



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação *Stricto sensu*

JOSÉ BINES

Atividade de acetato de megestrol em mulheres na pós-menopausa com câncer de
mama avançado após progressão de inibidor de aromatase: estudo de fase II

Orientador: Dr. Luiz Claudio Santos Thuler

Co-orientador: Dr. Marcio Luiz Moore Nucci

Rio de Janeiro

2014



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação *Stricto sensu*

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Pós-Graduação em Oncologia

JOSÉ BINES

Atividade de acetato de megestrol em mulheres na pós-menopausa com câncer de
mama avançado após progressão de inibidor de aromatase: estudo de fase II

Tese apresentada ao Instituto Nacional de
Câncer como parte dos requisitos para
obtenção do título de Doutor em Oncologia

Orientador: Dr. Luiz Claudio Santos Thuler

Co-orientador: Dr. Marcio Luiz Moore Nucci

Rio de Janeiro

2014

B612a Bines, José.

Atividade de acetato de megestrol em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado após progressão de inibidor de aromatase: estudo de fase II / José Bines. – Rio de Janeiro, 2014.

108 f.

Tese (Doutorado em Oncologia) – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2014.

Orientador: Luiz Cláudio Santos Thuler.

Co-Orientador: Márcio Luiz Moore Nucci.

1. Antineoplásicos. 2. Neoplasias da Mama. 3. Acetato de Megestrol. 4. Mulheres. I. Thuler, Luiz Cláudio Santos (Orient.). II. Nucci, Luiz Moore (Co-orient.). III. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. IV. Título.

CDD 615.58



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação *Stricto sensu*

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Pós-Graduação em Oncologia

JOSÉ BINES

Atividade de acetato de megestrol em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado após progressão de inibidor de aromatase: estudo de fase II

Orientador: Dr. Luiz Claudio Santos Thuler

Co-orientador: Dr. Marcio Luiz Moore Nucci

Aprovada em: ___/___/___

Examinadores:

Dr. Moyses Szklo

Dr. Auro Del Giglio

Dr. Marcelo Alex de Carvalho

Dr. Carlos Gil Moreira Ferreira

Dr. Denizar Vianna Araújo - suplente I

Dra. Liz Maria de Almeida - suplente II

Rio de Janeiro

2014

“... o tempo é que manda, ele é que sabe,
desliza entre os dedos e os anos, apaga o
que é próximo e ressuscita o que ficou
longe.”

(Miguel de Sousa Tavares)

À Rosana, por tudo que somos juntos

Ao Danilo e ao Luiz, por me fazerem reinventar

Aos meus pais, toda admiração

AGRADECIMENTOS

Agradeço a meus orientadores Luiz Claudio Santos Thuler e Marcio Luiz Moore Nucci, por mostrarem outros caminhos possíveis, Moyses Szklo, Everardo D. Saad, Melody Cobleigh, Marcos Fernando Oliveira Moraes, Ilana Zalcberg Renault, Rodrigo Dienstmann, aos meus co-investigadores, à equipe de pesquisa clínica do Instituto Nacional de Câncer, à equipe da pós-graduação do Instituto Nacional de Câncer, e a todas as pacientes que voluntariamente participaram desse projeto.

Resumo: Atividade de acetato de megestrol em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado após progressão de inibidor de aromatase: estudo de fase II

Introdução: Novos tratamentos são dispendiosos e muitas vezes tem custo proibitivo em países de baixa e média renda. Dessa forma, há uma necessidade urgente de desenvolvimento de alternativas, tais como a avaliação de fármacos que perderam sua patente. Acetato de megestrol (AM) tem uma longa história no tratamento do câncer de mama, mas recentemente tem sido menos utilizado devido ao advento de novos agentes. Esse estudo de fase II avaliou a atividade antitumoral e a toxicidade de AM em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado hormônio-sensível, após progressão de doença durante terapia com inibidor de aromatase (IA) não-esteroidal de terceira-geração. **Pacientes e métodos:** Pacientes elegíveis tinham câncer de mama metastático tratado com IA por um período mínimo de 6 meses de sobrevida livre de progressão durante o tratamento da doença avançada, ou recorrência após um ano ou mais em caso de tratamento adjuvante. As pacientes receberam AM como dose oral única de 160 mg diária. O objetivo principal era benefício clínico. **Resultados:** Quarenta e oito pacientes foram incluídas. O benefício clínico foi de 40% (IC 95% 25%-55%). A sobrevida livre de progressão foi de 3,9 (IC 95% 3.0–4.8) meses e a duração mediana do benefício clínico de 10 (IC 95% 8.0–14.2) meses. Efeitos colaterais grau 3 foram: anemia (2%), dispneia (2%), fadiga (2%), dor músculo-esquelética (4%), trombose venosa profunda (10%) e ganho de peso (2%). **Conclusões:** Esse é o primeiro estudo a avaliar de forma prospectiva a eficácia e a segurança de AM em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado com doença hormônio-sensível após progressão de IA. AM demonstrou atividade e boa tolerabilidade nesse cenário e assim permanece como uma opção a ser considerada em situação de limitação de recursos. Esses resultados também justificam a continuidade da exploração de novos progestágenos no tratamento do câncer de mama. Palavras chave: câncer de mama, tratamento, acetato de megestrol

Abstract: Activity of megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer after non-steroidal aromatase inhibitor failure: a phase II trial

Background: As novel treatments carry substantial price tags and are mostly cost-prohibitive in low- and middle-income countries, there is an urgent need to develop alternatives, such as off-patent drugs. Megestrol acetate (MA) has a longstanding history in the treatment of breast cancer, but recently it is being used less often due to the advent of newer agents. **Patients and methods:** This two-stage phase II trial evaluated the antitumor activity and toxicity of MA in postmenopausal women with hormone-sensitive advanced breast cancer who had experienced disease progression on a third generation nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI). Eligible patients had metastatic breast cancer treated with a NSAI with at least 6-month progression-free survival (PFS), or relapse after ≥ 1 year on adjuvant NSAI. Patients received MA at a single daily oral dose of 160 mg. Primary end point was clinical benefit rate (CBR). **Results:** Forty-eight patients were enrolled. The CBR was 40% [95% confidence interval (CI) 25% to 55%], and the median duration of clinical benefit was 10.0 (95% CI 8.0–14.2) months. The median PFS was 3.9 (95% CI 3.0–4.8) months. The most common grade 3 adverse events were anemia (2%), dyspnea (2%), fatigue (2%), musculoskeletal pain (4%), deep vein thrombosis (10%), and weight gain (2%). **Conclusions:** This is the first study to prospectively evaluate the efficacy and safety of MA in postmenopausal women with hormone-sensitive disease progressing on a NSAI. MA has demonstrated activity and acceptable tolerability in this setting, and therefore remains a reasonable treatment option in a cost-sensitive environment. These results also provide the background for further evaluation of progestins in the treatment of breast cancer. Key words: breast neoplasm, drug therapy, megestrol acetate

Índice

1.0 Introdução	17
1.1 Racional conceitual	17
1.1.1 Epidemiologia do câncer de mama no Brasil	17
1.1.2. Novos conceitos na classificação do câncer de mama	18
1.1.3 Estratégias terapêuticas em câncer de mama em cenário com limitação de recursos	20
1.1.3.1 Redirecionamento de fármacos	21
1.2 Racional científico: tratamento endócrino em câncer de mama avançado	24
1.2.1 Tratamento endócrino com fármaco único	25
1.2.1.1 Diminuição da produção de estrogênio	26
1.2.1.1.1 Pré-menopausa	26
1.2.1.1.2 Pós-menopausa	27
1.2.1.2 Bloqueio da sinalização através do receptor de estrogênio	29
1.2.1.3 Antagonismo do receptor	30
1.2.1.4 Outros mecanismos	31
1.2.1.4.1 Andrógenos	31
1.2.1.4.2 Estrógenos	32
1.2.1.4.3 Progestágenos	33
1.2.1.4.4 Anti-progestágenos	38
1.2.2 Tratamentos endócrinos com fármacos em combinação	38
1.2.2.1 Combinação de tratamentos endócrinos	38
1.2.2.2 Tratamento endócrino e quimioterapia	39

1.2.2.3 Tratamento endócrino em combinação com outras vias de sinalização	39
1.2.2.3.1 Via do fator de crescimento epidérmico: HER-2	40
1.2.2.3.2 Via PI3K/Akt/mTOR	40
1.2.2.3.3 Angiogênese	41
1.2.2.3.4 Inibidores de quinases dependentes de ciclinas	42
1.2.2.3.5 Inibidores de histona deacetilase	42
1.2.2.3.6 Inibidores do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF)	43
1.2.3 Uso sequencial de tratamento endócrino em câncer de mama avançado	43
2.0 Justificativa do estudo	51
3.0 Objetivos	54
3.1 Objetivo principal	54
3.2 Objetivos secundários	54
4.0 Material e métodos	55
4.1 Pacientes	55
4.2 Avaliação clínica e seguimento	56
4.3 Esquema de tratamento e modificação de dose	57
4.4 Delineamento do estudo e análise estatística	61
5.0 Resultados	62
5.1 Características basais das pacientes e do tratamento	62
5.2 Eficácia	63
5.3 Toxicidade	66
6.0 Discussão	69
7.0 Conclusões	76

8.0 Referências	78
9.0 Anexos	96
9.1. Termo de consentimento livre e esclarecido	96
9.2 Justificativa da ausência do termo de consentimento livre e esclarecido	103
9.3 Imuno-histoquímica do receptor de androgênio	105
9.4 Aprovações do comitê de ética em pesquisa	106

Lista de Tabelas:

Tabela 1: Tabela 1- Coloração de imuno-histoquímica correspondente aos subtipos moleculares intrínsecos	19
Tabela 2: Linha do tempo da introdução de intervenções relacionadas à terapia endócrina do câncer de mama	25
Tabela 3: Estudos randomizados que comparam o AM com os IA após falha de tamoxifeno	35
Tabela 4: Escala de performance	54
Tabela 5: Planilha dos principais procedimentos do estudo	56
Tabela 6: Características basais do tumor e do tratamento	62
Tabela 7: Incidência de eventos adversos	67
Tabela 8: Características das pacientes com trombose venosa profunda	67
Tabela 9: Estudos clínicos após falha de inibidor de aromatase	69

Lista de Figuras:

Figura 1:Fórmula estrutural do acetato de megestrol e da progesterona	34
Figura 2:Sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG)	64
Figura 4:Sobrevida livre de progressão de acordo com a expressão de receptor de androgênio (AR)	66
Figura 5:Sobrevida livre de progressão de acordo com a presença de acometimento visceral	66
Figura 6:Percentual de pacientes com mais de 10% de ganho de peso a cada visita	68

Lista de abreviaturas:

AM- Acetato de megestrol

AMP- Acetato de medroxiprogesterona

ASCO- *American Society of Clinical Oncology*

BHGI- *Breast Health Global Initiative*

BRCA- Refere-se a gene de predisposição elevada ao câncer de mama hereditário

CDK- Quinase dependente de ciclina

CEA- Antígeno carcino-embrionário

CEP/INCA- Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer

CRF- *Case report form*

DNA- Ácido deoxirribonucleico

ECOG- *Eastern Cooperative Oncology Group*

EGFR- Fator de crescimento epidérmico

EML4-ALK- Proteína resultante da fusão do gene *echinoderm microtubule-associated protein-like* (EML4) 4 com o gene *anaplastic lymphoma kinase* (ALK)

ETE- Eventos trombembólicos

GBECAM- Grupo de Estudos Brasileiros de Câncer de Mama

HERA- *Herceptin Adjuvant Trial*

HER-2- Receptor do fator de crescimento epidérmico 2

IA- Inibidor de aromatase

INCA- Instituto Nacional de Câncer

INR- Índice internacional normalizado relacionado ao tempo de protrombina

LHRH- *LH releasing hormone*

MET- Receptor de membrana com atividade de tirosina quinase (ligante HGF: Fator de crescimento do hepatócito)

mTOR- *Mammalian target of rapamycin*

n- número

NIH- *National Institute of Health*

OMS- Organização Mundial de Saúde

NCCN- *National Comprehensive Cancer Network*

p- nível de significância estatística

PET-CT- método de imagem que integra a Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) com a Tomografia Computadorizada (TCT)

PS- Performance status

RA- Receptor de androgênio

RE- Receptor de estrogênio

RECIST- *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*

RH- Receptor hormonal

RP- Receptor de progesterona

SG- Sobrevida global

SLP- Sobrevida livre de progressão

SUS- Serviço Único de Saúde

TC- Tomografia computadorizada

TCLE- Termo de consentimento livre e esclarecido

Tmax- Tempo para determinada droga alcançar sua concentração plasmática máxima

TVP- Trombose venosa profunda

VEGF- Fator de crescimento do endotélio vascular

1.0 Introdução

1.1 Racional conceitual

1.1.1 Epidemiologia do câncer de mama no Brasil

Estima-se que no ano 2020, 70% dos pacientes com câncer irão viver em países com menos de 5% dos recursos disponíveis para os cuidados de pacientes com câncer. O câncer de mama é um problema de saúde pública uma vez que é o câncer mais comum entre as mulheres no mundo e representa um exemplo de disparidade global. Aproximadamente 1,4 milhão de casos novos de câncer de mama são diagnosticados anualmente em todo o mundo. A estimativa de mortalidade é de 458 mil óbitos no mesmo período, sendo a principal causa de mortalidade por câncer (FERLAY *et al.*, 2010). Estima-se que mais de dois terços de todos os óbitos por câncer de mama ocorram no mundo considerado “em desenvolvimento” (LEE *et al.*, 2011).

Enquanto a mortalidade por câncer de mama diminuiu nos países desenvolvidos, principalmente a partir do final do século XX, a mesma continua a aumentar em países classificados como de baixa e média renda. Essa disparidade é resultado de diversos fatores, mas principalmente relacionada com a limitação de acesso à detecção precoce assim como à disponibilidade de tratamentos eficazes (SOUZA *et al.*, 2009).

Segundo estimativas do Instituto Nacional de Câncer (INCA) são esperados 57.120 casos novos de câncer de mama para o ano de 2014, com um risco estimado de 56 casos a cada 100 mil mulheres. O câncer de mama é a neoplasia mais frequente (excetuando-se câncer de pele não-melanoma) entre as mulheres das diversas regiões brasileiras, exceto na região norte, onde ainda predomina o câncer de colo de útero. A taxa de mortalidade para o mesmo período variou entre 6 e 19 por 100 mil, o que faz dessa neoplasia a principal causa de óbitos por câncer entre as mulheres no país (INCA, 2012).

Ocorre uma variação regional importante ao longo do território nacional. A taxa de incidência varia de 19 por 100 mil na região norte a 69 por 100 mil na região sudeste. As possíveis explicações para essa desproporção incluem: diferenças étnicas, hábitos de vida distintos (tais como início e número de gestações), além de possível sub-notificação na região norte. A faixa etária mais acometida é aquela a partir dos 50 anos (que se correlaciona, de um modo geral, com o status de pós-menopausa). Como

existe uma relação direta entre a extensão tumoral e o prognóstico do câncer de mama, é fundamental o conhecimento da apresentação da doença ao diagnóstico na população brasileira. O estadiamento do tumor de mama à apresentação inicial ainda se encontra bastante avançado no país, onde os estádios II (extensão linfonodal), III (extensão loco-regional) e IV (acometimento à distância) representam em conjunto mais 80% do total (INCA, 2012). Essa proporção contrasta com aquela encontrada em países desenvolvidos como os Estados Unidos, onde 60% dos casos de câncer de mama são diagnosticados nos estádios iniciais da doença (estádio I). Dessa forma, observa-se uma relação muito distinta entre mortalidade e incidência, medida indireta de sobrevida relativa em 5 anos: enquanto na União Européia e nos Estados Unidos essa razão encontra-se em torno de 0,2; no Brasil ela atinge 0,3 (GOSS *et al.*, 2013).

A tendência temporal das diversas regiões brasileiras quanto à mortalidade por câncer de mama, entre os anos 1979 e 2009, mostra um crescimento significativo de cerca de 1% por ano; sendo maior nas regiões norte e nordeste e menor no sul e sudeste. Entretanto, dados recentes sugerem mudanças que igualmente variam de acordo com a localização no país: enquanto nos estados de São Paulo, Rio Grande do Sul e Rio de Janeiro ocorreu um declínio na mortalidade a partir de 1994, tendência inversa foi observada nos estados do Maranhão, Paraíba e Piauí (FREITAS-JUNIOR *et al.*, 2012). Simultaneamente, a mortalidade por câncer de mama tem diminuído nas últimas décadas nos países desenvolvidos, o que sugere uma correlação entre melhor nível sócio-econômico e acesso aos serviços de saúde incluindo maior rastreamento mamográfico assim como tratamento apropriado dos casos de câncer de mama inicial (GOSS *et al.*, 2013).

1.1.2. Novos conceitos na classificação do câncer de mama

O câncer de mama não é mais considerado como uma única doença já de longa data. Classificações baseadas em imuno-histoquímica (principalmente o receptor de estrogênio -RE- e HER-2) assim como classificações moleculares (subtipos moleculares e assinaturas prognósticas) que refletem características relevantes dos diversos tipos de tumores foram desenvolvidas e incorporadas na prática clínica (WEIGELT *et al.*, 2014). Quanto à subdivisão etiológica, câncer de mama pode ser dividido grosseiramente em dois grupos etiológicos fundamentalmente distintos que resultam em uma distribuição bimodal com picos de frequência aos 50 e aos 70 anos. O primeiro pico está relacionado com o

desenvolvimento do câncer de mama em idade mais jovem, na pré-menopausa, se assemelha com câncer RE negativo e tem um comportamento mais agressivo. Já o segundo grupo é composto por câncer de mama com aparecimento em idade mais tardia, similar a tumores RE positivo e apresenta comportamento mais indolente (ANDERSON *et al.*, 2014). Análises de expressão gênica revelam que tumores RE positivo e RE negativo são entidades distintas em termos moleculares. Há dois subtipos intrínsecos predominantes em tumores RE positivo, denominados luminal A e B, e dois predominantemente RE negativo: HER-2 enriquecido e basal. A tradução na prática clínica (através da imuno-histoquímica) assim como a frequência dos subtipos moleculares intrínsecos na população de pacientes com câncer de mama está esquematizada na tabela 1.

Tabela 1- Coloração de imuno-histoquímica correspondente aos subtipos moleculares intrínsecos

Subtipo IHQ (%)*	RE e/ou RP	HER-2	Ki67	Subtipo intrínseco
Luminal A (73%)	(+)	(-)	Baixo	Luminal A
Luminal B (10%)	(+)	(-) ou (+)	Baixo ou Alto	Luminal B
HER-2 positivo, não luminal (5%)	(-)	(+)	Desnecessário	HER-2 enriquecido
Triplo negativo (12%)	(-)	(-)	Desnecessário	Basal

Adaptado de GOLDBIRSCHE *et al.*, 2011

IHQ= imuno-histoquímica, RE= receptor de estrogênio, RP= receptor de progesterona, Ki67= marcador de proliferação celular

* Percentuais relativos à população americana em 2010

Dados recentes dos Estados Unidos e da Dinamarca demonstram que a incidência de tumores RE positivo apresentam tendência ao aumento e o contrário se verifica para tumores RE negativo. Os fatores de risco possivelmente são distintos entre os dois subtipos. O aumento do peso corporal e a obesidade, por exemplo, possuem associação mais evidente com tumores RE positivo. Ao mesmo tempo, a paridade está associada com diminuição do risco para tumores RE positivo e aumento de risco para aqueles RE negativo. A compreensão da heterogeneidade etiológica do

câncer de mama tem consequências profundas nas estratégias de prevenção e detecção precoce dessa(s) doença(s) (ANDERSON *et al.*, 2014). Os dados populacionais mais pormenorizados em relação aos picos de idade assim como à expressão de receptores hormonais (e HER-2) em câncer de mama no Brasil são desconhecidos.

1.1.3 Estratégias terapêuticas em câncer de mama em cenário com limitação de recursos

Nos últimos anos, o grupo *Breast Health Global Initiative* (BHGI) desenvolveu recomendações para aprimorar o acesso, a detecção e o tratamento de câncer de mama em países de baixa e média renda. As recomendações se dividem em 4 níveis que variam de acordo com os recursos disponíveis em cada região: básico, limitado, elevado e máximo. O nível básico inclui recursos essenciais que são absolutamente necessários para o funcionamento de qualquer sistema de saúde e são aplicados em uma única interação clínica. O nível seguinte, limitado, tem a intenção de produzir benefícios mais robustos como o aumento de sobrevida, às custas de financiamento limitado e uma infraestrutura modesta. Esses serviços podem envolver uma única ou múltiplas interações clínicas. O nível elevado é constituído por recursos e serviços importantes, porém opcionais, e podem trazer vantagens adicionais no desfecho através do aumento do número e da qualidade de opções terapêuticas. O patamar máximo, o quarto, está associado com custos elevados e é considerado o de menor prioridade em relação aos demais, podendo ser usado em situações/países onde ocorre pouca limitação de recursos. Essa última classificação reforça a necessidade de pleno funcionamento de recursos nos níveis mais baixos. (ANDERSON *et al.*, 2008). Se os critérios do BHGI forem aplicados na tabela de procedimentos regimentada pelo Serviço Único de Saúde (SUS) no Brasil, a alocação de recursos para detecção precoce, diagnóstico e tratamento ocorre em nível limitado na sua maioria, poucas vezes em nível elevado, e em nenhuma das situações no nível máximo (MOREIRA, 2012).

Dada a situação do câncer de mama no Brasil, as estratégias para enfrentamento desse grande problema de saúde pública devem ser multifatoriais: se estendem desde a detecção precoce até a oferta de tratamento sistêmico e cuidados paliativos adequados. Novos tratamentos estão associados com custos excessivos, a maioria a custo-proibitivo para países como o Brasil. Enquanto os novos avanços científicos devem ser reconhecidos e divulgados amplamente, a sua distribuição e

incorporação, especialmente num cenário de limitação de recursos, deve ser feita de forma equitativa e custo efetiva (SOUZA *et al.*, 2009). Embora o Brasil apresente uma carga desproporcional de mortes secundárias a câncer de mama, tem a oportunidade de implementar estratégias inovadoras.

Há aproximadamente uma década, nosso grupo desenvolve no INCA ensaios clínicos dedicados ao câncer de mama. O grupo desenvolve estudos de iniciativa própria e também participa de estudos internacionais, por vezes delineadores de novas práticas clínicas. O espectro da atuação dos estudos do grupo tem sido amplo e inclui o tratamento de um subgrupo de câncer de mama localmente avançado (com acometimento de linfonodo supraclavicular); otimização da utilização de agentes já habitualmente empregados (avaliação de inversão de sequência de agentes quimioterápicos); e uma série de ensaios que abordam o conceito de redirecionamento de fármacos.

1.1.3.1 Redirecionamento de fármacos

Visto que poucos fármacos para câncer têm sido aprovados, abordagens inovadoras para o seu desenvolvimento se fazem necessárias. Nos Estados Unidos, entre os anos de 2000 e 2009, apenas 24 novas aplicações na terapia para câncer e 14 para neoplasias hematológicas foram licenciadas (SUKHAI *et al.*, 2011). Dois caminhos distintos confluem no sentido da estratégia de reposicionamento (ou redirecionamento ou mudança de indicação) de fármacos, o processo através do qual ocorrem novas indicações terapêuticas para drogas previamente existentes. De um lado, os custos crescentes e acentuados de novos fármacos tornam seu acesso limitado a um número restrito de países categorizados como de alta renda e, mesmo dentre esses países, a um grupo seletivo. Os países de baixa e média renda estão muitas vezes privados da utilização de tais avanços. Ao mesmo tempo, os custos relacionados ao desenvolvimento de novos agentes são extremamente elevados, e ao longo do percurso, muitos fármacos não chegam à prática rotineira. O redirecionamento de fármacos oferece uma oportunidade de avanço rápido das estratégias terapêuticas para a clínica em um tempo mais curto e a um custo mais baixo.

O reposicionamento de fármacos, ou seja, sua utilização em uma nova função que não anteriormente prevista, oferece ainda outras oportunidades. Do ponto de vista da indústria farmacêutica, os custos em estudos iniciais relacionados à fase pré-clínica, avaliações de farmacocinética, farmacodinâmica e, principalmente, de

segurança, já foram realizados. Assim, a reavaliação num novo cenário torna-se atraente. Muitas vezes, os agentes já estão disponíveis no mercado de longa data e, por vezes o composto já perdeu a patente, o que possibilita uma redução significativa do seu custo. O novo uso potencial desse fármaco “antigo” pode ser rapidamente disseminado através de apresentações e publicações. Caso esteja disponível em formulação adequada, a nova indicação pode ser adotada amplamente. Essa manobra oferece ainda uma ampla oportunidade para grupos acadêmicos participarem da descoberta e desenvolvimento desses *novos* fármacos (LI *et al.*, 2012).

Os enormes avanços em genômica, proteômica e farmacogenética constituem os elementos comuns que servem de alavanca para essa estratégia. Um grande percentual de drogas que chega a estudos clínicos não segue adiante devido à falta de atividade. A medicina individualizada se vale do fato de que a eficácia pode ser aumentada através da estratificação de doenças em subtipos-específicos e de características dos pacientes (SLEDGE, 2005). Dada a heterogeneidade das doenças, a medicina personalizada tem por objetivo diagnosticar e prescrever fármacos direcionados à biologia molecular da doença de determinado indivíduo (LI *et al.*, 2012). Ao mesmo tempo, a variação no processamento dos fármacos (polimorfismos genéticos de enzimas metabolizadoras de drogas, transportadoras, receptores e outros alvos) ocasiona variação na eficácia e toxicidade de agentes. Claramente, a prescrição de fármacos para um grupo responsivo, ao mesmo tempo em que se evita a recomendação de tratamentos ineficazes e/ou potencialmente tóxicos, aprimora a relação de custo-efetividade do tratamento.

A melhor compreensão da interação de fármacos com seus alvos possibilita a combinação de fármacos previamente aprovados com o intuito de aumentar a eficácia terapêutica. Essa estratégia vale-se ainda de uma menor chance de desenvolvimento de resistência (LI *et al.*, 2012).

Avanços no sequenciamento completo do genoma, do exoma e transcrito permitem a avaliação de fármacos em pacientes individualmente de forma sem precedentes. A identificação de genes que servem de alvo para drogas já existentes possibilita novas oportunidades de reposicionamento. Em algumas situações, o redirecionamento proposto não avança a ponto do fármaco receber uma nova indicação, mas demonstra prova de conceito e racional para a continuação do desenvolvimento de análogos de uma segunda-geração (SUKHAI *et al.*, 2011).

Diversos mecanismos podem ser utilizados para a identificação de fármacos redirecionadas. *High-throughput* de bibliotecas de drogas permite a avaliação de grande número de agentes; assim como a análise “*in silico*”, através de avanços de bioinformática, são algumas das estratégias possíveis. Entretanto, até o momento, a principal tática de reposicionamento tem sido através da avaliação clínica.

O envolvimento no reposicionamento de fármacos foi anunciado recentemente por entidades como o Instituto Nacional de Saúde Americano (NIH) que anunciou esforços para encontrar novos usos para compostos terapêuticos arquivados ou abandonados por indústrias farmacêuticas (NAIR *et al.*, 2013).

A aminoglutetimida utilizada no passado no tratamento do câncer de mama, que é um precursor dos inibidores de aromatase (IA) atuais, foi originalmente desenvolvida como anticonvulsivante. O redirecionamento de fármacos trouxe outros importantes avanços no tratamento de câncer, como a recente utilização do crizotinibe, com papel original de inibição da via da MET quinase e subsequente novo alvo no oncogene *EML4-ALK*, em um subgrupo de câncer de pulmão de células-não-pequenas. O trastuzumabe, anticorpo monoclonal direcionado ao HER-2, com grande importância no tratamento do câncer de mama, mostrou-se recentemente ativo em câncer gástrico com a expressão do mesmo alvo (LI *et al.*, 2012).

Provavelmente o exemplo mais conhecido e de maior sucesso foi o reposicionamento da talidomida, como agente no tratamento de mieloma múltiplo. A talidomida foi inicialmente usada na metade do século passado como hipnótico sedativo e tratamento para náusea durante a gravidez. Dados os efeitos teratogênicos associados, foi retirada do mercado e, somente décadas após foi reavaliada em doenças como lúpus eritematoso discóide, úlceras orais em síndromes relacionadas ao vírus da síndrome de imunodeficiência adquirida (HIV) e doença de Behçet. Devido a possíveis propriedades anti-angiogênicas, foi explorada no tratamento de mieloma. Após estudos iniciais em pacientes com doença refratária, seguiram-se novos ensaios clínicos que levaram à aprovação de talidomida nessa indicação. A partir da eficácia de talidomida, uma segunda-geração foi desenvolvida, tendo a lenalidomida como exemplo (LI *et al.*, 2012).

Fármacos provenientes de áreas distintas encontraram uma posição dentro da arena oncológica. O everolimo, inibidor de mTOR utilizado como imunossupressor, é atualmente indicado no tratamento de tumores pancreáticos neuroendócrinos,

carcinoma renal e, mais recentemente, em combinação com o IA exemestano, no tratamento de câncer de mama avançado (BASELGA *et al*, 2012).

O espectro de realocação de fármacos é válido para qualquer tipo de medicamento: fármacos cujo uso foi suspenso (ex: talidomida); fármacos em estudos clínicos para indicação distinta (ex: crizotinibe); fármacos que falharam em estudos clínicos prévios (ex: zidovudine); e fármacos já previamente aprovados (ex: sunitinibe) (LI *et al.*, 2012).

Nosso grupo desenvolve estudos em que fármacos previamente disponíveis no mercado são reutilizados através de uma outra forma de administração (quimioterapia metronômica); fármacos provenientes de outras áreas que não oncológicas (metformina); agentes antigos com eficácia limitada em câncer de mama como um todo, mas com possível nicho em determinado subgrupo (sais de platina em câncer de mama triplo negativo). O termo reposicionamento pode ser compreendido em sentido ainda mais amplo, sendo o motivo dessa tese: a realocação de medicação *antiga* na sequência *atual* de tratamento de câncer de mama avançado com o **acetato de megestrol**.

1.2 Racional científico: tratamento endócrino em câncer de mama avançado

O câncer de mama pode apresentar-se avançado (com extensão à distância, isto é, metastático); ou manifestar recorrência após apresentação como doença inicial. Em ambas as situações, considera-se a doença incurável. Apesar dos avanços terapêuticos e de suporte, a sobrevida de pacientes com câncer de mama metastático é menor do que 25% em 5 anos, e a maioria das mulheres falece entre 2 e 3 anos após esse diagnóstico. Há, porém, grande variação, de acordo com as comorbidades apresentadas pela paciente, o subtipo tumoral, a extensão e a localização do acometimento, assim como o tempo de ocorrência da doença avançada em relação à apresentação inicial da doença (localizada).

Os cuidados paliativos, através de equipe multi-disciplinar devem fazer parte do cuidado da paciente desde o início. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS): “Cuidado paliativo é o cuidado total e ativo de pacientes cuja doença não é mais responsiva ao tratamento curativo. São da maior importância: o controle da dor e outros sintomas, como também os psicológicos, espirituais e sociais” (BINES *et al*, 2011).

Além de extensão loco-regional (parede torácica e linfonodos de áreas de drenagem), os locais mais comuns de acometimento à distância no câncer de mama incluem: ossos (mais frequente), pulmão, fígado, e cérebro (BINES *et al.*, 2013). Os sintomas do câncer metastático estão relacionados com a localização assim como a extensão do tumor nos órgãos acometidos. Além do tratamento sistêmico para o tumor, o tratamento direcionado aos sítios de metástase deve ser enfatizado e podem incluir a ressecção de lesão na mama ou plastrão cirúrgico; tratamento cirúrgico, radioterápico e uso de bifosfonatos para acometimento ósseo; toracocentese e pleurodese em casos de derrame pleural; abordagem cirúrgica e radioterápica de lesões cerebrais.

Dentro desse cenário, o tratamento do câncer de mama metastático tem como objetivos principais: o aumento da sobrevida juntamente com a manutenção da qualidade de vida. Assim, a terapia endócrina (ou hormonioterapia ou tratamento hormonal) preenche de forma adequada ambos os quesitos, tanto em termos de eficácia quanto em relação ao seu baixo perfil de toxicidade.

As estratégias de terapia hormonal em câncer de mama estão relacionadas diretamente e limitam-se à presença do receptor hormonal (receptor de estrogênio e/ou progesterona) e a sua modulação. Podem ser divididas em: (1) diminuição da produção do ligante: estrogênio; (2) bloqueio da sinalização através do receptor de estrogênio; (3) antagonismo do receptor. Há ainda outros mecanismos que serão considerados à parte. A tabela 2- lista a linha do tempo da introdução de intervenções individuais relacionadas à terapia endócrina do câncer de mama, desde a primeira manipulação que consistiu de ooforectomia no final do século XIX até os mais recentes avanços farmacológicos.

Tabela 2- Linha do tempo da introdução de intervenções individuais relacionadas à terapia endócrina do câncer de mama

Ano	Intervenção
1896	Ooforectomia
1940	Estrogênio em altas doses

1950	Hipofisectomia
	Adrenalectomia
1960	<i>Identificação do receptor de estrogênio</i>
1970	Tamoxifeno
	Aminoglutetimida
1980	Acetato de megestrol
	Goserelina
1990	Anastrozol
	Letrozol
	Trastuzumabe
	Exemestane
2000	Fulvestranto
	Lapatinibe
2010	Everolimo

1.2.1 Tratamento endócrino com fármaco único

1.2.1.1 Diminuição da produção de estrogênio

1.2.1.1.1 Pré-menopausa: Ablação ovariana

A ooforectomia é o tratamento sistêmico mais antigo utilizado em câncer de mama. Ela confere um marco dentro da história dessa doença. No final do século XIX, Beatson removeu os ovários de uma mulher jovem com recorrência de câncer de mama na parede torácica e obteve excelente controle da doença por 4 anos (BEATSON, 1896). Desde então, essa modalidade continua a ser utilizada. Além da cirurgia, a supressão da função ovariana, sempre em mulheres na pré-menopausa, pode ser alcançada através de radioterapia e análogos LHRH (*LH Releasing*

Hormone). Apesar de não haver uma comparação formal entre cirurgia e radioterapia sobre os ovários, os dois procedimentos são considerados semelhantes quanto a sua eficácia, embora a secreção hormonal não cesse de forma completa imediatamente após a radioterapia e, eventualmente o procedimento pode ser incapaz de suprimir a função ovariana de forma definitiva. A resposta objetiva à ablação ovariana exclusiva varia entre 22 e 51%, com duração de remissão da doença por aproximadamente 16 meses (HOWELL *et al.*, 2010). Somente após um século da introdução da ooforectomia, os análogos químicos foram introduzidos na prática clínica. Há diversos agentes dentro dessa categoria, sendo a goserelina o mais comumente utilizado. A sua administração é realizada através de injeção subcutânea a intervalos de 28 dias e ocasiona elevação inicial dos níveis de estrogênio seguido de sua supressão, através do bloqueio do eixo hipotálamo-hipófise-ovários (BLAMEY *et al.*, 1992). Durante o período inicial após a administração pode ocorrer o fenômeno de *flare* tumoral (descrito em 1.2.3). Aproximadamente um terço das pacientes apresenta resposta ao tratamento com a goserelina com uma duração aproximada de um ano. Um único estudo (que não atingiu o recrutamento planejado e, dessa forma apresentou poder inadequado) comparou randomicamente ooforectomia com goserelina em 138 pacientes com câncer de mama com receptor hormonal (RH) positivo na pré-menopausa e não mostrou diferenças estatisticamente significantes entre os dois tratamentos. A resposta objetiva foi de 30% e o tempo para progressão da doença de 5 meses (TAYLOR *et al.*, 1998). Os efeitos colaterais associados à ablação ovariana incluem os sintomas relacionados à instalação abrupta da menopausa e incluem fogachos, ressecamento vaginal, diminuição da libido, labilidade emocional, e diminuição da densidade óssea.

1.2.1.1.2 Pós-menopausa

A inibição da enzima aromatase (ou estrógeno sintetase) nas mulheres na pós-menopausa tem função correspondente à ablação ovariana na pré-menopausa: ambas diminuem a principal fonte de estrogênio nos respectivos cenários. A aromatase é a enzima responsável pela conversão periférica de andrógenos provenientes das adrenais em estrógenos (especificamente, a síntese da estrona a partir da androstenodiona; e de estradiol a partir de testosterona) (SMITH *et al.*, 2003). Esse processo ocorre na gordura, fígado, músculo e também no próprio tecido tumoral. A evolução cronológica dessa estratégia iniciou-se em meados do século XX com a

adrenalectomia cirúrgica, seguida de drogas como a aminoglutetimida, sendo considerada como a primeira geração; e posteriormente do formestano e fadrozol (a segunda geração). No momento atual, são empregados na prática clínica os inibidores de terceira geração (IA): anastrozol, letrozol e exemestano (HOWELL *et al.*, 2010), que apresentam potência três vezes maior que a aminoglutetimida. Os inibidores de aromatase de terceira geração podem ser classificados de acordo com seu mecanismo de ação. São denominados do tipo I, os inibidores esteroidais (ex: exemestano), análogos da androstenodiona, que se ligam de forma irreversível à enzima e a inativam. Já os inibidores do tipo II (ex: anastrozol e letrozol) apresentam ligação reversível à aromatase no sítio heme da enzima.

Os IA diminuem a aromatização em mais de 90% e, dessa forma, reduzem os níveis de estrogênio nas mulheres na pós-menopausa na mesma proporção. Cumpre aqui reforçar o uso dessa modalidade apenas em mulheres após a menopausa estabelecida (SMITH *et al.*, 2006). Os IA foram estudados inicialmente na segunda-linha de tratamento da doença avançada, em comparação com o acetato de megestrol. Embora alguns estudos tenham demonstrado o uso do inibidor associado com aumento na taxa de resposta tumoral e do tempo para progressão da doença, as diferenças podem ser consideradas modestas (discutido em 1.2.1.4.3).

Os IA foram também comparados com tamoxifeno (vide 1.2.1.2), na primeira-linha de doença avançada (sempre na pós-menopausa). O maior desses estudos randomizou mais de 900 pacientes entre letrozol e tamoxifeno. O letrozol demonstrou aumento de resposta objetiva (30 x 20%); benefício clínico (49 x 38%); e tempo para progressão (9,4 x 6 meses) (MOURIDSEN *et al.*, 2006).

Uma meta-análise dos 25 estudos em mais de 8.500 pacientes com câncer de mama avançado demonstrou benefício modesto, com aumento relativo de 13% em termos de sobrevida global com o uso de IA quando comparado com o tratamento padrão (HR, 0,87, intervalo de confiança (IC 95% 0,82-0,93; $p < 0,001$). Esse benefício foi demonstrado tanto na comparação com tamoxifeno na primeira-linha (HR, 0,89, $p = 0,003$); como nas linhas subsequentes de tratamento (HR, 0,86, $p < 0,001$) (MAURI *et al.*, 2006).

Alem da eficácia, os IA apresentam um perfil de toxicidade favorável, com menor incidência de supressão mineralo- e glicocorticóide, quando comparados com os inibidores de gerações prévias; assim como menos eventos tromboembólicos e sangramento vaginal, em relação aos tratamentos padrão anteriores (não inibidores de

aromatase). Os efeitos colaterais mais comumente encontrados com esses agentes são fogachos, ressecamento vaginal, dores músculo-esqueléticos, cefaleia, queixas gastrointestinais, e diminuição de densidade óssea associada com seu uso crônico.

1.2.1.2 Bloqueio da sinalização através do receptor de estrogênio

O tamoxifeno é um derivado da estrutura trifeniletileno e o principal representante dos moduladores seletivos do receptor de estrogênio (ou SERM, da sigla em Inglês: *Selective Estrogen Receptor Modulator*). Apesar de desenvolvido inicialmente como agente contraceptivo, observou-se a indução de ovulação com o seu uso. Desde os estudos iniciais ficou evidente sua ação diferencial de acordo com o tecido alvo: enquanto apresentava ação antagonista estrogênica na mama, demonstrava efeito agonista no endométrio (HOWELL *et al.*, 2010).

Os estudos iniciais em humanos datam da segunda metade do século XX. O tamoxifeno apresenta uma taxa de resposta objetiva e estabilização da doença por mais de 6 meses de 30 e 50%, respectivamente; com tempo para progressão da doença ao redor de 6 a 8 meses. Há informação proveniente de 35 estudos randomizados, com mais de 5.000 pacientes, que compararam tamoxifeno com outras manipulações hormonais (vale ressaltar que não foram incluídos estudos com inibidores de aromatase de terceira geração). A resposta objetiva ao tratamento com o tamoxifeno foi semelhante aos outros tratamentos endócrinos (29% e 30%, respectivamente) e os 24 estudos que analisaram a sobrevida (em 4.126 pacientes) não encontraram diferenças em termos de sobrevida (HR, 1,02; IC 95% 0,94-1,10). Entretanto, o perfil de efeitos colaterais foi distinto: no grupo que recebeu o tamoxifeno, houve menor incidência de fadiga, insuficiência cardíaca congestiva, alopecia, edema, rash cutâneo e ganho de peso mas, ao mesmo tempo, esteve associado com aumento de fogachos (FOSSATI *et al.*, 1998).

Estudos clínicos pequenos e de meta-análise demonstraram eficácia semelhante em mulheres na pré-menopausa com câncer de mama avançado, quando tamoxifeno foi comparado com ablação ovariana (CRUMP *et al.*, 1997).

Uma meta-análise de seis estudos, com 2.787 mulheres na pós-menopausa, que comparou o tamoxifeno com os IA (de segunda e terceira-geração), não demonstrou vantagem em termos de sobrevida global. O tamoxifeno esteve associado com mais eventos tromboembólicos e sangramento vaginal; enquanto fogachos,

vômitos e dor músculo-esquelética relacionaram-se com os IA (FERRETTI *et al.*, 2006).

Alguns agentes foram desenvolvidos a partir do tamoxifeno, na tentativa de aumentar sua eficácia antitumoral e/ou diminuir seu perfil de toxicidade. As duas abordagens empregadas foram: modificação da cadeia lateral (ex: toremifeno, idoxifeno e droloxifeno); ou alteração do anel trifeniletileno (ex: raloxifeno, arzoxifeno). As diversas comparações entre esses agentes e tamoxifeno não evidenciaram benefício em termos de resposta ou modificação dos efeitos colaterais (JOHNSTON, 2006).

O toremifeno foi a droga que atingiu maior avanço na linha de desenvolvimento. Cinco estudos de fase III compararam tamoxifeno e toremifeno na primeira linha de tratamento de câncer de mama avançado em mais de 2.000 pacientes. Uma meta-análise desses estudos demonstrou respostas objetivas semelhantes de 27% e 26% para tamoxifeno e toremifeno, respectivamente; sem diferença em termos de tempo para progressão da doença (6 meses) ou sobrevida global (28 meses) (MAO *et al.*, 2012).

1.2.1.3 Antagonismo do receptor

A busca de antagonistas puros (isto é, sem atividade agonista) do receptor de estrogênio levou ao desenvolvimento do fulvestranto, com ação antagonista uniforme nos diferentes órgãos, através da sua ligação e degradação do receptor de estrogênio. O estudo clínico inicial do fulvestranto em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama e progressão após uso do tamoxifeno revelou benefício clínico de 69% (HOWELL *et al.*, 1995).

Muitos anos mais tarde, dois estudos de fase III compararam fulvestranto com anastrozol (IA) após progressão em anti-estrogênio. Os resultados combinados em 861 mulheres demonstraram eficácia semelhante quanto à resposta objetiva, tempo para progressão e sobrevida global (19,2% x 16,5%, $p=0,31$; 5,5 x 4,1 meses; 27,4 x 27,7 meses, respectivamente (com HR, 0,98; IC 95% 0,84-1,15; $p=0,809$; referente a esse último). Os efeitos colaterais relatados foram de pequena intensidade, porém o fulvestranto foi associado com mais dor no local de injeção (relacionado a sua via de administração intramuscular); e com menos dores articulares (HOWELL *et al.*, 2005).

O fulvestranto foi comparado com o tamoxifeno em 587 pacientes na pós-menopausa com câncer de mama localmente avançado e metastático como primeira-

linha terapêutica. O estudo não atingiu o critério de não-inferioridade em relação ao tamoxifeno quanto ao tempo para progressão (6,8 x 8,3 meses, respectivamente; HR, 1,18; IC95%: 0,98-1,44; p=0,888). Embora a resposta objetiva tenha sido semelhante (31,6% e 33,9%, respectivamente), o benefício clínico (compreendido como o somatório da resposta objetiva com a estabilização da doença pelo período de seis meses) foi superior para o tamoxifeno, embora sem diferença estatisticamente significativa (62,0% para o tamoxifeno e 54,3 % para o fulvestranto; p=0,26). Fogachos foram relatados com menor frequência pelas pacientes que receberam o fulvestranto (HOWELL *et al.*, 2005).

Um estudo de fase III comparou de forma duplo-cego o fulvestranto e o exemestano (IA) em 587 pacientes na pós-menopausa com câncer de mama avançado após progressão de doença com um IA não-esteroidal (anastrozol ou letrozol). O resultado foi superponível, com o tempo para progressão da doença de 3,7 meses para ambos os braços (CHIA *et al.*, 2008).

Os estudos pré-clínicos já sugeriam que havia uma relação de dose-efeito em relação ao fulvestranto. A partir desse conceito, um estudo de fase III comparou o fulvestranto em 736 pacientes em duas dosagens distintas (500 x 250 mg). Apesar da resposta objetiva ter sido semelhante para os braços de 500 e 250 mg: 9,1% e 10,2%, respectivamente; o benefício clínico foi superior para o braço com dose mais elevada: 45,6% e 39,6%, respectivamente. A SLP foi significativamente mais longa para o braço de 500 mg, com 20% de redução do risco de progressão (HR, 0,80; IC 95%, 0,68-0,94; p=0,006) e 19% do risco de morte com uma diferença absoluta de quatro meses em relação a fulvestranto em dose mais baixa (DI LEO *et al.*, 2010; DI LEO *et al.* 2014).

1.2.1.4 Outros mecanismos

1.2.1.4.1 Andrógenos

Os andrógenos constituem a primeira terapia sistêmica utilizada na abordagem do câncer de mama avançado e data da metade do século XX. Essa classe de agentes inclui a testosterona, o danazol e a fluoximesterona com estudos que demonstraram regressão tumoral entre 20 e 25%. Entretanto, os efeitos colaterais masculinizantes e o surgimento de diversas novas terapias eficazes e com perfil mais tolerável,

ocasionaram uma utilização muito limitada dessa classe de agentes (GARAY *et al.*, 2012).

Recentemente, há um interesse renovado em relação ao receptor de androgênio (RA) e sua via de sinalização com um melhor entendimento de sua ação nos diferentes subtipos do câncer de mama (McNAMARA *et al.*, 2014). O desenvolvimento de uma classe de fármacos denominados moduladores seletivos do receptor de androgênio (*Selective Androgen Receptor Modulators* - SARM) abre uma nova perspectiva para o tratamento do câncer de mama: ao mesmo tempo que produz ativação seletiva do RA, é desprovida de efeitos masculinizantes, um efeito colateral indesejado. Um estudo de fase II apresentado recentemente com a droga Enobosarm em mulheres com câncer de mama avançado na pós-menopausa demonstrou resultados encorajadores (OVERMOYER *et al.*, 2014). Paralelamente, o uso de antiandrógenos tem sido investigado no tratamento do câncer de mama avançado do subtipo triplo negativo (isto é, aquele sem a expressão de RH e de HER-2) com expressão do receptor de androgênio (GUCALP *et al.*, 2014).

1.2.1.4.2 Estrógenos

Logo após os experimentos com andrógenos, o conceito de tratamento aditivo com estrógenos em altas doses foi introduzido na terapia sistêmica do câncer de mama. Existe um efeito paradoxal relacionado à administração de estrógenos: apesar da conhecida associação entre estrogênio como indutor de carcinogênese em câncer de mama, as altas doses utilizadas ocasionam uma inibição do crescimento tumoral.

O etinilestradiol e o dietilstilbestrol (DES), agentes com atividade estrogênica, demonstraram atividade em câncer de mama quando comparados com o antiestrógeno tamoxifeno, com resposta objetiva de 25,1% e 28,5% e duração média de resposta de 9,4 e 9,9 meses, respectivamente. Um estudo randomizado de 151 mulheres com câncer de mama avançado comparou o DES e o tamoxifeno. A resposta objetiva foi de 41% para o DES e de 33% para o tamoxifeno ($p=0,37$); SLP de 5 e 6 meses, respectivamente. Entretanto, a taxa de descontinuação devido à toxicidade ocorreu em 12% das pacientes em DES devido à insuficiência cardíaca congestiva, intolerância gastrointestinal, edema de membros inferiores e tromboflebite (INGLE *et al.*, 1981). Dessa forma, os estrógenos não devem ser utilizados em pacientes com história prévia ou atual de eventos tromboembólicos ou insuficiência cardíaca. Curiosamente, estudo

que comparou DES com tamoxifeno revelou aumento de sobrevida para o primeiro: 36 e 28,8 meses, respectivamente (HOWELL *et al.*, 2010).

Apesar da eficácia semelhante, a maior toxicidade levou esses compostos ao seu desuso. Permaneceram como possíveis indicações em linhas mais avançadas de tratamento: pacientes que tiveram exposição prévia a outras terapias endócrinas como tamoxifeno, acetato de megestrol e inibidores de aromatase podem se beneficiar do uso de estradiol (LØNNING *et al.*, 2010).

Um estudo recente de fase II randomizou 66 mulheres com câncer de mama na pós-menopausa, após falha de um IA não-esteroidal, entre o estradiol em dose habitual (10 mg 3 x ao dia) ou estradiol em dose baixa (2 mg 3 x ao dia). Quando comparado com o braço de dose alta, a terapia com dose reduzida resultou em benefício clínico semelhante (29% e 28%, respectivamente) e menor toxicidade como náuseas, vômitos, hiponatremia, derrame pleural, hipercalcemia e infecções (ELLIS *et al.*, 2009).

1.2.1.4.3 Progestágenos

Acetato de Megestrol (AM)

Após a descoberta da progesterona na primeira metade do século XX, diversos análogos foram desenvolvidos e os mesmos demonstraram atividade clínica em câncer de mama. Os dois compostos mais comumente utilizados são o acetato de megestrol (AM) e o acetato de medroxiprogesterona (AMP).

Um estudo randomizado comparou os dois progestágenos em 98 pacientes na pós-menopausa com câncer de mama avançado. Embora a resposta objetiva tenha sido numericamente superior para a AMP em relação ao AM (43% versus 25%), a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global foram semelhantes: 10 versus 15 meses; e 16 versus 20 meses, respectivamente. Os efeitos colaterais progestacionais (fogachos, sudorese e tremores) foram mais frequentes com o AMP. A limitação importante do estudo foi a preponderância de tumores com receptor hormonal negativo no grupo do AM, o que potencialmente comprometeu a eficácia nesse braço do estudo (WILLEMSE *et al.*, 1990).

O AM é um análogo semi-sintético da progesterona com uma biodisponibilidade oral superior a do AMP, tornando-se o agente de escolha dentro dessa classe (Figura 1).

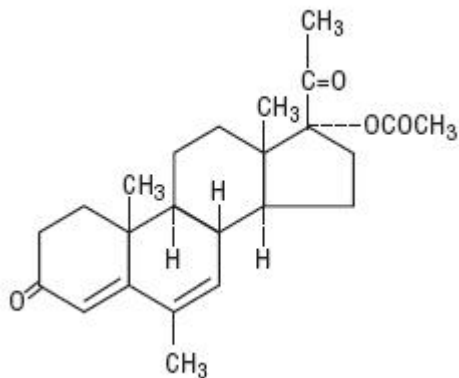


Figura 1.1 Fórmula estrutural do acetato de megestrol

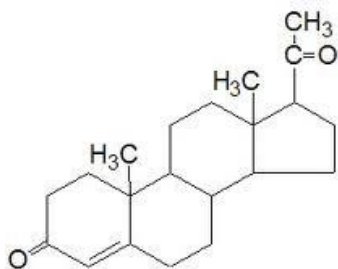


Figura 1.2 Fórmula estrutural da progesterona

A sua meia-vida é de aproximadamente 14 horas, com o tempo para atingir a concentração plasmática máxima (t_{max}) de 2 a 5 horas após a ingestão. Após a administração oral do AM radioativo, 50-78% é encontrado na urina e 8-30% nas fezes (GOETZ *et al.*, 2005). Os estudos que avaliaram o escalonamento de sua dose, não revelaram maior eficácia que justificasse o aumento da toxicidade encontrada (ABRAMS *et al.*, 1999). Além da sua utilização original no tratamento do câncer de mama avançado, o AM é também utilizado no tratamento do carcinoma de endométrio, na promoção de ganho de peso em casos de desnutrição, caquexia associada com vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), e ainda no alívio sintomático de fogachos (GARCIA *et al.*, 2013). Os efeitos colaterais de aumento de apetite e ganho de peso proporcionaram ao AM a estratégia de redirecionamento descrita acima, isto é, sua utilização em propósito que não originalmente concebido.

O mecanismo de ação do AM não é completamente conhecido. O AM tem efeitos fisiológicos semelhantes à progesterona natural e sua atividade antitumoral parece envolver a interação com os receptores esteroidais: progesterona, glicocorticóide e androgênio. Há ainda outros potenciais mecanismos propostos: diminuição da captação celular de estrogênio, interação com fatores de crescimento e supressão pituitária-adrenal com subsequente diminuição dos níveis de estrogênio plasmático (LØNNING *et al.*, 2011).

Estudos pré-clínicos mais recentes descrevem um papel modulador da progesterona sobre o receptor de estrogênio e sua atividade como fator de transcrição. A progesterona pode reprogramar o RE e seus co-fatores na sua ligação ao DNA, demonstrado através de aumento de vias anti-proliferativas e assinaturas genéticas de bom prognóstico. A ação da progesterona resulta em parada do ciclo celular em células de câncer de mama com RE positivo (CARROLL J, 2013).

A administração do acetato de megestrol pode ser feita em doses fracionadas ao longo do dia, ou em dose única de 160 mg (PONZATO *et al.*, 1990). Os efeitos colaterais mais importantes são: ganho de peso, retenção hídrica, hipertensão e eventos tromboembólicos. Outros eventos encontrados são: hiperglicemia, osteoporose, supressão do eixo gonadal, síndrome de Cushing, assim como relatos mais recentes de supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal com subsequente insuficiência adrenal (DELITALA *et al.*, 2013).

Meta-análise de 13 estudos que incluiu 3.192 pacientes, em sua maioria previamente tratadas com várias linhas terapêuticas, mostrou taxas de resposta semelhantes entre o AM e os demais tratamentos. O perfil de toxicidade do AM foi distinto, com mais cardiotoxicidade, decorrente de retenção hídrica e ganho de peso e menos intolerância gastrointestinal, fadiga e fogachos; quando comparado com os demais tratamentos (FOSSATI *et al.*, 1998).

Seis ensaios clínicos randomizados compararam o AM com o tamoxifeno em 708 pacientes e não demonstraram diferença significativa quanto à sobrevida. A razão de risco para óbito do tamoxifeno versus o AM foi de 0,92 (0,77-1,10).

Quatro ensaios clínicos randomizados avaliaram o AM versus os IA de terceira geração, com resultados próximos entre as duas classes quanto à eficácia (Tabela 3).

Tabela 3- Estudos randomizados que compararam o AM com os IA após falha de tamoxifeno

Autor (Ano)	IA	N	RO(%)	BC(%)	TPP (m)	SG(m)
Buzdar (1998)	Anastrozol	263	10	35	4,8	-
	AM	253	8	34	4,8	-
Dombernowsky (1998)	Letrozol	174	24*	35	5,6	25
	AM	189	16	32	5,5	22
Buzdar (2001)	Letrozol	199	16	27	3	29
	AM	201	15	24	3	26
Kaufmann (2000)	Exemestano	366	15	37	4,7*	NA*
	AM	403	12	35	3,8	28

AM= Acetato de megestrol; IA= Inibidores de aromatase; n=número; RO= Resposta objetiva; BC= Benefício clínico; TPP= Tempo para progressão; SG= Sobrevida global; m= meses; *= estatisticamente significante

Uma revisão de 9 estudos (n=3.908), que incluiu os IA de diferentes gerações, não mostrou diferença significativa em termos de RO ou TPP, embora AM foi associado com mais ganho de peso, edema e dispneia; enquanto os IA causaram mais fogachos (CARLINI *et al.*, 2005).

Apesar da eficácia semelhante, dados os diferentes perfis de toxicidade, a utilização recente do AM foi suplantada pela utilização do tamoxifeno, dos inibidores de aromatase e do fulvestranto. O acetato de megestrol passou então a ser empregado em linhas mais tardias na sequência do tratamento de câncer de mama avançado hormônio-responsivo.

A literatura médica é exígua quanto ao uso do AM nos moldes terapêuticos atuais. Há evidência do seu benefício após uso prévio do tamoxifeno; assim como relato de casos após falha do fulvestranto (JOHNSTON *et al.*, 2004). Uma vez que ocorreu a incorporação crescente de inibidores de aromatase no tratamento adjuvante do câncer de mama inicial, justifica-se estudos clínicos que avaliem a utilidade do AM nessa sequência terapêutica.

1.2.1.4.4 Antiprogéstágenos

Alguns agentes foram desenvolvidos a partir do receptor de progesterona, ao invés do receptor de estrogênio (ou androgênio) como alvo. Esses moduladores do receptor de progesterona competem com a progesterona pelo sítio de ligação. A onaprostona e a mifepristona mostraram atividade limitada em câncer de mama com receptor hormonal positivo, sendo que o primeiro apresentou hepatotoxicidade que limitou sua utilização clínica (PERRAULT *et al.*, 1996; JONAT *et al.*, 2013). Um estudo pré-clínico recente (que aguarda confirmação clínica) sugere atividade de mifepristona em associação com quimioterapia em tumores triplo-negativo que apresentam aumento da síntese de receptor de glicocorticóide (um outro alvo da droga) (SKOR *et al.*, 2013). Apesar da atividade de um terceiro antiprogéstágeno em estudos iniciais de fase I, um estudo recente de fase II em 68 pacientes com o lonaprisan em câncer de mama avançado na segunda-linha revelou benefício clínico de apenas 14%, o que levou à suspensão do estudo precocemente (JONAT *et al.*, 2013).

1.2.2 Tratamentos endócrinos em combinação

1.2.2.1 Combinação de tratamentos endócrinos

Baseada na diferença dos mecanismos de ação das diversas terapias endócrinas, a possibilidade de efeito sinérgico da sua combinação foi explorada ao longo da cronologia do tratamento do câncer de mama avançado. Das diversas combinações de terapias endócrinas testadas e descritas abaixo, a única que apresentou benefício mais evidente, foi a combinação de agonista LHRH com tamoxifeno na primeira linha de tratamento da doença avançada, na pré-menopausa.

Ablação ovariana e tamoxifeno

Na pré-menopausa, estudo randomizado demonstrou que a combinação de análogo LHRH (buserelina) com tamoxifeno foi superior à administração da buserelina ou do tamoxifeno, isoladamente. A resposta objetiva foi de 48%, 34% e 28%; a sobrevida livre de progressão foi de 9,7; 6,3; e 5,6 meses ($p=0,03$); e a sobrevida global de 3,7; 2,5 e 2,9 anos ($p=0,01$), respectivamente (KLIJN *et al.*, 2000). A meta-análise de quatro estudos randomizados confirmou a vantagem da associação de agonista LHRH e tamoxifeno, tanto em termos de sobrevida livre de

progressão (HR, 0,70, p=0,0003), quanto em termos de sobrevida (HR, 0,78, p=0,02) (KLIJN *et al.*, 2001).

Tamoxifeno e outros agentes esteroidais

O tamoxifeno foi combinado com outras terapias endócrinas esteroidais. Meta-análise de 22 estudos com 2.949 pacientes demonstrou aumento de resposta objetiva, às custas de aumento de toxicidade. A compilação de 12 estudos (1.819 pacientes) não encontrou vantagem para a combinação quanto à sobrevida global (FOSSATI *et al.*, 1998).

Acetato de megestrol e premarin

Duzentos e sessenta e seis mulheres na pós-menopausa foram randomizadas entre o AM versus a sequência de AM e o estrógeno premarin. A resposta objetiva foi de 33% para o braço de AM e de 24% para o braço sequencial (p=0,68); enquanto o tempo médio para a progressão foi de 7 e 4 meses, respectivamente (p=0,03). Entretanto, a sobrevida mediana de 26 meses foi semelhante entre os dois braços; não demonstrando superioridade para essa sequência em relação ao tratamento com AM isoladamente (COBAU *et al.*, 1996).

Acetato de megestrol e aminoglutetimida

A comparação de AM, aminoglutetimida ou a combinação de ambos após tamoxifeno em 288 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado não demonstrou aumento de resposta, tempo para falha do tratamento ou sobrevida global para qualquer dos grupos. A toxicidade foi menor para o braço de AM isolado (RUSSELL *et al.*, 1997).

Anastrozol e fulvestranto

Recentemente, a combinação de anastrozol e fulvestranto foi superior ao anastrozol isoladamente no tratamento de pacientes com câncer de mama avançado com receptor hormonal positivo. Vale ressaltar que quase 40% das pacientes receberam essa terapia como primeiro tratamento sistêmico. A SLP mediana foi de 15 meses para a combinação e de 13,5 meses para anastrozol (HR, 0,80; IC 95% 0,68-0,94; p=0,007); e a sobrevida global foi de 47,7 e 41,3 meses (HR, 0,81; IC 95%

0,65-1; p=0,05), respectivamente. A toxicidade grave não diferiu entre os braços do estudo (MEHTA *et al.*, 2013).

Estudo com desenho semelhante que envolveu 70% de pacientes com terapia hormonal prévia, não revelou superioridade para a combinação de anastrozol com fulvestranto. O tempo para progressão foi semelhante em 10,8 e 10,2 meses no braço experimental versus o anastrozol isolado, respectivamente (HR, 0,99; IC 95%, 0,81-1,20; p=0,91), e a sobrevida global mediana foi de 37,8 e 38,2 meses, respectivamente (HR, 1,0; IC 95%, 0,76-1,32; p= 1,00) (BERGH *et al.*, 2012).

Uma meta-análise recente dos dois estudos acima não demonstrou evidência de benefício para a combinação de anastrozol e fulvestranto como primeira-linha de tratamento endócrino de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado com receptor hormonal positivo. As razões de risco para resposta foram de 1,13 (IC 95% 0,79-1,63), de 0,88 para SLP (IC 95% 0,72-1,09) e de 0,88 (IC 95 % 0,72-1,08) para sobrevida global; nenhuma delas estatisticamente significantes (TAN *et al.*, 2013).

1.2.2.2 Tratamento endócrino e quimioterapia

A literatura médica é extremamente exígua quanto à avaliação da combinação das duas principais modalidades de tratamento em câncer de mama: terapia hormonal e quimioterapia. Estudos existentes são limitados pela seleção inapropriada que não se restringiu a tumores com receptor hormonal positivo, sabidamente o principal alvo da terapia hormonal, o que limita os resultados encontrados (THE AUSTRALIAN AND NEW ZEALAND BREAST TRIALS GROUP, 1986; TOMINAGA *et al.*, 1994).

Baseado em estudos de tratamento adjuvante, a quimioterapia versus a combinação de quimio e hormonioterapia (tamoxifeno) não demonstrou vantagens (PICO *et al.*, 2004; ALBAIN *et al.*, 2009; BEDOGNETTI *et al.*, 2011). Tendo em vista as diferentes opções terapêuticas dentro da modalidade hormonal além de tamoxifeno, assim como as limitações da extrapolação de um cenário de terapia adjuvante para doença avançada, pode-se concluir que essa estratégia de combinação não foi até o momento adequadamente testada.

1.2.2.3 Tratamento endócrino em combinação com outras vias

Apesar dos avanços terapêuticos no tratamento do câncer de mama avançado com receptor hormonal positivo, a resistência à terapia endócrina limita seu sucesso,

seja no início do tratamento (*de novo*) ou em algum outro ponto da história da doença (adquirida). Um dos desafios é a compreensão dos mecanismos de resistência e o desenvolvimento de estratégias eficazes para superá-los (SCHIAVON *et al.*, 2013).

Os principais mecanismos de resistência à terapia endócrina estão relacionados com alterações do gene do receptor de estrogênio (mutações, amplificações e translocações), assim como *upregulation* de vias alternativas (CARDOSO *et al.*, 2014). O *cross-talk* (“conversa cruzada”) entre essas diferentes vias de sinalização com a via do receptor de estrogênio tem trazido importantes contribuições para o tratamento do câncer de mama avançado.

A junção de terapia endócrina com agentes anti-HER-2 mostrou vantagens em relação ao tratamento hormonal isolado, embora não tenha alcançado um lugar de destaque na sequência terapêutica utilizada na prática clínica. O everolimo combinado com o exemestano foi aprovado pelas agências reguladoras após a falha de IA não-esteroidal e estudos em andamento devem esclarecer o papel da adição de inibidores de quinases dependentes de ciclinas, assim como de inibidores de deacetilase de histona.

1.2.2.3.1 Via do fator de crescimento epidérmico: HER-2

A co-expressão do receptor 2 da família do fator de crescimento epidérmico (HER-2) em tumores com RH positivo confere maior resistência à terapia hormonal habitual. Dois estudos randomizados, em primeira linha de câncer de mama avançado, avaliaram a combinação de inibidores de aromatase com terapia anti-HER-2 (BINES *et al.*, 2013).

A combinação do inibidor de aromatase anastrozol com o trastuzumabe (anticorpo monoclonal anti-HER-2) versus o anastrozol isolado (n=207) resultou em aumento da resposta objetiva, benefício clínico e SLP a favor da combinação (20,3% x 6,8%; 42,7% x 27,9%; e 4,8 meses x 2,4 meses, respectivamente, log-rank p=0,0016). Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à sobrevida global entre os dois braços (KAUFMANN *et al.*, 2009).

Um segundo estudo avaliou o IA letrozol com o placebo versus o letrozol com o lapatinibe (inibidor de tirosina-quinase contra HER-1/EGFR e HER-2). No subgrupo de pacientes com tumor HER-2 positivo (n=219), a adição do lapatinibe ocasionou claro aumento de resposta objetiva, benefício clínico e SLP (28% versus

15%; 48% versus 29% e 8,2 versus 3 meses (HR, 0,71; IC 95%, 0,53-0,96; p = 0.019) (JOHNSTON *et al.*, 2009).

Além dos resultados descritos acima, há poucos estudos para orientar quanto ao melhor tratamento para mulheres com carcinoma de mama avançado com superexpressão/amplificação de HER-2 e de receptor hormonal simultaneamente. Não está plenamente definido quando o tratamento hormonal deve ser iniciado, seguido de, ou combinado à terapia anti-HER-2; ou mesmo quanto à comparação de quimioterapia versus agentes hormonais em combinação com terapia anti-HER-2 (GIORDANO *et al.*, 2014).

1.2.2.3.2 Via PI3K/AKT/mTOR

Resistência à terapia endócrina está associada com ativação da via *phosphoinositide 3-quinase (PI3K)/protein kinase B (AKT)/mammalian target of rapamycin (mTOR)*, e estudos iniciais demonstraram aumento da atividade antitumoral com inibidores de mTOR e terapia endócrina combinados.

A combinação do inibidor de aromatase letrozol com temsirolimo (inibidor de mTOR) na primeira-linha do tratamento hormonal de câncer de mama avançado (n=1.112) não revelou aumento da SLP na comparação com o letrozol e placebo (8,9 e 9 meses; HR, 0,90; IC 95%, 0,76-1,07; p = 0,25,) levando à interrupção precoce do estudo (WOLFF *et al.*, 2013).

Setecentos e vinte e quatro pacientes com câncer de mama avançado com receptor hormonal positivo e progressão após terapia prévia com um IA não-esteroidal foram randomizadas entre o inibidor de mTOR everolimo (distinto do estudo anterior) e exemestano versus placebo e exemestano. Os resultados favoreceram a combinação de forma expressiva com a SLP superior em mais de duas vezes: 6,9 x 2,8 meses (HR, 0,43; IC 95%, 0,35-0,54; p<0.001). Quanto ao objetivo secundário do estudo, não houve diferença significativa entre os grupos quanto à sobrevida global de 31 para a combinação x 27 meses no braço único (HR, 0,89; IC 95% 0,73-1,10; p=0,14) (PICCART, *et al.*, 2014). Apesar da vantagem encontrada, os efeitos colaterais foram mais pronunciados com a combinação de agentes tais como: estomatite, anemia, hiperglicemia, fadiga, dispneia e pneumonite, com 19% das pacientes descontinuando o tratamento devido à toxicidade (BASELGA *et al.*, 2012).

1.2.2.3.3 Inibidores de angiogênese

Estudos pré-clínicos e retrospectivos sugerem que níveis elevados do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) estão associados com diminuição da resposta à terapia endócrina. Essa hipótese serve de racional para a combinação de terapia hormonal e bevacizumabe, anticorpo monoclonal anti-VEGF (LINDERHOLM *et al.*, 2000).

Trezentos e oitenta mulheres na pós-menopausa com câncer de mama na primeira linha de doença avançada HER-2 negativo e RH positivo, foram randomizadas em estudo de fase III, após progressão de doença entre: terapia endócrina (TE), composta por letrozol ou fulvestranto versus TE e bevacizumabe (TEB). O tempo mediano para progressão para TE foi de 13,8 meses e de 18,4 meses para TEB (HR, 0,83; p=0,14); e o tempo mediano de sobrevida foi de 42 e 41 meses, respectivamente (p=0,469). A associação de bevacizumabe com terapia endócrina ocasionou maior toxicidade medular. O aumento de toxicidade associado à ausência de benefício em termos de eficácia não justificam a incorporação dessa combinação na prática clínica (MARTIN *et al.*, 2012).

1.2.2.3.4 Inibidores de quinases dependentes de ciclinas

O palbociclib (P) é um inibidor seletivo de CDK 4/6 e limita a síntese de DNA, através do bloqueio da progressão no ciclo celular. Os estudos pré-clínicos demonstraram benefício em linhagens celulares receptor hormonal positivo assim como sinergismo de P com terapia endócrina (FINN *et al.*, 2009).

Um estudo de fase II randomizado comparou em 165 mulheres com câncer de mama avançado na primeira linha de tratamento o letrozol (L) versus a combinação de letrozol com palbociclib (L+P). O efeito colateral mais comumente encontrado foi toxicidade medular e fadiga. A análise final de eficácia demonstrou benefício em termos de SLP para a combinação de L+P versus L isolado: 20,2 e 10,2 meses, respectivamente (HR, 0,49 IC 95% 0,32-0,75; p=0,0004). Houve uma tendência de benefício em termos de sobrevida que não atingiu significância estatística (37,5 meses vs. 33,3 meses, respectivamente; HR, 0,81; p=0,21) (FINN *et al.*, 2014).

Dadas as diferenças expressivas encontradas, um estudo de fase III encontra-se em andamento assim como a combinação de terapia endócrina com outros inibidores de CDK 4/6.

1.2.2.3.5 Inibidores de histona deacetilase

Entinostat é um inibidor seletivo da deacetilase de histona que tem como alvo a resistência à terapia hormonal. Estudos pré-clínicos demonstraram inibição de crescimento de tumores com RE-alfa, restauração de sensibilidade à terapia endócrina através de *down-regulation* de vias de crescimento dependentes de estrogênio, normalização dos níveis de RE-alfa, e aumento dos níveis de aromatase (SABNIS *et al.*, 2011).

Cento e trinta mulheres na pós-menopausa, após falha de IA não esteroideal, foram alocadas em estudo de fase II randomizado entre exemestano e entinostat (EE) versus exemestano e placebo (EP). O tratamento com EE aumentou o tempo livre de progressão para 4,3 meses versus 2,3 meses para EP (HR, 0,73; IC95% 0,50-1,7; p=0,11). A análise exploratória de sobrevida global demonstrou vantagem para EE em relação a EP: 28,1 versus 19,8 meses, respectivamente. Alterações na acetilação se associaram com vantagem terapêutica; o que justifica uma análise confirmatória. Quanto à toxicidade, fadiga e neutropenia foram os efeitos colaterais associados com a combinação (YARDLEY *et al.*, 2013). Dados os resultados favoráveis, um estudo de fase III encontra-se em andamento.

1.2.2.3.6 Inibidores do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF)

O aumento da sinalização através do receptor do fator de crescimento semelhante à insulina é um outro mecanismo proposto de resistência à terapia endócrina. O ganitumabe é um anticorpo monoclonal humano que inibe a ligação de IGF-1 e IGF-2 ao seu receptor (IGF-1R).

Cento e cinquenta e seis mulheres na pós-menopausa com carcinoma de mama avançado com receptor hormonal positivo e tratamento endócrino prévio foram alocadas aleatoriamente para receber ganitumabe e terapia endócrina (exemestano ou fulvestranto) versus ganitumabe e placebo. A SLP não foi estatisticamente significativa entre os braços ganitumabe e placebo: 3,9 versus 5,7 meses, respectivamente (HR, 1,17, IC 80% 0,91-1,50; p=0,44), porém a sobrevida foi inferior no braço do ganitumabe (HR, 1,78, IC 80% 1,27-2,50; p=0,025). Quanto aos efeitos colaterais, houve mais hiperglicemia no braço experimental. Assim, não há evidências que justifiquem o uso de ganitumabe em combinação com terapia endócrina (ROBERTSON *et al.*, 2013).

1.2.3 Uso sequencial de tratamento endócrino em câncer de mama avançado

O tratamento hormonal no câncer de mama avançado deve ser sempre considerado como opção terapêutica quando o tumor expressa receptores hormonais (estrogênio e/ou progesterona), atualmente mensurados através da técnica de imunohistoquímica (HAMMOND *et al.*, 2010; BROUCKAERT *et al.*, 2013). Há clara evidência que a resposta ao tratamento endócrino somente ocorre quando há expressão de RH. Quanto maior a presença do receptor, maior a chance de benefício do tratamento empregado. Entretanto, a sua presença não é uma garantia de resposta terapêutica. Assim, o RH é um fator preditivo predominantemente negativo de resposta à terapia hormonal (OESTERREICH *et al.*, 2010).

Artigos recentes discutem o momento da mensuração do receptor hormonal. Embora a maioria dos estudos avalie o receptor no momento da doença inicial, existe a possibilidade de mudança dessa expressão ao longo da doença (THOMPSON *et al.*, 2010). Estudo prospectivo avaliou a correlação de receptores entre o câncer de mama inicial e o sítio metastático. Os autores observaram discordância em 16% quanto à presença dos receptores hormonais (AMIR *et al.*, 2012). As explicações para essa mudança são diversas: mudança na biologia tumoral, heterogeneidade clonal nos diferentes sítios metastáticos, além de variações técnicas, tais como erro na amostragem e problemas na performance do ensaio imunohistoquímico de avaliação do receptor (GERLINGER *et al.*, 2012). Quando ocorre a presença do receptor (anteriormente considerado ausente) dentro de um cenário clínico condizente com doença hormônio-sensível, pode-se valer dessa nova estratégia endócrina. Ao mesmo

;

tempo, dadas as possíveis limitações quanto a essa variação, não há recomendação de abandono de terapias hormonais quando o receptor inicialmente positivo passa a ser relatado como negativo na doença avançada (CHIA *et al.*, 2012).

Aproximadamente 20% dos tumores de pacientes com câncer de mama com receptor hormonal positivo apresentam superexpressão e/ou amplificação de HER-2. Essas pacientes devem ser tratadas com terapia anti-HER-2 (GIORDANO *et al.*, 2014) e não serão mencionadas na discussão de sequência terapêutica abaixo.

As pacientes na pré-menopausa se beneficiam com a estratégia inicial da junção do agonista LHRH com o tamoxifeno. Uma vez que ocorra falha a essa linha de tratamento, considera-se a manutenção da condição de pós-menopausa e a sequência a ser seguida é semelhante àquela das mulheres após a menopausa.

Os estudos clínicos utilizam definições variadas de menopausa. A denominação de menopausa em câncer de mama para fins terapêuticos significa o término permanente de menstruação, que simboliza uma diminuição profunda e permanente da síntese ovariana de estrogênio. A definição de menopausa através dos critérios do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) inclui: ooforectomia bilateral; idade igual ou acima de 60 anos; idade abaixo de 60 anos e ausência de menstruação nos últimos 12 meses na ausência de quimioterapia, tamoxifeno, toremifeno ou supressão ovariana, com hormônio folículo estimulante (FSH) e estradiol em níveis de pós-menopausa; níveis de estradiol e FSH em níveis de pós-menopausa enquanto tratamento com um dos agentes acima (NCCN, 2014). Embora a indução de amenorreia decorrente de efeito da quimioterapia varie de acordo com a idade e com o esquema de agentes utilizado, sua frequência é variável e, muitas vezes, não equivale ao status hormonal de pós-menopausa (BINES *et al.*, 1996). Pode ocorrer retorno dos períodos, o que significa permanência da função ovariana em mulheres jovens, mesmo após período prolongado de amenorreia. Essa informação deve ser levada em consideração na escolha de tratamentos hormonais, tais como os IA e o fulvestranto que são somente indicados após a menopausa caracterizada.

A primeira linha de tratamento da doença avançada na pós-menopausa habitualmente é constituída pelos inibidores de aromatase. O tamoxifeno e o fulvestranto (em altas doses) são outras opções de escolha inicial (CARDOSO *et al.*, 2014). Meta-análise comparou IA com outras terapias endócrinas e demonstrou uma vantagem de sobrevida pequena. Entretanto, quando analisados os estudos que compararam IA com tamoxifeno na primeira-linha, houve vantagem em termos de sobrevida livre de progressão (HR, 0,78, IC95% 0,70-0,86) e benefício clínico (OR: 0,70, IC 95% 0,51-0,97), mas não em termos de resposta objetiva ou sobrevida global (GIBSON *et al.*, 2007). Ao mesmo tempo, o perfil de efeitos colaterais deve ser levado em consideração: os IA estão associados com fogachos, artralgia, náuseas, vômitos e diarreia; mas também com menor risco de sangramento vaginal e eventos tromboembólicos, esses últimos mais relacionados ao tamoxifeno.

Dado o uso mais frequente dos IA no tratamento da doença inicial (tratamento adjuvante), associado ao fato de uma minoria de pacientes se apresentar *de novo* com doença avançada; é importante a determinação da terapia sequencial após falha dos IA.

Os resultados de 2 estudos que compararam a combinação de terapias endócrinas: no caso, o IA anastrozol com fulvestranto versus hormonioterapia com droga única, como primeira linha de tratamento hormonal, mostraram resultados distintos (citado anteriormente 1.2.2.1). A combinação de fulvestranto com anastrozol permanece como opção, principalmente para pacientes não previamente expostas à terapia endócrina (BERGH *et al.*, 2012; MEHTA *et al.*, 2012).

As opções de escolha após progressão de IA não-esteroidal incluem exemestano ou fulvestranto, baseadas em resultados semelhantes na comparação entre ambos (CHIA *et al.*, 2008). Estudo posterior mostrou benefício para a utilização de fulvestranto em doses mais elevadas do que no estudo mencionado anteriormente (DI LEO, *et al.*, 2010). Uma nova opção a ser considerada após falha de IA é a combinação de exemestano e everolimo, com resultados superiores, embora com toxicidade moderada, em relação ao uso de exemestano isolado (BASELGA *et al.*, 2012).

Após a segunda linha de tratamento hormonal, há pouca evidência para guiar a seleção de agentes (NCCN, 2014). A decisão se faz na dependência de escolhas prévias, sendo considerados: tamoxifeno, acetato de megestrol, estradiol e andrógenos.

Além do receptor hormonal, a decisão pela modalidade terapêutica a ser utilizada, no caso endócrina, baseia-se em critérios clínicos para a sua utilização. A terapia hormonal é preferencial, mesmo na presença de doença visceral (CARDOSO *et al.*, 2014). O favorecimento de emprego de estratégia endócrina ocorre quando há intervalo longo entre a apresentação da doença inicial e o desenvolvimento da metástase; há extensão da doença para ossos, pleura e “partes moles” (em oposição à doença visceral); assim como o benefício prévio a outra manipulação endócrina. Em situações de doença com evolução rápida, acometimento visceral extenso e sintomático, a terapia hormonal não é usualmente a modalidade de escolha, sendo preferencial o uso da quimioterapia (BINES *et al.*, 2011). Não há evidências de benefício do uso concomitante de quimioterapia e hormonioterapia, dado o potencial aumento de efeitos colaterais e sem contrapartida quanto à eficácia (BARRIOS *et al.*, 2012).

Mesmo após resultados satisfatórios com um determinado agente hormonal, eventualmente ocorre o desenvolvimento de resistência e progressão da doença. Nesse momento, há indicação de suspensão da terapia anterior e consideração de um novo

agente. Não há um limite preestabelecido do número de sequências a serem utilizadas. Vale o conceito de sensibilidade à terapia hormonal e a continuidade dentro dessa modalidade enquanto julga-se haver vantagem para a paciente.

A avaliação do benefício do tratamento administrado pode ser feita através dos sintomas clínicos apresentados pela paciente; pela variação de níveis de marcadores tumorais séricos (como CEA, CA 15.3 e CA 125); assim como pela mensuração de lesões através de métodos de imagem (ex: tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética, PET-CT) (BINES *et al.*, 2011). O tratamento é habitualmente continuado enquanto a paciente se beneficia dessa terapia, isto é, até que ocorra evidência de progressão da doença ou efeitos colaterais que limitem sua utilização (sendo a toxicidade habitualmente menos frequente com o tratamento hormonal quando comparada com tratamentos como a quimioterapia). Como muitas dessas pacientes apresentam doença óssea exclusiva, eventualmente, marcadores tumorais podem ser úteis (HARRIS *et al.*, 2007). A resposta da doença mensurável durante terapia endócrina ocorre de forma distinta daquela com a quimioterapia: gradualmente e menos exuberante. Habitualmente, essa resposta é medida através de critérios denominados RECIST com as seguintes possibilidades: resposta completa, resposta parcial ou progressão de doença (THERASSE *et al.*, 2000). Uma peculiaridade da hormonioterapia é conhecida como *benefício clínico*, que engloba a combinação de resposta (parcial e/ou completa) com a estabilização da doença pelo período mínimo de 6 meses. A sobrevida de pacientes com resposta parcial é semelhante àquela de pacientes com estabilização da doença por esse período (ROBERTSON *et al.*, 1997).

Alguns aspectos são peculiares ao tratamento hormonal do câncer de mama e merecem destaque tais como a reutilização de tratamentos utilizados no passado e a resposta terapêutica com a suspensão do tratamento que vinha em curso (de forma similar à estratégia usada em câncer de próstata) (AGRAWAL *et al.*, 2011; BARRIOS *et al.*, 2012). Dada a abundância de opções hormonais terapêuticas disponíveis para o câncer de mama avançado, a estratégia de reutilização de um agente previamente empregado é pouco estudada. Entretanto, há relatos que mostram benefício com a reutilização de tamoxifeno em pacientes que fizeram uso prévio durante a terapia adjuvante para a doença inicial (PRONZATO *et al.*, 1986; MUSS *et al.*, 1987). Embora limitado pelo pequeno número de pacientes e pela análise retrospectiva, há sugestão de se considerar essa modalidade particularmente em situações onde ocorre maior intervalo livre de doença (ITO *et al.*, 2000).

A resposta à retirada, isto é, resposta objetiva com a simples suspensão de determinado tratamento durante o qual ocorreu progressão é descrita após o uso de tamoxifeno, inibidores de aromatase, estradiol, acetato de megestrol e fulvestranto. Essa estratégia serve de racional para estudos clínicos em andamento que avaliam o uso intermitente da terapia endócrina (FAN *et al.*, 2014). Mesmo baixos níveis de estrogênio, particularmente após a suspensão de longo período de deprivação hormonal (ex. inibidores de aromatase), podem sensibilizar as células tumorais a efeito pró-apoptótico, explicando assim a resposta após retirada observada clinicamente (SONG *et al.*, 2001).

Outro fenômeno particular no tratamento hormonal do câncer de mama é denominado *flare tumoral*. Caracteriza-se por sintomas como dor, compressão medular e aumento de marcadores tumorais, cálcio e enzimas hepáticas. É mais comumente descrito com tamoxifeno e hormônios esteroidais (MORTIMER *et al.*, 2001). Corresponde a uma reação clínica e bioquímica transitória durante o uso de hormonioterapia, relacionado a efeito estrogênico agonista. Habitualmente, resolve após um mês do início do tratamento e pode ser confundido com progressão tumoral. O *flare* tumoral pode ser considerado preditor de resposta ao tratamento e, conseqüentemente, deve-se reconhecê-lo e evitar a suspensão precoce de terapia potencialmente eficaz (MORTIMER *et al.*, 2001).

Outros aspectos não menos relevantes que devem ser considerado na decisão quanto à sequência terapêutica hormonal dizem respeito ao custo e à disponibilidade do tratamento. Dado que a sobrevida de pacientes com câncer de mama avançado pode atingir alguns anos e que há pouca diferença quanto à sobrevida global relacionada a um determinado agente em oposição aos demais, em ambientes com maior limitação de recursos, esses critérios devem fazer parte da decisão terapêutica.

Apesar da plêiade de compostos descritos acima, não há recomendações definitivas nem modelos que possam ser utilizados em relação à escolha de agentes endócrinos específicos na sequência de tratamento de pacientes na pós-menopausa com câncer de mama avançado com receptor hormonal positivo, dada a limitação de estudos que avaliem essa questão (BARRIOS *et al.*, 2012).

Ensaio clínicos de tratamento hormonal em câncer de mama avançado mostram repetidas vezes que uma determinada percentagem de pacientes, apesar de preencher os critérios específicos de inclusão, demonstram uma rápida progressão de sua doença. Esses resultados refletem doenças que perdem a sensibilidade ao

tratamento endócrino. A todo o momento, na dependência da extensão e localização da doença, sintomatologia apresentada pela paciente, assim como da duração da manipulação hormonal prévia, há questionamento quanto à mudança de modalidade terapêutica, por exemplo, para quimioterapia.

Estudos que avaliam o desenvolvimento de mecanismos de resistência à terapia hormonal podem auxiliar na escolha da sequência ideal a ser utilizada. Exemplos de modelos recentemente elaborados incluem os xenoinxertos derivados de tumores de pacientes que sugerem que a escolha de terapia endócrina poderia ser determinada a partir da presença e do tipo de mutação ou rearranjo do gene do receptor de estrogênio que o tumor apresenta (LI *et al.*, 2013).

Uma outra estratégia baseia-se na análise molecular para a avaliação da sensibilidade à terapia hormonal. O escore de recorrência (*21-gene Recurrence Score* = RS) conhecido como *Oncotype DX Breast Cancer Assay* prediz a vantagem adicional da adição de quimioterapia ao tratamento hormonal em câncer de mama inicial, havendo uma correlação direta entre o valor encontrado no ensaio e o risco de recorrência, assim como o benefício proporcional da utilização de quimioterapia. Estudo em pacientes com câncer de mama estágio IV à apresentação inicial, dispunha de 110 amostras tumorais para avaliação. Na análise multivariada, após ajuste para as variáveis clínicas, o RS constituiu fator prognóstico independente para o tempo para progressão ($p=0,01$) (KING *et al.*, 2013). Caso a hipótese seja validada em estudo randomizado, o RS pode servir na prática clínica como marcador de resistência à terapia endócrina.

A análise de células tumorais circulantes e, mais recentemente, de DNA tumoral circulante (fragmentos de DNA circulante que carregam alterações tumorais específicas) pode tornar-se brevemente uma ferramenta disponível para o acompanhamento de pacientes com carcinoma avançado. Um estudo de prova de conceito em pacientes com câncer de mama avançado demonstrou resultados encorajadores: quando as mutações podiam ser detectadas no tumor e em seguida no plasma, a mensuração de DNA tumoral circulante apresentou uma boa correlação com a carga tumoral e prognóstico assim como uma medida precoce de resposta ao tratamento (DAWSON *et al.*, 2013). O monitoramento de resposta à terapia é uma medida útil para se evitar a continuação de tratamentos ineficazes, prevenir efeitos colaterais desnecessários e, de forma essencial, determinar a seleção e benefício de novas terapias.

2.0 Justificativa do estudo

Os inibidores de aromatase (IA) são frequentemente usados como tratamento hormonal adjuvante assim como tratamento de primeira linha de câncer de mama avançado em mulheres na pós-menopausa. Eventualmente, a doença progride e, dessa forma, há grande necessidade de novas estratégias terapêuticas. É prática comum o uso de agentes hormonais em sequência nas situações em que a doença permanece hormônio-sensível, devido ao seu perfil de toxicidade favorável e ao bom controle da doença.

Após progressão de doença em uso de IA, estudo randomizado demonstrou eficácia semelhante na terapia de segunda linha entre fulvestranto e o inibidor de aromatase esteroideal exemestano, com tempo de progressão de 3,7 meses para ambos os braços do estudo (CHIA *et al.*, 2008). Mais recentemente a combinação de exemestano com o inibidor da via de PI3K/mTOR everolimo demonstrou resultados expressivos (BASELGA *et al.*, 2012). Apesar de não haver estudos randomizados, tamoxifeno e estradiol representam alternativas nessa indicação (THÜRLIMANN *et al.*, 2003; ELLIS *et al.*, 2011).

Estudos de avaliação de custo são limitados em relação ao tratamento de segunda linha hormonal em câncer de mama avançado (BOSWELL *et al.*, 2012). A generalização dos resultados apresenta-se ainda comprometida pelas metodologias empregadas e pelas diferenças regionais.

Um estudo de custo-utilidade comparou dois IA (letrozol e anastrozol) com o AM, através de um modelo de decisão, a partir de análise de estudos randomizados e de entrevistas com mulheres do público geral (n=25) e profissionais de saúde (n=25). Enquanto o letrozol demonstrou custo comparável com o AM, o anastrozol mostrou-se mais dispendioso (DRANITSARIS *et al.*, 2000).

A partir de estudo clínico que comparou exemestano com AM em 769 mulheres após progressão em tamoxifeno, o primeiro sugere aumento de sobrevida com um modesto aumento de custo: 10.600 dólares/ano de vida ganho (IC 95% 6200-209.000 dólares) (HILLNER *et al.*, 2001).

Ambos os estudos datam de mais de uma década atrás e, desde então, modificações na utilização desses agentes (os IA passaram a ser utilizados em momentos mais precoces do tratamento), assim como a perda de patente e o

consequente uso de medicamentos genéricos tornam esses resultados de menor aplicabilidade nos dias atuais.

Um estudo mais recente apresentou uma revisão sistemática da literatura com análise de custo-efetividade e incluiu medicamento genérico assim como original. O exemestano não foi considerado tratamento custo-efetivo quando comparado com AM (HASHEMI-MESHKINI *et al.*, 2013).

O ressurgimento de terapias aditivas “antigas” como o estradiol, sugerem uma reavaliação crítica da sequência de terapias hormonais em câncer de mama avançado (LØNNING, 2009). Fármacos novos apresentam um custo excessivo e muitas vezes limitante para sua utilização em países de baixa e média-renda, o que justifica a re-exploração de alternativas (SOUZA *et al.*, 2009). O AM tem sido menos utilizado no tratamento do câncer de mama desde o advento do tamoxifeno, IA e fulvestranto.

O AM é um progestágeno semi-sintético com uma longa história no tratamento do câncer de mama. O AM tem uma maior biodisponibilidade quando comparado com o acetato de medroxiprogesterona e dessa forma permanece como o progestágeno de escolha. Tentativas de escalonamento de dose não demonstraram maior eficácia e ao mesmo tempo ocasionaram aumento de toxicidade (ABRAMS *et al.*, 1999). O mecanismo de ação do AM não é completamente conhecido: possui efeitos fisiológicos semelhantes à progesterona natural e sua atividade antitumoral parece envolver os receptores esteroidais: progesterona, glicocorticóide e receptor de andrógeno. Outros mecanismos potenciais foram propostos e incluem a redução da captação celular de estrogênio, interação com fatores de crescimento e também a supressão de androgênios provenientes das adrenais e a subsequente diminuição do estrogênio plasmático (LØNNING, 2009).

Nosso grupo foi o primeiro a apresentar resultados a respeito da utilização de acetato de megestrol após falha de IA de terceira geração na sequência de tratamento do câncer de mama avançado. Análise retrospectiva entre 2003 e 2005 descreveu vinte e sete mulheres na pós-menopausa que foram tratadas no INCA com AM na dose diária de 160 mg. A idade mediana foi de 71 anos (37-93). Sete pacientes (26%) apresentavam metástases viscerais. O tempo mediano para progressão da doença foi de 16 semanas (4-81), sem diferença entre os grupos com e sem extensão visceral. Não houve relato de tromboembolismo ou suspensão do tratamento decorrente de efeitos colaterais (BRANCO *et al.*, 2006). Os resultados encontrados se

assemelhavam com aqueles encontrados em cenários semelhantes onde outros agentes foram utilizados.

Dada a limitação inerente a um levantamento retrospectivo, aliada aos resultados encorajadores, o presente projeto é um estudo prospectivo de fase II que avalia a eficácia de AM em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado hormônio-sensível com progressão de doença após uso de inibidor de aromatase de terceira geração.

3.0 Objetivos

3.1 Objetivo principal

Determinar o benefício clínico relacionado ao uso de acetato de megestrol em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado, após progressão de doença com inibidor de aromatase. O tratamento segue até que ocorra progressão da doença ou toxicidade que justifique a sua suspensão. Benefício clínico é definido como o somatório de resposta completa, resposta parcial ou doença estável por mais de 6 meses, de acordo com critério de RECIST 1.0.

3.2 Objetivos secundários

3.2.1 Determinar a sobrevida livre de progressão (SLP), definida como tempo decorrido entre a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e a progressão da doença ou morte.

3.2.2 Realizar análise exploratória de SLP de acordo com a presença ou ausência de metástases para vísceras.

3.2.3 Realizar análise exploratória de SLP de acordo com a expressão de receptor de androgênio

3.2.4 Determinar a duração do benefício clínico, definido como tempo decorrido entre a assinatura do TCLE e a progressão da doença ou morte para os pacientes que utilizaram tratamento acima de 6 meses

3.2.5 Calcular a sobrevida global, definida como tempo decorrido entre a assinatura do TCLE e a morte.

3.2.6 Descrever a toxicidade de acordo com o *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, versão 3.0 (CTCAE v3.0).

3.2.7 Avaliar a incidência de trombose venosa profunda (TVP) através da realização seriada de ecodoppler de membros inferiores durante todo o tratamento.

4.0 Material e métodos

Estudo de fase II em dois estádios de Simon, de forma a suspender o mesmo após avaliação interina caso não se obtivesse um benefício mínimo antecipado. O estudo foi oferecido a todas as pacientes que se qualificassem para o mesmo a partir da aprovação pelo comitê de ética em pesquisa institucional. Foi conduzido em uma única instituição, o Instituto Nacional de Câncer, no Rio de Janeiro, Brasil, com o intuito de avaliar a eficácia e a toxicidade de acetato de megestrol em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado, hormônio-sensível com progressão de doença após o uso de inibidor de aromatase de terceira geração.

4.1 Pacientes

4.1.1 Critérios de inclusão

4.1.1.1 Pacientes do sexo feminino na pós-menopausa

4.1.1.2 Escala de performance (*performance status*) (tabela 4) como critério de inclusão através do score do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) menor ou igual a 2, conforme tabela abaixo (OKEN ET AL. 1982)

Tabela 4- Escala de performance

Grau	Escala de performance
0	Completamente ativo; capaz de realizar todas as suas atividades anteriores à doença sem restrição
1	Restrição a atividades físicas rigorosas, mas é capaz de trabalhos leves e de natureza sedentária
2	Capaz de realizar todo o auto-cuidado, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; em pé aproximadamente 50% das horas em que o paciente está acordado
3	Capaz de realizar somente auto-cuidado limitado, confinado ao leito ou cadeira mais de 50% das horas em que o paciente está acordado
4	Completamente incapaz de realizar auto-cuidado básico, totalmente confinado ao leito ou à cadeira
5	Morto

4.1.1.3 Câncer de mama metastático com doença mensurável e/ou avaliável de acordo com critérios RECIST 1.0

4.1.1.4 Progressão de doença após uso de inibidor de aromatase (IA) não esteroideal, sendo esse o último tratamento antes do início do estudo

4.1.1.5 Evidência de doença hormônio-sensível caracterizada como: tratamento com IA pelo período mínimo de 12 meses durante terapia adjuvante, ou o mínimo de 6 meses quando tratamento para doença avançada

4.1.1.6 Função hematológica adequada, caracterizada através de nível de hemoglobina maior que 9 g/dl, contagem de neutrófilos maior que 1.500/mm³ e de plaquetas maior que 75.000/mm³

4.1.1.7 Função hepática adequada, caracterizada por níveis de bilirrubina menores que 1,5 vez o valor normal e níveis de enzimas hepáticas menores que 2,5 vezes o valor normal

4.1.1.8 Função renal adequada, caracterizada por níveis de creatinina menores que 1,5 vez o valor normal e/ ou *clearance* estimado de creatinina (Cockcroft) superior a 50 ml/min

4.1.1.9 Ausência de hipercalcemia paraneoplásica

4.1.1.10 Capacidade sócio-cultural de entendimento de um estudo clínico e da necessidade de comparecer regularmente para exames e consultas médicas

4.1.1.11 Assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

4.1.2 Critérios de exclusão

4.1.2.1 Metástases cerebrais ou leptomeníngeas

4.1.2.2 Acometimento extenso hepático e/ou pulmonar com necessidade de resposta clínica rápida

4.1.2.3 História prévia de doença tromboembólica venosa

4.1.2.4 Doença cardíaca ou pulmonar sem controle adequado

4.1.2.5 Insuficiência cardíaca congestiva

4.1.2.6 Diabetes mellitus sem controle adequado

4.2 Avaliação clínica e seguimento

Avaliação clínica, laboratorial e radiológica

A avaliação inicial constava de:

- exame clínico;

- exames laboratoriais: hemograma completo, bioquímica com prova de função hepática e renal, glicose e eletrólitos;
- exames radiológicos: raio-X e tomografia computadorizada (TC) de tórax, TC de abdômen, cintilografia óssea seguida de raio-X localizado das áreas hipercaptantes;
- ecodoppler de membros inferiores para avaliação de trombose venosa profunda.

Os exames laboratoriais e radiológicos foram realizados até 4 semanas antes da entrada no estudo. Os exames subsequentes seguiram o seguinte esquema:

- as consultas médicas a cada 4 semanas nos primeiros 4 meses. Após esse período, as consultas foram realizadas a cada 8 semanas;
- a toxicidade clínica foi avaliada a cada consulta médica;
- os exames laboratoriais foram realizados na data das consultas médicas;
- os exames radiológicos foram repetidos inicialmente após 8 e 16 semanas de tratamento e a partir de então a cada 16 semanas. Os exames radiológicos de controle foram realizados apenas das áreas com documentação de sítio metastático na avaliação inicial, seguindo as recomendações do RECIST (ou seja, com tomografia computadorizada das lesões alvo). Avaliação óssea com cintilografia óssea e raio-X localizado foram repetidos inicialmente após 8 semanas do início do tratamento e a seguir trimestralmente. Quando ocorreu qualquer evidência clínica ou laboratorial de progressão de doença, exames direcionados foram realizados.
- o ecodoppler de membros inferiores foi realizado a cada 8 semanas de tratamento ou no momento da documentação de progressão de doença.

4.3 Esquema de tratamento e modificação de dose

Tabela 5- Planilha dos principais procedimentos do estudo:

	d (- 28) até d 0	d 0	4 ^a . sem	8 ^a . sem	12 ^a . sem	16 ^a . Sem	24 ^a . sem	32 ^a . sem	40 ^a . sem	48 ^a . sem	56 ^a . sem	64 ^a . sem
Exame clínico	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
TCLE	X											
Exames laboratoriais	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Exames radiológicos (TC, CO)	X			X		X		X		X		X

Ecodoppler de membros inferiores	X			X		X	X	X	X	X	X	X
Início do tratamento		X										

TCLE=Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; TC=Tomografia Computadorizada (tórax e abdômen); CO=Cintilografia Óssea; d= Dia; sem= Semana

Ajustes na medicação em função de toxicidade

A toxicidade foi avaliada em cada consulta médica, segundo critérios do *Common Terminology Criteria for Adverse Events* versão 3.0. Pacientes que apresentaram toxicidade igual ou superior a grau 3 e relacionadas à medicação em estudo suspenderam seu uso até melhora do quadro (recuperação até grau 1 ou nível basal). Uma vez documentado novo episódio de toxicidade com graduação 3 ou superior, a medicação era suspensa. Não foi permitida redução da dose do acetato de megestrol.

Caso ocorresse trombose venosa profunda (TVP) assintomática no exame de ecodoppler de rotina, a medicação em estudo não era suspensa e então iniciada anticoagulação plena, inicialmente com heparina de baixo peso molecular seguido com varfarina, com intuito de manter INR do tempo de protrombina entre 2,0 e 3,0. Contudo, TVP ilíaca e/ou femoral ou em qualquer localização, se gravemente sintomática ou associada à embolia pulmonar, era considerada toxicidade maior e critério para suspensão da medicação em estudo. A critério do médico assistente, se a paciente apresentasse benefício clínico com a medicação em estudo, em casos de TVP associada a sintomas locais leves, o uso de acetato de megestrol poderia ser mantido.

Medicações concomitantes

Foi permitida a manutenção do uso concomitante de bisfosfonatos, desde que esse fosse iniciado previamente em caso de doença metastática óssea.

O uso profilático de varfarina não era recomendado.

Avaliação de resposta

A avaliação de resposta de lesões mensuráveis (lesões que podiam ser medidas com precisão em pelo menos uma dimensão) foi realizada através dos critérios do RECIST:

- Resposta completa: desaparecimento de todas as lesões mensuráveis.

- Resposta parcial: redução de pelo menos 30% na soma dos maiores diâmetros das lesões alvo, tomando como referência o maior diâmetro somado no início do tratamento.

- Progressão de doença: aumento de pelo menos 20% na soma dos maiores diâmetros das lesões alvo, tomando como referência a menor soma dos maiores diâmetros registrados desde o início do tratamento ou o aparecimento de uma ou mais lesões novas.

- Doença estável: nem redução suficiente para qualificar como resposta parcial nem aumento suficiente para qualificar como progressão de doença, tomando como referência a menor soma dos maiores diâmetros das lesões alvo desde o início do tratamento.

Respostas completa ou parcial deviam ser confirmadas em exame clínico e/ou radiológico subsequente, com intervalo de 4 semanas.

Com relação à resposta de lesões ósseas avaliáveis (lesões com componente lítico de pelo menos 50% ou doença óssea blástica exclusiva não eram consideradas passíveis de avaliação), os critérios foram os seguintes:

- Resposta completa: desaparecimento de todas as lesões ao raio-X ou cintilografia óssea por pelo menos 4 semanas.

- Resposta incompleta/ doença estável: a persistência de uma ou mais lesões ósseas sem qualificar progressão de doença.

- Progressão de doença: aumento no tamanho das lesões já existentes ou no número de lesões ósseas, tanto por raio-X ou cintilografia óssea.

Foram consideradas respondedoras e, portanto, com benefício clínico, todas as pacientes que apresentarem resposta completa, parcial ou doença estável por período superior a 6 meses.

Coleta de dados e eventos adversos

Os dados foram coletados a partir dos prontuários médicos e registrados em *Case Report Forms* (CRF) padronizados e especificamente desenvolvidos para este estudo. Além dos investigadores, monitores de estudo clínico acompanharam a paciente para o adequado seguimento durante todas as etapas do estudo em questão.

Este protocolo foi escrito e conduzido de acordo com as normas de Boa Prática Clínica do *International Conference on Harmonization* (<http://www.ifpma.org/pdfifpma/e6.pdf>).

Para todo evento adverso, o investigador obteve informações adequadas para garantir o tratamento e determinar o seguimento, além de avaliar se o efeito colateral estava ou não associado à medicação em estudo. Se determinado que se tratava de evento adverso sério, era então notificado imediatamente o Comitê de Ética em Pesquisa Clínica da instituição

Responsabilidade do investigador principal

Era de responsabilidade do investigador garantir que os dados nas CRFs estavam corretos através da revisão e assinatura. O investigador tinha a responsabilidade pela acurácia e autenticidade dos dados clínicos, correta inclusão da paciente no protocolo, avaliações de resposta e progressão de doença.

A cada seis meses o investigador era responsável por informar o Comitê de Ética em Pesquisa da instituição a respeito do andamento do estudo.

Financiamento

O estudo foi financiado pela Fundação do Câncer. Como o uso de acetato de megestrol era padrão na instituição no contexto de segunda ou terceira linha de hormonioterapia paliativa em câncer de mama, não havia custos extras com a medicação. Além disso, despesas com consultas médicas e exames laboratoriais e radiológicos eram cobertos pela rotina institucional, assim como a avaliação específica de trombose venosa profunda com ecodoppler de membros inferiores, realizados no Hospital do Câncer III do Instituto Nacional de Câncer.

Ética

Antes da seleção para o estudo, a paciente era informada da natureza do tratamento, dos medicamentos em estudo, objetivos da pesquisa, possíveis benefícios e efeitos adversos. Os procedimentos e potenciais riscos aos quais a paciente estava exposta eram explicados detalhadamente.

O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) era então lido e assinado pela paciente e pelo pesquisador. Uma cópia do TCLE assinado era entregue para a paciente. A paciente podia desistir do estudo a qualquer momento, sem prejudicar a qualidade de seu tratamento após a desistência.

O estudo seguiu as normas e conceitos estabelecidos pela Declaração de Helsinque.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo CEP-INCA sob o registro n 108/06, em 27 de novembro de 2006 (vide 9.4).

A emenda 1, referente ao projeto registro CEP-INCA 108/06, foi aprovada em 13 de agosto de 2012 (vide 9.4).

4.4 Delineamento do estudo e análise estatística

O estudo de fase II foi realizado em dois estádios de Simon. Esperava-se uma taxa de benefício clínico na ordem de 50% (resposta parcial ou completa e doença estável por mais de 6 meses) e uma resposta mínima de 30%, como obtido em estudos prévios com exemestano e fulvestranto.

Com erro tipo I de 0,10 e tipo II de 0,10 (poder de 90%), na primeira fase, se rejeitaria o fármaco em estudo se ocorressem menos de 7 respostas em 22 pacientes avaliados. Na segunda fase, eram esperadas no mínimo 17 respostas em 46 pacientes para se dizer que o regime de tratamento era eficaz e que merecia avaliação em estudo de fase III (SIMON, 1989).

As taxas de resposta foram apresentadas em percentuais e intervalo de confiança de 95%. A duração de benefício clínico e a sobrevida livre de progressão foram relatados em meses (mediana e intervalo). A toxicidade foi tabulada. O número de pacientes que descontinuou o tratamento por toxicidade foi apresentado.

As curvas de sobrevida foram estimadas através do método de Kaplan-Meier com o teste de *log-rank* para comparação de subgrupos.

Análise de eficácia¹ foi realizada por intenção de tratamento, isto é, pacientes que eram elegíveis para o estudo e assinaram o TCLE foram avaliadas para taxa de resposta e tempo para progressão. Todas as pacientes que iniciaram o tratamento foram analisados quanto à toxicidade.

5.0 Resultados

5.1 Características basais das pacientes e do tratamento (Tabela 6)

Entre janeiro de 2007 e outubro de 2010, 48 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado e hormônio-sensível foram incluídas, após a taxa mínima de benefício clínico ser alcançada para prosseguimento para segunda fase do estudo.

PS= Performance status; RE= Receptor de estrogênio; RP= Receptor de progesterona;
RA= Receptor de androgênio

Tabela 6- Características basais do tumor e do tratamento			A
Característica	n	%	idade
Idade (anos)			median
Mediana (variação)	65 (40-91)		a das
Cor ou Etnia			pacient
Branca	33	69	es foi
Parda	5	10	de 65
Negra	6	13	anos
Desconhecida	4	8	(40-
ECOG PS			91), e
0	18	38	mais de
1	22	47	2/3 da
2	7	15	popula
Índice de Massa Corporal			ção do
Mediana (variação)	25 (17-37)		estudo
Receptor			apresen
RE e/ou RP positivo	40	83	tava a
RE e/ou RP desconhecido	8	17	cor
HER-2 negativo	35	73	branca
HER-2 desconhecido	13	27	(69%).
RA positivo	17	35	Oitenta
RA negativo	23	48	e três
RA desconhecido	8	17	por
Sítio de metástase			cento
Osso/Partes moles	36	75	dos
Visceral	3	6	tumore
Ambos	9	19	s
Doença mensurável			express
Sim	34	71	avam
Não	14	29	
Tempo do diagnóstico (anos)			
Mediana (variação)	6,5 (1-27)		
Tratamento prévio			
Tamoxifeno (neo)adjuvante	25	52	
Tamoxifeno (metastático)	20	42	
IA (neo)adjuvante	7	15	
IA (metastático)	41	85	
Quimioterapia (metastático)	8	17	

positividade para o receptor hormonal (estrogênio e/ou progesterona) e o status de HER-2 foi negativo em todos os tumores avaliados. Três quartos da doença acometia ossos e partes moles.

Em relação ao tratamento, noventa e quatro por cento das pacientes receberam tamoxifeno previamente. Como critério de inclusão no estudo, todas as pacientes receberam previamente IA, seja como tratamento adjuvante (15%) ou como terapia para a doença avançada (85%). Vinte e nove pacientes (60%) receberam bisfosfonatos para tratamento da doença com extensão óssea, iniciados anteriormente à entrada no estudo.

5.2. Eficácia

A análise de eficácia foi realizada por intenção de tratamento. Não houve resposta completa ou resposta parcial ao tratamento proposto. Dezenove pacientes incluídas no estudo apresentaram doença estável por mais de 6 meses, o que equivale a um benefício clínico de 39,6% (IC 95%, 25,23-54,93). A duração mediana do BC foi de 10,05 meses (6,0-17,8 meses).

A sobrevida livre de progressão mediana para a população total de pacientes foi de 3,9 meses (IC 95% 3,0-4,8). Todas as pacientes apresentaram progressão de doença após 18 meses. No momento dessa análise, 25 pacientes faleceram e a sobrevida global mediana para a população do estudo foi de 19,35 meses (IC 95% 15,11-23,59) (Figura 2).

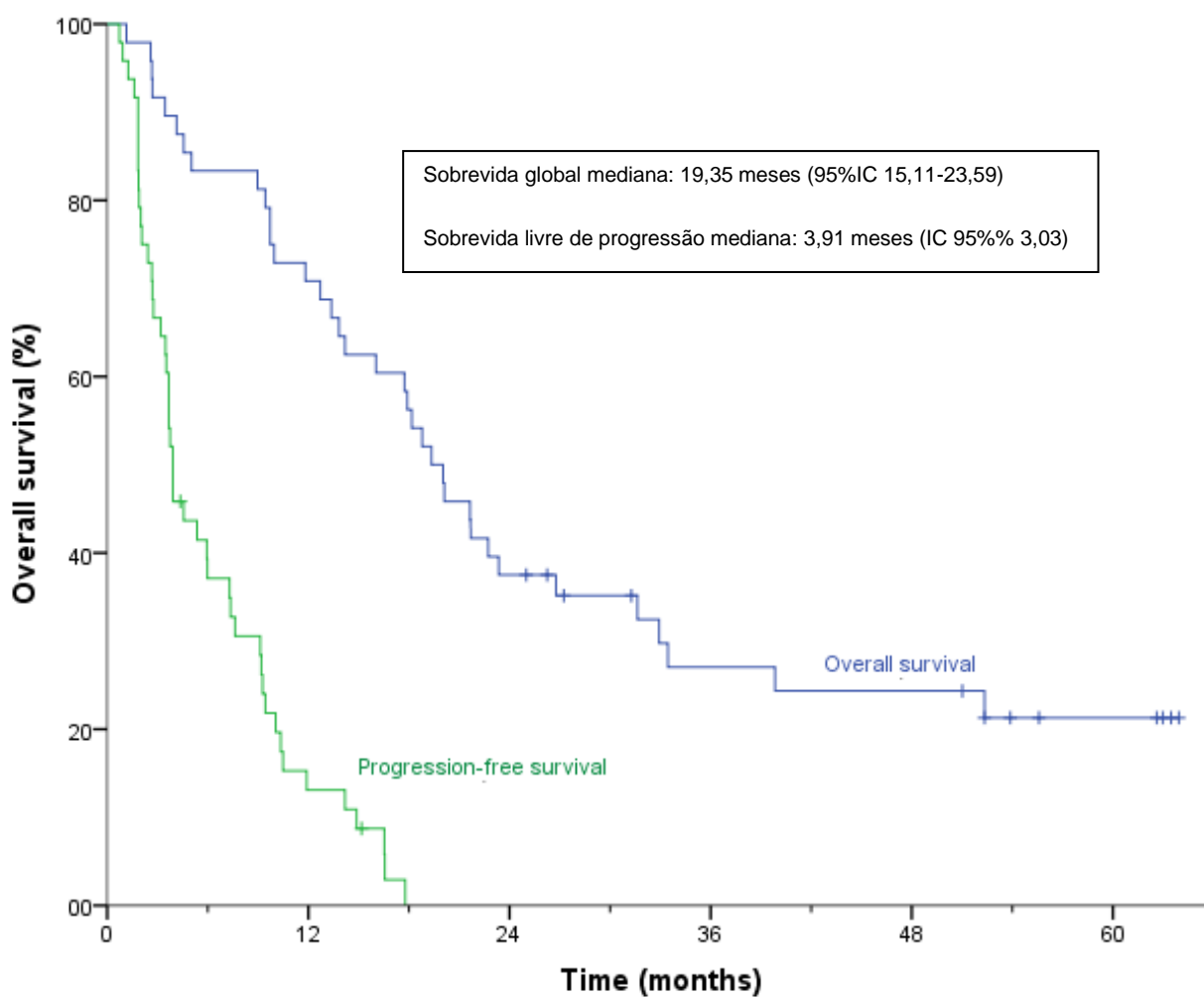
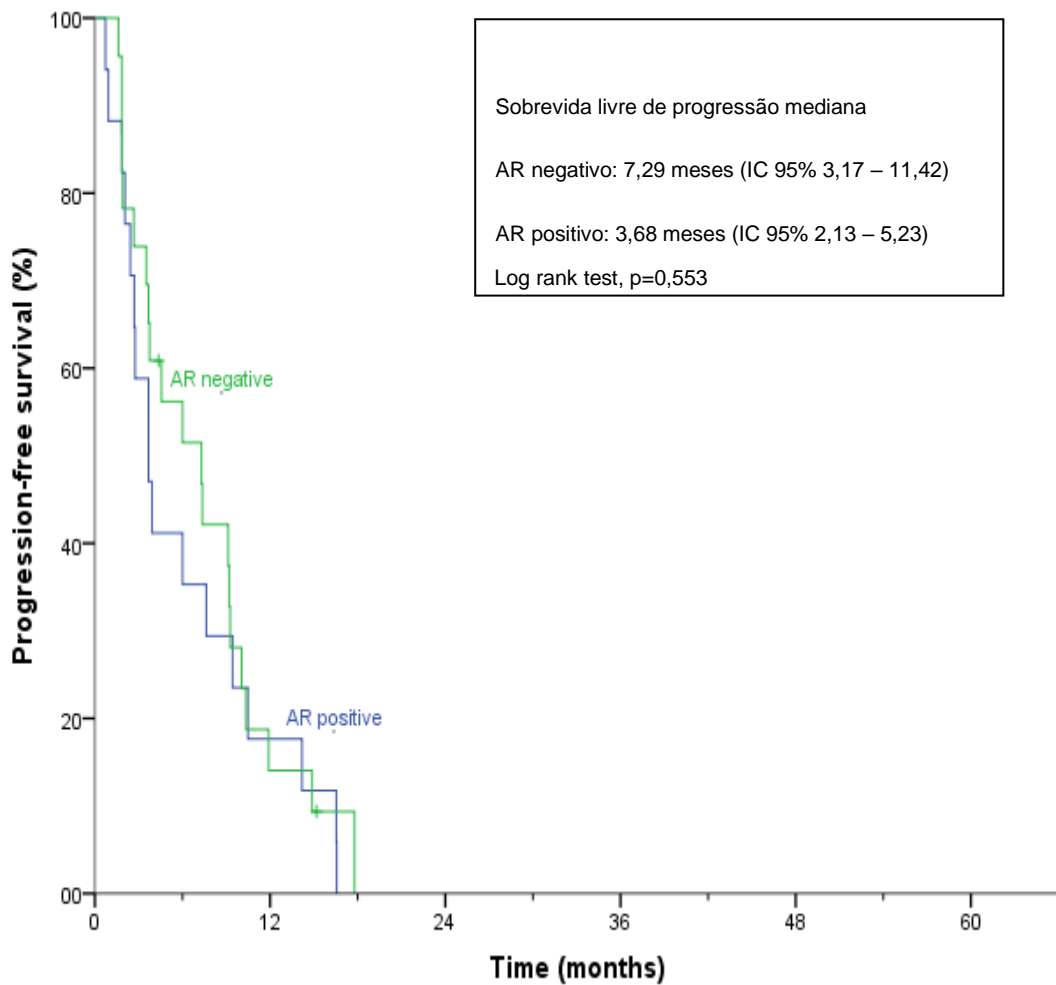


Figura 2- Sobrevida livre de progressão mediana e sobrevida global mediana

O tratamento subsequente imediato foi quimioterapia (54,1%), tratamento hormonal (31,2%) e sem tratamento sistêmico subsequente (14,6%). O tratamento hormonal mais frequente foi o exemestano (36%) ou o fulvestranto (36%).

Análises *a posteriori* (*post-hoc*) foram realizadas com o objetivo de geração de hipóteses, reconhecendo o seu poder estatístico insuficiente. A sobrevida livre de progressão não variou com a expressão do receptor de androgênio (Figura 3).



AR= receptor de androgênio

Figura 3- Sobrevida livre de progressão mediana de acordo com receptor de androgênio

Houve uma diferença em SLP para as pacientes com doença sem acometimento visceral (3,9 meses) quando comparadas com aquelas com extensão para vísceras (2,8 meses), porém sem diferença estatisticamente significativa (p=0,98). (Figura 4).

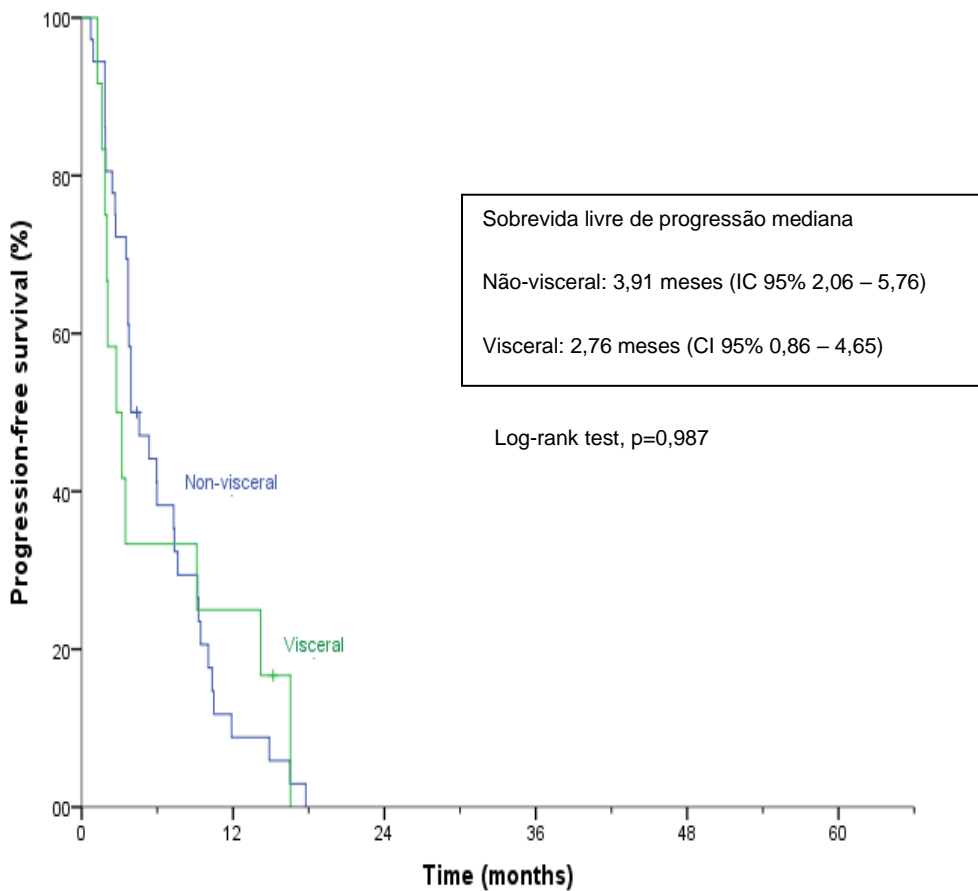


Figura 4- Sobrevida livre de progressão mediana de acordo com a presença de acometimento visceral

5.3 Toxicidade

Todas as pacientes que receberam medicação foram analisadas quanto à segurança. Não houve toxicidade grau 4 ou mortes relacionadas ao tratamento. Os efeitos colaterais maiores ou iguais a grau 3 apresentados foram: anemia (2%), dispneia (2%), fadiga (2%), dor músculo-esquelética (4%), trombose venosa profunda (10,4%) e ganho de peso (2%). Uma paciente saiu do estudo devido a evento adverso (trombose venosa profunda) (Tabela 7).

Tabela 7- Incidência de eventos adversos (acima de grau 3)

Eventos adversos	≥ Grau 3	
	n	(%)
Anemia	1	2,1
Dispneia	1	2,1
Fadiga	1	2,1
Dor músculo-esquelética	2	4,2
Ganho de peso	1	2,1
Trombose	5	10,4

Trombose venosa profunda foi documentada através de avaliação prospectiva de todos as pacientes em estudo. Cinco pacientes (10,4%) apresentaram TVP, em todos os casos abaixo do joelho, após uma duração mediana de tratamento com AM de 11 meses (6-15). As características das pacientes com TVP estão descritas na tabela 8.

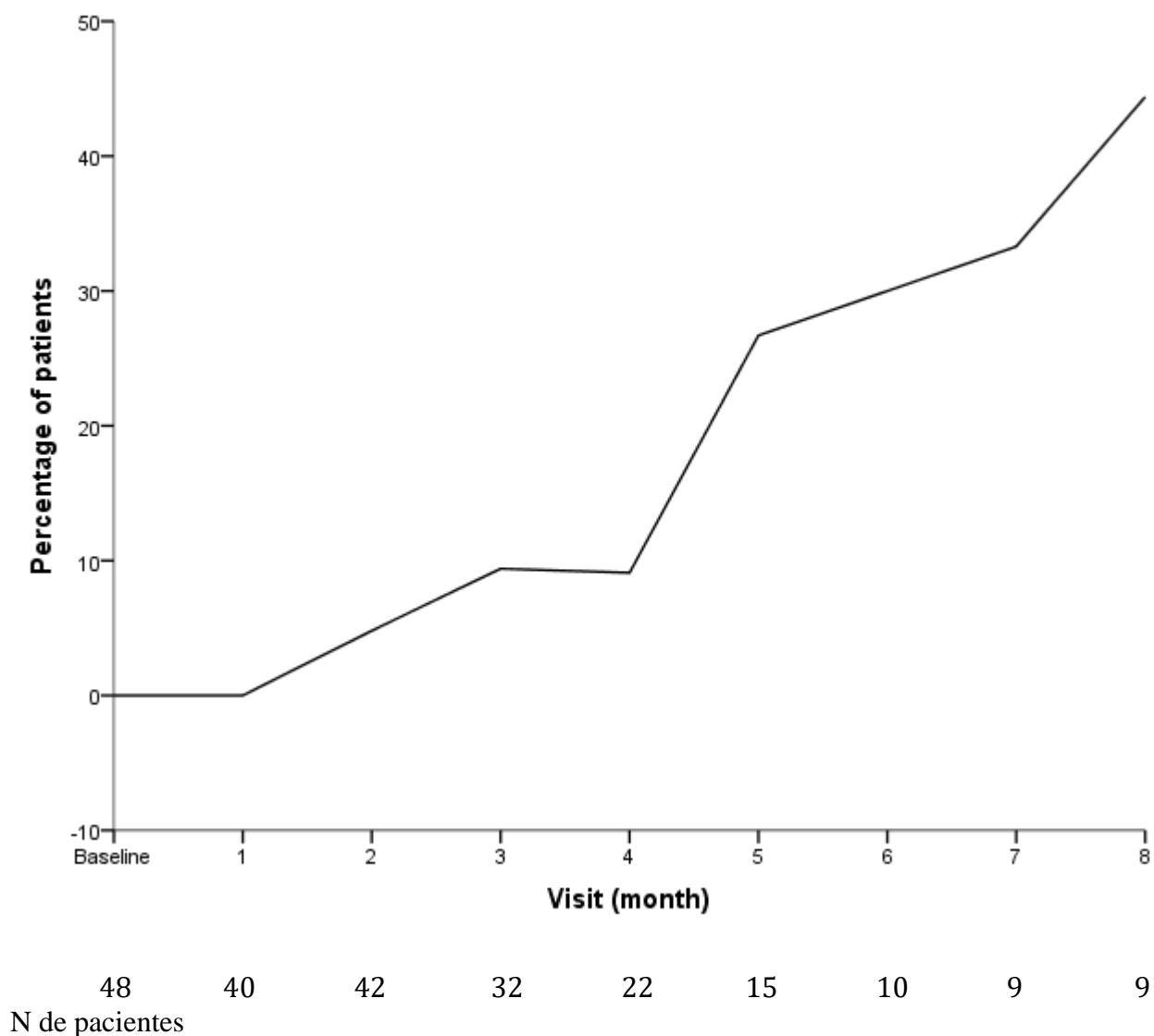
Tabela 8- Características das pacientes com trombose venosa profunda

Idade (anos)	Duração tratamento com AM (meses)	Localização trombose	Presença de sintomas
79	6	gastrocnêmia	Não
65	15	poplítea-tibial	Não
72	11	gastrocnêmia	Não
65	9	tibial posterior	Não
60	12	gastrocnêmia	Sim

AM= Acetato de megestrol

As pacientes apresentaram ganho de peso logo após início de AM e esse aumento foi progressivo com a continuação do tratamento. Aproximadamente 45% das pacientes que mantiveram AM por 8 meses apresentaram ganho acima de 10% do peso inicial, como demonstrado na figura 5. Somente uma paciente (2%) apresentou aumento de peso de 20% acima do basal.

Figura 5: Percentual de pacientes com mais de 10% de ganho de peso a cada visita



6.0 Discussão

Após revisão da literatura médica que incluiu a busca através do PubMed, de apresentações em congressos da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) e dos anais dos simpósios de câncer de mama de San Antonio, assim como do registro do *Nacional Cancer Institute (clinicaltrials.gov)*, esse é o primeiro estudo prospectivo que avalia AM após falha de IA em pacientes com carcinoma de mama hormônio-responsivo. O acetato de megestrol é um tratamento ativo nesse cenário, com um benefício clínico de 40% (IC95% 25,23-54,93) e uma sobrevida livre de progressão de 3,9 meses (IC95%, 3,0-4,8).

Há evidência prévia de resposta a tratamento com o AM em casos de progressão à aminoglutetimida e ao tamoxifeno. A resposta parcial foi de 4%, estabilização da doença em 48%, com uma duração de BC de 8 meses (BRUFMAN *et al.*, 1994). Um número limitado de estudos avaliou estratégias hormonais após progressão de IA de terceira geração e nossos resultados se comparam de modo favorável aos desfechos desses estudos (tabela 9).

Tabela 9 – Estudos clínicos após falha de inibidor de aromatase

Fármaco (Autor, Ano)	N	RO (%)	BC (%)	SLP/TPP (m)	SG (meses)
Tamoxifeno					
(Bachelot, 2012)	57	9	42	4,5	32,9
Exemestano					
(Lønning, 2000)	241	6,6	24,3	-	-
(Bertelli, 2005)	23	8,7	43,5	5,1	27,2
(Chia, 2009)*	342	6,7	31,5	3,7	-
(Baselga, 2012)*¶	239	0,4	-	2,8	-
(Yardley, 2012)¶	66	4,6	25,8	2,3	19,8
(Johnston, 2013)*	249	4	27	3,4	21,6

Fulvestranto					
(Ingle, 2006)	77	14,3	35	3	20,2
(Chia, 2009)*	351	7,4	32,5	3,4	-
(Johnston, 2013)*	231	7	32	4,8	19,4
Estradiol (Ellis, 2009)					
	34	9	29	-	-
+ Everolimo					
Tam (Bachelot, 2012)	54	9	61	8,6	-
Exe (Baselga, 2012)*	485	9,5	-	6,9	-
+ Entinostat					
Exe (Yardley, 2013)	64	6,3	28,1	4,3	28,1
Acetato megestrol (Bines)	48	0	39,6	3,9	19,4

*= estudos de fase III; ¶= associado com placebo; n= número; Tam= Tamoxifeno; Exe= Exemestano; SLP= Sobrevida livre de progressão; TPP= Tempo para progressão; RO= Resposta objetiva; BC= Benefício clínico

Lønning *et al.* avaliaram o dietilstilbestrol, um estrógeno administrado em altas doses, em 32 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado que haviam sido expostas previamente a múltiplas linhas hormonais. O grupo demonstrou BC de 38%, porém a toxicidade foi importante e levou à descontinuação do tratamento em 19% das pacientes (LØNNING *et al.*, 2001). Ellis *et al.* compararam o estradiol em duas doses distintas (6 e 30 mg) em 66 pacientes com resistência adquirida após IA. A dose menor resultou em menor toxicidade e em BC de 29% (ELLIS *et al.*, 2009).

Existe pouca informação sobre o uso do tamoxifeno após falha de IA. Análises retrospectivas em 119 pacientes evidenciaram BC de 48,7% (THÜRLIMANN *et al.*, 2003). Uma segunda fonte de informações é proveniente de um estudo que comparou tamoxifeno (n=57) versus tamoxifeno e everolimo (n=54) (BACHELOT *et al.*, 2012). O BC foi de 42% e o tempo para progressão (TPP) de 4,5 meses.

Diversos estudos (de fase II e III) avaliaram o exemestano após IA não-esteroidal nesse mesmo cenário. A resposta objetiva variou de 0,4% a 8,7%; o BC entre 31,5% e 43,5%; e a SLP entre 2,3 e 5,1 meses (LØNNING *et al.*, 2000; BERTELLI *et al.*, 2005; CHIA *et al.*, 2009; BASELGA *et al.*, 2012; YARDLEY *et al.*, 2012; JOHNSTON *et al.*, 2013).

Um ensaio clínico de fase III comparou o exemestano versus o fulvestranto em 693 mulheres, após progressão do IA. O BC foi de 32,2% e 31,5% para o fulvestranto e o exemestano, respectivamente. Ambos demonstraram o mesmo tempo para progressão de 3,7 meses, apresentaram boa tolerância com avaliação semelhante de efeitos colaterais e de qualidade de vida (CHIA *et al.*, 2008).

Um estudo de fase III recente de três braços em população similar comparou fulvestranto em combinação com exemestano (duplo bloqueio) versus fulvestranto (com placebo) versus exemestano, em 723 mulheres (JOHNSTON *et al.*, 2013). Não houve diferenças estatisticamente significantes quanto a RO, BC ou SLP.

A compilação dos estudos de fase III acima que avaliaram o fulvestranto nesse contexto revelou BC ao redor de 30% e SLP que variou entre 3,4 e 4,8 meses (CHIA *et al.*, 2009; JOHNSTON *et al.*, 2013).

Como os mecanismos de resistência à terapia hormonal podem estar relacionados com a ativação de outras vias, Baselga *et al.* avaliaram a combinação de terapia hormonal com everolimo, sirolimo que inibe mTOR, após falha de IA. O estudo randomizado de fase III comparou exemestano com placebo versus exemestano com everolimo em 724 pacientes. A adição de everolimo aumentou a SLP para 6,9 meses, quando comparado com 2,8 meses no braço controle (HR, 0,43; IC 95% 0,35 a 0,54; $p < 0.001$). A combinação das duas drogas foi acompanhada de maior toxicidade e um grande percentual de pacientes descontinuou o estudo devido à intolerância ao tratamento (BASELGA *et al.*, 2012). Um outro estudo de fase II comparou a combinação de tamoxifeno e everolimo ($n=54$) versus tamoxifeno isolado ($n=57$), com BC de 61 e 42%; e TPP de 8,6 e 4,5 meses, respectivamente. As principais toxicidades da combinação foram: fadiga, estomatite, rash, anorexia e diarreia.

Yardley *et al.* associaram exemestano com entinostatate (inibidor de histona deacetilase) e compararam com exemestano (com placebo) em estudo de fase II com 130 mulheres e progressão de doença após IA não-esteroidal. A associação resultou em aumento do BC (61% x 42%), assim como de SLP (4,3 x 2,3 meses).

Os resultados de AM se assemelham àqueles dos estudos que empregaram agentes isolados. Ao mesmo tempo, há sugestão de vantagem da associação de terapia endócrina com outras vias de sinalização em termos de SLP/TPP, porém sem evidência de aumento de sobrevida. Como contra-partida, fármacos em combinação (particularmente com novos agentes) apresentam maior toxicidade e custo mais elevado.

Acometimento visceral se relaciona com pior prognóstico quando comparado com comprometimento de partes moles e ossos. Embora seja prática usual a utilização de terapia endócrina em câncer de mama avançado com receptor hormonal positivo, no cenário de crise visceral, caracterizado por linfangite pulmonar, acometimento hepático proeminente ou comprometimento extenso de medula óssea e carcinomatose meníngea, recomenda-se o tratamento com quimioterapia. Ao mesmo tempo em que a quimioterapia resulta em respostas clínicas elevadas e rápidas, particularmente importantes nessas situações acima, a comparação com terapia hormonal é improvável de ser realizada em estudo clínico randomizado. Existe, porém, um cenário intermediário onde é importante reconhecer que a simples presença de metástases viscerais não deve ser considerada como indicação definitiva de quimioterapia. Pacientes podem se apresentar com pequeno volume de acometimento hepático ou pulmonar, com manifestação clínica ou laboratorial menor relacionada ao envolvimento desses órgãos e permanecerem como candidatas adequadas a estratégias endócrinas. Além disso, a simples presença de extensão visceral não determina *per se* quimio ou hormônio-sensibilidade (BARRIOS *et al.*, 2009).

O presente estudo de AM incluiu 25% de pacientes com acometimento visceral (isolado ou em associação com outras metástases) e não houve uma diferença estatisticamente significativa quanto a sobrevida livre de progressão quando comparadas com o subgrupo sem acometimento de vísceras.

Estudos de terapia hormonal recentes, como exemplificado pela comparação de exemestano versus fulvestranto após falha de IA, incluiu 57% de pacientes com comprometimento de vísceras (CHIA *et al.*, 2009). Alguns ensaios randomizados que compararam duas estratégias endócrinas demonstraram benefício independente do acometimento visceral (HOWELL *et al.*, 2003; MAURIAC *et al.*, 2003; MAURIAC *et al.*, 2009). Entretanto, há uma limitação das análises realizadas com pequenas amostragens e potencial comprometimento do poder estatístico.

O receptor de androgênio é comumente expresso em câncer de mama e tem sido revisitado quanto ao seu papel prognóstico assim como preditivo de resposta a determinados tratamentos. O RA é um membro da sub-família de receptores esteroidais e tem grande relevância no carcinoma de próstata (EVANS *et al.*, 1988). É expresso em epitélio mamário normal e em aproximadamente 70 a 90% dos carcinomas de mama invasivos, inclusive na doença avançada (LEA *et al.*, 1989).

O maior estudo (n=1.467) que analisou a relação do RA com o prognóstico em câncer de mama mostrou 79% de positividade para RA na população geral do estudo e 88% em tumores com receptor de estrogênio (RE) positivo. A presença do RA estava associada com diminuição significativa em 30% da letalidade global, após ajuste para covariáveis (HR, 0,70; IC95% 0.53–0.91) (HU *et al.*, 2011). Peters *et al.* demonstraram a interação do RA com a porção alfa do RE e a inibição do crescimento de células tumorais através da prevenção de ativação de fatores estimuladores de crescimento (PETERS *et al.*, 2009). (O papel prognóstico do RA variou de acordo com a presença do RE, já que em pacientes com RE negativo, essa relação foi inversa).

Quanto ao seu papel preditivo, há sugestão de relação entre o RA e o tratamento com progestágenos. O nível de RA medido através de radioimunoensaio no tumor primário era preditivo de benefício à medroxiprogesterona (MPA), após falha de tamoxifeno (BIRRELL *et al.*, 1995). O mesmo grupo correlacionou a expressão reduzida de RA ou o comprometimento de sua função com a falha à terapia com MPA, explicado através do potencial inibitório do RA sobre o RE (BUCHANAN *et al.*, 2005).

O nosso estudo não demonstrou correlação entre a presença do receptor de androgênio e a atividade do AM. Entretanto, o número de pacientes limitado assim como de material disponível para análise podem ter comprometido o poder dessa avaliação.

O tratamento com AM ocorreu às custas de toxicidade moderada. Não houve eventos adversos grau 4 ou óbitos relacionados ao tratamento e apenas poucas pacientes apresentaram toxicidade grau 3. Os efeitos colaterais mais relevantes foram ganho de peso e eventos tromboembólicos.

Estudos prévios mostram aumento de apetite e peso em até 64% das pacientes tratadas com AM e essa variação foi maior na dependência da dose administrada (CRUZ *et al.*, 1990). Pacientes em tratamento com AM continuam a ganhar peso

durante o mesmo. Relatamos ganho de peso acima de 20% em apenas 1 paciente (2%) e aumento de mais de 10% do peso basal em 40% do total. Os resultados são consistentes com estudos prévios com aumento de peso entre 9 e 17% em relação à mensuração inicial (BUZDAR *et al.*, 1997; DOMBERNOWSKY *et al.*, 1998; GOSS *et al.*, 1999; KAUFMANN *et al.*, 2000). O ganho de peso mais pronunciado com o tempo de uso representa um inconveniente para pacientes que se beneficiam do tratamento. Como o efeito pode ser prevenido e é reversível, cumpre ressaltar a atenção a esse efeito colateral durante o acompanhamento minucioso de pacientes em AM.

O câncer de mama é frequentemente associado com eventos tromboembólicos (ETE). Os mesmos estão associados com morbidade (incluindo hospitalização, redução de função pulmonar e síndromes pós-trombóticas), além de redução da sobrevivência de pacientes com câncer (NICOLE *et al.*, 2009; RUSSELL *et al.*, 2011). Estudos prévios demonstraram um pior prognóstico para pacientes portadores de câncer e ETE comparados a grupos controle, mesmo após estratificação para diversos fatores como idade, sexo, tipo de câncer, tempo de diagnóstico, estágio de doença, performance status e comorbidades (SORENSEN *et al.*, 2000; CHEW *et al.*, 2006). Além do prejuízo ao paciente, os encargos econômicos também são relevantes, com altos custos adicionais relacionados a tratamento específico, hospitalização e necessidade frequente de reinternação (ao redor de 25%) seja por sangramentos ou recorrência de eventos (RUSSELL *et al.*, 2011).

Além dos já conhecidos fatores inerentes ao paciente e à doença que influenciam na incidência de ETE (tipo, sítio e extensão do câncer, idade, hospitalização, predisposição genética e imobilidade), as modalidades terapêuticas empregadas tais como agentes quimioterápicos, antiangiogênicos, hormonais ou necessidade de cateteres implantados exercem importante papel na gênese dos fenômenos embólicos (SUNDEEP *et al.*; ZANGARI *et al.*, 2009).

O nosso grupo conduziu no INCA estudo caso-controle que incluiu 225 pacientes com câncer de mama que apresentaram ETE venoso, entre os anos de 2007 e 2011. Foram pareadas na relação de 1:1 com pacientes no mesmo período sem demonstração de ETE em ecodoppler venoso. Os fatores associados com ETE nessa amostra foram: idade acima de 50 anos (OR 1,85, IC 95% 1,16-2,95), performance status na escala do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) acima de 2 (OR 2,01, IC 95% 1,24-3,26); e a presença de cateter venoso central (OR 2,56, IC95%

1,42-4,62) (REBOUÇAS *et al.*, 2013). Embora nesse momento não haja recomendação de tromboprofilaxia para pacientes com câncer, a identificação precoce de ETE faz-se necessária.

Os eventos tromboembólicos são efeitos colaterais conhecidos relacionados ao AM. Os estudos prévios relataram incidência de ETE clínicos (a combinação de tromboflebite superficial, trombose venosa profunda e embolia pulmonar) entre 5 e 8% (BUZDAR *et al.*, 1997; DOMBERNOWSKY *et al.*, 1998; GOSS *et al.*, 1999; KAUFMANN *et al.*, 2000). Nós observamos ETE em 10% das pacientes no presente ensaio clínico. A maior taxa encontrada, quando comparada com as outras séries, pode estar relacionada com a avaliação prospectiva independente de sintomas com ecodoppler de membros inferiores. Todas as pacientes com TVP obtiveram benefício com uso do AM, com tempo mediano de tratamento de 11 meses (6-15). Assim, encorajamos um baixo limiar para avaliação de trombose venosa em pacientes que permanecem em tratamento com AM.

A maior limitação do nosso estudo foi a inclusão de 17% de pacientes com tumores com receptor hormonal desconhecido, o que deveu-se a amostra insuficiente para testagem ou ausência de material disponível de pacientes provenientes de outras instituições. Uma vez que o RH é o alvo terapêutico de terapias endócrinas em câncer de mama como AM, a inclusão de potenciais pacientes com RH negativo tenderia a diminuir a eficácia do tratamento. Uma outra questão diz respeito à avaliação do RH no momento da doença inicial e não na ocasião da doença avançada, no momento de entrada no estudo. Pode ocorrer mudança do status hormonal em ambas as direções de aproximadamente 10% (THOMPSON *et al.*, 2010). Entretanto, como sensibilidade hormonal prévia determinada clinicamente constituía critério para inclusão no estudo, as limitações acima foram potencialmente transpostas.

Habitualmente, estudo de fase II não constitui estudo definitivo para mudança de prática clínica. Entretanto, é improvável o desenvolvimento de um estudo de fase III de comparação de AM com outros agentes hormonais, em função do grande número de pacientes envolvido e seu elevado custo associado.

Estudos recentes revelaram novas estratégias (ex: exemestano e everolimo; exemestano e entinostat) com grandes benefícios nesse mesmo cenário. Apesar dos avanços de tais intervenções, as mesmas são acompanhadas por elevados custos que as tornam restringidas em situações de recursos limitados. É reconhecido que decisões terapêuticas devam ser feitas dentro de limites orçamentários. Assim, médicos podem

selecionar um produto menos dispendioso num ambiente custo-sensível (BINES *et al.*, 2008; BARRIOS *et al.*, 2012). O AM é uma medicação ativa que perdeu a patente e apresenta custo mais baixo, devendo ser considerada como uma opção potencial em câncer de mama avançado após falha de IA.

7.0 Conclusões

O acetato de megestrol apresenta um benefício clínico (BC) de 40% (IC 95% 25,23-54,93) em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado, após progressão de doença com inibidor de aromatase. A duração mediana do BC foi de 10,05 meses (6,0-17,8 meses).

A sobrevida livre de progressão (SLP) foi de 3,9 meses (IC 95%, 3,0-4,8). Não houve uma diferença estatisticamente significativa quanto à SLP na comparação entre o subgrupo com e sem acometimento de vísceras, assim como quanto à presença ou ausência de expressão do receptor de androgênio.

Todas as pacientes apresentaram progressão de doença após 18 meses e a sobrevida global mediana para a população do estudo foi de 19,35 meses (IC 95% 15,11-23,59).

Não houve toxicidade grau 4 ou mortes relacionadas ao tratamento. Os efeitos colaterais maiores ou iguais a grau 3 apresentados foram: anemia (2%), dispneia (2%), fadiga (2%), dor músculo-esquelética (4%) e ganho de peso (2%).

A incidência de trombose venosa profunda (TVP) foi de 10,4%, todas abaixo do joelho e 80% assintomáticas. Uma paciente suspendeu o tratamento devido à TVP.

A reavaliação de acetato de megestrol no tratamento do câncer de mama se desdobra em consequências experimentais e de aplicação prática.

Recentemente, estudos demonstraram a toxicidade excessiva ou a falta de eficácia de antagonistas do receptor de progesterona. Entretanto, a demonstração de atividade do AM no cenário atual do tratamento hormonal do câncer de mama reforça a validade do uso de progestágenos nesse contexto. A oportunidade do redirecionamento de fármacos pode ser explorada com modificações da molécula de AM, a exemplo do que ocorreu com o desenvolvimento recente da lenalidomida a partir da talidomida, no tratamento do mieloma múltiplo.

Quanto ao seu emprego clínico, o acetato de megestrol é ativo e possui toxicidade moderada no tratamento de mulheres na pós-menopausa após progressão de inibidor de aromatase, comparável aos diversos agentes em uso. Dessa forma, deve

ser considerado com uma opção na sequência atual do tratamento do câncer de mama hormônio-sensível.

8.0 Referências

ABRAMS J, AISNER J, CIRRINCIONE C, *et al.* Dose-response trial of megestrol acetate in advanced breast cancer: cancer and leukemia group B phase III study 8741. **J Clin Oncol** 17:64-73, 1999.

AGRAWAL A, ROBERTSON JF, CHEUNG KL. Clinical relevance of “withdrawal therapy” as a form of hormonal manipulation for breast cancer. **World J Surg Oncol** 9:101-104, 2011.

ALBAIN KS, BARLOW WE, RAVDIN PM, *et al.* Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. **Lancet** 374:2055-2063, 2009.

AMIR E, MILLER N, GEDDIE W, *et al.* Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer. **J Clin Oncol** 30:587-592, 2012.

ANDERSON BO, YIP CH, SMITH RA, *et al.* Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries: overview of the Breast Health Global Initiative Global Summit 2007. **Cancer** 113:2221-2243, 2008.

The Australian and New Zealand Breast Cancer Trials Group, Clinical Oncological Society of Australia: A randomized trial in postmenopausal patients with advanced breast cancer comparing endocrine and cytotoxic therapy given sequentially or in combination. **J Clin Oncol** 4:186-193, 1986.

BACHELOT T, BOURGIER C, CROPET C, *et al.* Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: A GINECO study. **J Clin Oncol** 30:2718-2724, 2012.

BARRIOS CH, SAMPAIO C, VINHOLES J, *et al.* What is the role of chemotherapy in estrogen receptor-positive, advanced breast cancer? **Ann Oncol** 20:1157-1162, 2009.

BARRIOS C, FORBES JF, JONAT W, *et al.* The sequential use of endocrine treatment for advanced breast cancer: where are we? **Ann Oncol** 23:1378-1386, 2012.

BASELGA J, CAMPONE M, PICCART M, *et al.* Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. **N Engl J Med** 366:520-529, 2012.

BEATSON CT. On treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. **Lancet** 2:104-107, 1896.

BEDOINETTI D, SERTOLI MR, PRONZATO P. *et al.* Concurrent vs sequential adjuvant chemotherapy and hormone therapy in breast cancer: A multicenter randomized phase III trial. **J Natl Cancer Inst** 103:1529-1539, 2011.

BERGH J, JÖNSSON P-E, LINDBRINK EK, *et al.* FACT: An open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. **J Clin Oncol** 30:1919-1925, 2012.

BERTELLI G, GARRONE O, MERLANO M, *et al.* Sequential treatment with exemestane and non-steroidal aromatase inhibitors in advanced breast cancer. **Oncol** 69:471-477, 2005.

BINES J, OLESKE DM, COBLEIGH MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. **J Clin Oncol** 14:1718-1729, 1996.

BINES J, ENIU A. Effective but Cost-Prohibitive drugs in Breast Cancer treatment: A Clinician's Perspective. **Cancer** 113(8 suppl):2353-2358, 2008.

BINES J, LOHMANN AE. Cuidados paliativos. In: Frasson A. *et al.* **Doenças da Mama**. 1ed. São Paulo: Atheneu, v. p. 433-440, 2011.

BINES J, DIENSTMANN R. In: Hoff, P. *et al.* **Tratado de Oncologia**. 1. ed. São Paulo: Editora Atheneu v. 2. p. 2105-2118, 2013.

BIRRELL SN, RODER DM, HORSFALL DJ, *et al.* Medroxyprogesterone acetate therapy in advanced breast cancer: the predictive value of androgen receptor expression. **J Clin Oncol** 13:1572-1577, 1995.

BLAMEY RW, JONAT W, KAUFMANN M, *et al.* Goserelin depot in the treatment of premenopausal advanced breast cancer. **Eur J Cancer** 28A:810-814, 1992.

BOSWELL KA, WANG X, SHAH MV, *et al.* Disease burden and treatment outcomes in second-line therapy of patients with estrogen receptor-positive (ER+) advanced breast cancer: a review of the literature. **Breast** 21:701-706, 2012.

BRANCO LP, DIENSTMANN R, BINES J. Megestrol acetate after aromatase inhibitor failure in metastatic breast cancer. **J Clin Oncol** 24:[18S],Abst 10572, 2006.

BROUCKAERT O, PARIDAENS R, FLORIS G, *et al.* A critical review why assessment of steroid hormone receptors in breast cancer should be quantitative. **Ann Onc** 24:46-53, 2013.

BRUFMAN G, ISACSON R, HAIM N, *et al.* Megestrol Acetate in Advanced Breast Carcinoma after Failure to Tamoxifen and/or Aminoglutethimide. **Oncol** 51:258-261, 1994.

BUCHANAN G, BIRRELL SN, PETERS AA, *et al.* Decreased androgen receptor levels and receptor function in breast cancer contribute to the failure of response to medroxyprogesterone acetate. **Cancer Res** 65:8487-8496, 2005.

BUZDAR AU, JONAT W, HOWELL A, *et al.* Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of

a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex Study Group. **Cancer** 83:1142-1152, 1998.

BUZDAR A, DOUMA J, DAVIDSON N, *et al.* Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. **J Clin Oncol** 19:3357-3366, 2001.

CARDOSO F, COSTA A, NORTON L, *et al.* ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2) **Ann Oncol** first published online September 18, 2014 doi:10.1093/annonc/mdu385.

CARLINI P, BRIA E, GIANNARELLI D, *et al.* New aromatase inhibitors as second-line endocrine therapy in postmenopausal patients with metastatic breast carcinoma: a pooled analysis of the randomized trials. **Cancer** 104:1335-1342, 2005.

CARROLL JS. Understanding estrogen receptor transcription in breast cancer. Presented at the 36th San Antonio Breast Cancer Symposium, 2013.

CHEW HK, WUN T, HARVEY D, *et al.* Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. **Arch Intern Med** 166:458-464, 2006.

CHIA S, GRADISHAR W, MAURIAC L, *et al.* Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. **J Clin Oncol** 26:1664-1670, 2008.

CHIA S. Testing for discordance at metastatic relapse: Does It matter? **J Clin Oncol** 30:575-576, 2012.

COBAU CD, DECLERQ K, NEUBERG D, *et al.* A randomized trial of megestrol acetate with or without premarin in the treatment of potentially responsive metastatic

breast cancer. A Study of the Eastern Cooperative Oncology Group (E2185). **Cancer** 77:483-489, 1996.

CRUMP M, SAWKA CA, DEBOER G, *et al.* An individual patient-based meta-analysis of tamoxifen versus ovarian ablation as first-line endocrine therapy for premenopausal women with metastatic breast cancer. **Breast Cancer Res Treat** 44:201-210, 1997.

CTCAEv3.0 Disponível em:
http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf.
Acesso em 16 set. 2013.

CRUZ JM, MUSS HB, BROCKSCHMIDT JK, *et al.* Weight changes in women with metastatic breast cancer treated with megestrol acetate: A comparison of standard versus high-dose therapy. **Semin Oncol** 17(suppl 9):63-67, 1990.

DAWSON S-J, TSUI DWY, MURTAZA M, *et al.* Analysis of circulating tumor DNA to monitor metastatic breast cancer. **N Engl J Med** 368:1199-1209, 2013.

DELITALA AP, FANCIULLI G, MAIOLI M, *et al.* Primary symptomatic adrenal insufficiency induced by megestrol acetate. **Neth J Med** 71:17-21, 2013.

DIENSTMANN R, BRANCO LG, REZENDE LM, *et al.* Combined Modality Therapy of Stage IIIC Breast Cancer. **Breast J** 17:331-333, 2011.

DI LEO A, JERUSALEM G, PETRUZELKA L, *et al.* Results of the CONFIRM Phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor–positive advanced breast cancer. **J Clin Oncol** 28:4594-4600, 2010.

DI LEO A, JERUSALEM G, PETRUZELKA L, *et al.* Final overall survival: fulvestrant 500 mg versus 250 mg in the randomized CONFIRM trial. **J Natl Cancer Inst** 106:337-343, 2014.

DOMBERNOWSKY P, SMITH I, FALKSON G, *et al.* Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: Double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. **J Clin Oncol** 16:453-461, 1998.

DRANITSARIS G, LEUNG P, MATHER J, *et al.* Cost-utility analysis of second-line hormonal therapy in advanced breast cancer: a comparison of two aromatase inhibitors to megestrol acetate. **Anticancer Drugs** 117:591-560, 2000.

ELLIS MJ, GAO F, DEHDASHTI F, *et al.* Lower-dose vs high-dose oral estradiol therapy of hormone receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant advanced breast cancer: a phase 2 randomized study. **JAMA** 302:774-780, 2009.

EVANS RM. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. **Science** 240:889-895, 1988.

FAN L, LIEDKE PE, ISAKOFF SJ, *et al.* Intermittent letrozole therapy for metastatic breast cancer: case reports and literature review. **Clin Breast Cancer** (14)2:e41-5, 2014.

FERLAY J, SHIN HR, BRAY F, *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase no. 10. **GLOBOCAN 2008**. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010.

FERRETTI G, BRIA E, GIANNARELL D, *et al.* Second- and third-generation aromatase inhibitors as first-line endocrine therapy in postmenopausal metastatic breast cancer patients: a pooled analysis of the randomized trials. **Br J Cancer** 94:1789-1796, 2006.

FINN RS, DERING J, CONKLIN D, *et al.* PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. **Breast Cancer Res** 11:R77, 2009.

FINN RS, CROWN JP, LANG I, *et al.* Results of a randomized phase 2 study of PD 0332991, a cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor, in combination with letrozole vs letrozole alone for first-line treatment of ER+/HER2- advanced breast cancer (BC). **Cancer Res** 72:Abst S1-6, 2012.

FINN SR, CROWN JP, LANG I, *et al.* Final results of a randomized Phase II study of PD 0332991, a cyclin-dependent kinase (CDK)-4/6 inhibitor, in combination with letrozole vs letrozole alone for first-line treatment of ER+/HER2- advanced breast cancer (PALOMA-1; TRIO-18). **Proc Ann Meet AACR** CT101, 2014.

FOSSATI R, CONFALONIERI C, TORRI V, *et al.* Cytotoxic and hormonal treatment of metastatic breast cancer: A systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. **J Clin Oncol** 16:3439-3460, 1998.

FREITAS-JUNIOR R, GONZAGA CMR, FREITAS NMA *et al.* Disparities in female breast cancer mortality rates in Brazil between 1980 and 2009. **Clinics** 67:731-737, 2012.

GARAY JP, PARK BH. Androgen as targeted therapy for breast cancer. **Am J Cancer Res** 2:434-445, 2012.

GARCIA VR, LÓPEZ-BRIZ E, SANCHIS RC *et al.* Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. **Cochrane Database Syst Rev.** 3:CD004310, 2013.

GERLINGER M, ROWAN AJ, HORSWELL S, *et al.* Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. **N Engl J Med** 366:883-892, 2012.

GIBSON LJ, DAWSON CK, LAWRENCE DH, *et al.* Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. **Cochrane Database Syst Rev** (4):CD003370, 2007.

GIORDANO SH, TEMIN S, KIRSHNER JJ, *et al.* Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer: American

Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. **J Clin Oncol** 32:2078–2099, 2014.

GOETZ MP, ERLICHMAN C, LOPRINZI CL. Pharmacology of endocrine manipulation. In: **Cancer Principles & Practice of Oncology**. DeVitta *et al.* 7th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, v p. 457-469, 2005.

GOLDHIRSCH A, WOOD WC, COATES AS, *et al.* Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. **Ann Oncol** 22:1736-1747, 2011.

GOSS PE, WINER EP, TANNOCK IF, *et al.* Randomized phase III trial comparing the new potent and selective third-generation aromatase inhibitor vorozole with megestrol acetate in postmenopausal advanced breast cancer patients. North American Vorozole Study Group. **J Clin Oncol** 17:52-63, 1999.

GOSS PE, LEE BL, BADOVINAC-CRNJEVIC T, *et al.* Planning cancer control in Latin America and the Caribbean. **Lancet Oncol** 14:391-436, 2013.

HAMMOND ME, HAYES DF, WOLFF AC, *et al.* Clinical notice for American Society of Clinical Oncology–College of American Pathologists guideline recommendations on ER/PgR and HER2 testing in breast cancer. **J Clin Oncol** 28:2784-2795, 2010.

HARRIS L, FRITSCH H, MENNEL R, *et al.* American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. **J Clin Oncol** 25:5287-5312, 2007.

HASHEMI-MESHKINI A, KESHAVARZ K, GHARIBNASERI Z, *et al.* Cost-effectiveness analysis review of exemestane in the treatment of primary and advanced breast cancer. **Arch Med Sci** 9:472-478, 2013.

HILLNER BE, RADICE D. Cost effectiveness of exemestane compared with megestrol in patients with advanced breast carcinoma. **Cancer** 91:484-489, 2001.

HOWELL A, DEFRIEND D, ROBERTSON J, *et al.* Response to specific anti-oestrogen (ICI182780) in tamoxifen-resistant breast cancer. **Lancet** 345:29-30, 1995.

HOWELL A, ROBERTSON JFR, VERGOTE I. A review of the efficacy of anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer with visceral metastases. **Breast Cancer Res Treat** 82:215-222, 2003.

HOWELL A, ROBERTSON JF, ABRAM P, *et al.* Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. **J Clin Oncol** 22:1605-1613, 2004.

HOWELL A, PIPPEN J, ELLEDGE RM, *et al.* Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials. **Cancer** 104:236-239, 2005.

HOWELL SJ, HOWELL A. Treatment of Metastatic Breast Cancer. In: Harris JR. *et al.*, **Diseases of the breast** 4th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, p 856-876, 2010.

HU R, DAWOOD S, HOLMES MD, *et al.* Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women. **Clin Cancer Res** 17:1867-1874, 2011.

INGLE JN, AHMANN DL, GREEN SJ, *et al.* Randomized clinical trial of diethylstilbestrol versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. **N Engl J Med** 304:16-21, 1981.

INGLE JN, SUMAN VJ, ROWLAND KM, *et al.* Fulvestrant in women with advanced breast cancer after progression on prior aromatase inhibitor therapy: North Central Cancer Treatment Trial Group Trial N0032. **J Clin Oncol** 24:1052-1056, 2006.

Instituto Nacional de Câncer. Estimativa (2014)

<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/>

Instituto Nacional de Câncer (2012). Perfil da morbimortalidade do câncer da mama.

Informativo Vigilância do Câncer n. 2 janeiro/abril 2012. Disponível em:

http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/informativo_vigilancia_cancer_n2.pdf

ITOH Y, TANAKA H, IWASE H, *et al.* Readministration of tamoxifen after adjuvant therapy for recurrent breast cancer. **Breast Cancer** 2:149-152, 2000.

JOHNSTON SR. Endocrinology and hormone therapy in breast cancer: selective oestrogen receptor modulators and downregulators for breast cancer—have they lost their way? **Breast Cancer Res** 7:119-130, 2005.

JOHNSTON S, PIPPEN J JR, PIVOT X, *et al.* Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. **J Clin Oncol** 27:5538-5546, 2009.

JOHNSTON SRD, KILBURN L, ELLIS P, *et al.* Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. **Lancet Oncol**, Early Online Publication, doi:10.1016/S1470-2045(13)70322-x, 2013.

KAUFMAN B, MACKAY R, CLEMENS MR, *et al.* Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: Results from the randomized phase III TAnDEM study. **J Clin Oncol** 27:5529-5537, 2009.

KAUFMANN M, BAJETTA E, DIRIX LY, *et al.* Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced

breast cancer: Results of a phase III randomized double-blind trial. The Exemestane Study Group. **J Clin Oncol** 18:1399-1411, 2000.

KING TA, LYMAN JP, GONEN M *et al.* prognostic impact of the 21-gene recurrence score in patients presenting with stage IV breast cancer. **J Clin Oncol** 31: Abst 507, 2013.

KLIJN JG, BEEH LV, MAURIAC L, *et al.* Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: A randomized study. **J Natl Cancer Inst** 92:903-911, 2000.

KLIJN JG, BLAMEY RW, BOCCARDO F, *et al.* Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: A meta-analysis of four randomized trials. **J Clin Oncol** 19:343-353, 2001.

LEA OA, KVINNSLAND S, THORSEN T. Improved measurement of androgen receptors in human breast cancer. **Cancer Res** 49:7162-7167, 1989.

LEE BL, LIEDKE PE, BARRIOS CH, *et al.* Breast cancer in Brazil: present status and future goals. **Lancet Oncol** 13:e95-102, 2012.

LINDERHOLM B, GRANKVIST K, WILKING N, *et al.* Correlation of vascular endothelial growth factor content with recurrences, survival, and first relapse site in primary node-positive breast carcinoma after adjuvant treatment. **J Clin Oncol** 18:1423-1431, 2000.

LI S, SHEN D, SHAO J, CROWDER R, *et al.* Endocrine-therapy-resistant ESR1 variants revealed by genomic characterization of breast-cancer-derived xenografts. **Cell Rep** 4:1116–1130, 2013.

LI YY, JONES SJ. Drug repositioning for personalized medicine. **Genome Med** 4:27, 2012.

LØNNING PE, BAJETTA E, MURRAY R, *et al.* Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of non-steroidal aromatase inhibitors: A phase II trial. **J Clin Oncol** 18:2234-2244, 2000.

LØNNING PE, TAYLOR PD, ANKER G, *et al.* High-dose estrogen treatment in postmenopausal breast cancer patients heavily exposed to endocrine therapy. **Breast Cancer Res Treat** 67:111-116, 2001.

LØNNING PE. Additive endocrine therapy for advanced breast cancer - back to the future. **Acta Oncol** 48:1092-1101, 2009.

GUCALP A, TOLANEY S, ISAKOFF SJ, *et al.* Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic breast cancer. **Clin Cancer Res** 19:5505-5512, 2013

MAO C, YANG ZY, HE BF, *et al.* Toremifene versus tamoxifen for advanced breast cancer. **Cochrane Database Syst Rev** 11;7:CD008926, 2012.

MARTIN M, LOIBL S, VON MINCKWITZ G, *et al.* Phase III trial evaluating the addition of bevacizumab to endocrine therapy as first-line treatment for advanced breast cancer: first efficacy results from the LEA study. **Cancer Res** 72:Abst S1-7, 2012.

MAURIAC L, PIPPEN JE, ALBANO JQ, *et al.* Fulvestrant (FaslodexTM) versus anastrozole for the second-line treatment of advanced breast cancer in subgroups of postmenopausal women with visceral and non-visceral metastases: combined results from two multicentre trials. **Eur J Cancer** 39:1228-1233, 2003.

MAURIAC L, ROMIEU G, BINES, J. Activity of fulvestrant versus exemestane in advanced breast cancer patients with or without visceral metastases: data from the EFECT trial. **Breast Cancer Res Treat** 117:69-75, 2009.

MAURI D, PAVLIDIS N, POLYZOS NP, *et al.* Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta analysis. **J Natl Cancer Inst** 98:1285-1291, 2006.

MCNAMARA, KM, MOORE NL, E HICKEY TE, *et al.* Complexities of androgen receptor signalling in breast cancer. **Endocr Relat Cancer** 21:T161-T181, 2014.

MEHTA RS, BARLOW WE, ALBAIN KS, *et al.* Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. **N Engl J Med** 367:435-444, 2012.

MOORE RA, ADEL N, RIEDEL E, *et al.* High Incidence of Thromboembolic Events in Patients Treated With Cisplatin-Based Chemotherapy: A Large Retrospective Analysis. **J Clin Oncol** 29:3466-3473, 2011.

MOREIRA WB. Incorporação de Tecnologias em Saúde. **Guia de Orientações Médicas para Auditoria em Oncologia** 51-54, 2012.

MORTIMER JE, DEHDASHTI F, SIEGEL BA, *et al.* Metabolic Flare: Indicator of Hormone Responsiveness in Advanced Breast Cancer. **J Clin Oncol** 19:2797-2803, 2001.

MOURIDSEN H, GERSHANOVICH M, SUN Y, *et al.* Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: Analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. **J Clin Oncol** 21:2101-2109, 2003.

MUSS HB, SMITH LR, COOPER MR. Tamoxifen rechallenge: response to tamoxifen following relapse after adjuvant chemohormonal therapy for breast cancer. **J Clin Oncol** 10:1556-1558, 1987.

NAIR P. Second act: Drug repurposing gets a boost as academic researchers join the search for novel uses of existing drugs. **Proc Natl Acad Sci U S A** 12;110:2430-2, 2013.

National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology – Breast Cancer Version 3.2014. Disponível em: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

NICOLE M. KUDERER, THOMAS L. ORTEL, *et al.* Impact of Venous Thromboembolism and Anticoagulation on Cancer and Cancer Survival. **J Clin Oncol** 27:4902-4911, 2009.

OKEN MM, CREECH, RH, TORMEY DC, *et al.* Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. **Am J Clin Oncol** 5:649-655, 1982.

OESTERREICH S, LEE AV, DAVIDSON NE. Is it time to ReSET the standard for estrogen receptor testing in breast cancer? **J Clin Oncol** 28:4101-4103, 2010.

OVERMOYER B, SANZ-ALTAMIRA P, TAYLOR R, *et al.* Enobosarm – a targeted therapy for metastatic androgen receptor positive breast cancer. **J Clin Oncol** 32 (suppl) abstr 568, 2014.

PEROU CM, SØRLIE T, EISEN MB, *et al.* Molecular portraits of human breast tumours. **Nature** 406:747-752, 2000.

PERRAULT D, EISENHAUER EA, PRITCHARD KI, *et al.* Phase II study of the progesterone antagonist mifepristone in patients with untreated metastatic breast carcinoma: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study. **J Clin Oncol** 14:2709-2712, 1996.

PETERS AA, BUCHANAN G, RICCIARDELLI C, *et al.* Androgen receptor inhibits estrogen receptor-alpha activity and is prognostic in breast cancer. **Cancer Res** 69:6131-6140, 2009.

PICCART M, HORTOBAGYI GN, CAMPONE M, *et al.* Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-

2–negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. **Ann Oncol** first published online Sept 17, 2014.

PICO C, MARTIN M, JARA C, *et al.* Epirubicin-cyclophosphamide adjuvant chemotherapy plus tamoxifen administered concurrently versus sequentially: Randomized phase III trial in postmenopausal node-positive breast cancer patients: A GEICAM 9401 study. **Ann Oncol** 15:79-87, 2004.

PRONZATO P, ARDIZZONI A, LIONETTO R, *et al.* Response of metastatic breast cancer to tamoxifen after tamoxifen adjuvant pretreatment. *Rev Endocrine-Related Cancer* 18:11-13(suppl), 1986.

REBOUÇAS DS, THULER LCS, COSTA MEF, *et al.* Thromboembolic events in breast cancer patients: A large series. **J Clin Oncol** 31:Abst 9589, 2013.

ROBERTSON JF, WILLISHER PC, CHEUNG KL, *et al.* The clinical relevance of static disease (no change) category for 6 months on endocrine therapy in patients with breast cancer. **Eur J Cancer** 33:1774-1779, 1997.

ROBERTSON JF, FERRERO JM, BOURGEOIS H, *et al.* Ganitumab with either exemestane or fulvestrant for postmenopausal women with advanced, hormone-receptor-positive breast cancer: a randomised, controlled, double-blind, phase 2 trial. **Lancet Oncol** 14:228-235, 2013.

SABNIS GJ, GOLOUBEVA O, CHUMSRI S, *et al.* Functional activation of the estrogen receptor- α and aromatase by the HDAC inhibitor entinostat sensitizes ER-negative tumors to letrozole. **Cancer Res** 71:1893-1903, 2011.

SCHIAVON G, SMITH IE. Endocrine therapy for advanced/metastatic breast cancer. **Hematol Oncol Clin North Am** 27:715-736, 2013.

SIMON R. Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. **Control Clin Trials** 10:1–10, 1989.

SKOR MN, WONDER EL, KOCHERGINSKY M, *et al.* Glucocorticoid receptor antagonism as a novel therapy for triple-negative breast cancer. **Clin Cancer Res**, early online publication, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3826, 2013.

SLEDGE GW JR. What is targeted therapy? **J Clin Oncol** 23:1614-1615, 2005.

SMITH IE, DOWSETT M. Aromatase inhibitors in breast cancer. **N Engl J Med** 348:2431-2442, 2003.

SMITH IE, DOWSETT M, YAP Y-S, *et al.* Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhea: Caution and suggested guidelines. **J Clin Oncol** 24:2444-2447, 2006.

SONG RX, MOR G, NAFTOLIN F, *et al.* Effect of long-term estrogen deprivation on apoptotic responses of breast cancer cells to 17 beta-estradiol. **J Natl Cancer Inst** 93:1714-1723, 2001.

SORENSEN HT, MELLEMKJAER L, OLSEN JH, *et al.* Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. **N Engl J Med** 343:1846-1850, 2000.

SOUZA JA, BINES J. The Global Breast Cancer Disparity: Strategies for Bridging the Gap. **JAMA** 302:2589-2590, 2009.

SUDEEP P. SHIVAKUMAR, DAVID R. Anderson, *et al.* Catheter-Associated Thrombosis in Patients With Malignancy. **J Clin Oncol** 27:4858-4864, 2009.

SUKHAI MA, SPAGNUOLO PA, WEIR S, *et al.* New sources of drugs for hematologic malignancies. **Blood** 117:6747-6755, 2011.

TAYLOR CW, GREEN S, DALTON WS, *et al.* Multicenter randomized trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: An intergroup study. **J Clin Oncol** 16:994-999, 1998.

THERASSE P, ARBUCK SG, EISENHAUER EA, *et al.* New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. **J Natl Cancer Inst** 92:205-216, 2000.

THOMPSON AM, JORDAN LB, QUINLAN P, *et al.* Prospective comparison of switches in biomarker status between primary and recurrent breast cancer: the Breast Recurrence In Tissues Study (BRITS). **Breast Cancer Res** 12:R92, 2010.

THÜRLIMANN B, ROBERTSON JF, NABHOLTZ JM, *et al.* Efficacy of tamoxifen following anastrozole ('Arimidex') compared with anastrozole following tamoxifen as first-line treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women. **Eur J Cancer** 39:2310-2317, 2003.

TOMINAGA T, ABE O, OHSHIMA A, *et al.* Comparison of chemotherapy with or without medroxyprogesterone acetate for advanced or recurrent breast cancer. **Eur J Cancer** 30A:959-964, 1994.

WILLEMSE PH, VAN DER PLOEG E, SLEIJFER DT, *et al.* A randomized comparison of megestrol acetate (MA) and medroxyprogesterone acetate (MPA) in patients with advanced breast cancer. **Eur J Cancer** 26(3):337-343, 1990.

WOLFF AC, LAZAR AA, BONDARENKO I, *et al.* Randomized phase III placebo-controlled trial of letrozole plus oral temsirolimus as first-line endocrine therapy in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. **J Clin Oncol** 31:195-202, 2013.

YARDLEY DA, ISMAIL-KHAN RR, MELICHAR B, *et al.* Randomized phase II, double-blind, placebo-controlled study of exemestane with or without entinostat in postmenopausal women with locally recurrent or metastatic estrogen receptor-positive breast cancer progressing on treatment with a nonsteroidal aromatase inhibitor. **J Clin Oncol** 31:2128-2135, 2013.

ZANGARI M, FINK LM, ELICE F, *et al.* Thrombotic Events in Patients With Cancer Receiving Antiangiogenesis Agents. **J Clin Oncol** 27:4865-4873, 2009.

9.0 Anexos

9.1. Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estudo de fase II com acetato de megestrol em pacientes com câncer de mama metastático hormônio-responsivo após falha a inibidores de aromatase

Nome do Voluntário: _____

Nome da Instituição:

Instituto Nacional do Câncer/ Hospital do Câncer III (HCIII)

Rua Visconde de Vila Isabel, 274

Vila Isabel, Rio de Janeiro

Investigador Principal: José Bines

Sub-Investigadores: Rodrigo Dienstmann

Telefones de Contato:

Pesquisa Clínica do HC III (21) 3879-6110

Responsável: José Bines

Comitê de Ética em Pesquisa (21) 3233-1410

Coordenador: Adriana Scheliga

Você está sendo convidada a participar de um estudo para tratamento de câncer de mama. Este termo visa esclarecer os objetivos do estudo, seus benefícios e riscos, seus direitos e compromissos, além de ser um documento em que você consentiu na participação no estudo.

Existem duas formas de tratamento para pacientes com câncer de mama como o que você apresenta: uma delas é o tratamento hormonal e outra com quimioterapia. O tratamento hormonal você já recebeu anteriormente e constitui de medicação em forma de comprimidos que tem a ação de bloquear o efeito dos hormônios o câncer de mama, impedindo dessa forma seu crescimento. A quimioterapia é medicação freqüentemente administrada com injeções venosas e também pode trazer resposta no câncer de mama.

Este estudo é uma forma de avaliação sobre o efeito de tratamento hormonal com acetato de megestrol (conhecido como megestat) em pacientes com câncer de mama que possuem doença que foi previamente responsiva ao uso de outras terapias hormonais (como tamoxifeno e anastrozole). Isso significa que você teve resposta e benefício com tratamentos hormonais anteriores e dessa forma pode ter mais uma vez resposta com outra terapia hormonal.

No Instituto Nacional de Câncer (INCA), pacientes como você recebem a indicação de tratamento com megestat. Isso significa que este é um tratamento padronizado pela instituição. Entretanto, não existem estudos que acompanham ao longo do tempo pacientes que estão usando megestat após terem recebido outro tratamento hormonal com anastrozole. Os estudos já apresentados são com outras medicações, como exemestano e fulvestranto, não disponíveis no INCA. Eles mostram que o tempo médio de uso da medicação até o tumor não mais responder ao tratamento é de 3 a 4 meses. No INCA, as pacientes que usaram megestat nesta situação também tiveram um tempo médio para progressão do tumor em torno de 4 meses. Contudo, precisamos avaliar isso em caráter prospectivo, ou seja, com acompanhamento planejado ao longo do tempo.

Para que você possa decidir se quer participar ou não deste estudo, precisa conhecer seus benefícios, riscos e implicações.

OBJETIVO DO ESTUDO

Este estudo tem o objetivo de avaliar prospectivamente (ou seja, com acompanhamento ao longo do tempo) o efeito do megestat em pacientes que tem câncer de mama que já respondeu a tratamentos hormonais prévios e dessa forma confirmar os estudos anteriores que indicam que essa medicação pode ser útil nesta situação. Além disso, vai se avaliar as toxicidades da medicação.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

O tratamento em estudo é o acetato de megestrol 160 mg, conhecido como megestat, na forma de comprimido, que será utilizado uma vez ao dia, continuamente.

Inicialmente será realizada uma consulta médica, exames de sangue de rotina, e exames radiológicos (tomografias do tórax e abdome, cintilografia óssea) para definir adequadamente a localização da doença no seu organismo. Também será realizado ecodoppler de membros inferiores para avaliar se você tem trombose nas veias das pernas.

Após iniciar a medicação, você terá consultas médicas a cada 4 semanas nos quatro primeiros meses e após a cada 8 semanas, para se acompanhar de perto o tratamento. Também irá realizar exames de sangue (coleta de sangue na quantidade habitual) para cada consulta médica, além de repetir os exames radiológicos iniciais para ver se o tumor está respondendo ao tratamento. O ecodoppler dos membros inferiores também será realizado a cada 8 semanas de tratamento para se acompanhar de perto o risco de desenvolver trombose.

MÉTODOS ALTERNATIVOS

No INCA não há disponível outra forma de tratamento hormonal diferente do megestat para câncer de mama após ter usado anastrozol. Contudo, você pode receber a medicação mesmo que não participar do estudo ou pode optar por uma forma de tratamento alternativo com quimioterapia. Existem diversos tipos de quimioterapia, que vão desde medicações orais (comprimidos) até injeções venosas a cada 3 semanas. As opções mudam em cada caso e você deve conversar com seu médico sobre os tipos de quimioterapia que estão disponíveis na sua situação.

RISCOS

Os riscos de toxicidade com o tratamento incluem náuseas, prisão de ventre, calorões, aumento de peso, azia, reações na pele, cansaço, inchaço nas pernas e trombose venosa. Para acompanhar o risco de desenvolver trombose, você fará exames de ultrassonografia nas pernas periodicamente.

Você será submetida a punções venosas para exames laboratoriais, que são parte de seu tratamento regular e podem resultar em dor no local da punção ou manchas rochas transitórias chamadas de equimoses. Você também será exposta a quantidades

controladas de radiação ao realizar radiografias, tomografias ou cintilografias. No caso das tomografias, será injetado contraste na veia, com risco de reação alérgica.

Enquanto participar do estudo você não deve doar sangue e deve informar seu médico do estudo a respeito de qualquer medicamento que estiver usando.

O INCA se responsabiliza por qualquer efeito colateral dos medicamentos em estudo e oferece o tratamento adequado.

BENEFÍCIOS

O maior benefício que você pode ter com o estudo é conseguir um bom controle do câncer de mama através de um tratamento hormonal de fácil uso, que pode ser tomado por via oral, sem necessidade de comparecer ao hospital para sua aplicação, e com poucos efeitos colaterais. Entretanto, caso você não seja beneficiada pessoalmente, o conhecimento acumulado com a sua participação neste estudo pode beneficiar outras pacientes no futuro.

ACOMPANHAMENTO, ASSISTÊNCIA E RESPONSÁVEIS

Você será acompanhada durante o estudo por médicos do INCA e do centro de pesquisa clínica do Hospital do Câncer III, em Vila Isabel, onde você já vem realizando o seu tratamento. Os responsáveis pelo seu tratamento são o investigador principal do estudo e os sub-investigadores, cujos nomes constam abaixo. Além disso, coordenadores de estudos clínicos estarão em íntimo contato com você para auxiliar na realização dos exames e orientações sobre as consultas médicas.

CONFIABILIDADE E PRIVACIDADE DOS DADOS

Você tem o direito à privacidade e tudo o que nós aprendermos sobre você nesse estudo permanecerá confidencial o máximo possível, respeitando as leis estadual e federal. Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INCA antes de estar disponível para aplicação aos pacientes.

Além da equipe de saúde que cuidará de você, seus registros médicos poderão ser consultados pelo Comitê de Ética do Hospital do Câncer I/ INCA e equipe de pesquisadores envolvidos. Seu nome não será revelado ainda que informações de seu registro médico sejam utilizadas para propósitos educativos ou de publicação. Os investigadores se comprometem a publicar os dados do estudo independentemente dos resultados obtidos.

DIREITOS DOS PARTICIPANTES DO ESTUDO

Você tem o direito de levantar qualquer pergunta relacionada ao seu tratamento e a esse estudo. Sua participação no estudo é voluntária e isso significa que se você não quiser participar do estudo, nenhum dos seus direitos como paciente do INCA serão perdidos por conta disso. Você tem o direito de se retirar em qualquer momento do estudo e sem uma razão específica. Isso não afetará a assistência futura que você recebe junto ao INCA. Qualquer conhecimento novo a respeito do tratamento hormonal em pacientes com câncer de mama será informado a você, que terá o direito de definir se irá permanecer ou não no estudo.

Você não será paga por qualquer etapa da sua participação nesse estudo, ou seja, não receberá ressarcimento ou indenização. Caso necessite de qualquer esclarecimento ou haja dúvidas sobre o tratamento ou a forma de condução do estudo, entre em contato com o Centro de Pesquisa Clínica do Hospital do Câncer III, com José Bines ou os coordenadores do estudo, através do telefone (21) 3879 6110.

Se você for participar do estudo, receberá uma cópia desse documento.

TRATAMENTO MÉDICO EM CASO DE DANOS

Todo e qualquer dano decorrente do desenvolvimento deste projeto de pesquisa, e que necessite de atendimento médico, ficará a cargo da instituição. Seu tratamento e acompanhamento médico independem de sua participação neste estudo.

BASES DA PARTICIPAÇÃO

É importante que você entenda que a sua participação neste estudo é completamente **voluntária** e que você pode recusar-se a participar ou interromper sua participação a qualquer momento sem penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS

Nós estimulamos a você ou seus familiares a fazer perguntas a qualquer momento do estudo. Neste caso, por favor, ligue para o Centro de Pesquisa Clínica do Hospital do Câncer III no telefone (21) 3879 6110. Se você tiver perguntas com relação a seus direitos como participante do estudo clínico, também pode contar com uma terceira pessoa imparcial, a Coordenadora do Comitê de Ética do Instituto

___ / ___ / ___

(Assinatura da pessoa que obteve o consentimento)

dia mês ano

(Nome da pessoa que obteve o consentimento – letra de forma)

9.2 Justificativa da Ausência do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Título do projeto: Estudo de fase II com acetato de megestrol em pacientes com câncer de mama metastático hormônio-responsivo após falha a inibidores da aromatase

Número do estudo no CEP:

Nome do Investigador Principal: José Bines

A Resolução 196/96 é explícita no que se refere ao TCLE, enfatizando que os sujeitos da pesquisa devam ser resguardados nos seus direitos, quando submetidos a qualquer tipo de procedimento que envolva sua participação.

Segundo a Resolução, *“nos casos em que seja impossível registrar o consentimento livre e esclarecido, tal fato deve ser devidamente documentado, com explicação das causas da impossibilidade, e parecer do Comitê de Ética em Pesquisa” (Res. CNS 196/96-IV.3.c).*

Por esse motivo, viemos por meio deste documento justificar por escrito a ausência de um novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do projeto supracitado:

Será acrescentada a avaliação dos receptores de androgênio e HER-2 das pacientes incluídas cujos blocos de parafina estejam disponíveis no departamento de Patologia. O método utilizado será a imuno-histoquímica. O objetivo desta análise é identificar se o resultado deste teste pode ser um fator preditivo de resposta ao acetato de. As verbas de transporte serão alocadas de outro estudo do investigador principal, enquanto as análises serão financiadas pela Patologista mencionada acima.

Todas as pacientes deste estudo assinaram termo de consentimento para participação no estudo. A realização de testes que não estavam previstos no início do estudo será feita de forma retrospectiva após término da inclusão de todas as pacientes (data da última inclusão: 29/10/2010), sendo imprescindível a avaliação e aprovação do comitê de ética.

A justificativa para não obtenção de um novo TCLE se baseia no fato de o exame proposto não interferir com o tratamento atual da paciente. Além disso, entre as 47 pacientes que foram incluídas 33 faleceram.

O responsável pela patologia e pela realização dos exames, Dra Ivanir Martins que tem a guarda do material, consente sua utilização, salvaguardando os interesses dos doadores do material, garante sua privacidade e que todas as informações serão registradas de forma sigilosa em formulário padronizado que abrange dados sobre o diagnóstico.

O investigador principal, Dr José Bines e a Chefia da Oncologia assumem a responsabilidade pelas informações apresentadas.

Data: __/__/__

Investigador principal

Chefia da Patologia

Chefia da Oncologia

9.3 Imuno-histoquímica do receptor de androgênio

A técnica de imuno-histoquímica com o anticorpo monoclonal de coelho para o receptor de androgênio (diluição 1:100; clone AR441) foi realizada em cortes de tecido de 3 micra desparafinizados. Para a recuperação de antígeno, os cortes foram submetidos à câmara de calor e pressão em tampão de citrato (pH 6) durante 30 minutos (min), e, em seguida, lavados em água da torneira. A peroxidase endógena foi bloqueada com 3% de peróxido de hidrogênio à temperatura ambiente durante 15 min. As lâminas foram incubadas com Solução Proteína Bloco (DAKO) durante 20 min, e depois as lâminas foram incubadas com anticorpos primários diluídos previamente com Solução de Anticorpo Diluente (DAKO) durante 2 horas à temperatura ambiente. Como sistema de detecção, as lâminas foram incubadas em Sistema de Detecção Avançado™ HRP (DAKO), à temperatura ambiente durante 1 hora. Depois, substrato cromogênico DAB (3'-diaminobenzidina, DAKO), foi aplicado durante 1 min à temperatura ambiente. Finalmente, as lâminas foram lavadas em água da torneira e contra-coradas com hematoxilina de Harris durante 45 segundos. Depois de serem desidratadas, as lâminas foram montadas em Entellan®. Controles positivos e negativos foram utilizados para a validação das reações.

Análise da reação de imuno-histoquímica

O sistema de Allred foi usado como sistema de pontuação para medir a reação de imuno-histoquímica para os anticorpos. A pontuação Allred é um sistema semi-quantitativo que leva em consideração a proporção de células positivas (pontuadas em uma escala de 0-5) e intensidade de coloração (pontuadas em uma escala de 0-3). A proporção e intensidade foram então somada para produzir contagens totais de 0 ou 2 a 8. A pontuação de 0-2 foi considerado como negativa, enquanto 3-8 como positiva.

¹ O termo **eficácia** é utilizado de forma distinta de acordo com o cenário em que é empregado. Dentro do contexto de estudo clínico de fase 2, os objetivos habituais são **eficácia** e tolerância. Já na avaliação epidemiológica, a **eficácia** é a habilidade de uma intervenção atingir os resultados desejáveis sob as condições ideais.