



**Ministério da Saúde**  
**Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**  
**Coordenação de Ensino**  
**Residência Médica em Oncologia Clínica**

**JOÃO TADEU FIDELIS JUNIOR**

**Quimioterapia metronômica: dados de uma instituição pública federal do  
Rio de Janeiro**

**Rio de Janeiro**  
**2022**

**Quimioterapia metronômica: dados de uma instituição pública federal do  
Rio de Janeiro**

CAAE10206919.5.0000.5274 do CEP-INCA

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Instituto Nacional de  
Câncer José Alencar Gomes da Silva  
como requisito parcial da Residência  
Médica em Oncologia Clínica

Orientadora: Susanne Crocamo Ventilari  
da Costa, MD, PhD

Rio de Janeiro

2022

**JOÃO TADEU FIDELIS JUNIOR**

**Quimioterapia metronômica: dados de uma instituição pública federal do  
Rio de Janeiro**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Instituto Nacional de  
Câncer José Alencar Gomes da Silva  
como requisito parcial para a conclusão  
da Residência Médica em Oncologia  
Clínica

Aprovado em \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2022

Banca examinadora:

---

Orientadora: Susanne Crocamo Ventilari da Costa, MD, PhD

---

Avaliador: Cristiano Guedes Duque, MD

Rio de Janeiro

2022



## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer, primeiramente, à minha irmã (“Lili”) por toda assistência e carinho nessa jornada que foi minha formação médica, uma das pessoas mais batalhadoras que já conheci e que muito tem dedicado seu tempo e trabalho para o bem de nossa família.

À minha orientadora, dra Susanne Crocamo, que dentro da residência, desde o primeiro ano, sempre se mostrou disponível a nos ensinar e como extrair da Pesquisa as bases para o melhor tratamento ao paciente.

Ao INCA, mais especificamente aos seus profissionais, que tornam a instituição acolhedora àqueles que mais necessitam. Agradecimento especial a Dra Carolina Fittipaldi, Dra Flávia Sant’anna e Dra Alexandra Mattos.

Ao dr Bruno Rala, pela ajuda e orientação na criação deste projeto.

Ao meus pais, que sempre apoiaram os meus objetivos profissionais.

Aos meus colegas de residência, parceiros nessa jornada intensa que foi a residência médica.

Ao meu companheiro Samuel Felipe, obrigado pela paciência e por entender a ausência nesse período tão ímpar que foi a residência médica.

A Beatriz e a Lavínia, meus amores incondicionais.

## RESUMO

FIDELIS JR., João Tadeu. **Quimioterapia metronômica: dados de uma instituição pública federal do Rio de Janeiro**. Monografia – INCA. Rio de Janeiro, 2021.

O câncer de mama é a principal causa de morte por câncer em mulheres, com aumento da incidência de casos a cada ano. Uma parcela importante dessas pacientes irão conviver com doença metastática, com demanda terapêutica contínua, seja quimioterapia convencional, hormonioterapia, drogas de alvo molecular ou imunoterapia. Uma opção também válida de tratamento é a quimioterapia metronômica, que se baseia na administração de doses menores de quimioterápicos em intervalos de tempo menores, reduzindo a intensidade dos efeitos colaterais e, conseqüentemente, melhorando o perfil de tolerabilidade. Além disso, soma-se o potencial benefício de retardar mecanismo de resistência tumoral às drogas utilizadas. Objetivamos, com este estudo, reportar o perfil clínico-patológico, a eficácia e a tolerabilidade em pacientes com câncer de mama metastáticos, independente do subtipo molecular, submetidos à quimioterapia metronômica no INCA-III.

Palavras-chave: CÂNCER DE MAMA; QUIMIOTERAPIA METRONÔMICA.

## **ABSTRACT**

FIDELIS JR., João Tadeu. **Metronomic chemotherapy: data from a federal public institution in Rio de Janeiro.** Monografia – INCA. Rio de Janeiro, 2021.

Breast cancer is the leading cause of cancer death in women, with an increase in the incidence of cases each year. An important part of these patients will live with metastatic disease, with continuous therapeutic demand, whether conventional chemotherapy, hormone therapy, molecular-targeted drugs or immunotherapy. A valid treatment option is metronomic chemotherapy, which is based on the administration of lower doses of chemotherapy drugs in shorter intervals, reducing the intensity of side effects and, consequently, improving the tolerability profile. In addition, there is the potential benefit of delaying the mechanism of tumor resistance to the drugs used. The aim of this study is to report the clinicopathological profile, efficacy and tolerability in patients with metastatic breast cancer, regardless of molecular subtype, undergoing metronomic chemotherapy at INCA-III.

Keywords: BREAST CANCER; METRONOMIC CHEMOTHERAPY.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Perfil clínico-patológico das pacientes .....	11
Tabela 2: Tratamentos prévios .....	12
Tabela 3: Taxa de benefício clínico de acordo com IHQ .....	14
Tabela 4: Taxa de benefício clínico de acordo com tratamentos prévios .....	15



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Local de metástase prévio ao uso da quimioterapia metronômica.....	13
Figura 2: Resposta ao tratamento.....	14
Figura 3: Toxicidades relatadas .....	16
Figura 4: Motivo de descontinuação da medicação .....	16
Figura 5: Desfecho final .....	17

# SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>1</b>	
<b>2</b>	<b>Hipótese</b> .....	<b>6</b>
<b>3</b>	<b>Objetivos</b> .....	<b>6</b>
	3.1 Objetivo primário .....	6
	3.2 Objetivos secundários .....	6
<b>4</b>	<b>Critérios de inclusão e exclusão</b> .....	<b>7</b>
	4.1 Critérios de inclusão .....	7
	4.2 Critérios de exclusão .....	7
<b>5</b>	<b>Metodologia</b> .....	<b>7</b>
	5.1 Tamanho da amostra .....	8
	5.2 Dados coletados .....	8
	5.3 Receptor hormonal e análise HER2 .....	8
	5.4 Taxa de benefício clínico .....	8
<b>6</b>	<b>Estatísticas</b> .....	<b>8</b>
<b>7</b>	<b>Benefícios / Riscos</b> .....	<b>9</b>
<b>8</b>	<b>Financiamento</b> .....	<b>9</b>
<b>9</b>	<b>Considerações éticas</b> .....	<b>9</b>
<b>10</b>	<b>Cronograma</b> .....	<b>10</b>
<b>11</b>	<b>Dados preliminares</b> .....	<b>10</b>
	11.1 Perfil clínico patológico .....	10
	11.2 Tratamentos prévios .....	12
	11.2 Sítios de doença prévios ao tratamento .....	12
	11.3 Tratamento administrado .....	13
	11.4 Resposta ao tratamento .....	13
	11.5 Toxicidades relatadas .....	15
	11.6 Descontinuação .....	16
<b>12</b>	<b>10</b>	
<b>13</b>	<b>19</b>	
<b>14</b>	<b>20</b>	
	4.1 20	
	14.2 Anexo 2 - Carta de Solicitação de Isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	22
	14.3 Anexo 3 - Parecer consubstanciado do CEP .....	23

# 1 Introdução

O câncer de mama é o tipo de câncer mais comum entre as mulheres, com exceção das neoplasias malignas de pele não-melanoma. No Brasil, segundo dados do INCA, a incidência estimada de novos casos de câncer de mama foram de 66.280 casos em 2020. Em 2019, 18.068 mulheres vieram a óbito decorrente desta doença, sendo hoje a principal causa de morte por câncer feminino [1].

Segundo os dados da mesma instituição, há uma estimativa do crescimento do número de casos de câncer de mama em 47% para as próximas duas décadas. Mesmo se observando um aumento mundial na incidência de casos a cada ano, em países desenvolvidos observa-se uma redução da mortalidade, devido métodos de detecção precoce mais acessíveis e ao estabelecimento de tratamento em fase inicial da doença. No Brasil, assim como em demais países em desenvolvimento, o aumento da incidência tem sido acompanhado com aumento nas taxas de mortalidade.

Em 2019, entre os casos recém-diagnosticados de câncer de mama, 29% apresentavam-se como doença localmente avançada (EIII), com maior chance de recidiva de doença após tratamento curativo; 11,1% com doença metastática de novo (IV) [1]. De acordo com este cenário, teremos uma parcela relevante de pacientes convivendo com doença metastática, as quais apresentam uma demanda terapêutica contínua.

Para muitas dessas pacientes, a quimioterapia será um tratamento crucial, sendo administrada classicamente em ciclos a cada 2-4 semanas. Esta estratégia apresenta custo em geral elevado, excetuando as drogas clássicas, o que torna a agregação destas tecnologias um desafio crescente para países em desenvolvimento. Infelizmente, seja pelo comprometimento do seu status físico pelo câncer, presença de co-morbidades ou toxicidades relacionadas aos esquemas utilizados previamente, várias pacientes necessitam de adaptação de tratamento, sendo impossibilitadas de tolerar a quimioterapia convencional baseada em máxima dose tolerada.

Uma opção válida de tratamento no cenário metastático, tanto para pacientes frágeis como para aquelas com toxicidade substancial ao tratamento convencional, é a quimioterapia metronômica. Esta terapia baseia-se no uso de quimioterápicos convencionais em doses menores, em curto intervalo de tempo (diárias ou até 2 a 3

vezes na semana), o que reduz a intensidade dos efeitos colaterais. Essa modalidade, além de melhorar o perfil de tolerabilidade do tratamento, tem se mostrado eficaz como método de controle de doença. Além disso, agrega a vantagem de posologia e administração cômodas, dispensando uso de cateter central ou acesso periférico.

O primeiro estudo de quimioterapia metronômica em câncer de mama metastático foi publicado por Colleoni *et al* em 2002 [5], no qual 63 pacientes com câncer de mama metastático, já previamente tratadas, foram submetidas a tratamento com metotrexate (2,5mg 2x ao dia, no D1 e D2 a cada 7 dias) e ciclofosfamida (50mg/dia de forma contínua), mostrando uma taxa de resposta objetiva de 19% e uma taxa de benefício clínico global em 32%. O mesmo autor publicaria um estudo de fase 2 randomizado em 2006 testando se a associação de talidomida (200mg/dia) ao esquema com metotrexate e ciclofosfamida incrementaria a taxa de resposta. O endpoint primário não foi alcançado, com aumento de toxicidade com a associação da talidomida (principalmente toxicidade neurológica e constipação). No mesmo ano, o mesmo grupo publicaria uma análise sobre as pacientes que alcançaram benefício clínico prolongado nos dois estudos anteriores, definido pelo grupo como pelo menos 12 meses sem evidência de progressão de doença: houve uma relação estatisticamente significativa de predição de benefício prolongado em paciente com tumores com receptores hormonais positivos e naqueles em que houve ocorrência de resposta completa [3].

Um benefício adicional ao advento da quimioterapia metronômica, baseado no esquema com ciclofosfamida e metotrexate, é o seu custo-benefício. Por ser uma terapia de uso oral e que usa drogas já convencionais na prática clínica, além de apresentar baixo custo em termos diretos (pelo baixo valor das medicações empregadas), também há pouco impacto em custos indiretos, uma vez que não necessita de salas de infusão e manipulação de drogas, além do custo humano envolvido. Bocci *et al*, em estudo publicado em 2005, fez uma comparação entre o uso de ciclofosfamida-metotrexate em dose metronômica com diversos outros estudos utilizando esquemas terapêuticos usados em estudos de fase 2, seja monoterapia ou terapia combinada, ajustando os custos para a época da análise: concluíram que essa estratégia poderia reduzir os custos do sistema de saúde [2].

Embora o mecanismo de ação da quimioterapia metronômica não esteja completamente elucidado, há três principais mecanismos estudados e que

cooperam entre si para a eficácia desse tratamento: a inibição da angiogênese, reduzindo a ação de células endoteliais do leito tumoral, consequentemente impedindo o crescimento do tumor; a atividade direta sobre células tumorais; e a estimulação do sistema imune [4,6]. Embora seja consolidado que se alcance maior resposta tumoral com os regimes clássicos de quimioterapia que utilizam o princípio de máxima dose tolerada, os longos períodos até que o organismo se recupere entre um tratamento e outro pode levar a resistência tumoral. A manutenção dos níveis séricos da terapia antineoplásica devido administração da medicação de forma mais frequente e sem longos períodos de interrupção, como o que se espera na quimioterapia metronômica, ajudaria também a retardar os mecanismos de resistência [4].

Desde seu advento, várias drogas têm sido estudadas nesta modalidade, sendo as mais utilizadas a ciclofosfamida, o metotrexate, a capecitabina e a vinorelbina. Essas drogas têm sido utilizadas tanto em monoterapia como em combinações dentro de diversos contextos de estudos: como alternativa ao tratamento padrão devido ao perfil de segurança favorável; como tratamento de manutenção após quimioterapia citotóxica convencional; como tratamento combinado a agentes antiangiogênicos; como agentes de combinação a terapia-alvo (incluindo terapias anti-HER2); e como agentes combinados a hormonioterapia [4].

Com o tempo, a quimioterapia metronômica foi sendo cada vez mais reconhecida como opção de tratamento viável no cenário metastático. Em 2015, a modalidade de quimioterapia metronômica foi defendida pela Sociedade Internacional de Geriatria Oncológica, não só para neoplasias mamárias como também para neoplasias colorretais e pulmonares não-pequenas células [7]. Em 2016, a quimioterapia metronômica foi adicionada ao guideline da ESO-ESMO ABC3 para câncer de mama avançado com o nível de evidência 1B, sendo recomendada para pacientes com câncer de mama metastático que não necessitem de rápida resposta tumoral, sendo preconizado como esquema mais bem estudado o regime de ciclofosfamida e metotrexate [8].

Em 2017, foi publicada a metanálise conduzida por Liu e colaboradores, a qual analisou 22 estudos clínicos de quimioterapia metronômica, sendo 4 estudos randomizados e 18 estudos de braço único, incluindo ao todo 1360 pacientes. Esta metanálise incluiu estudos com regimes de quimioterapia metronômica em monoterapia ou esquemas de combinação (seja com outra droga citotóxica em

esquema metronômico, hormonioterapia, antiangiogênicos ou anti-inflamatórios). O estudo concluiu que não houve diferença na taxa de resposta global entre os grupos de quimioterapia metronômica isolada ou em associação (33,5% x 34,2%, respectivamente), sem diferença também na taxa de benefício clínico (55% x 57%). Porém, esquemas de combinação tiveram maior taxa de eventos adversos sérios (24,4% x 33,6%) [5]. Essa metanálise teve várias limitações, a iniciar com heterogeneidade dos estudos selecionados: as diferentes metodologias, perfis clínico-patológico dos pacientes, subtipos histológicos, regimes de tratamento e número de pacientes incluídos; outro problema citado pelo autor da metanálise é a insuficiência de dados disponíveis de alguns estudos e o fato de vários deles terem sido estudos de braço único – o autor sugere inclusive que os dados apresentados fossem avaliados com cautela.

Dois anos depois, outro importante estudo traria dados de mundo real sobre o uso de quimioterapia metronômica. Publicado em 2019, VICTOR-6 foi um estudo retrospectivo baseado em dados do mundo real, com o objetivo de descrever o uso da quimioterapia metronômica numa coorte de pacientes com câncer de mama avançado, avaliando os diferentes tipos e regimes de drogas usadas, sua eficácia e segurança. Foram avaliados dados de 43 centros oncológicos italianos, envolvendo 584 pacientes submetidos a tratamento com quimioterapia metronômica entre janeiro/2011 e dezembro/2016. Os regimes estudados compreendiam as drogas ciclofosfamida, vinorelbina, capecitabina e metotrexate, em monoterapia ou em combinação entre elas ou com outros agentes biológicos: foi observado um crescente aumento do uso de vinorelbina e ciclofosfamida ao longo do tempo, enquanto o uso de capecitabina e metotrexate permaneceram estáveis. A maioria dos pacientes recebeu regime de quimioterapia metronômica com monoterapia (77,6% dos pacientes) [10].

De forma global, a taxa de controle de doença foi de 74,4%, variando de 81,5% em regime de primeira linha até 54,4% quando usando em quarta linha. A taxa de resposta global foi de 25,8%, variando de 33,8% quando usada na 1ª linha até 8,8% quando usada em quarta linha. Um dado importante deste estudo foi que a sobrevida livre de progressão foi maior em pacientes submetidos a regime de combinação associando vinorelbina ou a regimes de monoterapia de capecitabina. Nessa avaliação, foi observado que a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global de regimes de ciclofosfamida (isolada ou em combinação com metotrexate)

foi menor em comparação com outras estratégias de tratamento, sugerindo que essa estratégia não fosse usada ao menos como primeira de linha de tratamento aos pacientes [10].

Esse estudo também observou que o perfil de segurança dos regimes utilizados foi bastante aceitável, com eventos adversos de grau 3 e 4 chegando a 5,8% para eventos hematológicos e 2,6% para eventos cutâneos. 8,7% dos pacientes descontinuaram os regimes de tratamento devido eventos adversos. A maior parte da descontinuação foi por progressão de doença oncológica (74,3%) [10].

No mesmo ano de publicação do VICTOR-6, um time de 10 especialistas europeus buscou um consenso sobre o uso da quimioterapia metronômica, envolvendo dados de literatura e suas opiniões derivadas da prática clínica – o projeto PENELOPE. Embora ainda não haja um consenso absoluto sobre qual é o regime ideal de tratamento, quais pacientes poderiam ter benefício mais substancial ou em qual linha de tratamento seria mais apropriada para administrar a quimioterapia metronômica, o grupo apresentou alguns consensos importantes sobre a quimioterapia metronômica, ajudando a nortear algumas decisões acerca do tratamento na prática clínica [9].

O primeiro consenso estabelecido é de que a quimioterapia metronômica não é simplesmente um jeito diferente de administrar quimioterapia, mas sim uma verdadeira nova opção de tratamento para o câncer de mama avançado. O grupo sugere que a população-alvo para essa estratégia seja pacientes com doença receptor hormonal positivo, com doença indolente ou metástase óssea apenas. É sugerido que o uso na doença triplo negativa seja direcionado aos pacientes idosos frágeis e com perfil de doença menos agressivo, podendo ser uma ótima opção de tratamento para 1ª linha. O grupo também sugeriu que regimes de tratamentos associando vinorelbina e capecitabina fossem preferidos àqueles regimes com ciclofosfamida [9].

Outra observação do grupo é que a maioria dos dados que temos em quimioterapia metronômica vêm de estudos de fase II, geralmente estudos heterogêneos, com populações, regimes de tratamento e número de linhas de tratamento prévias diferentes, inclusive buscando desfechos diferentes. É opinião do grupo que é necessário mais estudos, de preferência de fase III e randomizados que venham a responder as dúvidas acerca dessa estratégia de tratamento e estabelecer parâmetros como qual população se beneficiaria mais, qual o melhor

regime e em qual linha de tratamento, quais desfechos acompanhar e se há biomarcadores que podem nos prever melhor resposta [9].

O uso da quimioterapia metronômica na prática clínica segue como matéria de debate e ainda é considerada como conduta individualizada, sendo reservada a situações de maior vulnerabilidade do paciente ou em linhas posteriores de tratamento. Com esse estudo, objetivamos reportar os dados de perfil clínico-patológico, a eficácia e a tolerabilidade dos pacientes com câncer de mama metastático, independente do subtipo molecular, submetidos a quimioterapia metronômica na instituição de saúde pública do INCA-III.

## **2 Hipótese**

Confirmar o benefício clínico e tolerabilidade da quimioterapia metronômica baseada em ciclofosfamida, com ou sem metotrexate, em pacientes com câncer de mama metastático do INCA III.

## **3 Objetivos**

### **3.1 Objetivo primário**

Reportar o perfil clínico-patológico de pacientes matriculadas no INCA-III, com câncer de mama metastático independente do perfil molecular, que utilizaram tratamento com quimioterapia metronômica.

### **3.2 Objetivos secundários**

Taxa de benefício clínico; perfil de tolerabilidade e toxicidade; identificar perfil de pacientes com melhor resposta terapêutica, sobrevida livre de progressão.



## **4 Critérios de inclusão e exclusão**

### **4.1 Critérios de inclusão**

Pacientes com diagnóstico de neoplasia maligna de mama metastática ou irrissecável, independente do tipo histológico e perfil de imunohistoquímica, tratadas no INCA-HCIII, que, durante o período de janeiro de 2013 a dezembro de 2018, fizeram uso de quimioterapia metronômica baseada em ciclofosfamida oral na dose 50mg ao dia, isolada ou combinada com metotrexate 5mg 2-3 vezes na semana por pelo menos 30 dias. Para pacientes com doença HER2 positiva, foi permitida inclusão de regimes de quimioterapia metronômica associada a terapia anti-HER2, desde que o tratamento fosse regular.

### **4.2 Critérios de exclusão**

Foram excluídos: pacientes com neoplasia mamária metastática com resultados de imunohistoquímica discordantes do tumor primário; e pacientes com relato de baixa adesão ao tratamento.

## **5 Metodologia**

Foi proposta como metodologia a análise de uma coorte retrospectiva baseada em coleta de dados de prontuário médico, após aprovação pelo comitê de ética e pesquisa do INCA, de pacientes tratadas no INCA-HCIII no período de março de 2013 a junho de 2018, portadoras de neoplasia maligna da mama metastáticas ou irrissecáveis (seja por extensão de doença ou por condições clínicas limitantes), independentes do tipo histológico e imunohistoquímica, as quais foram submetidas a quimioterapia metronômica com ciclofosfamida oral 50mg ao dia ou associada a metotrexate 5mg 2-3 vezes na semana. Serão coletados dos prontuários através de ficha clínica, os desfechos citados como primário e secundário acima. Este estudo dispensa termo de consentimento livre e esclarecido, pois não haverá intervenção, retenção de amostras, manipulação de material genético ou revelação de alguma informação que possa modificar o tratamento do paciente. Adicionalmente, não haverá veiculação ou identificação de dados dos pacientes individualmente.

## 5.1 Tamanho da amostra

Aproximadamente 123 pacientes, definido por critérios de conveniência.

## 5.2 Dados coletados

A coleta de dados clínicos, patológicos e de eventos adversos será feita através de ficha clínica (anexo 1).

## 5.3 Receptor hormonal e análise HER2

Nesse estudo, tumores que apresentassem em imuno-histoquímica positividade para receptores de estrogênio e/ou progesterona foram considerados como receptor hormonal positivo. Pacientes considerados HER2 positivo foram aqueles que apresentavam amplificação do gene HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor-type 2,) seja em imuno-histoquímica (3+) ou aqueles que apresentavam resultado inconclusivo em imuno-histoquímica (2+) e foram submetidos a exame de Hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) com resultado positivo.

## 5.4 Taxa benefício clínico

A taxa de benefício clínico corresponde ao percentual de pacientes que apresentaram resposta completa, resposta parcial ou doença estável quando submetidos ao tratamento com quimioterapia metronômica baseada em ciclofosfamida.

## 6 Estatísticas

Análise exploratória da associação entre características clínicas/patológicas e/ou terapêuticas com desfechos será avaliada com o qui-quadrado de Pearson. O método de Kaplan-Meier será empregado para o cálculo de sobrevida e o logrank para obter os valores de p na análise univariada. Valores de  $p < 0,05$  serão considerados estatisticamente significativos.

A análise da sobrevida livre de progressão (SLP) será calculada a partir da data da do início da terapia metronômica até evidência de progressão de doença ou óbito por qualquer causa. Quando ocorrer perda de seguimento, ou quando os

pacientes encontrarem-se vivos e sem progressão de doença, tais casos serão censurados na data correspondente a última consulta no HCIII.

## **7 Benefícios / Riscos**

O presente estudo não traz risco adicional para a saúde dos indivíduos diretamente ou indiretamente. Porém existe possibilidade de quebra de confidencialidade que será minimizada pela tabulação numérica de cada paciente do estudo: uma lista de pacientes que utilizaram a medicação ciclofosfamida será levantada, sendo cada paciente numerada para efeito de tabulação. Essa lista não ficará salva em nenhum meio virtual, sendo impressa e arquivada nas dependências da Pesquisa Clínica do Hospital do Câncer III. Os formulários de coleta de dados serão identificados exclusivamente pela numeração dada pelos pesquisadores, sem nenhum registro de nome ou matrícula das pacientes da instituição.

## **8 Financiamento**

Essa pesquisa se dá com Financiamento Próprio, com apoio não financeiro institucional da Unidade de Pesquisa Clínica do INCA-HC III, que cederá seu espaço físico e materiais permanentes para auxílio na coleta e armazenamento dos dados de prontuários, assim como orientação didática para seguimento do estudo.

Não será solicitado auxílio de agência de fomento.

## **9 Considerações éticas**

Esse projeto só teve início após sua respectiva análise e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INCA. Este projeto dispensa o uso de Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) das pacientes, carta de justificativa anexo 2.

## 10 Cronograma

O presente estudo estava previsto para ocorrer no período de julho/2019 a dezembro/2019. O cronograma estava sujeito a alteração e o estudo somente foi iniciado a partir da aprovação pelo Sistema CEP (Comitê de Ética em Pesquisa).

Porém, devido problemas relacionados a pandemia e a falha humana, tivemos atrasos na coleta de dados.

Os dados coletados estão em revisão. Novo cronograma prevendo realização da análise estatística será reportado ao CEP.

## 11 Dados preliminares

Ao todo, 123 prontuários foram inclusos para avaliação. Desses, 87 prontuários foram elegíveis para coleta de dados. A seguir apresentamos os dados preliminares, sem análise estatística.

### 11.1 Perfil-clínico patológico das pacientes

A maioria das pacientes apresentavam idade maior a 60 anos, representando 64,3% dos pacientes. A maioria teve o diagnóstico inicial com doença localmente avançada (EIII), tendo o Carcinoma ductal infiltrante ou carcinoma invasor como o tipo histológico mais comum: 77 pacientes, representando 88,5% da população investigada. Sete pacientes (8%) apresentavam Carcinoma lobular infiltrante e outras três pacientes (3,4%) apresentavam neoplasias malignas de outras histologias.

Em relação ao perfil imunohistoquímico, 5 pacientes (6%) não apresentavam estudo de imunohistoquímica para receptores hormonais (NR). A maioria dos pacientes apresentavam receptores hormonais positivos (seja receptores de estrogênio – ER - e/ou progesterona - PR), totalizando 62 pacientes (71,2% das pacientes). 19 pacientes (23%) apresentaram pesquisa de receptor hormonal com resultado negativo.

Na análise de hiperexpressão de HER2, 19 pacientes (21,8%) não apresentavam o teste realizado. 58 pacientes eram negativas para pesquisa de hiperexpressão do HER2 (66,7%), sendo apenas 10 pacientes apresentando hiperexpressão de HER2 (11,5%).

15 pacientes (17,2%) não apresentavam positividade para receptores hormonais e para hiperexpressão de HER2, representando a população de triplo negativo. Em 19 pacientes não foi possível classificação adequada devido a ausência de avaliação de receptores hormonais e HER2 em 5 desses e a não pesquisa de hiperexpressão de HER2 em 14 pacientes.

A tabela 1 sumariza o perfil clínico-patológico das pacientes.

**Tabela 1 – Perfil clínico-patológico das pacientes**

<b>Características</b>	<b>n(%)</b>
<b>Número de pacientes incluídas</b>	87 (100)
<b>Idade, em anos*</b>	
Até 30	01 (1,1)
31-40	07 (8)
41-50	10 (11,5)
51-60	13 (14,9)
61-70	16 (18,4)
71-80	31 (35,6)
>80	09 (10,3)
<b>Tipo histológico</b>	
CDI	77 (88,5)
CLI	07 (8)
Outros	03 (3,4)
<b>Grau histológico</b>	
G1	06 (6,9)
G2	43 (49,4)
G3	21 (24,1)
NR	17 (19,5)
<b>Receptores Hormonais</b>	
Positivo	62 (71,3)
Negativo	20 (23)
NR	05 (5,7)
<b>Status de HER2</b>	
Positivo	11 (12,6)
Negativo	57 (65,6)
NR	19 (21,8)
<b>Subtipo molecular</b>	
RH positivo HER2 negativo	43 (49,4)
RH positivo/negativo HER2 positivo	11 (12,7)
Tríplo negativo	15 (17,2)
IHQ incompleto	18 (20,7)
<b>Estadiamento inicial</b>	
I	04 (4,6)
II	23 (26,4)
III	41 (47,1)
IV	19 (21,8)

\*Idade ao iniciar a quimioterapia metronômica,

CDI – Carcinoma Ductal Infiltrante, CLI – Carcinoma Lobular Infiltrante; RH – Receptor hormonal, HER2- Human Epidermal growth factor Receptor-type 2, IHQ – Imunohistoquímica, NR – Não realizado.

## 11.2 Tratamentos prévios

A tabela abaixo sumariza os tratamentos prévios realizados pelas pacientes. 55% das pacientes foram submetidas a quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante e 40% receberam hormonioterapia adjuvante.

A maior parte das pacientes receberam algum tipo de tratamento prévio ao uso de ciclofosfamida metronômica, tendo apenas 10,3% feito uso da medicação como primeira linha de tratamento no cenário paliativo. Os dados de tratamento prévios realizado pelas pacientes encontram-se resumidos na tabela 2.

**Tabela 2** – Tratamentos prévios

<b>Características</b>	<b>n(%)</b>
<b>Número de pacientes incluídas</b>	87 (100)
<b>Quimioterapia neo/adjuvante</b>	
Neoadjuvante	27 (31)
Adjuvante	21 (24)
Não realizado	39 (44,8)
<b>HT adjuvante</b>	33 (40)
<b>Término de HT adjuvante</b>	
Fim de adjuvância	11 (12,6)
Progressão de doença	22 (25,3)
<b>Linhas prévias de HT paliativa</b>	59 (67,8)
Até 2 linhas hormonais	30 (35,5)
3 ou mais linhas hormonais	29 (33,3)
<b>Linhas prévias de QT paliativa</b>	65 (74,7)
Até 2 linhas de quimioterapia	32 (36,7)
3 ou mais linhas de quimioterapia	33 (38)
<b>QT metronômica 1ª linha</b>	9 (10,3)

\*Idade ao iniciar a quimioterapia metronômica,  
HT – Hormonioterapia, QT - Quimioterapia

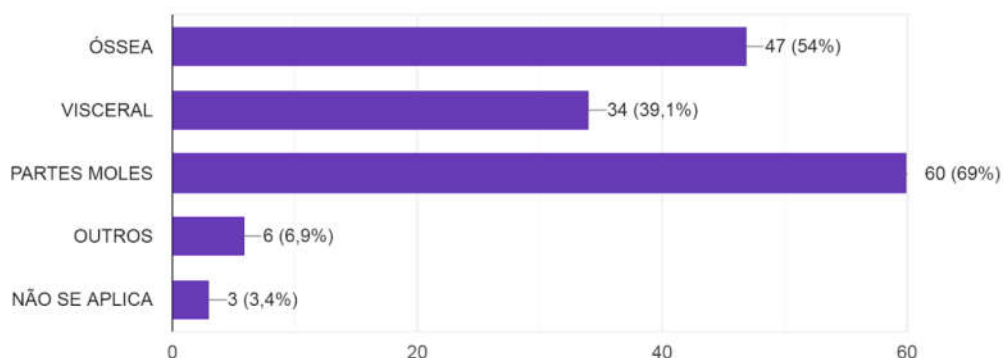
## 11.3 Sítios de doença prévios ao tratamento

Os sítios mais acometidos por tumores foram partes moles (pele, subcutâneo e linfonodos), presentes em 69% da população estudada, seguido de sítio ósseo, acometendo 54% das pacientes, e sítios viscerais (39,1%). Outras pacientes

apresentavam lesões em outros sítios, como sistema nervoso central. Três pacientes foram consideradas irressecáveis, tendo sido inclusas devido ao caráter paliativo do uso da medicação. A figura 1 mostra os locais de metástase mais comum apresentadas pelas pacientes.

Figura 1: Local de metástase prévio ao uso da quimioterapia metronômica.

87 respostas



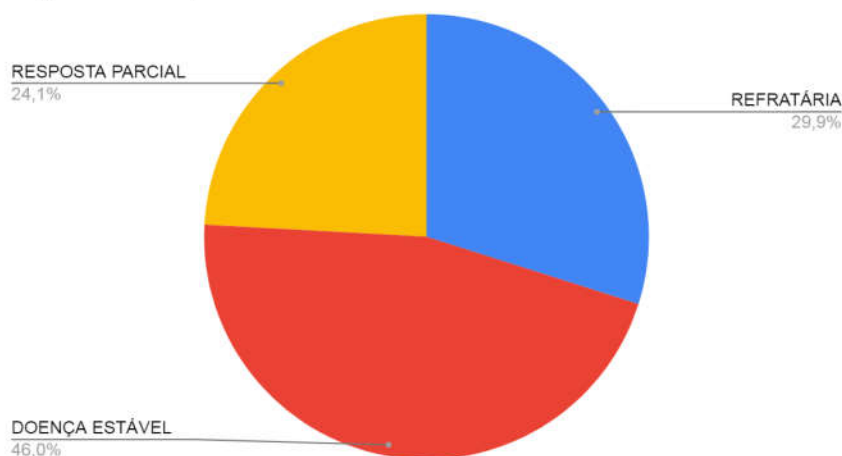
## 11.4 Tratamento administrado

56 pacientes (64,4%) fizeram uso isolado de ciclofosfamida na dose 50mg via oral 1x ao dia até progressão de doença ou não tolerabilidade. 31 pacientes (35,6%) fizeram a ciclofosfamida na mesma posologia associada ao uso de metotrexate 2mg via oral 2-3 vezes por semana, até progressão de doença ou não tolerabilidade. Apenas uma paciente com doença HER2 positiva fez uso de quimioterapia metronômica associada a terapia anti-HER2 (trastuzumabe).

## 11.5 Resposta ao tratamento

De acordo com as informações colhidas em prontuário, 70,1% dos pacientes submetidos ao tratamento com quimioterapia metronômica a base de ciclofosfamida tiveram benefício do uso da medicação, com relato em prontuário de resposta parcial ou doença estável. Em 29,9% dos pacientes a doença foi considerada refratária ao tratamento administrado. A figura 2 mostra as taxas de resposta na população global.

Figura 2: Resposta ao tratamento



A tabela 3 resume a taxa de benefício clínico quando analisados os subgrupos de pacientes de acordo com a classificação de imuno-histoquímica, separando entre os tumores luminais (receptores hormonais positivos, HER2 negativo), os tumores triplo negativos e os tumores HER2 positivos. Convém lembrar que em 18 pacientes não havia perfil completo de imuno-histoquímica disponível. De acordo com a avaliação, a população de pacientes com doença HER2 positiva foi a que menos se beneficiou da estratégia.

Tabela 3 – Taxa de benefício clínico de acordo com a imunohistoquímica

Características	n pacientes	Benefício Clínico %	Refratariedade %
RH positivo HER2 negativo	43	72,1	27,9
RH positivo/negativo HER2 positivo	11	45,5	54,5
Tripló negativo	15	73,3	26,7

RH – Receptor hormonal, HER2- Human Epidermal growth factor Receptor-type 2

Na população de pacientes previamente tratados com quimioterapia, no grupo que fez até 2 linhas de tratamento, tivemos uma taxa de benefício clínico de 69%. Nas pacientes que fizeram 3 ou mais linhas, a taxa de benefício clínico foi de 64%. Isso mostra uma tendência já esperada de perda de efetividade do regime quando usado em linhas subsequentes.



No grupo que teve a quimioterapia metronômica como primeira de linha de tratamento, observamos uma taxa de benefício clínico de 78%. Porém, esse grupo é representado por apenas 9 pacientes.

Um fato interessante ocorreu no grupo que tinha sido submetido até 2 linhas de hormonioterapia e foi submetido a quimioterapia metronômica: a taxa de benefício clínico foi de 63,4% no grupo que fez até 2 linhas de tratamento hormonais versus uma taxa de benefício clínico de 79,3% no grupo de pacientes com 3 ou mais linhas de hormonioterapia. Isso pode ter ocorrido porque a escolha do tratamento com quimioterapia metronômica pode ter acontecido num contexto de doença hormônio-resistente, enquanto pacientes que foram submetidas a mais linhas hormonais possivelmente apresentavam uma doença com comportamento mais indolente.

A tabela 4 sumariza os resultados de taxa de benefício clínico de acordo com o tratamento prévio.

Tabela 4 – Taxa de benefício clínico de acordo com tratamentos prévios

<b>Características</b>	<b>n pacientes</b>	<b>Benefício Clínico %</b>	<b>Refratariedade %</b>
<b>Hormonioterapia</b>	59		
1 a 2 linhas	30	63,4	36,6
3 ou mais linhas	29	79,3	20,7
<b>Quimioterapia</b>	65		
1 a 2 linhas	33	69	31
3 ou mais linhas	32	64	36
<b>Quimioterapia metronômica</b>	9	78	22

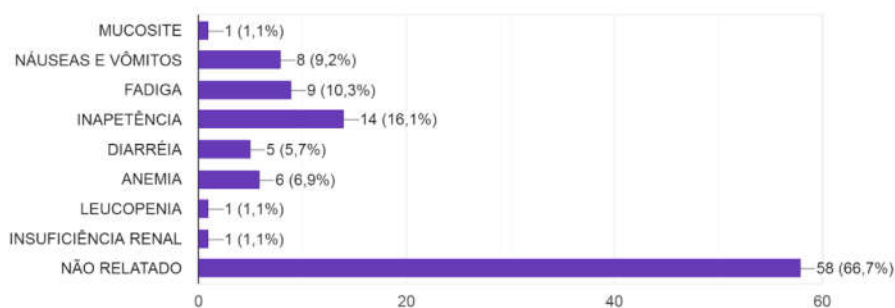
RH – Receptor hormonal, HER2- Human Epidermal growth factor Receptor-type 2

## 11.6 Toxicidades relatadas

Em geral, o tratamento com a quimioterapia metronômica foi bem tolerado, não sendo relatados eventos adversos na maioria dos casos. O evento adverso mais relatado foi inapetência (16,1% dos pacientes), seguido de fadiga (10,3%) e náuseas e vômitos (9,2%). A figura 3 mostra os eventos adversos mais relatados.

Figura 3: Toxicidades relatadas

87 respostas



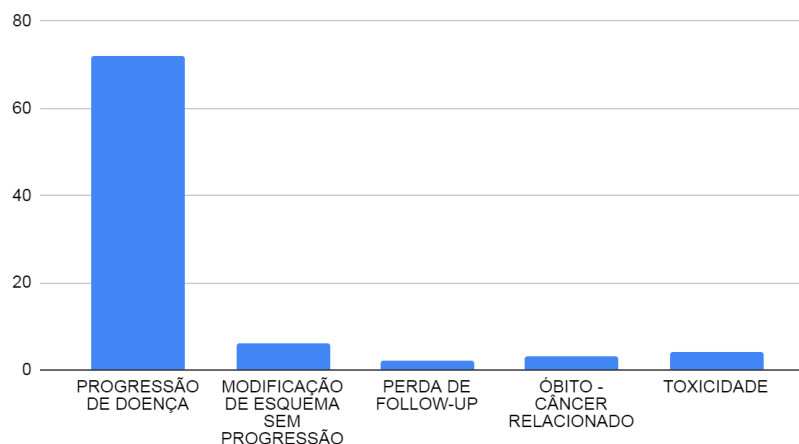
Cabe lembrar que sendo um estudo retrospectivo, a incidência de eventos adversos pode ser maior do que o relatado em prontuários devido a uma tendência de subnotificação de eventos adversos leves quando esses não acarretam na mudança de conduta pelo médico prescritor.

## 11.7 Descontinuação

O principal motivo de descontinuação do tratamento foi por progressão de doença (75 pacientes, 86,2% - desses, 3 pacientes por óbito em vigência da medicação). 10 pacientes tiveram o esquema de tratamento trocado, sendo 4 por toxicidade e outros 6 por disponibilidade de outras medicações na instituição.

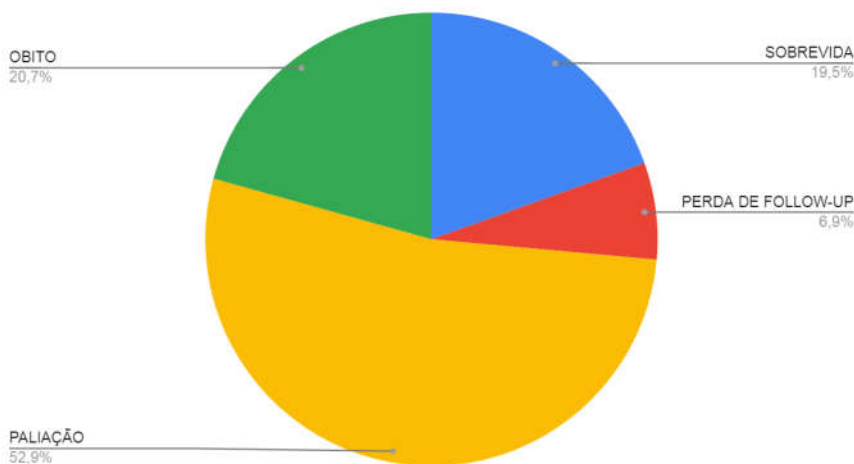
Em apenas duas pacientes houve perda de seguimento em vigência da medicação, mas a avaliação em prontuário apontava benefício clínico devido a doença estável até a última avaliação realizada.

Figura 4: Motivo de descontinuação da medicação



A maior parte dos pacientes, 52,9%, foi encaminhada a palição no INCA/HC4 (55,4%), tendo 20,7% ido a óbito dentro da instituição do HC3 – vide figura 5.

Figura 5: Desfecho final



## 12 Considerações finais

A quimioterapia metronômica é uma estratégia de tratamento interessante para pacientes de vida real, principalmente naqueles com status físico comprometido, com benefício clínico considerável em dados de vida real e perfil de toxicidade aceitável.

Nessa análise preliminar, foi possível identificar que a maioria das pacientes com câncer de mama metastáticos tiveram algum benefício no controle de doença por avaliação de médico da rotina de Oncologia da instituição do HC3, seja apresentando resposta parcial ou doença estável. A taxa de benefício clínico de 70,1% observada na população do nosso estudo é bastante próxima da taxa de controle de doença (resposta completa, resposta parcial e doença estável) do estudo VICTOR-6, que foi 74,3%. Além disso, o perfil de tolerabilidade da medicação foi bastante aceitável, tendo apenas quatro pacientes (4,6%) que tiveram o tratamento descontinuado por toxicidade.

O subgrupo de doença HER2+ foi o subgrupo com menos benefício dessa estratégia de tratamento – porém em nossa instituição nem todos os pacientes receberam terapia anti-HER2 junto a quimioterapia metronômica, o que pode explicar o pior desfecho nesse subgrupo.

Embora seja esperado que qualquer regime de tratamento perca efetividade quando usado em linhas subsequentes, o achado de um maior número de pacientes com doença refratária a quimioterapia metronômica num subgrupo que fez até duas linhas de tratamento hormonal quando comparado a um subgrupo que fez 3 ou mais linhas hormonais pode ser explicado pelo comportamento biológico mais indolente nos tumores que mantêm boa resposta a hormonioterapia ao longo do tempo. Convém lembrar que essa tendência é vista num grupo pequeno de paciente, e uma análise estatística adequada pode não demonstrar significância.

Os dados de sobrevida livre de progressão serão reportados após análise estatística adequada.

## 13 Referências

1. Página do INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – MINISTÉRIO DA SAÚDE: [inca.gov.br/controlado-cancer-de-mama/dados-e-numeros](http://inca.gov.br/controlado-cancer-de-mama/dados-e-numeros). Última modificação em 24/09/2021.
2. BOCCI G. *et al.* Cyclophosphamide-methotrexate ‘metronomic’ chemotherapy for the palliative treatment of metastatic breast cancer. A comparative pharmacoeconomic evaluation. **Annals of Oncology**, vol 16 1243-1255, 2005.
3. ORLANDO L. *et al.* Prolonged clinical benefit with metronomic chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. **Anti-Cancer Drugs**, vol 17 nº 8, 2006.
4. BANYS-PALUCHOWSKI M. *et al.* Metronomic Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer – a Systematic Review of the Literature. **Geburtsh Frauenheilk**, 76 525-534, 2016.
5. LIU Y. *et al.* The efficacy and toxicity profile of metronomic chemotherapy for metastatic breast cancer: A meta-analysis. **Plos One**, March 15, 2017.
6. POGODA K. *et al.* Metronomic chemotherapy in breast cancer. **Oncology in Clinical Practice**, vol 13 nº 4, 2017.
7. BIGANZOLI L. *et al.* Oral single-agent chemotherapy in older patients with solid tumours: A position paper from the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). **European Journal of Cancer**, vol 51, 2015.
8. CARDOSO F. *et al.* 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). **Annals of Oncology**, vol 28: 16-33, 2017.
9. CAZZANIGA M. E. *et al.* Pan-European Expert Meeting on the Use of Metronomic Chemotherapy in Advanced Breast Cancer Patients: The PENELOPE Project. **Advances in Therapy**, vol 36: 381-406, 2019.
10. CAZZANIGA M. E. *et al.* Metronomic chemotherapy for advanced breast cancer patients in the real world practice: Final results of the VICTOR-6 study. **The Breast**, vol 48: 7-16, 2019.

## 14 Anexos

### 14.1 Anexo 1 – Ferramenta de coleta de dados e especificação da codificação

- A. Número do sujeito
- B. Data de nascimento: --/--/----
- C. Data do histopatológico: --/--/----
- D. Laudo histopatológico: CDI/carcinoma invasor (1); CLI (2); outros (3)
- E. Grau histológico: G1 (1); G2 (2); G3 (3); NR (4)
- F. Receptor hormonal: ER positivo – PR positivo (1); ER positivo – PR negativo (2); ER negativo - PR positivo (3), ER negativo – PR negativo (4)
- G. HER2: Positivo (1); negativo (2); NR (3)
- H. Intenção inicial do tratamento: Curativo (1); Paliativo (2)
- I. Estadiamento inicial: I(1); II (2); III (3); IV (4)
- J. Local de metástase (DE NOVO): óssea (1); visceral (2); partes moles (3); outros (4); não se aplica (5)
- K. Quimioterapia neo: sim (1); não (2); não se aplica (3)
- L. Data da qt neo - início: --/--/----
- M. Data da qt neo – término: --/--/----
- N. Cirurgia: MRM (1); MS + BLS (2); SEG + BLS (3); SEG + EA (4); Não realizada (5); Mastectomia higiênica (6); Outro (6 – especificar com nome)
- O. Data da cirurgia (ou LHP da peça): --/--/----
- P. Data da qt adj - início: --/--/----
- Q. Data da qt adj – término: --/--/----
- R. Hormonioterapia adjuvante: sim (1); não (2)
- S. Data da adjuvância – HT – início: --/--/----
- T. Data da adjuvância – HT – término: --/--/----
- U. Motivo do término: Fim da adjuvância (1); Progressão de doença (2)
- V. Data da primeira recidiva: --/--/----
- W. Local de metástase (recidiva): óssea (1); visceral (2); partes moles (3); outros (4); não se aplica (5).
- X. Primeira (até a décima) linha paliativa – início: --/--/----**
- Y. Tipo de tratamento: quimioterapia oral (1); quimioterapia venosa (2); Hormônio (3); Quimioterapia metronômica (4); não se aplica (5); anti-HER2 (6)
- Z. Droga(s): \_\_\_\_\_ (especificar com nome ou protocolo)
- AA. Quimioterapia metronômica – início: --/--/----

BB. Quimioterapia metronômica – término: --/--/----

CC. Medicação: Ciclofosfamida (1); Ciclofosfamida + Metotrexate (2)

DD. Melhor resposta: Doença estável (1); Resposta parcial (2); Resposta completa (3); Refratária (4)

EE. Toxicidades: mucosite (1); náuseas e vômitos (2); fadiga (3); inapetência (4); diarreia (5); anemia (6); leucopenia (7); insuficiência renal (8); não relatado (9).

FF. Motivo da interrupção da medicação: progressão de doença (1); toxicidade (2); óbito – câncer relacionado (3); óbito – não câncer relacionado (4); modificação do esquema sem progressão (5).

GG. Último Follow-up: --/--/----

HH. Desfecho final: óbito (1); sobrevida (2); perda de follow-up (3); encaminhamento a palição (4).

## 14.2 Anexo 2 – Carta de Solicitação de Isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



### Solicitação de Isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**Referência:** Quimioterapia metronômica: dados de uma instituição pública federal do Rio de Janeiro

**Pesquisador Responsável:** João Tadeu Fidelis Junior

Ao Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA):

Vimos por meio deste documento solicitar a dispensa de obtenção de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para o estudo intitulado "Quimioterapia metronômica: dados de uma instituição pública federal do Rio de Janeiro" proposto por João Tadeu Fidelis Junior.

A dispensa do uso de TCLE se fundamenta: i) por ser um estudo observacional, analítico ou descritivo retrospectivo, que empregará apenas informações de prontuários médicos, sistemas de informação institucionais e/ou demais fontes de dados e informações clínicas disponíveis na instituição sem previsão de utilização de material biológico; ii) porque todos os dados serão manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes de pesquisa; iii) porque os resultados decorrentes do estudo serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes, e iv) porque se trata de um estudo não intervencionista (sem intervenções clínicas) e sem alterações/influências na rotina/tratamento do participante de pesquisa, e conseqüentemente sem adição de riscos ou prejuízos ao bem-estar dos mesmos.

O investigador principal e demais colaboradores envolvidos no estudo acima se comprometem, individual e coletivamente, a utilizar os dados provenientes deste, apenas para os fins descritos e a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas na Res. CNS Nº 466/12, e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados coletados.

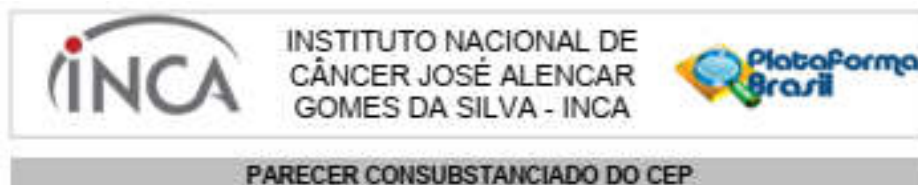
Rio de Janeiro, 22 de março de 2019

---

João Tadeu Fidelis Junior – RG 1.733.181 SSP-ES



## 14.3 Anexo 3 – Parecer consubstanciado do CEP



### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Quimioterapia metronômica: dados de uma instituição pública federal do Rio de Janeiro

**Pesquisador:** João Tadeu Fideles Junior

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 10206919.5.0000.5274

**Instituição Proponente:** Hospital do Câncer III

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.317.856

**Apresentação do Projeto:**

Conforme descrito no Parecer Consubstanciado CEP/INCA nº 3.255.534 de 10/04/2019

**Objetivo da Pesquisa:**

Conforme descrito no Parecer Consubstanciado CEP/INCA nº 3.255.534 de 10/04/2019

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Conforme descrito no Parecer Consubstanciado CEP/INCA nº 3.255.534 de 10/04/2019

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de resposta ao Parecer Consubstanciado CEP/INCA nº 3.255.534 de 10/04/2019

Análise de coorte retrospectiva com coleta de dados de prontuário médico de pacientes tratadas no HCL/INCA no período de março de 2013 a junho de 2018, portadoras de neoplasia maligna da mama com doença metastática, submetidas a quimioterapia metronômica (ciclofosfamida oral)

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204  
 Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092  
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
 Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE  
CÂNCER JOSÉ ALENCAR  
GOMES DA SILVA - INCA



Continuação do Parecer: 3.317.850

50mg ao dia ou associada a metotrexate 5mg 2-3 vezes na semana). Foram informados os seguintes desfechos: sobrevida livre de progressão, sobrevida global e perfil de tolerância a ciclofosfamida oral e percentual de benefício clínico e tempo de duração de tratamento. Para o registro dos dados será utilizada a plataforma Google Forms®. Estima-se que cerca de 100 pacientes serão elegíveis para o estudo.

Trata-se de projeto de Residência Médica do Instituto Nacional de Câncer – INCA (Aluno: João Tadeu Fidells Junior; Orientadora: Susanne Crocama Venturini da Costa).

Foi solicitada dispensa de obtenção de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Em resposta ao Parecer Consubstanciado CEP/INCA nº 3.255.534 de 10/04/2019 foram postados os seguintes documentos (09/05/2019):

- PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1315037.pdf de 09/05/2019
- Orcamento\_financeiro.docx
- Cronograma\_de\_atividades.docx
- Retificacao\_projeto\_pesquisa.docx
- Formulario\_coleta\_dados.pdf
- Quimioterapia\_metronomica\_projeto.docx

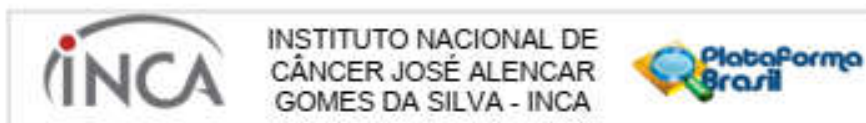
Documentos postados na submissão inicial (22/03/2019):

- PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1315037.pdf de 22/03/2019
- documentos\_assinados\_digitalizados.pdf
- declaracoes\_pesquisador.doc
- justificativa ausencia\_tcle.doc
- Formulario\_submissao\_estudos\_INCA.pdf
- Quimioterapia\_metronomica\_projeto.docx
- Folha\_de\_rosto.pdf

**Recomendações:**

Sem Recomendações.

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204  
Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br



Continuação do Parecer: 3.317.856

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Análise de respostas ao Parecer Consubstandado CEP/INCA nº 3.255.534 de 10/04/2019:

1. Quanto ao protocolo de pesquisa (documentos "Quimioterapia\_metronomica\_projeto.docx" e "PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1315037.pdf" de 22/03/2019):

1.1. A descrição dos objetivos (primário e secundários) difere nos documentos "Quimioterapia\_metronomica\_projeto.docx" e "PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1315037.pdf" de 22/03/2019. Solicita-se adequação, unificando a redação em ambos os documentos.

RESPOSTA: foi unificada a resposta em ambos os documentos. O documento "Quimioterapia\_metronomica\_projeto.docx" foi atualizado e nova versão encaminhada em 07/05/2019.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

1.2. Quanto ao tamanho amostral, solicita-se adequação no projeto de pesquisa informando os critérios para definir o número de 100 pacientes (cálculo amostral estatístico, por conveniência, etc.).

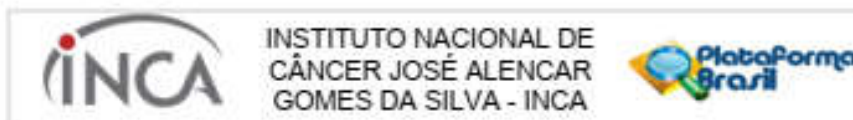
RESPOSTA: modificado no documento "Quimioterapia\_metronomica\_projeto.docx". O texto atual é: "TAMANHO DA AMOSTRA: Aproximadamente 100 pacientes, definido por critérios de conveniência." Na Plataforma Brasil, colocamos no texto do Item Metodologia Proposta, na página 4.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

1.3. Tendo em vista que o sigilo e a confidencialidade são direitos dos participantes de pesquisa, solicita-se descrever no projeto de pesquisa como as informações serão anonimizadas antes de serem encaminhadas para qualquer outra instância.

RESPOSTA: a resposta foi adicionada na Plataforma Brasil, página 4, Item Riscos e no documento atualizado "Quimioterapia\_metronomica\_projeto.docx". O texto atual é:

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204  
 Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092  
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
 Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cnp@inca.gov.br



Continuação do Parecer: 3.317.854

\*RISCOS: o presente estudo não traz risco adicional para a saúde dos indivíduos diretamente ou indiretamente. Porém existe possibilidade de quebra de confidencialidade que será minimizada pela tabulação numérica de cada paciente do estudo: uma lista de pacientes que utilizaram a medicação ciclofosfamida será levantada, sendo cada paciente numerada para efeito de tabulação. Essa lista não ficará salva em nenhum meio virtual, sendo impressa e arquivada nas dependências da Pesquisa Clínica do Hospital do Câncer III. Os formulários de coleta de dados serão identificados exclusivamente pela numeração dada pelos pesquisadores, sem nenhum registro de nome ou matrícula das pacientes da Instituição.\*

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

2. Quanto ao Cronograma de Execução:

Solicita-se adequação do Cronograma de Execução, informando as diferentes etapas da pesquisa, com compromisso explícito do pesquisador de que a pesquisa o estudo somente será iniciado a partir da aprovação pelo Sistema CEP/Conep (Norma Operacional CNS nº 001 de 2013, item 3.3.f).

RESPOSTA: Foi adicionado o cronograma de execução, conforme solicitado, na Plataforma Brasil e no documento "Quimioterapia\_metronomica\_projeto.docx". O texto deste último, incluso tabela com cronograma, é: \*CRONOGRAMA DE ATIVIDADES: O presente estudo deve ocorrer no período de julho/2019 a dezembro/2019. O cronograma está sujeito a alteração e o estudo somente será iniciado a partir da aprovação pelo Sistema CEP/CONEP\*

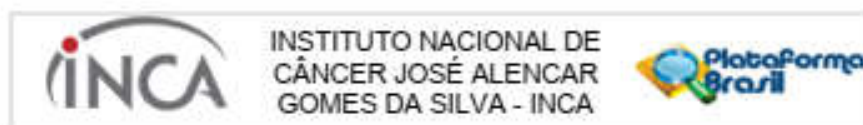
ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

3. Quanto ao Orçamento Financeiro:

Solicita-se que seja apresentado orçamento financeiro detalhado conforme o item 3.3 da Norma Operacional CNS Nº 001/2013, que especifique TODOS os recursos, mesmo que estes gastos sejam arcados pelo pesquisador.

RESPOSTA: Novo item encontra-se adicionado na Plataforma Brasil, página 5, item Orçamento Financeiro; e novo item no documento "Quimioterapia\_metronomica\_projeto.docx" em sua última modificação. Neste último, o texto atual, incluso tabela com detalhamento, é: \*ORÇAMENTO FINANCEIRO: Essa pesquisa se dará com Financiamento Próprio, com apoio não financeiro\*

Endereço: RJIA DO RESENDE, 128 - SALA 204  
 Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092  
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
 Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br



Continuação do Parecer 3.317.856

Institucional da Unidade de Pesquisa Clínica do INCA-HC III, que cederá seu espaço físico e materiais permanentes para auxílio na coleta e armazenamento dos dados de prontuários, assim como orientação didática para seguimento do estudo. Não será solicitado auxílio de agência de fomento”.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

4. Quanto aos membros da equipe de pesquisa

Todos os membros da equipe envolvida, adequadamente informados sobre o protocolo, o(s) produto(s) da pesquisa e suas tarefas e funções, deverão ser inseridos no cadastro do projeto de pesquisa na Plataforma Brasil e assinar o Formulário para Submissão de Estudos no INCA, a fim de garantir o cumprimento dos requisitos e diretrizes estipulados na Resolução CNB 466/12 e toda a regulamentação complementar relativa à ética em pesquisa envolvendo seres humanos, incluindo médicos assistentes e médicos patologistas, se aplicável. Assim sendo, solicita-se inserir no cadastro do protocolo de pesquisa na Plataforma Brasil e ciência no Formulário para Submissão de Estudos no INCA da colaboradora Susanne Crocama Ventilar da Costa (Orientadora).

RESPOSTA: A colaboradora Susanne Crocama Ventilar da Costa (Orientadora) foi inserida no cadastro do protocolo de pesquisa na Plataforma Brasil. A mesma já assinou o Item 3 do Formulário para Submissão de Estudos no INCA como Pesquisador Principal no INCA.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

5. Quanto ao Formulário para Submissão de Estudos no INCA

No documento "PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1315037.pdf" de 22/03/2019 foi informado que será empregada a plataforma de formulários eletrônicos OpenClínica. No INCA esta ferramenta é gerenciada e disponibilizada gratuitamente pela equipe da Área Representativa de Pesquisa Clínica (ARPC) da Divisão de Pesquisa Clínica/CPQ. Assim sendo, solicita-se incluir a ciência deste setor no Item 7 do Formulário (Autorização dos Serviços que serão requisitados para a execução da pesquisa).

RESPOSTA: Por conveniência, optamos por empregar formulário eletrônico da plataforma Google Forms® para tabular os dados após devida anonimização das pacientes. Atualização do texto foi

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204  
 Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092  
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
 Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE  
CÂNCER JOSÉ ALENCAR  
GOMES DA SILVA - INCA



Continuação do Parecer: 3.317.856

realizada na Plataforma Brasil, página 4, Item Metodologia Proposta assim como no documento atualizado no dia 07/05/2019 "Quimioterapia\_metronômica\_projeto.docx". O texto atual neste último é: "METODOLOGIA: Propõe-se como metodologia a análise de uma coorte retrospectiva baseada em coleta de dados de prontuário médico, após aprovação pelo comitê de ética e pesquisa do INCA, de pacientes tratadas no INCA-HCIII no período de março de 2013 a junho de 2018, portadoras de neoplasia maligna da mama metastáticas, independentes do tipo histológico e imunohistoquímica, as quais foram submetidas a quimioterapia metronômica com ciclofosfamida oral 50mg ao dia ou associada a metotrexate 5mg 2-3 vezes na semana. Serão coletados dos prontuários através de ficha clínica, os desfechos citados como primário e secundário acima.

O anonimato das pacientes será respeitado através da codificação dos nomes e matrículas em lista fora do acesso à Internet. Somente após isso, os dados coletados serão armazenados em formulários eletrônicos da plataforma Google Forms®, sendo posteriormente analisados pelo pesquisador.

Este estudo dispensa termo de consentimento livre e esclarecido pois não haverá intervenção, retenção de amostras, manipulação de material genético ou revelação de alguma informação que possa modificar o tratamento do paciente. Adicionalmente, não haverá veiculação ou identificação de dados dos pacientes individualmente."

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP-INCA), de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS Nº 466/2012 e na Norma Operacional CNS Nº 001/2013, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Ressalta o(a) pesquisador(a) responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PE_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1315037.pdf	09/05/2019 15:30:25		Acelto
Orçamento	Orçamento_financeiro.docx	09/05/2019 15:29:19	João Tadeu Fidells Junior	Acelto
Cronograma	Cronograma_de_atividades.docx	09/05/2019	João Tadeu Fidells	Acelto

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204  
Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE  
CÂNCER JOSÉ ALENCAR  
GOMES DA SILVA - INCA



Continuação do Parecer: 3.317.856

Cronograma	Cronograma_de_atividades.docx	15:29:00	Junior	Acerto
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Redificacao_projeto_pesquisa.docx	09/05/2019 15:21:54	João Tadeu Fideis Junior	Acerto
Outros	Formulario_coleta_dados.pdf	07/05/2019 11:10:20	João Tadeu Fideis Junior	Acerto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Quimioterapia_metronomica_projeto.docx	07/05/2019 11:09:26	João Tadeu Fideis Junior	Acerto
Outros	documentos_assinados_digitalizados.pdf	22/03/2019 23:26:23	João Tadeu Fideis Junior	Acerto
Declaração de Pesquisadores	declaracoes_pesquisador.doc	22/03/2019 23:20:22	João Tadeu Fideis Junior	Acerto
TGLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Justificativa_ausencia_tde.doc	22/03/2019 23:16:08	João Tadeu Fideis Junior	Acerto
Outros	Formulario_submissao_estudos_INCA.pdf	22/03/2019 22:50:12	João Tadeu Fideis Junior	Acerto
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	21/03/2019 14:26:52	João Tadeu Fideis Junior	Acerto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 10 de Maio de 2019

Assinado por:

Carlos Henrique Debenedito Silva  
(Coordenador(a))

Endereço: RUA DO RESENDE, 126 - SALA 204  
Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: [cep@inca.gov.br](mailto:cep@inca.gov.br)