cancer Res**, v. 9, p. 2316–2326, 2003.

KEYS, H.M. *et al.* A comparison of weekly cisplatin during radiation therapy versus irradiation alone each followed by adjuvant hysterectomy in bulky stage IB cervical carcinoma: A randomized trial of the Gynecology Oncology Group. **N Engl J Med**, v. 340, p. 1154-1161, 1999.

KIM, R.Y. Radiotherapeutic management in carcinoma of the uterine cervix: Current status. **Int J Gynecol Cancer**, v. 3, p. 337-348, 1993.

KIM, Y.S. *et al.* Prospective randomized comparison of monthly fluorouracil and cisplatin versus weekly cisplatin concurrent with pelvic radiotherapy and high-dose rate brachytherapy for locally advanced cervical cancer. **Gynecol Oncol**, v. 108, n. 1, p. 195-200, Jan, 2008.

KOHNENHAGEN, N. *et al.* Expression of transketolase-like 1 (*TKTL1*) and *p-Akt* correlates with the progression of cervical neoplasia. **J Obstet Gynaecol Res**, v. 34, p. 293-300, 2008.

KRAUS, A.C. *et al.* *In vitro* chemo - and radio - resistance in small cell lung cancer correlates with cell adhesion and constitutive activation of AKT and MAP kinase pathways. **Oncogene**, v. 21, p. 8683–8695, 2002.

KUMAR, L. *et al.* Chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced cervical cancer: a randomized study. **Gynecol Oncol**, v. 54, p. 307-315, 1994.

KUMAR, L.; KAUSHAL, R.; NANDY, M. Chemotherapy followed by radiotherapy vs radiotherapy alone in locally advanced cervical cancer: A randomized study. **Gynecol Oncol**, v. 54, p. 307-315, 1994.

LEBORGNE, F. *et al.* Induction chemotherapy and radiotherapy of advanced cancer of the cervix: a pilot study and phase III randomized trial. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 37, p. 343-350, 1997.

MAOR, M.H.; GILLESPIE, B.W.; PETER, L.J. Neutron therapy in cervical cancer. Results of a phase III RTOG study. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 14, p. 805-891, 1988.

MARTIN, C.M.; ASTBURY, K.; O'LEARY, J.J. Molecular profiling of cervical neoplasia. **Expert Rev Mol Diagn**, v. 6, n. 2, p. 217-29, 2006.

MEANWELL, C.A. The epidemiology and etiology of cervical cancer. *In*: BLACKLEDGE, G.R.P.; JORDAN, J.A.; SHINGLETON, H.M. (eds). **Textbook of gynecologic oncology**. Philadelphia: WB Saunders, p. 250, 1991.

MEYER, F. *et al.* Combined targeting of MAPK and AKT signalling pathway is a promising strategy for melanoma treatment. **Br J Dermatol**, v. 156, p. 1204, 2007.

MEIRA, D.D. *et al.* Different antiproliferative effects of matuzumab and cetuximab in A431 cells are associated with persistent activity of the MAPK pathway. **Eur J Cancer**, v. 45, p.1265-1273, 2009.

MEIRA, D.D. *et al.* Combination of cetuximab with chemoradiation, trastuzumab or MAPK inhibitors: mechanism of sensitisation of cervical cancer cells. **Br J Cancer**, v. 101,782-791, 2009.

MENDELSON, J.; BASELGA, J. *Status* of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. **J Clin Oncol**, v. 21, p. 2787-2799, 2003.

MILAS, L.; MASON, K.; HUNTER, N. In vivo enhancement of tumor radioresponse by C225 anti-epidermal growth factor receptor antibody. **Clin Cancer Res**, v. 6, p. 701-708, 2000.

MILANO, G.; MAGNÉ, N. Anti-EGFR and radiotherapy. **Cancer Radiother**, v. 8, n. 6, p. 380-2, Dec. 2004.

MOK, T.S. *et al.* Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. **N Engl J Med**, v. 361, p. 947-957, 2009.

MOORE, J.M. *et al.* Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. **J Clin Oncol**, v. 20, p. 1960, 2007.

MORRIS, M.; EIFEL, P.J.; LU, J. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer: A randomized Radiation Therapy Oncologic Group clinical trial. **N Engl J Med**, v. 340, p. 1137-1143, 1999.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **NCI Clinical Announcement**. Bethesda, MD, United States Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Health, February 1999.

NEWBY, J.C. *et al.* Expression of epidermal growth factor receptor and c-erbB2 during the development of tamoxifen resistance in human breast cancer. **Clin Cancer Res**, v. 3, p. 1643-1651, 1997.

NYBERG, KA. *et al.* Toward maintaining the genome: DNA damage and replication checkpoints. **Annu Rev Genet**, v. 36, p. 617, 2002.

OBATA, T.; BROWN, G.E.; YAFFE, M.B. MAP kinase pathways activated by stress: the p38 MAPK pathway. **Crit Care Med**, v. 28(4 Suppl), p. N67-77, Apr. 2000.

OKEN, M.M. *et al.* Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. **Am J Clin Oncol**, v. 5, p. 649-655, 1982.

PEARCEY, R.; BRUNDAGE, M.; DROUIN, P. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. **J Clin Oncol**, v. 20, p. 966-972, 2002.

PEREZ, C. *et al.* Radiotherapy alone in the treatment of carcinoma of the cervix: Analysis of tumor recurrence. **Cancer**, v. 51, p. 1393-1402, 1983.

PEREZ, C.A. *et al.* Tumor size, irradiation dose, and long-term outcome of carcinoma of uterine cervix. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 41, p. 307-317, 1998.

PETERS, WA III; LIU, P.Y.; BARRET, R.J. Cisplatin and 5-fluorou-racil plus radiation therapy are superior to radiation therapy as adjunctive in high-risk early stage carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: Report of a phase III intergroup study. **J Clin Oncol**, v. 18, p. 1606-1613, 2000.

RAMANARAYANAN, J.; SARAH, L.; SCARPACE, J.O.P. **J Pancreas** (Online) v. 8, n. 1, p. 39-43, 2007.

ROSE, P.G.; BUNDY, B.N.; WATKINS, E.B. Concurrent cisplatin based chemoradiation improves progression free and overall survival in a advanced cervical cancer: results of a randomized Gynecologic Oncology Group Study. **N Engl J Med**, v. 340, p. 1144-1153, 1999.

ROSE, P.G. *et al.* Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin-based combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. **J Clin Oncol**, v. 25, n. 19, p. 2804-10, Jul. 2007.

ROWINSKY, E.; HAMMOND, L.; SIU, L. Dose-schedule-finding, pharmacokinetic (PK) Biologic, and functional imaging studies of OSI-774, a selective epidermal growth factor tyrosine kinase inhibitor. **Proc Am Soc Clin Oncol**, v. 20, p. 2001 (abst 5).

SABATE, M. *et al.* **Aliment Pharmacol Therap**, v. 25, n. 12, p. 1401-1409, June 2007.

SALTZ, L.B. *et al.* Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. **J Clin Oncol**, v. 22, p. 1201–1208, 2004.

SANJOSE, S. *et al.* HPV types in women with normal cervical cytology. *In: The Epidemiology of cervical cancer and human Papillomavirus.* MUÑOZ, N. *et al.* (ed.). Lyon, **Int Ag Res Cancer**, IARC, 1992.

SCARTOZZI, M. *et al.* Epidermal growth factor receptor downstream signaling pathway in primary colorectal tumours and related metastatic sites: optimizing EGFR-targeted treatment options. **Br J Cancer**, v. 97, p.1139-1145, 2007.

SCHAAKE-KOMING, C. *et al.* Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. **N Engl J Med**, v. 326, p. 524-530, 1992.

SCHEFFNER, M. *et al.* The E6 oncoprotein encoded by human HPV types 16 and 18 promotes the degradation of p53. **Cell**, v. 63, p. 1129, 1990.

SCHEUER, M.E.; TORTOLERO-LUNA, G.; ADLER-STORTHZ, K. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology, and prevention. **Int J Gynecol Cancer**, v. 15, p. 727-46, 2005.

SCHIFFMAN, M.H. Recent progress in defining the epidemiology of human papillomavirus infection and cervical neoplasia. **J Natl Cancer Inst**, v. 84, p. 394, 1992.

SENZER, N.; SOULIERS, D.; SIU, L. Phase 2 evaluation of OSI-774, a potent oral antagonist of the EGFR_TK in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. **Proc of Am Soc Clin Oncol**, v. 20 (abstr 6), 2001.

SHEPHERD, F.A. *et al.* Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. **N Eng J Med**, v. 353, p. 123, 2005.

SCHUURBIERS, O.C. *et al.* The PI3-K/AKT-pathway and radiation resistance mechanisms in non-small cell lung cancer. **Thorac Oncol**, v. 4, n. 6, p. 761-7, Jun. 2009.

SIMON, R. Design for efficient clinical trials. **Oncology**, Hunting, v. 3, p. 43-9; discussion 51-3, 1989.

SOUHAMI, L.; GIL, R.A.; ALLEN, S. Randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiotherapy vs radiotherapy alone in stage IIIB carcinoma of the cervix. **J Clin Oncol**, v. 9, p. 970-977, 1991.

SPENCE, A.R.; GOGIN, P.; FRANCO, E.L. Process of care failure in invasive cervical cancer: systematic review and meta-analysis. **Prev Med**, v. 45, n. 2-3, p. 93-106, Aug-Sep., 2007.

STUPP, R. WEICHSELBAUM, R.R.; VOKES, E.E. Combined modality therapy of head and neck cancer. **Semin Oncol**, v. 21, p. 349-358, 1994.

SUNDFOR, K. *et al.* Radiotherapy and neoadjuvant chemotherapy for cervical carcinoma. **Cancer**, v. 77, p. 2371-2378, 1996.

TATTERSALL, M.H.N.; LORVIDHAYA, V.; VOOTIPRUX, V. Randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer. **J Clin Oncol**, v. 13, p. 444-451, 1995.

TATTERSALL, M.H.N.; RAMIREZ, C.; COPPLESON, M. A randomized trial comparing platinum-based chemotherapy followed by radiotherapy vs radiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer. **Int J Gynecol Cancer**, v. 2, p. 244-251, 1992.

THERASSE, P. *et al.* New 7. guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumours. **J Natl Cancer Inst**, v. 92, p. 205-216, 2000.

TOBIAS, J. *et al.* Neoadjuvant bleomycin, ifosfamide, and cis-platin in cervical cancer. **Cancer Chemother Pharmacol**, 26(suppl):S59-S62, 1990.

TORTORA, G. *et al.* The rationale for the combination of selective EGFR inhibitors with cytotoxic drugs and radiotherapy. **Int J Biol Markers**, v. 22(1 Suppl 4), p. S47-52, Jan-Mar., 2007.

van DER GEER, P.; HUNTER, T.; LINDBERG, R.A. Receptor protein-tyrosines and their signal transduction pathways. **Annu Rev Cell Biol**, v. 10, p. 251, 1994).

WHITNEY, C.W.; SAUSE, W.; BUNDY, B.N. A randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stages IIB-IV A carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: A Gynecology Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. **J Clin Oncol**, v. 17, p. 1339-1348, 1999.

WINKLER, B.; RICHART, R.M. HPV and gynecologic neoplasia. **Curr Probl Obstet Gynecol Fétil**, v. 10, p. 49, 1987.

WOLF, J.K.; RAMIREZ, P.T. The molecular biology of cervical cancer. **Cancer Invest**, v. 19, p. 621-9, 2001.

YAMATODANI, T. *et al.* Epidermal growth factor receptor status and persistent activation of Akt and p44/42 MAPK pathways correlate with the effect of cetuximab in head and neck and colon cancer cell lines. **J Cancer Res Clin Oncol**, v. 135, n. 3, p. 395-402, Mar. 2009. Epub 2008 Sep 24.

zur HAUSEN, H. Papillomaviruses in human cancers. **Proc Assoc Am Physicians**, v. 111, p. 581-7, 1999.

ANEXOS

ANEXO A – Publicação *Clinical Cancer Research*

ANEXO B – Parecer Comitê de Ética em Pesquisa

ANEXO C – Estadiamento FIGO do câncer de colo uterino

Estadio O: Carcinoma *in situ*

Estádio I: Carcinoma restrito ao colo

I-A: Carcinoma pré-clínico. Diagnóstico microscópico. Invasão do estroma até 5x7mm. A profundidade é medida da base do epitélio superficial de revestimento ou da glândula da qual se origina.

I-A1: Invasão estromal mínima. Não ultrapassa 3 mm de profundidade.

I-A2: Invasão do estroma entre 3 e 5 mm de profundidade.

I-B: Carcinoma restrito ao colo uterino com dimensões maiores que 5x7 mm.

I-B1: Lesões clínicas até 4 cm de diâmetro.

I-B2: Lesões clínicas maiores que 4 cm de diâmetro.

Estádio II: Carcinoma estende-se além do colo uterino, não atingindo, entretanto, a parede pélvica; compromete somente 2/3 superiores da vagina.

II-A: Não há comprometimento dos paramétrios.

II-B: Há comprometimento dos paramétrios.

Estádio III: Carcinoma estende-se até a parede pélvica e/ou envolve o terço inferior da vagina.

III-A: Não atinge a parede pélvica (somente terço inferior da vagina)

III-B: Extensão para parede pélvica e/ou uretero-hidronefrose e/ou exclusão renal.

Estádio IV: Carcinoma estende-se além da pelve ou atinge a mucosa de bexiga e/ou reto.

IV-A: Tumor estende-se a órgãos adjacentes.

IV-B: Metástase à distância.

ANEXO D - TARCEVA (CLORIDRATO DE ERLOTINIBE)

Fonte: www.roche.com.br

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome do produto: Tarceva

Nome genérico: cloridrato de erlotinibe

Forma farmacêutica, via de administração e apresentação

Comprimidos revestidos. Uso oral. Caixa com 30 comprimidos.

USO ADULTO

Composição

Cada comprimido revestido de 25 mg contém:

erlotinibe (equivalente a 27,32 mg cloridrato de erlotinibe)25 mg

Cada comprimido revestido de 100 mg contém:

erlotinibe (equivalente a 109,29 mg de cloridrato de erlotinibe) 100 mg

Cada comprimido revestido de 150 mg contém:

erlotinibe (equivalente a 163,93 mg de cloridrato de erlotinibe) 150 mg

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, glicolato sódico de amido, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio. Revestimento: hidroxipropilcelulose, dióxido de titânio, polietilenoglicol, hidroxipropilmetilcelulose

1. AÇÃO DO MEDICAMENTO

O erlotinibe potencialmente inibe a fosforilação intracelular de HER1/EGFR. O HER1/EGFR é expresso na superfície celular de células normais e de células cancerosas. Nos modelos não-clínicos, a inibição da fosforilação do EGFR resulta em morte celular.

2. INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

Tarceva (cloridrato de erlotinibe) está indicado para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, localmente avançado ou metastático, após a falha de pelo menos um esquema quimioterápico prévio.

1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O erlotinibe potencialmente inibe a fosforilação intracelular de HER1/EGFR. HER1/EGFR é expresso na superfície celular de células normais e de células cancerosas. Nos modelos não-clínicos, a inibição da fosforilação do EGFR resulta em morte celular.

Farmacocinética

Absorção

O erlotinibe oral é bem absorvido e tem uma fase de absorção ampliada, com média de níveis plasmáticos máximos ocorrendo 4 horas depois da administração oral. Um estudo em voluntários saudáveis normais forneceu uma estimativa de biodisponibilidade de 59%. A exposição após uma dose oral pode ser aumentada pelo alimento. Depois da absorção, o erlotinibe é altamente ligado ao sangue, com aproximadamente 95% ligado aos componentes do sangue,

principalmente a proteínas plasmáticas (isto é, albumina e alfa-1 glicoproteína ácida [AAG]), com uma fração livre de aproximadamente 5%.

Distribuição

O erlotinibe tem um volume médio aparente de distribuição de 232 litros e se distribui para o tecido tumoral no homem. Em um estudo de 4 pacientes (3 com câncer de pulmão de células não pequenas [CPNPC] e 1 com câncer de laringe) recebendo 150 mg de **Tarceva (cloridrato de erlotinibe)** por via oral por dia, amostras de tumor de excisões cirúrgicas, no dia 9 de tratamento, revelaram concentrações tumorais de erlotinibe em média de 1.185 ng/g de tecido. Isto corresponde a uma média geral de 63% do estado de equilíbrio observado em concentrações plasmáticas máximas. Os principais metabólitos ativos estavam presentes no tumor em concentrações médias de 160 ng/g de tecido, o que correspondeu a uma média total de 113% das concentrações plasmáticas máximas em estado de equilíbrio. Os estudos de distribuição nos tecidos usando autorradiografia corporal total, após a administração oral de erlotinibe marcado com [14C] em camundongos nus atímicos, com enxertos de tumor HN5, mostraram distribuição tecidual rápida e extensa, com concentrações máximas de droga marcada radiativamente (aproximadamente 73% da concentração no plasma) observada em 1 hora.

Metabolismo

O erlotinibe é metabolizado no fígado pelos citocromos hepáticos no homem, principalmente CYP3A4 e em menor extensão por CYP1A2 e a isoforma pulmonar CYP1A1. Estudos *in vitro* indicam que aproximadamente 80 a 95% do metabolismo do erlotinibe é realizado através da enzima CYP3A4. Existem três principais vias metabólicas identificadas: 1) O-desmetilação de uma cadeia lateral ou ambas, seguida por oxidação para ácidos carboxílicos; 2) oxidação da molécula acetileno seguida por hidrólise em ácido aril carboxílico e 3) hidroxilação aromática da molécula fenil-acetileno. Os metabólitos primários do erlotinibe produzidos por O-desmetilação de cada cadeia lateral apresentam potência comparável à do erlotinibe em ensaios pré-clínicos *in vitro* e modelos tumorais *in vivo*. Eles estão presentes no plasma em níveis < 10% de erlotinibe e apresentam farmacocinética semelhante à do erlotinibe.

Eliminação

Os metabólitos e traços de erlotinibe são excretados predominantemente através das fezes (> 90%), com a eliminação renal responsável por apenas uma pequena quantidade de uma dose oral.

Clearance:

Uma análise farmacocinética populacional em 591 pacientes recebendo agente único **Tarceva (cloridrato de erlotinibe)** mostrou um *clearance* aparente médio de 4,47 L/hora com meia-vida mediana de 36,2 horas. Portanto, seria esperado que o tempo até atingir a concentração plasmática em estado de equilíbrio ocorresse em aproximadamente 7 a 8 dias. Não foram observadas relações significativas entre o *clearance* aparente previsto e idade, peso, sexo e etnia do paciente. Fatores do paciente, que se correlacionam com a farmacocinética do erlotinibe, são bilirrubina total sérica, concentrações de AAG e tabagismo atual. Concentrações séricas aumentadas de bilirrubinas totais e

concentrações de AAG foram associadas com *clearance* mais lento de erlotinibe. Tabagistas apresentaram *clearance* mais rápido de erlotinibe.

Exposição:

Depois de uma dose oral de 150 mg de **Tarceva (cloridrato de erlotinibe)**, em estado de equilíbrio, o tempo mediano até atingir concentrações plasmáticas máximas é de aproximadamente 4,0 horas, com mediana de concentrações plasmáticas máximas atingidas de 1.995 ng/mL. Antes da dose seguinte em 24 horas, a mediana de concentrações plasmáticas mínimas foi de 1.238 ng/mL. A AUC mediana atingida durante o intervalo de administração em estado de equilíbrio foi de 41.300 ng.h/mL.

Farmacocinética em populações especiais

Não houve nenhum estudo específico em pacientes de faixa etária pediátrica ou em idosos.

Insuficiência hepática: O erlotinibe é eliminado principalmente pelo fígado; no entanto, não existem dados atualmente disponíveis em relação à influência de metástases hepáticas e/ou disfunção hepática sobre a farmacocinética do erlotinibe.

Insuficiência renal: O erlotinibe e seus metabólitos não são significativamente excretados pelos rins, porque menos de 9% de uma dose única é excretada na urina. Nenhum estudo clínico foi conduzido em pacientes com função renal comprometida.

Segurança pré-clínica

Os efeitos da administração crônica observados em pelo menos uma espécie animal ou em pelo menos um estudo, incluíram efeitos sobre córnea (atrofia, ulceração), pele (degeneração folicular e inflamação, hiperemia e alopecia), ovário (atrofia), fígado (necrose hepática), rins (necrose papilar renal e dilatação tubular) e trato gastrointestinal (esvaziamento gástrico retardado e diarreia). Os parâmetros hematimétricos (eritrocitários) foram reduzidos e os leucócitos, principalmente os neutrófilos, ficaram aumentados. Houve elevações de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e bilirrubinas relacionadas ao tratamento.

Dados de exames de toxicologia reprodutiva em ratos e coelhos indicam que, depois da exposição ao erlotinibe em doses próximas à DMT e/ou doses tóxicas para a mãe, existe embriotoxicidade, mas não houve nenhuma evidência de comprometimento de fertilidade, teratogenicidade ou anormalidade física pré ou pós-natal ou de desenvolvimento comportamental. A toxicidade materna em ratos e coelhos nesses estudos ocorreu em níveis de exposição plasmática semelhantes às que ocorrem no homem depois de uma dose de 150 mg de erlotinibe.

Estudos *in vitro* de erlotinibe mostraram inibição de canais hERG em concentrações pelo menos 20 vezes maiores do que a concentração de droga livre no homem em doses terapêuticas. Estudos em cães não mostraram prolongamento de QT. Uma revisão centralizada sistemática de dados de ECG de 152 indivíduos de sete estudos com voluntários saudáveis não mostrou nenhuma evidência de prolongamento de QT e estudos clínicos não encontraram nenhuma evidência de arritmias associadas a prolongamento de QT.

3. RISCOS DO MEDICAMENTO

Contraindicações

Tarceva (cloridrato de erlotinibe) está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade severa ao erlotinibe ou a qualquer componente da fórmula do produto.

Advertências e precauções

Tarceva (cloridrato de erlotinibe) tem potencial para interações entre drogas clinicamente significativas (veja Interações Medicamentosas).

Doença Pulmonar Intersticial: Em pacientes que desenvolvem início agudo de novos sintomas pulmonares inexplicados ou progressivos, como dispneia (falta de ar), tosse e febre, o tratamento com **Tarceva (cloridrato de erlotinibe)** deve ser interrompido e deve-se aguardar avaliação diagnóstica. Em caso de diagnóstico de Doença Pulmonar Intersticial (DPI), **Tarceva (cloridrato de erlotinibe)** deve ser interrompido e iniciado tratamento apropriado se necessário (veja seção Reações Adversas).

Diarreia: Em caso de diarreia severa ou persistente, náusea, anorexia ou vômitos associados à desidratação, a terapia com **Tarceva (cloridrato de erlotinibe)** deve ser interrompida e as medidas apropriadas devem ser instituídas para tratar a desidratação (veja seção Reações Adversas).

Este medicamento não foi testado em pacientes com metástases cerebrais sintomáticas, e portanto sua eficácia é desconhecida neste grupo de pacientes.

A resposta ao tratamento foi ainda superior em alguns grupos de pacientes: asiáticos, mulheres, pacientes com tumores do tipo adenocarcinoma e pessoas que nunca fumaram previamente.

Interações medicamentosas

Erlotinibe é metabolizado, no homem, através dos citocromos hepáticos, principalmente CYP3A4 e, em menor extensão, CYP1A2 e a isoforma pulmonar CYP1A1. Potenciais interações podem ocorrer com drogas que são metabolizadas por ou são inibidores ou indutores dessas enzimas.

Deve-se ter cuidado ao administrar **Tarceva (cloridrato de erlotinibe)** com inibidores potentes de CYP3A4. Nessas situações, a dose de **Tarceva (cloridrato de erlotinibe)** deve ser reduzida se for observada toxicidade.

Indutores potentes de atividade de CYP3A4 aumentam o metabolismo de erlotinibe e reduzem significativamente as concentrações plasmáticas de erlotinibe. Tratamentos alternativos, sem atividade indutora potente de CYP3A4, devem ser considerados quando possível.

Pacientes em uso de varfarina ou outros anticoagulantes derivados de cumarina devem ser monitorizados regularmente em relação a alterações no tempo de protrombina ou Razão Normatizada Internacional (INR).

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Gravidez e lactação

Categoria de Gravidez C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Gravidez: O potencial risco para o homem é ignorado. Mulheres com possibilidade de gravidez devem ser alertadas para evitar a gravidez enquanto usam **Tarceva (cloridrato de erlotinibe)**. Métodos contraceptivos adequados devem ser usados durante a terapia e durante pelo menos 2 semanas depois de

completar a terapia. O tratamento deve ser mantido em gestantes se o potencial benefício para a mãe superar o risco para o feto.

Lactação: Não se sabe se o erlotinibe é excretado no leite humano. Assim, as mulheres devem ser orientadas a interromper o aleitamento materno durante o tratamento com **Tarceva (cloridrato de erlotinibe)**.

Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. REAÇÕES ADVERSAS

Distúrbios Gastrointestinais

Casos de sangramento gastrointestinal foram relatados em estudos clínicos, alguns associados com administração concomitante de varfarina (Veja também seção Interação Medicamentosa) e alguns com AINHS concomitantes.

Distúrbios Hepatobiliares

Alterações de provas de função hepática (incluindo elevação de ALT, AST, bilirrubinas) foram observadas em estudos clínicos de **Tarceva (cloridrato de erlotinibe)**. Foram principalmente leves ou moderadas em intensidade, de natureza transitória ou associadas com metástases hepáticas.

Distúrbios Oculares

Ceratite foi relatada em estudos clínicos de **Tarceva (cloridrato de erlotinibe)**. Um caso isolado de ulceração de córnea também foi relatado em paciente recebendo **Tarceva (cloridrato de erlotinibe)** com quimioterapia concomitante, como complicação de inflamação muco-cutânea. *Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais*

Houve poucos relatos de doença pulmonar intersticial grave (DPI), (incluindo óbitos), em pacientes recebendo **Tarceva (cloridrato de erlotinibe)** para tratamento de CPNPC ou outros tumores sólidos avançados (Veja seção Advertências).

Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe ao seu médico.

Tabela de toxicidade segundo os critérios do CTC

	TOXICITY	- 0 -	- 1 -	- 2 -	- 3 -	- 4 -
Blood / Bone Marrow	WBC	≥ 4.0	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	< 1.0
	Platelets	WNL	75.0 - normal	50.0 - 74.9	25.0 - 49.9	< 25.0
	Hemoglobin	WNL	10.0 - normal	8.0 - 10.0	6.5 - 7.9	< 6.5
	Granulocytes/Bands	≥ 2.0	1.5 - 1.9	1.0 - 1.2	0.5 - 0.9	< 0.5
	Lymphocytes	≥ 2.0	1.5 - 1.9	1.0 - 1.2	0.5 - 0.9	< 0.5
	Hemorrhage (Clinical)	None	Mild, no transfusion	Gross, 1-2 units transfusion per episode	Gross, 3-4 units transfusion per episode	Massive, 3-4 units transfusion per episode
	Infection	None	Mild	Moderate	Severe	Life-threatening
Gastro-intestinal	Nausea	None	Able to eat/ reasonable intake	Intake significantly decreased but can eat	No significant intake	-----
	Vomiting	None	1 episode in 24 hours	2-5 episodes in 24 hours	6-10 episodes in 24 hours	> 10 episodes in 24 hours or requiring parenteral support
	Diarrhea	None	Increase of 2-3 stools per day over pre-Rx	Increase of 4-6 stools/day, or nocturnal stools, or moderate cramping	Increase of 7-9 stools/day or incontinence or severe cramping	Increase of ≥ 10 stools/day or grossly bloody diarrhea, or need for parenteral support
	Stomatitis	None	Painless ulcers, erythema or mild soreness	Painful erythema, edema or ulcers but can eat	Painful erythema, edema or ulcers and cannot eat	Requires parenteral or enteral support
Liver	Bilirubin	WNL	-----	$< 1.5 \times N$	$1.5 - 3.0 \times N$	$> 3.0 \times N$
	Transaminase (SGOT, SGPT)	WNL	$\leq 2.5 \times N$	$2.6 - 5.0 \times N$	$5.1 - 20.0 \times N$	$> 20.0 \times N$
	Alkaline Phosphatase or S'nucleotidase	WNL	$\leq 2.5 \times N$	$2.6 - 5.0 \times N$	$5.1 - 20.0 \times N$	$> 20.0 \times N$
	Liver/clinical	No change from baseline	-----	-----	Precoma	Hepatic coma
Kidney/ bladder	Creatinine	WNL	$< 1.5 \times N$	$1.5 - 3.0 \times N$	$3.1 - 6.0 \times N$	$> 6.0 \times N$
	Proteinuria	No change	1 + or < 0.3 g% or < 3 g/1	2 - 3+ or 0.3 - 1.0 g% or 3 - 10 g/1	4+ or > 1.0 g% or > 10 g/1	Nephrotic syndrome
	Hematuria	Negative	Micro only	Gross/no clots	Gross + clots	Requires transfusion
	Alopecia	No loss	Mild hair loss	Pronounced or total hair loss	-----	-----
	Pulmonary	None or no change	Asymptomatic with abnormality in PFTUs	Dyspnea on significant exertion	Dyspnea at normal level of activity	Dyspnea at rest
Heart	Cardiac dysrhythmias	None	Asymptomatic/ transient/ requiring no therapy	Recurrent or persistent/ no therapy required	Requires treatment	Requires monitoring or hypotension or ventricular tachycardia or fibrillation
	Cardiac function	None	Asymptomatic/ decline of resting ejection fraction by $< 20\%$ of baseline value	Asymptomatic/ decline of resting ejection fraction by $> 20\%$ of baseline value	Mild CHF, responsive to therapy	Severe or refractory CHF
	Cardiac/ ischemia	None	Non-specific T-wave flattening	Asymptomatic/ST and T wave changes suggesting ischemia	Angina without evidence for infarction	Acute myocardial infarction
	Cardiac/pericardial	None	Asymptomatic effusion/ no intervention required	Pericarditis (rub, chest pain, ECG changes)	Symptomatic effusion: drainage required	Tamponade/ drainage urgently required
Blood Pressure	Hypertension	None or no change	Asymptomatic/ transient increase by > 20 mm Hg (d) or to $> 150/100$ if previously WNL/ No treatment required	Recurrent or persistent increase by > 20 mm Hg (D) or to $> 150/100$ if previously WNL/ No treatment required	Requires therapy	Hypertensive crisis

	Hypotension	None or no change	Changes requiring no therapy/ including transient orthostatic hypotension	Requires fluid replacement or other therapy but not hospitalization	Requires therapy and hospitalization/ resolves within 48 hours of stopping the agent	Requires therapy and hospitalization for >48 hrs after stopping the agent
Neurologic	Neurological/ sensory	None or no change	Mild paresthesias/ loss of deep tendon reflexes	Mild or moderate objective sensory loss/ moderate paresthesias	Severe objective sensory loss or paresthesias that interfere with function	-----
	Neurological/ motor	None or no change	Subjective weakness/ no objective findings	Mild objective weakness without significant impairment of function	Objective weakness with impairment of function	Paralysis
	Neurological/ cortical	None	Mild somnolence or agitation	Moderate somnolence or agitation	Severe somnolence, agitation, confusion, disorientation or hallucinations	Coma, seizures, toxic paralysis
	Neurological/ cerebellar	None	Slight incoordination/ dysdiadokinesis	Intention tremor, dysmetria, slurred speech, nystagmus	Locomotor ataxia	Cerebellar necrosis
	Neurological/ mood	No change	Mild anxiety or depression	Moderate anxiety or depression	Severe anxiety or depression	Suicidal ideation
	Neurological/ headache	None	Mild	Moderate or severe but transient	Unrelenting and severe	-----
	Neurological/ constipation	None or no change	Mild	Moderate	Severe	Ileus >96 hours
	Neurological/hearing	None or no change	Asymptomatic/ hearing loss on audiometry only	Tinnitus	Hearing loss interfering with function but correctable with hearing aid	Deafness not correctable
	Neurological/vision	None or no change	-----	-----	Symptomatic subtotal loss of vision	Blindness
	Skin	None or no change	Scattered macular or papular eruption or erythema that is asymptomatic	Scattered macular or papular eruption or erythema with pruritis or other associated symptoms	Generalized symptomatic macular, papular, or vesicular eruption	Exfoliative dermatitis or ulcerating dermatitis
	Allergy	None	Transient rash/drug fever <38°C, 100.4°F	Urticaria, drug fever = 38°C, 100.4°F/ mild bronchospasm	Serum sickness, bronchospasm, requiring parenteral medication	Anaphylaxis
	Fever in absence of infection	None	37.1 - 38.0°C, 98.7 - 100.4°F	38.1 - 40.0°C, 100.5 - 104.0°F	>40.0°C/>104.0°F for less than 24 hours	>40.0°C/104.0°F for more than 24 hrs or fever accompanied by hypertension
	Local	None	Pain	Pain and swelling with inflammation or phlebitis	Ulceration	Plastic surgery indicated
	Weight gain/loss	<5.0%	5.0 - 9.9%	10.0 - 19.9%	>=20.0%	-----
Metabolic	Hyperglycemia	<116	116-160	161-250	251 - 500	>500 or ketoacidosis
	Hypoglycemia	>64	55-64	40-54	30-39	<30
	Amylase	WNL	<1.5 X N	1.5 - 2.0 X N	2.1 - 5.0 X N	>5.1 X N
	Hypercalcemia	<10.6	10.6 - 11.5	11.6 - 12.5	12.6 - 13.5	>=13.5
	Hypocalcemia	>8.4	8.4 - 7.8	7.7 - 7.0	6.9 - 6.1	<=6.0
	Hypomagnesemia	>1.4	1.4 - 1.2	1.1 - 0.9	0.8 - 0.6	<=0.5
Coagulation	Fibrinogen	WNL	0.99 - 0.75 X N	0.74 - 0.50 X N	0.49 - 0.25 X N	<=0.24 X N
	Prothrombin time	WNL	1.01 - 1.25 X N	1.26 - 1.50	1.51 - 2.00 X N	>=2.00 X N
	Partial thromboplastin time	WNL	1.01 - 1.66 X N	1.67 - 2.33 X N	2.34 - 3.00 X N	>3.00 X N

RTOG Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria

	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]
SKIN	No change over baseline	Follicular, faint or dull erythema/ epilation/dry desquamation/ decreased sweating	Tender or bright erythema, patchy moist desquamation/ moderate edema	Confluent, moist desquamation other than skin folds, pitting edema	Ulceration, hemorrhage, necrosis
MUCOUS MEMBRANE	No change over baseline	Injection/ may experience mild pain not requiring analgesic	Patchy mucositis which may produce an inflammatory serosanguinitis discharge/ may experience moderate pain requiring analgesia	Confluent fibrinous mucositis/ may include severe pain requiring narcotic	Ulceration, hemorrhage or necrosis
EYE	No change	Mild conjunctivitis with or without scleral injection/ increased tearing	Moderate conjunctivitis with or without keratitis requiring steroids &/or antibiotics/ dry eye requiring artificial tears/ iritis with photophobia	Severe keratitis with corneal ulceration/ objective decrease in visual acuity or in visual fields/ acute glaucoma/ panophthalmitis	Loss of vision (unilateral or bilateral)
EAR	No change over baseline	Mild external otitis with erythema, pruritis, secondary to dry desquamation not requiring medication. Audiogram unchanged from baseline	Moderate external otitis requiring topical medication/ serious otitis medius/ hypoacusis on testing only	Severe external otitis with discharge or moist desquamation/ symptomatic hypoacusis/tinnitus, not drug related	Deafness
SALIVARY GLAND	No change over baseline	Mild mouth dryness/ slightly thickened saliva/ may have slightly altered taste such as metallic taste/ these changes not reflected in alteration in baseline feeding behavior, such as increased use of liquids with meals	Moderate to complete dryness/ thick, sticky saliva/ markedly altered taste	-----	Acute salivary gland necrosis
PHARYNX & ESOPHAGUS	No change over baseline	Mild dysphagia or odynophagia/ may require topical anesthetic or non-narcotic analgesics/ may require soft diet	Moderate dysphagia or odynophagia/ may require narcotic analgesics/ may require puree or liquid diet	Severe dysphagia or odynophagia with dehydration or weight loss(>15% from pretreatment baseline) requiring N-G feeding tube, I.V. fluids or hyperalimentation	Complete obstruction, ulceration, perforation, fistula
LARYNX	No change over baseline	Mild or intermittent hoarseness/cough not requiring antitussive/ erythema of mucosa	Persistent hoarseness but able to vocalize/ referred ear pain, sore throat, patchy fibrinous exudate or mild arytenoid edema not requiring narcotic/ cough requiring antitussive	Whispered speech, throat pain or referred ear pain requiring narcotic/ confluent fibrinous exudate, marked arytenoid edema	Marked dyspnea, stridor or hemoptysis with tracheostomy or intubation necessary
UPPER G.I.	No change	Anorexia with <=5% weight loss from pretreatment baseline/ nausea not requiring antiemetics/ abdominal discomfort not requiring parasympatholytic drugs or analgesics	Anorexia with <=15% weight loss from pretreatment baseline/nausea &/ or vomiting requiring antiemetics/ abdominal pain requiring analgesics	Anorexia with >15% weight loss from pretreatment baseline or requiring N-G tube or parenteral support. Nausea &/or vomiting requiring tube or parenteral support/abdominal pain, severe despite medication/hematemesis or melena/ abdominal distention (flat plate radiograph demonstrates distended bowel loops)	Ileus, subacute or acute obstruction, perforation, GI bleeding requiring transfusion/abdominal pain requiring tube decompression or bowel diversion
LOWER G.I. INCLUDING PELVIS	No change	Increased frequency or change in quality of bowel habits not requiring medication/ rectal discomfort not requiring analgesics	Diarrhea requiring parasympatholytic drugs (e.g., Lomotil)/ mucous discharge not necessitating sanitary pads/ rectal or abdominal pain requiring analgesics	Diarrhea requiring parenteral support/ severe mucous or blood discharge necessitating sanitary pads/abdominal distention (flat plate radiograph demonstrates distended bowel loops)	Acute or subacute obstruction, fistula or perforation; GI bleeding requiring transfusion; abdominal pain or tenesmus requiring tube decompression or bowel diversion
LUNG	No change	Mild symptoms of dry cough or dyspnea on	Persistent cough requiring narcotic, antitussive agents/	Severe cough unresponsive to narcotic	Severe respiratory insufficiency/ continuous

		exertion	dyspnea with minimal effort but not at rest	antitussive agent or dyspnea at rest/ clinical or radiologic evidence of acute pneumonitis/ intermittent oxygen or steroids may be required	oxygen or assisted ventilation
GENITOURINARY	No change	Frequency of urination or nocturia twice pretreatment habit/ dysuria, urgency not requiring medication	Frequency of urination or nocturia which is less frequent than every hour. Dysuria, urgency, bladder spasm requiring local anesthetic (e.g., Pyridium)	Frequency with urgency and nocturia hourly or more frequently/ dysuria, pelvis pain or bladder spasm requiring regular, frequent narcotic/gross hematuria with/ without clot passage	Hematuria requiring transfusion/ acute bladder obstruction not secondary to clot passage, ulceration or necrosis
HEART	No change over baseline	Asymptomatic but objective evidence of EKG changes or pericardial abnormalities without evidence of other heart disease	Symptomatic with EKG changes and radiologic findings of congestive heart failure or pericardial disease/ no specific treatment required	Congestive heart failure, angina pectoris, pericardial disease responding to therapy	Congestive heart failure, angina pectoris, pericardial disease, arrhythmias not responsive to non-surgical measures
CNS	No change	Fully functional status (i.e., able to work) with minor neurologic findings, no medication needed	Neurologic findings present sufficient to require home care/ nursing assistance may be required/ medications including steroids/anti-seizure agents may be required	Neurologic findings requiring hospitalization for initial management	Serious neurologic impairment which includes paralysis, coma or seizures >3 per week despite medication/hospitalization required
HEMATOLOGIC WBC (X 1000)	>=4.0	3.0 - <4.0	2.0 - <3.0	1.0 - <2.0	<1.0
PLATELETS (X 1000)	>100	75 - <100	50 - <=75	25 - <50	<25 or spontaneous bleeding
NEUTROPHILS	>=1.9	1.5 - <1.9	1.0 - <1.5	0.5 - <=1.0	<=0.5 or sepsis
HEMOGLOBIN (GM %)	>11	11-9.5	<9.5 - 7.5	<7.5 - 5.0	-----
HEMATOCRIT (%)	>=32	28 - <32	<=28	Packed cell transfusion required	-----
<p>GUIDELINES: The acute morbidity criteria are used to score/grade toxicity from radiation therapy. The criteria are relevant from day 1, the commencement of therapy, through day 90. Thereafter, the EORTC/RTOG Criteria of Late Effects are to be utilized. The evaluator must attempt to discriminate between disease- and treatment-related signs and symptoms. An accurate baseline evaluation prior to commencement of therapy is necessary. All toxicities Grade 3, 4 or 5 must be verified by the Principal Investigator. ANY TOXICITY WHICH CAUSED DEATH IS GRADED 5.</p>					

RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema

ORGAN TISSUE	0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	5
--------------	---	---------	---------	---------	---------	---

SKIN	None	Slight atrophy Pigmentation change Some hair loss	Patch atrophy; Moderate telangiectasia; Total hair loss	Marked atrophy; Gross telangiectasia	Ulceration
SUBCUTANEOUS TISSUE	None	Slight induration (fibrosis) and loss of subcutaneous fat	Moderate fibrosis but asymptomatic Slight field contracture <10% linear reduction	Severe induration and loss of subcutaneous tissue Field contracture >10% linear measurement	Necrosis
MUCOUS MEMBRANE	None	Slight atrophy and dryness	Moderate atrophy and telangiectasia Little mucous	Marked atrophy with complete dryness Severe telangiectasia	Ulceration
SALIVARY GLANDS	None	Slight dryness of mouth Good response on stimulation	Moderate dryness of mouth Poor response on stimulation	Complete dryness of mouth No response on stimulation	Fibrosis
SPINAL CORD	None	Mild L'Hermitte's syndrome	Severe L'Hermitte's syndrome	Objective neurological findings at or below cord level treated	Mono, para quadraplegia
BRAIN	None	Mild headache Slight lethargy	Moderate headache Great lethargy	Severe headaches Severe CNS dysfunction (partial loss of power or dyskinesia)	Seizures or paralysis Coma
EYE	None	Asymptomatic cataract Minor corneal ulceration or keratitis	Symptomatic cataract Moderate corneal ulceration Minor retinopathy or glaucoma	Severe keratitis Severe retinopathy or detachment Severe glaucoma	Panophthalmitis/ Blindness
LARYNX	None	Hoarseness Slight arytenoid edema	Moderate arytenoid edema Chondritis	Severe edema Severe chondritis	Necrosis
LUNG	None	Asymptomatic or mild symptoms (dry cough) Slight radiographic appearances	Moderate symptomatic fibrosis or pneumonitis (severe cough) Low grade fever Patchy radiographic appearances	Severe symptomatic fibrosis or pneumonitis Dense radiographic changes	Severe respiratory insufficiency/ Continuous O ₂ / Assisted ventilation
HEART	None	Asymptomatic or mild symptoms Transient T wave inversion & ST changes Sinus tachycardia >110 (at rest)	Moderate angina on effort Mild pericarditis Normal heart size Persistent abnormal T wave and ST changes Low ORS	Severe angina Pericardial effusion Constrictive pericarditis Moderate heart failure Cardiac enlargement EKG abnormalities	Tamponade/ Severe heart failure/ Severe constrictive pericarditis
ESOPHAGUS	None	Mild fibrosis Slight difficulty in swallowing solids No pain on swallowing	Unable to take solid food normally Swallowing semi-solid food Dilatation may be indicated	Severe fibrosis Able to swallow only liquids May have pain on swallowing Dilation required	Necrosis/ Perforation Fistula
SMALL/LARGE INTESTINE	None	Mild diarrhea Mild cramping Bowel movement 5 times daily Slight rectal discharge or bleeding	Moderate diarrhea and colic Bowel movement >5 times daily Excessive rectal mucus or intermittent bleeding	Obstruction or bleeding requiring surgery	Necrosis/ Perforation Fistula
LIVER	None	Mild lassitude Nausea, dyspepsia Slightly abnormal liver function	Moderate symptoms Some abnormal liver function tests Serum albumin normal	Disabling hepatic insufficiency Liver function tests grossly abnormal Low albumin Edema or ascites	Necrosis/ Hepatic coma or encephalopathy
KIDNEY	None	Transient albuminuria No hypertension Mild impairment of renal function Urea 25-35 mg% Creatinine 1.5-2.0 mg% Creatinine clearance >75%	Persistent moderate albuminuria (2+) Mild hypertension No related anemia Moderate impairment of renal function Urea>36-60 mg% Creatinine clearance (50-74%)	Severe albuminuria Severe hypertension Persistent anemia (<10g%) Severe renal failure Urea >60 mg% Creatinine >4.0 mg% Creatinine clearance <50%	Malignant hypertension Uremic coma/Urea >100%

D
E
A
T
H
D
I
R
E
C
T
L
Y
R
E
L
A
T
E
D
T
O
R
A
D
I
A
T
I
O
N
L
A
T
E
E
F
F
E
C
T
S

BLADDER	None	Slight epithelial atrophy Minor telangiectasia (microscopic hematuria)	Moderate frequency Generalized telangiectasia Intermittent macroscopic hematuria	Severe frequency and dysuria Severe generalized telangiectasia (often with petechiae) Frequent hematuria Reduction in bladder capacity (<150 cc)	Necrosis/ Contracted bladder (capacity <100 cc) Severe hemorrhagic cystitis
BONE	None	Asymptomatic No growth retardation Reduced bone density	Moderate pain or tenderness Growth retardation Irregular bone sclerosis	Severe pain or tenderness Complete arrest of bone growth Dense bone sclerosis	Necrosis/ Spontaneous fracture
JOINT	None	Mild joint stiffness Slight limitation of movement	Moderate stiffness Intermittent or moderate joint pain Moderate limitation of movement	Severe joint stiffness Pain with severe limitation of movement	Necrosis/ Complete fixation