

FENRETINIDE: PREVENÇÃO EM PACIENTES TRATADAS DE CARCINOMA DE MAMA

A. COSTA¹, M. A. G. GONÇALVES², A. FRASSON², C. ANDREOLI¹, F. BURANELLI¹, T. CAMPA¹, F. FORMELLI¹, A. MAGNI¹, M. PIZZICHETTA¹.

Istituto Nazionale dei Tumori – Milão, Itália

RESUMO

A Fenretinide (HPR) é um retinóide sintético análogo à Vit. A que provou ser efetivo na prevenção de tumores mamários em animais modelos.

Este estudo, nesta fase I, foi proposto no Instituto Nacional dos Tumores de Milão com o objetivo de avaliar a tolerância desta droga em humanos.

Neste estudo, 101 pacientes com câncer de mama foram randomizadas em 4 grupos de acordo com a dose diária da droga: 100 mg, 200 mg, 300 mg e placebo. Todas as pacientes foram operadas no mesmo Instituto e não receberam nenhum tratamento adjuvante (endócrino ou quimioterápico). Exame clínico, testes sanguíneos de laboratório, avaliação dermatológica e oftalmológica foram realizadas periodicamente. Uma paciente interrompeu o tratamento na 12ª semana, por terem sido demonstradas metástases ósseas e pulmonares. Cem pacientes completaram as 20 semanas de tratamento e não apresentaram efeitos colaterais significativos. Em um caso foi necessário diminuir a dose por três dias com o objetivo de verificar a possível correlação entre linfangite recorrente e o tratamento com HPR. A paciente tornou a utilizar a dose de 200 mg/dia e os sintomas desapareceram independentemente. Uma cuidadosa avaliação dos efeitos da droga sobre o ciclo menstrual demonstrou que as irregularidades observadas eram relacionadas muito mais com a idade da paciente do que com o uso da droga. Depressão e labilidade emocional foram observadas em 18 casos. Todavia estes sintomas estavam presentes desde a semana zero e não aumentaram de intensidade durante o tratamento. Durante as 20 semanas do estudo nenhum carcinoma na mama contralateral foi observado.

UNITERMOS: Fenretinide, câncer de mama, retinóide.

INTRODUÇÃO

A vitamina A e seu análogo sintético, retinóides, têm demonstrado atividade em modular o crescimento celular e a maturação.¹ Conseqüentemente, estão sendo testados como agentes preventivos e terapêuticos em humanos com alto risco para malignidade. O retinóide com o qual este estudo está relacionado é chamado HPR (Fenretinide). A ifenretinide reduziu a incidência de câncer mamário em ratas predispostas a esta doença após serem expostas a carcinogênicos conhecidos². Além disto, diferentemente da maioria dos outros retinóides, as análises quantitativas da droga indicaram que fenretinide e seus metabólitos se acumulam na glândula mamária mas não no fígado. Estes dados pré-clíni-

cos suportam o estudo de fenretinide em pacientes com câncer de mama. Por esta razão, nos propusemos fazer um estudo clínico controlado para avaliar a eficácia deste retinóide sintético na prevenção do câncer da mama contralateral em pacientes que seriam submetidas a cirurgia por Ca de mama³. O objetivo do ensaio sugerido foi a quimioprevenção. Mas como em quimioprevenção um dos maiores problemas é o cálculo da dose, devemos considerar que a droga deve ser tomada por um longo período de tempo com efeitos de acumulação imprevistos. Outro problema é que necessitamos estabelecer a dosagem efetiva para prevenção, para, ao invés de verificar a sua progressão, poder verificar possíveis sinais de regressão.

Testes de toxicidade após administração única

¹Médico assistente, ²Bolsista estrangeiro, endereço para correspondência: ¹Via Venezian 1. Milano, Itália.

de HPR foram efetuados em cobaias, ratas, hamster e cachorros¹ e na mesma espécie animal a toxicidade foi testada após prolongada administração (3 meses)⁴.

A toxicidade crônica foi também avaliada por meio de testes de toxicidade em ratas e cachorros, após administração prolongada (12 meses)⁵. Estudos americanos e ingleses com voluntários sãos e doses simples de HPR de 600mg ou doses múltiplas de 800 mg por dia 28 dias não produziram qualquer efeito adverso. No entanto, estudos com pacientes que apresentavam doença na pele produziram algumas experiências adversas⁶: um caso de hepatite, quatro casos de eritema multiforme e dois casos de cegueira noturna. Embora na avaliação destes casos não se possa estabelecer uma relação de causa-efeito, estas anormalidades poderiam ser atribuídas à fenretinide usada em doses elevadas. Por esta razão foi decidido programar um estudo de fase I com o objetivo de identificar a dose máxima tolerada de HPR, tendo em mente que a droga deve ser usada como quimiopreventiva⁷ e não como terapêutica⁸. A dose máxima de HPR proposta pelo grupo de Milão foi de 300 mg/dia³. Resultados similares foram obtidos pelo grupo do Dr. Osborne no Memorial Hospital de Nova Iorque⁹. As doses programadas são, neste estudo, consideravelmente baixas e os testes de função hepática, exame dermatológico e testes visuais foram realizados antes e durante a administração de fenretinide. A avaliação da tolerabilidade do HPR foi estudada em quatro grupos de pacientes por um período de seis meses com o esquema de ensaio conforme Tabela 1.

**TABELA 1 – Avaliação da tolerabilidade à droga
– Estudo randomizado**

Pacientes com Ca de mama T ₁₋₂ N-, idade entre 35-65 tratadas com cirurgia radical	Random	300mg/dia	6 meses
		200mg/dia	
		100mg/dia	
		Placebo	

MATERIAL E MÉTODOS

Para garantir os 80 casos esperados para o protocolo, 101 pacientes foram randomizadas. São todas mulheres brancas, com idade entre 35 e 65 anos que foram submetidas a cirurgia radical para Ca de mama. A distribuição das pacientes segue a seguinte ordem: quadrantectomia e radioterapia 62, mastectomia a Patey 33, mastectomia a Halsted 2, tumorectomia e radioterapia 2 e quadrantectomia central sem dissecação axilar 2.

Particular atenção foi dada a história de alergia ou intolerância a drogas. Com relação a doença neoplásica prévia ou concomitante, foi dada especial atenção àquelas que poderiam ser agravadas pela toxicidade do fenretinide. De acordo com o protocolo do Instituto, todas as pacientes foram submetidas a radiografia de tórax e esqueleto antes de começar o estudo. Após serem informadas do objetivo do estudo, todas as pacientes aceitaram entrar no protocolo e assinaram um formulário de consentimento. Das 101 pacientes que se apresentaram no follow-up os sintomas mais freqüentes estão apresentados na Tabela 2.

Para este estudo foram utilizadas cápsulas de 100 mg por via oral. A documentação farmacológica compreendeu análises *in vitro* e *in vivo*. Os resultados podem ser sumarizados como segue: **In vitro**: — As análises com fenretinide demonstraram que este retinóide inibiu a transformação neoplásica em culturas de fibroblastos de ratos; A fenretinide reverte a queratinização celular em culturas de traquéias de hamster, inibe o desenvolvimento de nódulos pré-neoplásicos, e demonstrou significativa atividade biológica em cultura de células tumorais humanas contra o câncer do pulmão, mama, ovário e melanoma. **In vivo**: experimentos com animais têm sugerido que a fenretinide pode possuir propriedade de potencial quimiopreventivo para câncer de mama, trato urinário, pâncreas e cólon.

TABELA 2 – Sintomas mais freqüentes

Prurido	18
Pele seca	13
Xerostomia	9
Queda de cabelos	5
Quelite	4
Descamação da pele	2

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Para serem eleitas, as pacientes deveriam ter tido um câncer de mama operado, sem linfonodos axilares metastáticos, sem evidência de metástase local ou à distância seis meses antes de entrar neste estudo, e ter terminado a radioterapia três meses antes do início do estudo. Deveriam também ter sua função hepática e renal normais, ter sido informadas das características do estudo, poder participar durante todo o estudo e não ter interesse em engravidar.

CRITÉRIOS PARA EXCLUSÃO

Ter comprovada atividade maligna, possuir câncer de mama bilateral, doença arterial coro-

nariana severa, evidência de anemia, hiperlipidemia ou hipercolesterolemia, ter feito uso prévio de vitamina A, apresentar hipersensibilidade a retinóides e estar participando de algum outro estudo que pudesse interferir com o presente.

O pré-estudo incluiu para cada paciente, completa história e exame físico, entrevista com o staff responsável pelo estudo. Os seguintes exames laboratoriais foram realizados: Hemograma, uréia nitrogenada, glicose, creatinina, albumina, proteínas totais, ácido úrico, colesterol total, bilirrubinas, AST, ALT, LDH, fosfatase alcalina, Gama GT, Triglicéridos, fósforo inorgânico, Na, K, Ca, Cl, tempo de protrombina, transaminases, análise urinária, colesterol e teste de gravidez. Também foram realizados exame oftalmológico com particular ênfase para visão noturna e exame dermatológico.

PLANO DE TRATAMENTO E TOXICIDADE

As pacientes recebiam a droga na dose indicada e eram revisadas numa sessão seguinte. A droga deveria ser ingerida após o alimento para uma melhor absorção. A dose era mudada em caso de toxicidade, segundo os seguintes critérios: 1) Diminuição da dose: pele seca, episódio isolado de epistaxe, cefaléia suave, labilidade emocional, irregularidade menstrual, 1, 5 a 2 x o aumento nos parâmetros hematológicos; 2) a dose é diminuída de 300 para 200mg/dia para o primeiro grupo, e de 200 para 100mg no segundo grupo em casos de múltiplos episódios de epistaxe, persistente dor de cabeça e/ou depressão, amenorréia, duas a três vezes o aumento nos parâmetros hematológicos e alteração na visão noturna; 3) o tratamento é descontinuado em casos de alucinações, eritema multiforme, enfraquecimento da visão noturna e mais de três aumentos nos parâmetros hematológicos.

A tolerância do HPR está sendo avaliada com base em dados referidos pela literatura e outras informações recebidas não-publicadas. O esquema de seguimento é como segue: Exame físico, hematológico, de função hepática e renal a cada duas semanas nos dois primeiros meses e após, a cada quatro semanas até a 24ª; exame oftalmológico com teste de acuidade visual nas semanas 0, 4, 8, 12 e 20, exame dermatológico na semana 0 e 20 ou quando solicitado pela paciente, radiografia de tórax e esqueleto na semana 0 e 24.

RESULTADOS

Particular atenção foi dada aos sintomas sub-

jetivos referidos na Tabela 3. Em relação à toxicidade dermatológica, dois sintomas foram observados: prurido ocasional, e secura na pele, principalmente nas pernas. Dois casos de descamação da palma das mãos e da planta dos pés foram observados no grupo de pacientes que usou 200mg. Cefaléia e depressão ou labilidade emocional foram ocasionalmente referidos, sempre de ligeira intensidade. Por outro lado algumas pacientes referiram melhora do seu bem-estar geral, físico e psicológico. Variações de peso não foram estatisticamente significantes. Em relação aos sintomas objetivos, estes são apresentados na Tabela 4. Não foi observado nenhum caso de eritema multiforme nem de dano na visão noturna. Observamos dois casos de exantema no grupo de 200 e 300mg que desapareceram sem a modificação do tratamento. No que se refere à irregularidade menstrual, elas foram muito provavelmente relacionadas com a idade, porque se apresentaram em pacientes entre 40 e 50 anos, com exceção de uma paciente de 31 anos do grupo placebo.

TABELA 3 – Sintomas subjetivos presentes avaliados

Secura na pele e xerostomia
Quelite
Epistaxe
Descamação da palma das mãos e planta dos pés
Alopecia
Conjuntivite
Náusea
Vômito
Erução
Prurido
Sonolência pós-prandial
Dor abdominal
Dispepsia
Anorexia
Pirose
Cefaléia
Vertigem
Sonolência
Labilidade emocional
Depressão
Ansiedade
Dificuldades no trabalho
Dificuldades ao dirigir
Dificuldade nas atividades domésticas
Febre
Modificação no peso
Fratura
Disuria
Rigidez
Dores generalizadas

TABELA 4 – Sintomas objetivos avaliados

Alopecia
Descamação
Desidratação
Rash cutâneo
Urticária
Eritema multiforme
Lesão de pele
Dor a nível hepático
Hepatomegalia
Subicterícia
Icterícia
Alteração na visão noturna
Aumento na sensibilidade do mamilo
Infecções de vias aéreas
Infecções de trato urinário
Bursite
Alergia
Exantema

ACHADOS DE LABORATÓRIO

1) hemograma: não foram observadas variações na hemoglobina e na contagem das células vermelhas; 2) função hepática: nos 4 grupos não foram vistas modificações significativas de transaminases e níveis de bilirrubina; 3) metabolismo e função renal: não houve alteração em nenhum grupo de pacientes; 4) eletrólitos: não houve variação de Na, K, Cl, Ca e P em nenhum dos grupos.

A aceitação das pacientes durante as 20 semanas foi muito boa. Nenhuma delas tomou menos de 96,5% da dose. Todas as pacientes retornaram para os controles ambulatoriais. Os testes plasmáticos de HPR demonstraram que o tratamento foi feito regularmente.

VIOLAÇÃO DO PROTOCOLO

Cento e um pacientes foram randomizadas ao invés das 80 previstas pelo protocolo de estudo para evitar efeitos negativos em relação à aceitação pelas pacientes. Assim, tratamos um número de casos maior que o esperado. Todavia, algumas violações do critério de eleição foram verificadas: uma paciente de 31 anos; duas pacientes submetidas a cirurgia por doença de Paget do mamilo sem linfadenectomia axilar; em duas pacientes os achados histológicos demonstraram a presença de metástases microembólicas em um único linfonodo, no entanto as pacientes não receberam quimioterapia adjuvante; quatro pacientes apresentavam níveis de triglicérido sérico de 210mg na semana zero; seis pacientes ti-

nam hemoglobina de 11g/dl; o esquema de follow-up de radiografia de tórax e esqueleto, por algumas pacientes que só realizaram uma radiografia de tórax, e esqueleto nos cinco primeiros meses do estudo. Pacientes que não foram submetidas a radiografias de tórax e esqueleto durante as primeiras 20 semanas do estudo, foram submetidas ao exame nas últimas quatro semanas.

NÍVEIS DE HPR NO PLASMA E NOS TECIDOS

Amostras de sangue foram coletadas durante as 20 semanas de tratamento 12 horas após a última dose de 100mg de HPR ou de placebo. Esta descrição se refere aos dados obtidos com 8, 10, 10 e 8 pacientes que receberam respectivamente doses de 100, 200, 300mg e placebo. Para avaliar HPR nos tecidos, duas pacientes com câncer de mama foram tratadas antes da cirurgia com HPR 300mg/dia por cinco dias (dose cumulativa de 1.500mg) e HPR 200mg/dia por sete dias (dose cumulativa de 1.400mg). Amostras do tumor, glândula mamária, músculo e tecido adiposo, removidas durante a cirurgia, foram protegidas da luz e imediatamente congeladas a -20°C por uma semana antes da análise da droga. Após o procedimento analítico devido, chegamos à conclusão de que no grupo de pacientes tratadas com HPR o pico encontrado foi muito maior (10 a 50x) em relação ao pico correspondente às pacientes tratadas com placebo. Os níveis plasmáticos de HPR foram proporcionais às doses administradas. A respeito das duas pacientes tratadas poucos dias antes da cirurgia após dose total e cumulativa de HPR de 1.500 e 1.400mg, os níveis teciduais de HPR foram maiores que aqueles encontrados no plasma. Em ambas as pacientes uma maior concentração foi encontrada no tecido adiposo e na glândula mamária. No tumor também havia quantidade considerável de HPR similar à encontrada no músculo.

CONCLUSÃO

Após 20 semanas de tratamento com HPR em 75 pacientes, nenhum caso de hepatite, eritema multiforme, dano a visão noturna ou outra alteração sérica que poderia ser atribuída à droga foi observado. Dezoito pacientes sofreram depressão ou labilidade emocional, mas esta condição não parece ter sido agravada com o tratamento. Ao contrário, em muitos casos o estado depressivo diminuiu e isto nos estimulou a fazer uma avaliação psicológica na 2ª fase do ensaio por meio de um questionário com o objetivo de codificar a resposta psicológica (positiva ou negativa) da pa-

ciente ao tratamento. Dezoito pacientes apresentaram prurido no curso do tratamento, sempre de média intensidade e sete destas pacientes haviam tido este sintoma antes de iniciar o tratamento. Treze pacientes apresentaram formas médias de desidratação, descamação e pele seca, e em todos estes casos o sintoma não foi agravado pelo tratamento com HPR. Em cinco pacientes estes sintomas foram identificados já no primeiro exame dermatológico; oito pacientes que tinham desidratação e descamação no primeiro exame não tiveram confirmados estes sintomas no curso do tratamento. Houve quatro casos de quelite. Somente casos esporádicos de cefaléia foram notificados (em 10 pacientes) e somente um no grupo de pacientes que recebeu 300mg. Não houve variações importantes nos resultados de hemograma, função hepática, metabolismo, função renal e eletrólitos.

Em particular não houve variação significativa da hemoglobina e hematócrito; e as variações observadas fazem parte dos níveis fisiológicos de flutuação. Analogamente, com respeito à função hepática durante o tratamento com HPR, não observamos aumento significativo nas transaminases, gama GT, bilirrubina total e fosfatase alcalina. Em cinco pacientes do grupo placebo foi observado aumento dos níveis de gama GT no curso do tratamento. Ao contrário, nos 3 grupos tratados com HPR não houve aumento do gama GT, tendo sido possível notar, também, que em cinco casos os níveis de gama GT foram altos já na primeira semana. Em quatro casos os níveis permaneceram constantes durante o período do tratamento e em dois casos (200mg), os níveis diminuíram progressivamente, atingindo valores normais na 2ª semana. Até hoje não observamos nenhum caso de osteoporose com desmineralização óssea. Em somente dois casos esta patologia foi observada na semana 0, e o tratamento com HPR não piorou estes sinais.

Durante estas 20 semanas de tratamento, vários exames instrumentais e especializados foram realizados adicionalmente; eles foram necessários para esclarecer alguns requisitos clínicos da parte da equipe médica. Todas estas investigações resultaram negativas.

Concluindo, HPR tem se mostrado seguro durante os primeiros cinco meses de tratamento com 100, 200 e 300mg/dia. Este estudo deverá continuar.

SUMMARY:

Fenretinide (HPR) is a synthetic retinoid which has been proven effective in preventing mammary tumors in animal models. A phase I study has been designed at the National Tumor Institute of Milan, with the aim of evaluating the tolerability of this drug in humans. In the present study, 101 breast cancer patients have been randomized into four groups according to the daily drug dosage: 100 mg, 200 mg, 300 mg and placebo. All the patients had been operated on at the same Institute and did not receive any adjuvant treatment (endocrine or chemotherapy). Clinical examination, blood laboratory tests, dermatological and ophthalmologic evaluation have been performed every four weeks. One patient interrupted the treatment at week 12 because lung and bone metastases were demonstrated. One hundred patients have completed the 20th week of treatment and no adverse effects have been recorded. In one case it was necessary to half the dose for three days with the aim of verifying the possible relationship between a recurrent lymphangitis and HPR treatment. The patients went back to the daily intake of 200mg and the symptom disappeared independently. A careful evaluation of the effect of the drug on menstrual cycles show that the observed irregularities are much more probably age related than drug dependent. Depression and emotional lability have also been reported in 18 cases. Nevertheless these symptoms were already present even at the week 0 and did not increase in intensity during treatment. During the 20 weeks of study no contralateral breast carcinoma has been observed.

UNITERMS: *Fenretinide, breast cancer, retinoid.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fenretinide. Information brochure, Mc Neil Lab Inc, March 1983.
2. Moon RC, Thompson HJ, Becci JP, et al. Retinamide, a new retinoid for prevention of breast cancer in the rat. *Cancer Res* 1979; 39: 1339.
3. Veronesi U et al. Chemoprevention of contralateral breast - cancer with fenretinide (HPR). Protocol for a clinical trial. Milan, November 1984.
4. Fenretinide, Information brochure, Mc Neil Lab Inc, April 1984.
5. Fenretinide, Information brochure, Mc Neil Lab Inc, April 1985.
6. Dalton W, Meyshkens FL Jr., Alberts DS, Booth AR. Phase II study of ferentinide in selected malignancies: advanced of metastatic melanoma, metastatic breast cancer and mycosis fungoides. Unpublished data. Tucson, Arizona 1985.
7. Alberts DS, Edzarde L, Peng YM, Serokman R, Davis TP, Meyskens FL Jr. Clinical toxicology pharmacokinetics of 13-Cis-retinoic acid administered chronically at low doses expected for cancer chemoprevention trials. In press, Tucson, Arizona 1985.
8. Goodman GE, Alberts DS, Earnst DL, Meyskens FL. Phase I trial of retinol in cancer patients. *J Clin Onc* 1983; 1:6.
9. Osborne MO et al. Breast cancer prevention: Fenretinide - pilot trial New York, October 1985.