

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**ESTUDO CLÍNICO DE FASE II E FARMACOCINÉTICA PARA O USO DE TALIDOMIDA
EM PACIENTES COM MELANOMA METASTÁTICO**

ANDRÉ BORBA REIRIZ

ORIENTADOR: PROF. GILBERTO SCHWARTSMANN

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre

2003

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**ESTUDO CLÍNICO DE FASE II E FARMACOCINÉTICA PARA O USO DE TALIDOMIDA
EM PACIENTES COM MELANOMA METASTÁTICO**

Dissertação apresentada a Faculdade de
Medicina da Universidade Federal do Rio
Grande do Sul como requisito ao título de Mestre
em Medicina.
Orientador: Prof. Dr. Gilberto Schwartzmann

ANDRÉ BORBA REIRIZ

Porto Alegre

2003

DEDICATÓRIA

Aos meus amados pais, pelo carinho , apoio e esforço na viabilização de todos os sonhos de minha vida.

À Vanessa, minha esposa, grande amor e símbolo de companheirismo e compreensão.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Gilberto Schwartzmann, pelo incentivo, interesse, confiança e especialmente pela oportunidade inigualável de ver a Oncologia sob um cenário especial e deslumbrante, em razão de sua capacidade crítica e científica singulares.

Ao amigo Carlos Gorini, grande incentivador na execução deste trabalho.

À toda equipe de Oncologia do Hospital Conceição, especialmente ao Dr. José Luis Miranda Guimarães, responsável pelo alicerce científico e pelos inúmeros momentos especiais durante a residência médica.

À colega Lissandra Dal Lago, pela imensa colaboração científica e interesse no processo de realização desta dissertação.

Aos colegas da Fundação SOAD, Luciane Di Leone, Marc Richter, Anna Isabel Cancela, Ana Cristina Rodrigues, Keyla Jung, Sabrina Fernandes, Márcia Wink, Rosana Rodrigues e Patrícia Miraglia, pela estrutura, ambiente e amizade propiciados, sem os quais nada seria realizado.

À toda equipe da Clinicon pelo suporte nos momentos de execução deste trabalho, especialmente à colega Ivana Carraro pelo incentivo e amizade.

SUMÁRIO

Dedicatória.....	3
Agradecimentos.....	4
PARTE I.....	10
INTRODUÇÃO	11
1 REVISÃO DA LITERATURA	14
1.1 A Metodologia do Estudo de Novas Drogas Anticâncer	14
1.2 Angiogênese	17
1.3 Talidomida.....	20
1.4 Farmacocinética.....	22
1.5 Perfil de Segurança	23
1.6 Estudos Pré-Clínicos	25
1.7 Estudos de Fase I	25
1.8 Estudos da Fase II	27
2 OBJETIVOS.....	35
2.1 Geral.....	35
2.2 Objetivos Secundários	35
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
PARTE II	44
ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS: A PHASE II STUDY OF THALIDOMIDE IN PATIENTS WITH METASTATIC MALIGNANT MELANOMA	45
ABSTRACT	46
INTRODUCTION	47
1 Patients And Methods	50
1.1 Patient Selection	50
1.2 Treatment And Patient Evaluation	50
1.3 Pharmacokinetic Analysis	52
1.4 Analysis of Angiogenic Factors	52
1.5 Statistical Analysis	53
1.6 Ethical Aspects	54
2 RESULTS	55
2.1 Patients	55
2.2 Response and Survival	55
2.3 Toxicity	56
2.4 Pharmacokinetic Parameters	56
2.5 Angiogenic Factors	56
3 DISCUSSION	58
REFERENCES	67

PARTE III	71
ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS: ESTUDO FASE II DE TALIDOMIDA EM PACIENTES COM MELANOMA METASTÁTICO	71
RESUMO	72
INTRODUÇÃO	73
1 Pacientes e Métodos	76
1.1 Pacientes	76
1.2 Plano de Tratamento e Reavaliação	77
1.3 Análise Farmacocinética	78
1.4 Avaliação de Fatores Angiogênicos	79
1.5 Análise Estatística	79
1.6 Aspectos Éticos	80
2 RESULTADOS	81
2.1 Pacientes	81
2.2 Resposta e Sobrevida	81
2.3 Toxicidade	82
2.4 Dados Farmacocinéticos	82
2.5 Fatores Angiogênicos.....	83
3 DISCUSSÃO	84
REFERÊNCIAS	92
CONCLUSÕES	97
1 Principal	97
2 Secundárias	97
CONSIDERAÇÕES FINAIS	98
ANEXOS	
Anexo A – Escala de Desempenho Clínico	99
Anexo B – Declaração de Helsinki V	100
Anexo C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	105

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AUC	Área sob a curva
BCNU	Carmustina
b-FGF	Fator de crescimento básico do fibroblasto
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DMT	Dose máxima tolerável
G-CSF	Fator estimulante de colônias de granulócitos
IL	Interleucina
INCA	Instituto Nacional do Câncer
PSA	Antígeno prostático específico
RNA _m	Ácido ribonucléico mensageiro
TGF-beta 1	Fator de crescimento tumoral beta 1
TLD	Toxicidade limitante da dose
TNF-alfa	Fator de necrose tumoral alfa
VEGF	Fator de crescimento do endotélio vascular

LISTA DE FIGURAS

PARTE I

Figura 1 – Principais etapas no desenvolvimento de novas drogas anticâncer	14
Figura 2- Angiogênese tumoral	19
Figura 3 – Estratégias da terapia antiangiogênica	20
Figura 4 – Estrutura molecular da talidomida	21

PARTE II

Figure 1 - Changes (%) in circulating b-FGF and VEGF levels from baseline to time of removal from treatment with thalidomide	65
Figure 2 – Pharmacokinetic profile of 4 patients at dose of 200mg/day in a non-compartmental model	66

PARTE III

Figura 1 Variação(%) dos níveis séricos de b-FGF e VEGF do pré-tratamento ao momento de saída do estudo	90
Figura 2 - Perfil farmacocinético de 4 pacientes na dose de 200mg/dia em modelo compartimental único	91

LISTA DE TABELAS

PARTE I

Tabela 1 - Fatores reguladores da angiogênese.....	18
Tabela 2- Estudos de Fase II com Talidomida	34

PARTE II

Table 1 - Gehan's method	60
Table 2 -Patients characteristics	61
Table 3 - Profile of toxicity related to thalidomide	62
Table 4 - Drug-related adverse events	63
Table 5 - Pharmacokinetic parameters of four tested patients	64

PARTE III

Tabela 1 - Método de Gehan	86
Tabela 2- Características dos pacientes	87
Tabela 3 - Perfil de toxicidade relacionada à talidomida	88
Tabela 4 - Eventos adversos relacionados à droga	88
Tabela 5 - Parâmetros farmacocinéticos de 4 pacientes avaliados	89

PARTE I

INTRODUÇÃO

O câncer é a segunda causa de morte por doença no Brasil e em 2002, segundo dados do INCA, o melanoma atingirá 3050 pessoas e será responsável por 1085 óbitos.¹ O melanoma cutâneo é uma neoplasia que demonstra impressionante crescimento de sua incidência no último século. Nos Estados Unidos, a incidência em 1935 era de aproximadamente 1/100.000 e, em 2001 residia em torno de 15/100.000.

A etiologia de tal progressão no número de casos tem como causas conhecidas a degradação da camada de ozônio, o aumento da exposição solar e a imigração de populações susceptíveis para pontos equatoriais. Assim temos uma maior exposição à radiação ultra-violeta A e B em associação a fatores de risco como as etnias de pele clara. O melanoma também pode acometer as células pigmentadas da retina e membranas mucosas de seios nasofaríngeos, vulva e canal anal, porém os casos de melanomas não cutâneos respondem por menos de 10% dos casos.

As lesões que caracterizam maior risco de diagnóstico de melanoma apresentam bordas irregulares, assimetria, coloração predominantemente negra com múltiplos tons e diâmetro que habitualmente supera 6mm.²

O pilar fundamental do tratamento de melanoma reside na abordagem cirúrgica que responde isoladamente por cerca de 85% dos pacientes que experimentam longas sobrevidas. Cabe ressaltar a necessidade de respeito a critérios cirúrgicos como margens (1

a 2cm) e a técnica de linfonodo sentinela que surge como nova ferramenta na avaliação do melanoma. Porém, em pacientes com estágios II, III e IV, as sobrevidas em 5 anos giram em torno de 70%, 40% e 5% respectivamente.³ Assim, em tais situações, terapias complementares vêm sendo propostas, destacando-se a imunoterapia.

O melanoma destaca-se como um dos principais alvos da imunoterapia, através da interleucina 2, interferon e vacinas. As razões para isso residem em situações de regressão espontânea de lesões por melanoma, resposta imune celular específica e papel de anticorpos na resposta a antígenos de melanoma, além é claro da ausência de terapias sistêmicas efetivas.² Assim, o interferon em altas doses tem sido indicação em caráter adjuvante, pois há evidências de benefício em sobrevida livre de doença e discutível superioridade em termos de sobrevida global.^{4,5,6} Na doença metastática, as alternativas são pobres, com a Dacarbazina, destacando-se entre os quimioterápicos, porém com respostas em torno de 20%. Novos agentes quimioterápicos têm surgido como alternativas (fotemustina, temozolamida), porém sem superar as respostas até hoje obtidas. Recentemente a bioquimioterapia tem sido explorada, demonstrando índices de resposta superiores, entre 35 e 48%, porém os estudos fase III não comprovaram os benefícios em termos de sobrevida e ratificaram a intensa toxicidade de tais protocolos.⁷ Desse modo, em razão das limitadas respostas com as terapias vigentes, alta toxicidade e curta sobrevida, a doença metastática torna-se tema interessante para a avaliação de novos alvos biológicos. Existem evidências de que melanócitos malignos podem secretar substâncias com atividade angiogênica.⁸ Em razão do exposto, relatamos nesta dissertação, os resultados da utilização da talidomida como um agente antiangiogênico em um estudo fase II com pacientes portadores de melanoma metastático.

Foram avaliados 14 pacientes que utilizaram a talidomida na dose de 200 a 800 mg/dia, com toxicidade baseada principalmente em sonolência, tonturas e constipação. Não foram verificadas respostas objetivas e 1 paciente apresentou doença estável.

Um total de 4 pacientes tiveram o seu perfil farmacocinético avaliado, com evidências compatíveis com outras publicações. Também foram avaliados níveis séricos de fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e fator básico de crescimento de fibroblastos (bFGF), porém sem correlação com a evolução clínica.

Tal estudo foi realizado através da Fundação Central Sul-Americana para o Desenvolvimento de Novas Drogas Anti-câncer, tendo sido desenvolvido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa desta instituição.

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 A METODOLOGIA DO ESTUDO DE NOVAS DROGAS ANTICÂNCER

As drogas anticâncer são, via de regra, desenvolvidas em várias etapas, as quais iniciam com a identificação de um composto de interesse (aquisição) e a realização de estudos *in vitro* e em animais que possam estimar o seu potencial efeito antitumoral. Uma vez confirmado o interesse no novo composto, é iniciado o processo de elaboração de uma formulação farmacêutica adequada para o uso em seres humanos e a produção do composto em maior escala, de modo a viabilizar a realização de estudos toxicológicos e farmacológicos em animais.^{9,10}

Etapas pré-clínicas	Aquisição Testes de atividade (triagem) <ul style="list-style-type: none">- <i>in vitro</i>- <i>in vivo</i> Produção em maior escala Formulação Estudos toxicológicos/farmacológicos em animais
Etapas clínicas	Estudos de fase I/ farmacocinética Estudos de fase II Estudos de fase III Estudos de fase IV

Figura 1 – Principais etapas no desenvolvimento de novas drogas anticâncer

Uma vez definida a segurança do novo composto em modelos animais e uma dose recomendável para o início de estudos em seres humanos, passa-se à fase de estudos clínicos, esses, com novos compostos anticâncer os quais envolvem várias etapas denominadas estudos de fases I, II, III, IV.^{11,12,13}

Na fase I, estima-se principalmente o perfil de toxicidade do novo composto, e é determinado um nível de dose seguro para estudos clínicos subseqüentes.^{14,15} Sempre que possível, são obtidas informações quanto ao comportamento farmacocinético do novo agente no homem e a ocorrência de efeitos antitumorais. Nessa fase, pacientes com câncer recebem a droga experimental pela primeira vez, ou uma nova maneira de administração ou combinação é estudada. Podem ser incluídos pacientes com diferentes tipos de câncer, desde que estejam em estádios avançados e em progressão clínica e que já tenham sido tentadas as formas de tratamento convencional da doença.

O desenho padrão dos estudos de fase I utiliza grupos de inclusão consecutiva, a intervalos de, pelo menos, 1 semana, contendo de 3 a 5 pacientes por nível de dose, iniciando-se com uma dose baixa e segura definida em estudos toxicológicos em animais, a qual é escalonada em grupos subseqüentes de pacientes para doses mais elevadas, até que sejam definidas a dose máxima tolerável (DMT) e as toxicidades limitantes da dose (TLD).^{12,16,17,18,19}

A partir desse processo, identifica-se a dose recomendada para os estudos de fase II. Em fase I, podem ser incluídos pacientes com ou sem tumor mensurável, uma vez que a determinação de atividade antitumoral não constitui o objetivo central dessa fase de estudo.

Em fase II, a dose recomendada é estudada em grupos de pacientes com tumores específicos e que possuam lesões mensuráveis de forma objetiva. Dessa maneira, podem-se avaliar os índices de respostas tumorais objetivas do novo composto à luz dos efeitos

adversos produzidos. As informações sobre a toxicidade também são um componente importante desses estudos. Os estudos de fase II são, via de regra, não-randomizados e incluem pacientes de forma consecutiva, utilizando-se regras estatísticas de modo a estimar o potencial do novo composto ou uma combinação capaz de produzir respostas tumorais objetivas com o menor número de pacientes possível.^{12,20}

É fundamental que não seja incluído um número excessivo de pacientes em estudos com drogas ineficazes. Observando-se uma atividade antitumoral significativa e/ou um perfil de toxicidade de interesse, a decisão é manter o desenvolvimento clínico deste composto ou combinação, estendendo a um número maior de pacientes e talvez, após, prosseguir com estudos de fase III.^{20,21,22,23,24}

Os estudos de fase III têm como objetivo comparar o tratamento convencional utilizado em um tumor específico com uma nova substituição, incluindo o novo composto ou combinação. Para tal, utiliza-se um desenho de estudo prospectivo e randomizado, no qual um número suficiente de pacientes é incluído no braço de tratamento convencional (grupo-controle), e esse é comparado ao braço contendo o novo composto em adição ou substituição a uma das drogas utilizadas no esquema convencional.^{10,17,18}

Uma vez demonstradas as vantagens em eficácia e/ou toxicidade com o braço experimental, a experiência é estendida a um número maior de pacientes através de estudos de fase IV. Nessa etapa, a eficácia do novo composto é avaliada em um número elevado de pacientes e com seguimento de longo tempo, geralmente já durante a fase de comercialização e uso em larga escala. Com isso, pode-se estimar com maior precisão o real valor do novo composto no contexto geral de tratamento, sobretudo em relação aos seus efeitos colaterais menos comuns e/ou aos efeitos dependentes de uma exposição prolongada.^{10,12,13}

Esse longo e complexo processo de investigação clínica de um novo composto é fundamentado na elaboração de protocolos de estudos clínicos. Os países que desenvolvem pesquisas clínicas dessa natureza devem seguir normas legais, éticas e científicas.^{12,13,25} No Brasil, todos os projetos de investigação clínica devem ser previamente submetidos à aprovação dos Comitês de Ética em Pesquisa das Instituições envolvidas e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Todo protocolo de pesquisa deve estar de acordo com as resoluções 196 e 251 do Ministério da Saúde, órgão esse que regula as atividades de pesquisa na área de farmacologia no Brasil.^{26,27}

1.2 ANGIOGÊNESE

A angiogênese é definida como a formação de novos vasos sanguíneos, a partir de um leito capilar existente.²⁸ É um processo onde as células endoteliais em vasos pré-existentes são estimuladas a multiplicar-se e invadir a matriz circunjacente, para formar novas estruturas tubulares que formarão alças de vasos sanguíneos com vistas à nutrição tumoral. Trata-se de um processo complexo e rigorosamente controlado pelo balanço entre fatores reguladores positivos e negativos.²⁹ (Tabela 1)

Tabela 1 - Fatores reguladores da angiogênese

Estimuladores da Angiogênese	Inibidores da Angiogênese
Fatores de crescimento de fibroblastos	Trombospondina-1
Angiogenina	Inibidores teciduais de metaloproteinases
Fator de crescimento do endotélio vascular	Prolactina
Fator de necrose tumoral	Angiostatina
Proliferina	Endostatina
Fator estimulante de colônia de granulócitos	
Fator de crescimento placentário	
Interleucina-8	
Fator de crescimento de hepatócito	

Em 1971, Judah Folkman propôs pela primeira vez que o crescimento tumoral era dependente da angiogênese e que os tumores não poderiam crescer além de 1 a 2mm³ na ausência de neovascularização.³⁰ Na seqüência, foi demonstrado que a angiogênese também colaborava para o processo de metástases³¹, e que a terapia antiangiogênica poderia causar regressão dos vasos sanguíneos³² e, por conseqüência, do crescimento tumoral em modelos animais.³³

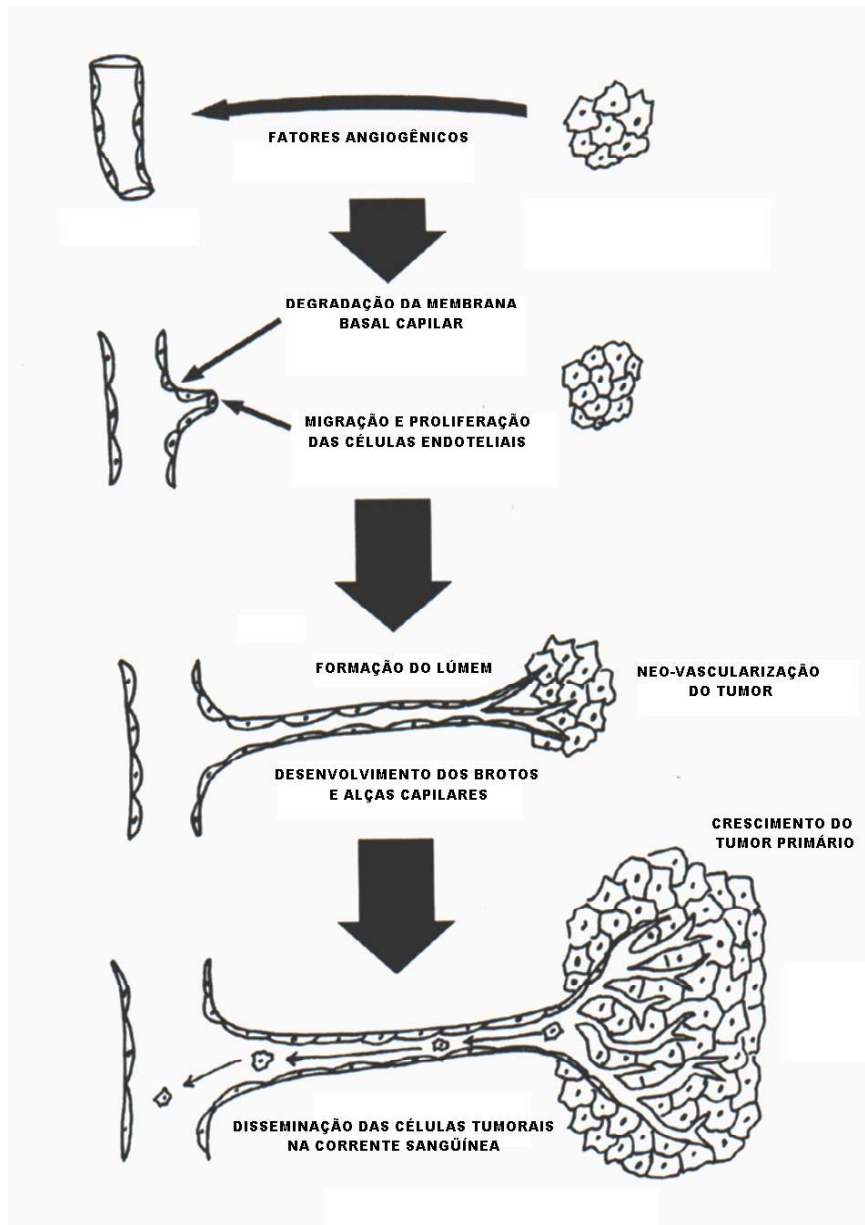


Figura 2- Angiogênese tumoral

Fonte: Adaptado de Abeloff et al, p. 244

É sugerido que o tumor e as células endoteliais vasculares existam na forma de um ecossistema altamente integrado, onde as células endoteliais podem passar de um estado de repouso para uma fase de crescimento rápido, através de estímulos químicos oriundos das células tumorais.³⁴

Vários estudos demonstraram que uma medida aumentada de angiogênese em amostras tumorais, avaliadas pela quantificação de densidade microvascular, poderia ser correlacionada a metástases e a um pior prognóstico nos pacientes. Tais evidências já foram verificadas em neplasias de mama^{35,36,37}, próstata³⁸, pulmão^{39,40,41}, colo uterino^{42,43}, laringe⁴⁴, bexiga⁴⁵, estômago⁴⁶, sistema nervoso central⁴⁷ e melanoma.⁴⁸ Os melanócitos malignos podem secretar substâncias como o VEGF, TGF-beta 1, TNF-alfa e b-FGF.⁸

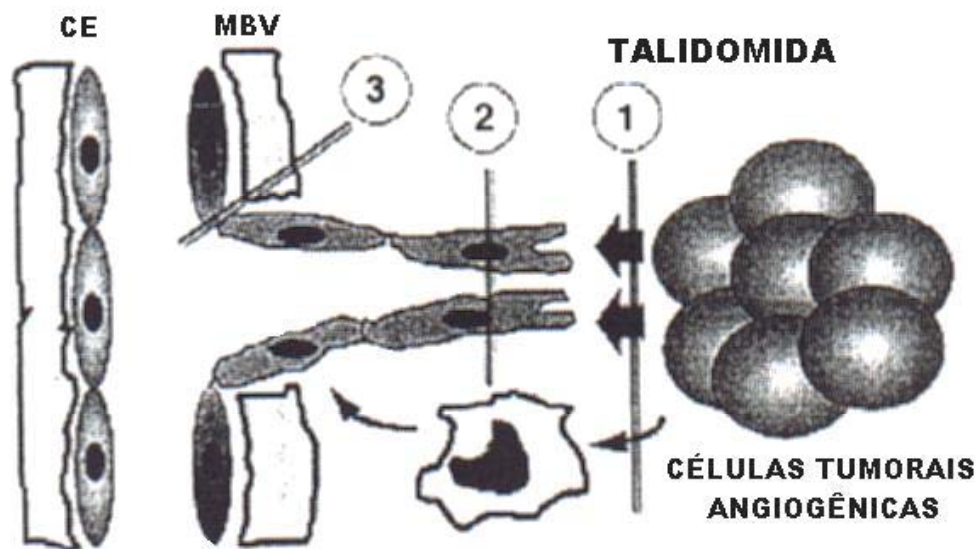


Figura 3 – Estratégias da terapia antiangiogênica:

- 1) bloqueio dos fatores angiogênicos;
- 2) inibição do crescimento e migração da célula endotelial (CE);
- 3) supressão da síntese e degradação da membrana basal vascular (MBV) e da matriz extracelular.

Fonte: Adaptado de Abellof et al., p.245.

1.3 TALIDOMIDA

A talidomida foi inicialmente introduzida pela Chemie Grunenthal, em 1953, como um agente sedativo/hipnótico e era utilizada para o alívio da náusea na gestação.⁴⁹ Em 1960, começaram a surgir relatos de neuropatia periférica pelo uso crônico da talidomida.

Logo, apareceram evidências de malformações de membros (focomelia) e de órgãos internos associados com o uso materno da talidomida. Sendo assim, em 1961, a talidomida foi retirada do mercado europeu e nunca chegou a ser comercializada nos Estados Unidos, nesse período.^{50,51} Porém, antes disso, cerca de 10000 recém-nascidos foram afetados. Em 1965, uma surpreendente atividade em lepra lepromatosa reativa, percebida durante o uso como sedativo, estimulou a realização de estudos controlados por placebo e assim recebeu aprovação do FDA (Food and Drug Administration) para utilização no tratamento de manifestações cutâneas agudas do eritema nodoso da lepra e como manutenção na prevenção da recorrência. Tais propriedades imunomodulatórias demonstraram ser efetivas em outras doenças dermatológicas, entre elas: lúpus eritematoso sistêmico, eritema multiforme recorrente e aftas recorrentes em pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida.⁵²

A talidomida, ou 2-ftalimidoglutarimida, é um derivado do ácido glutâmico que está quimicamente relacionado à bemegrída e glutetimida. Ela possui 2 anéis: a ftalimida do lado esquerdo e a glutarimida do lado direito. A talidomida existe sob a forma de isômeros ativos L e R e como inativa racêmica, essa usada clinicamente.

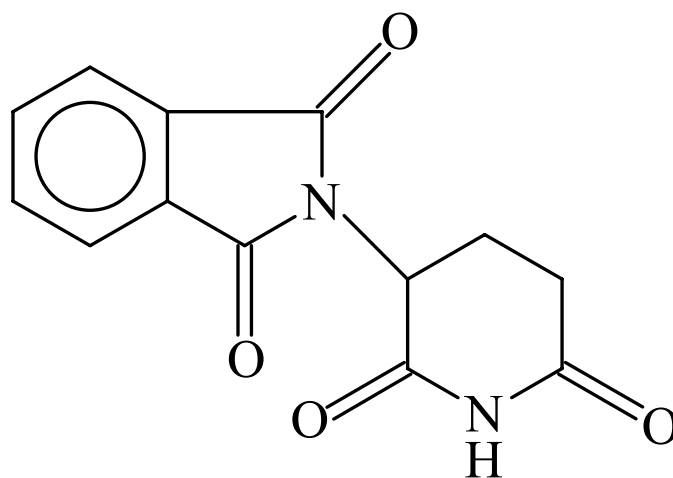


Figura 4 – Estrutura molecular da talidomida

O mecanismo de ação da talidomida é complexo e não completamente esclarecido. O mecanismo mais freqüentemente citado é a inibição do fator de necrose tumoral alfa (TNF alfa). A talidomida inibe seletivamente a produção de TNF-alfa pelo aumento da degradação do RNAm desse fator, sem afetar a produção de IL-6, IL-1 e G-CSF, inibe o Interferon-alfa e aumenta os níveis de IL-4 e IL-5; diminui a fagocitose por monócitos; provoca diminuição da proporção de células T auxiliaadoras em relação às células T supressoras; e inibe a angiogênese causada pelo fator de crescimento básico do fibroblasto e fator de crescimento do endotélio vascular.

Estudos em humanos indicam que a talidomida diminui a expressão das subunidades de beta-integrina, mais notavelmente beta 2 e 3, produzidas pelos leucócitos. Sabendo que as integrinas são cruciais para a interação matriz-celular e que fazem a mediação da adesão ao endotélio, é razoável postular que a talidomida inibe a migração celular, perfazendo o seu efeito antiinflamatório, antiangiogênico e teratogênico.⁵³

O ressurgimento do interesse pelo uso da talidomida na Oncologia ocorreu quando alguns autores demonstraram a capacidade da talidomida, por via oral, inibir a angiogênese induzida pelo bFGF e do VEGF num modelo experimental de córnea de coelho, ambos fatores estimuladores da angiogênese tumoral. O experimento com os análogos da talidomida demonstraram que a inibição da angiogênese correlacionava-se com a teratogenicidade, mas não se correlacionava com as propriedades imunossupressoras ou sedativas desses compostos.^{54,55}

1.4 FARMACOCINÉTICA

A talidomida apresenta sua biodisponibilidade pouco conhecida, em razão da pobre solubilidade aquosa. O tempo de concentração máxima varia de 2,9 a 5,7 horas em pacientes com lepra e em voluntários sadios que receberam o medicamento, indicando que a droga é lentamente absorvida pelo trato gastrointestinal. Uma variabilidade similar de 2 a

7,1 horas foi observada numa população de idosos com câncer de próstata.⁵⁶ A extensão de ligação com as proteínas plasmáticas é desconhecida.⁵⁷ O seu metabolismo hepático parece ser responsável pela formação de um metabólito com atividade antiangiogênica em coelhos e humanos, mas que não foi demonstrada em modelo experimental de roedores.⁵⁸ A principal via de excreção da talidomida parece ser a hidrólise não enzimática, visto que somente 0,7% da droga hidroxilada foi detectada na urina.⁵⁹ A meia-vida de eliminação varia com a dose utilizada, sendo que em pacientes com lepra, que receberam até 400mg/d, foi de 5 a 7 horas⁵⁷, enquanto em pacientes com câncer de próstata, que receberam 1200mg/dia foi de $18,25 \pm 14,08$ horas.⁵⁶ A disfunção renal não parece interferir no metabolismo da talidomida; já a disfunção hepática poderá não interferir na sua eliminação, mas poderia afetar a produção do seu metabólito antiangiogênico.

1.5 PERFIL DE SEGURANÇA

O grupo de pacientes com contra-indicação ao uso de talidomida é basicamente constituído por mulheres grávidas. O período crítico da teratogenicidade induzida pela droga ocorre entre 34 a 50 dias após o último ciclo menstrual. Uma única dose pode causar efeitos teratogênicos acentuados, incluindo extremidades defeituosas ou ausentes, hipoplasia ou aplasia óssea, paralisia facial, pavilhão auricular pequeno ou ausente, malformação ocular, cardíaca, gastrointestinal e renal.⁶⁰

A menos que as mulheres estejam há mais de 12 meses amenorréicas ou histerectomizadas, todas as mulheres em idade fértil que usam talidomida devem usar dois métodos contraceptivos eficazes. Como se desconhece a forma como a talidomida se distribui no sêmen, os homens que estiverem em uso da droga devem usar método de barreira durante o tratamento e 4 semanas após o seu término. Não se sabe se a droga é excretada no leite materno.^{57,61}

Os efeitos adversos mais comuns, como a sonolência e a tontura, são dose-dependentes.^{53,57} Para minimizar esse efeito, a droga pode ser administrada como dose única ao deitar e pode ser escalonada de uma dose mínima até a desejada. A tolerância às suas propriedades sedativas desenvolve-se gradualmente. Os pacientes devem evitar os riscos de dirigir carros ou operar máquinas. Devem passar vagarosamente do decúbito dorsal para a posição sentada, devido à possível hipotensão ortostática.

A constipação é um efeito colateral comum, que ocorre num percentual que varia de 3 a 30% dos pacientes. É responsiva a laxativos, que devem ser recomendados quando os pacientes atingem dose de 400mg/dia. Pode ocorrer um *rash* cutâneo macular, eritematoso e pruriginoso, geralmente envolvendo o tronco, 2 a 13 dias após o início do tratamento, que se resolve com a sua descontinuação e/ou uso de antihistamínicos. Ocasionalmente, ocorre reação exfoliativa. O uso crônico da talidomida pode produzir neuropatia periférica, resultante da degeneração axonal, sem desmielinização das fibras sensitivas, geralmente acometendo extremidades inferiores. Essa neurotoxicidade é dose-dependente, descrita em pacientes com doses cumulativas de 40g, numa incidência de 25% dos casos.^{57,62} Na maioria das vezes, essa toxicidade é reversível com a suspensão do tratamento.

A neutropenia é rara nos pacientes sem imunodepressão pré-existente. Outros efeitos colaterais incluem fragilidade ungueal, diminuição da libido, efeitos endócrinos (diminuição do TSH, estímulo da prolactina e da atividade corticotrópica), edema de face/membros, aumento do apetite, irregularidades do ciclo menstrual, alterações do humor, náusea, prurido, hiperemia palmar e xerostomia.^{53,57} A talidomida aumenta a atividade de barbitúricos, álcool, clorpromazina e reserpina. Ela antagoniza a ação da histamina, serotonina, acetilcolina e prostaglandinas.⁵³

1.6 ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS

Em 1994, D'Amato e cols.⁵⁴, através da avaliação da córnea de coelhos, demonstraram a capacidade da talidomida de inibir o fator de crescimento básico do fibroblasto e assim bloquear o processo angiogênico. Em estudo publicado a seguir, a inibição do fator de crescimento do endotélio vascular também foi demonstrada em modelos murinos.⁶³ Nguyen e cols.⁶⁴ ao avaliarem a ação da talidomida no câncer de mama em modelo murino, não evidenciaram redução de tamanho tumoral, porém, em combinação com quimioterapia, houve prevenção de metástases pulmonares e hepáticas quando em comparação com quimioterapia de forma isolada. Costa e cols.⁶⁵ sugeriram efeitos cardioprotetores da talidomida quando utilizada em ratos que receberam antraciclinas. Quando a talidomida foi utilizada no câncer de cólon em ratos, não houve evidência de resposta.⁶⁶

Tais dados têm a sua interpretação dificultada em razão do estudo de Bauer e cols. que demonstraram a necessidade de metabolização hepática para ativação da talidomida e efeito anti-angiogênico, pois o metabólito ativo pode ser formado em seres humanos e coelhos, porém não em roedores.⁵⁸

1.7 ESTUDOS DE FASE I

Os primeiros dados clínicos relativos à utilização da talidomida, em Oncologia, provém de dois relatos de 1965. O primeiro pertence a Grabstald e Golbey⁶⁷ que demonstraram a experiência com 71 pacientes portadores de um amplo espectro de neoplasias metastáticas que receberam entre 300 mg a 2 g/dia de talidomida. Apenas 1 paciente apresentou resposta clínica. Olson e cols.⁶⁸ obtiveram 2 respostas em um total de 21 pacientes com perfil semelhante ao estudo anterior.

Nguyen e cols.⁶⁴, na seqüência de suas avaliações pré-clínicas, utilizaram a talidomida em doses de 100 a 300 mg por 4 semanas, combinada com quimioterapia (ciclofosfamida, doxorubicina e 5-fluoracil) em 7 pacientes com câncer de mama metastático. A droga teve boa tolerância com um paciente tendo apresentado *rash* cutâneo e outro constipação que impediram a continuidade da terapia. Foram verificadas 3 respostas parciais e 1 doença estável.

Hwu e cols.⁶⁹ avaliaram a combinação da talidomida e temozolomide em pacientes com melanoma metastático. A talidomida foi utilizada em doses que variaram de 200 a 400 mg diária e a temozolamida foi utilizada de 50 a 75 mg/m²/dia durante 6 semanas. Foram avaliados 12 pacientes sem tratamento prévio, com ausência de toxicidade grau 3 ou 4. As toxicidades atribuídas a talidomida consistiram de neuropatia periférica, constipação, pele seca, náusea, vômito e cefaléia. De um total de 9 pacientes avaliáveis para resposta, houve 1 resposta parcial, 3 respostas mínimas, 1 resposta mista, 2 com doença estável e 2 progressões de doença.

Politi e cols.⁷⁰ trataram 12 pacientes com sarcoma de Kaposi relacionado a síndrome de imunodeficiência humana. A talidomida foi administrada em 4 níveis de dose(200, 300, 400 e 600 mg/dia). A toxicidade mais comum foi sonolência dose-dependente, envolvendo 2 dos 3 pacientes recebendo 600 mg/dia. Outras toxicidades incluíram *rash* cutâneo, febre, xerostomia, cefaléia e parestesias. Houve 2 respostas parciais (200 e 400 mg/dia) e 7 pacientes tiveram doença estável. O tempo médio de progressão foi de 4 meses e a sobrevida variou de 4 a 18 meses.

Recente estudo avaliou o uso de talidomida em câncer metastático refratário de diversas origens, tendo utilizado doses que variaram de 100 a 400 mg/dia. A principal toxicidade foi tontura e foram verificados casos de neuropatia periférica e *rash* cutâneo. Houveram 4 casos de doença estável e 8 casos de progressão de doença.⁷¹

1.8 ESTUDOS DE FASE II

Diversas publicações já avaliaram a talidomida em estudos fase II, em vários tipos tumorais. Em tumores do sistema nervoso central, destaca-se a publicação de Fine e cols.⁷² sobre a avaliação de 36 pacientes com diagnóstico histológico de glioma misto, anaplásico, astrocitoma ou glioblastoma multiforme, progredindo após radioterapia com ou sem quimioterapia prévia. A dose de talidomida variou de 800 a 1200 mg/dia. A droga foi bem tolerada, com a constipação e sedação as principais toxicidades. Houveram 2 respostas parciais (6%), 2 respostas mínimas (6%) e 12 pacientes com doença estável (33%). Os níveis de fatores angiogênicos foram avaliados em 16 pacientes, sendo que o VEGF não teve correlação com as respostas clínicas, e o bFGF apresentou correlação com os resultados de resposta ou progressão tumoral. Oito pacientes estavam vivos após 1 ano de uso da talidomida, apesar da progressão observada. O mesmo grupo conduziu um segundo estudo onde talidomida e BCNU foram avaliados no tratamento de gliomas de alto grau recorrentes. A dose de talidomida variou de 800 a 1200 mg/dia. Trinta e nove pacientes foram avaliados para toxicidade e, 38 pacientes para resposta. Neutropenia grau 4 ocorreu em 5 pacientes, trombocitopenia grau 3 em 2 pacientes, porém 11 pacientes apresentaram trombose venosa profunda e 6 pacientes evoluíram com embolia pulmonar. Sonolência e *rash* cutâneo também foram evidenciados. Houve 1 resposta completa, 4 respostas parciais, 1 resposta mínima e 16 pacientes com doença estável. A combinação resultou em taxas de resposta e sobrevida superiores aos dados utilizando agentes isolados.⁷³ Marx e colaboradores⁷⁴ utilizaram a talidomida de forma isolada, na dose de 100 a 500 mg/dia, em pacientes com glioblastoma multiforme recorrente. Dos 34 pacientes avaliáveis, houveram 5 respostas parciais e 11 pacientes com doença estável. Não verificou-se correlação dos níveis de VEGF e resposta clínica. Em outro estudo⁷⁵, foram avaliados 46 pacientes com glioma de alto grau recorrente, utilizando a combinação de carboplatina (AUC 8) e talidomida 300 mg/dia. Observaram-se 5 respostas parciais (12%) e 28 pacientes (70%) tiveram doença estável, com duração média de resposta de 24 semanas e sobrevida

estimada de 40 semanas. Constipação e tonturas foram as principais toxicidades nos dois últimos estudos. Recentemente Fanelli e cols.⁷⁶ avaliaram a talidomida na dose de 400 mg/dia em 24 pacientes com gliomas de alto grau recorrentes, tendo verificado 1 resposta mínima e 8 estabilizações de doença. Foram observados sedação, constipação, neuropatia periférica e astenia, como principais efeitos colaterais.

Tseng e cols.⁷⁷, avaliaram o uso de talidomida na dose de 200 a 1200mg/dia em 17 pacientes com terapias prévias e portadores de carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço metastático. Não houve respostas objetivas, e a sobrevida média foi de 5.4 meses, sendo semelhante aos controles históricos.

No sarcoma de Kaposi, destaca-se o estudo de Little e cols.⁷⁸, com dose de 200 a 1000mg/dia por período de até 1 ano em um total de 20 pacientes. Depressão e sonolência foram as toxicidades mais freqüentes. Oito pacientes apresentaram resposta parcial e 2 pacientes tiveram doença estável. A dose média de talidomida foi de 500 mg/dia, com duração média do tratamento de 6.3 meses e tempo médio de progressão de 7.3 meses. Bower e cols.⁷⁹ relataram a avaliação de 17 homens com sarcoma de kaposi, recebendo 200mg/dia por 2 meses. *Rash* cutâneo e fenômeno de Raynaud foram as toxicidades notadas, levando a suspensão do tratamento em 4 pacientes. Houve 5 respostas parciais e 2 pacientes com doença estável. Yarchoan e cols.⁸⁰ trataram 13 pacientes com sarcoma de Kaposi relacionado a síndrome de imunodeficiência humana, utilizando talidomida de 200 a 1000mg/dia. De um total de 11 pacientes avaliáveis, houve 4 respostas parciais (36%) e 5 pacientes tiveram doença estável. *Rash*, neutropenia, depressão e sedação foram relatados.

Em câncer de mama destaca-se o estudo de Baidas e cols.⁸¹ que avaliaram 28 pacientes com doença metastática em progressão, já submetidos a terapias prévias. Foram randomizadas em 2 grupos de 14 pacientes, a fim de receber 200 mg/dia ou 800 a 1200mg/dia. Nenhum paciente teve verdadeira resposta parcial ou completa, assim a

avaliação de fatores angiogênicos (bFGF, VEGF e TNF alfa) durante a terapia foi prejudicada. Os efeitos adversos incluíram constipação, fadiga, xerostomia, tonturas, náusea, anorexia, arritmia, cefaléia, rash cutâneo, hipotensão e neutropenia, porém somente sonolência e neuropatia foram dose limitante.

Patt e cols.⁸² avaliaram 21 pacientes com carcinoma hepatocelular irrissecável, utilizando dose de 400 a 1000mg/dia. Os resultados demonstraram 1 resposta parcial, 1 resposta menor e 10 pacientes com doença estável. Sonolência foi vista em todos os pacientes e reações cutâneas grau 3 e 4 foram vistas em 20% dos pacientes. Kong e cols.⁸³ avaliaram a talidomida com dose média de 300mg em pacientes com hepatocarcinoma irrissecável. Fadiga, sonolência, *rash* cutâneo, prurido e constipação foram toxicidades dose limitante. De um total de 11 pacientes, houveram 1 resposta parcial e 4 pacientes com doença estável.

Figg e cols.⁸⁴ têm avaliado o uso da talidomida em pacientes com câncer de próstata metastático. Assim em um estudo inicial com 63 pacientes recebendo a droga em dose baixa (200mg/dia) ou dose alta (até 1200mg/dia), verificou-se a diminuição do antígeno prostático específico em 58% e 68% dos pacientes, respectivamente. Porém nenhuma redução tumoral objetiva foi evidenciada. Níveis reduzidos de bFGF foram vistos nos pacientes com resposta. Os efeitos colaterais mais presentes foram constipação, tonturas, edema, fadiga, xerostomia e sintomas neurocorticais. Em um segundo estudo, o mesmo grupo avaliou o uso de docetaxel com ou sem talidomida na dose de 200mg/dia. Dos 59 pacientes tratados, 35% do grupo docetaxel isolado e 53% do grupo combinado apresentaram redução superior a 50% do PSA. Eventos trombóticos foram vistos no braço de combinação.⁸⁵

No carcinoma de células renais avançado, verificaram-se diversas publicações, entre elas destaca-se o estudo de Motzer e cols.⁸⁶ recentemente publicado, utilizando a

talidomida na dose de 200 a 800mg/dia. Dispneia e toxicidade neurológica destacaram-se entre os efeitos adversos. Dentre os 25 pacientes avaliáveis, não houve resposta objetiva, 16 pacientes apresentaram doença estável, a taxa de sobrevida livre de progressão em 6 meses foi de 32% e 57% dos pacientes estavam vivos após 1 ano. Em estudo semelhante Minor e cols.⁸⁷ avaliaram a talidomida na dose de 400 a 1200mg/dia em 24 pacientes, com 1 resposta parcial, 1 resposta menor e 2 pacientes com doença estável. Oito pacientes tiveram dosagem de VEGF, a qual não se correlacionou com os achados clínicos. Constipação e sonolência foram as toxicidades mais presentes, e a dose de 1200 mg/dia foi raramente tolerada. Escudier e cols.⁸⁸, em recente publicação, avaliaram 40 pacientes com talidomida, na dose de 400 a 1200mg/dia, em doença renal metastática. Dois pacientes apresentaram resposta parcial e nove tinham doença estável após 6 meses. Fadiga, constipação, letargia, neuropatia e trombose venosa profunda foram manifestações freqüentes. Ridenhour e cols.⁸⁹ estão avaliando a combinação de interferon e talidomida na dose de 100 mg a 1000mg/dia e, nos 12 pacientes avaliáveis até o momento, não há evidência de resposta. Li e cols.⁹⁰ testaram o uso de talidomida para pacientes com carcinoma de células renais que progrediram com uso de interleucina-2, em doses de 200 a 1200mg/dia. Dentre 34 pacientes houveram 2 respostas parciais e 34% evoluiu com doença estável. A toxicidade incluiu parestesias, sedação, anemia, fadiga e constipação. Em outro estudo em carcinoma de rim, 26 pacientes receberam doses entre 200 e 800mg/dia, porém sem respostas objetivas e com toxicidade composta de neuropatia, dispneia e toxicidade cutânea.⁹¹ Novik e cols.⁹² obtiveram 7 pacientes com doença estável, dentre 27 pacientes, sem evidência de resposta objetiva. A talidomida teve dose de 100 a 1000mg/dia, com 3 pacientes interrompendo o uso em razão de toxicidade grau 2 e 3 (constipação, rash e sonolência) e houveram dois casos de trombose venosa profunda. Desai e cols.⁹³ inovaram ao avaliar a combinação de gemcitabina (600mg/m² dias 1,8 e 15), 5-fluoracil (150mg/m² em infusão contínua nos dias 1 a 21) e talidomida (200 a 400mg/dia) em 21 pacientes, obtendo 2 respostas parciais. Houve uma alta taxa de tromboembolismo venoso, com 5

pacientes desenvolvendo trombose venosa profunda , 3 pacientes com embolia pulmonar e 1 paciente com parada cardíaca fatal precedida por hemoptise.

Em câncer de cólon e reto tem-se o estudo de Govindarajan⁹⁴ que avaliou a talidomida na dose de 400mg/dia associada ao irinotecan na dose de 300 a 350 mg/m² a cada 21 dias. Os resultados demonstraram 2 respostas completas, 2 respostas parciais e 6 progressões, no total de 10 pacientes avaliáveis. Houve ausência de toxicidade gastrointestinal grau 3 e 4. Dal Lago e cols.⁹⁵ avaliaram a talidomida isoladamente na dose de 200 a 800 mg/dia em 17 pacientes com neoplasia de cólon e reto, sem evidência de resposta objetiva ou doença estável. A toxicidade foi baseada em sonolência, tonturas, xerostomia e constipação.

Um estudo fase II randomizado, conduzido por Danson e cols.⁹⁶, avaliou 181 pacientes com melanoma metastático, utilizando temozolomide isoladamente, em associação ao interferon ou com talidomida 100mg/dia. Os maiores índices de resposta foram verificados no braço temozolomide e talidomida, atingindo 23.1%. Mais recentemente, Hwu e cols.⁹⁷ publicaram resultados da talidomida em associação a temozolomide em 38 pacientes, tendo demonstrado respostas objetivas 12 pacientes.

Eisen e cols.⁹⁸ testaram a talidomida em dose baixa (100mg/dia), em 66 pacientes com neoplasias de ovário, rim, melanoma e mama. Apenas 3 pacientes portadores de doença renal obtiveram remissão parcial. Os níveis mais elevados de bFGF, VEGF e TNF alfa foram associados com progressão de doença.

Até o momento, os melhores resultados da atividade antiangiogênica da talidomida envolvem pacientes com mieloma múltiplo refratário de alto risco. Um estudo de Singhal e cols.⁹⁹ envolveu 89 pacientes os quais receberam dose escalonada de 200 a 800mg/d de talidomida. Dos pacientes, 78% receberam a última terapia há mais de 24 meses, 84%

tiveram um transplante autólogo, 63% fizeram múltiplos transplantes, 66% tinham alterações citogenéticas associadas com prognóstico ruim, e todos os pacientes apresentavam doença em progressão antes do início do tratamento com talidomida. A duração média do tratamento foi de 52 dias, com 80% recebendo pelo menos 4 semanas. Dez pacientes (11%) tiveram uma taxa de resposta maior de 75%, 8 pacientes entre 51-75% e 12 (14%) entre 21-50%. Logo, a citorredução média entre os 30 pacientes que responderam foi de 61%, sendo que o tempo médio de resposta variou entre 20-35 dias. Em 75% dos pacientes, os maiores efeitos adversos foram neurológicos (sonolência, tontura, confusão tremores, parestesias), em 66%, foram gastrintestinais (constipação, náusea, vômitos e estomatite) e, em 60%, foram constitucionais (astenia, perda de peso e febre). A talidomida foi descontinuada em 8 pacientes devido à toxicidade acentuada. Barlogie e cols.¹⁰⁰ observaram em 30% de um total de 169 pacientes extensamente tratados, redução superior a 50% nos níveis de paraproteína, incluindo 14% de respostas completas ou próximo de completa. O mesmo grupo, recentemente publicou os resultados do uso de talidomida diária (400mg), dexametasona oral e 4 dias de infusão contínua de cisplatina, doxorubicina, ciclofosfamida e etoposide (DTPACE), obtendo 32% de remissão parcial e 16% de remissão completa¹⁰¹.

Em outro estudo de fase II, publicado por Rajkumar e cols.¹⁰², com talidomida na dose de 200 mg/dia e dexametasona, um total de 50 pacientes foram tratados, com respostas confirmadas em 32(62%). As toxicidades mais freqüentes foram trombose venosa profunda, constipação, rash e dispnéia. Weber e cols.¹⁰³ avaliaram a talidomida isolada ou em combinação com dexametasona e atestaram os melhores resultados da combinação, com índices de resposta de 72% versus 36% .

Em recentes publicações, a talidomida foi avaliada em baixas doses no mieloma múltiplo refratário, Helgason e cols.¹⁰⁴ verificaram 5 remissões parciais e 5 estabilizações de doença dentre 12 pacientes. Constipação e sonolência foram os principais efeitos colaterais. Avery e colaboradores¹⁰⁵, dentre 17 pacientes, verificaram 7 respostas e 5 estabilizações de

doença, com sedação, constipação, fadiga e parestesias aparecendo como efeitos colaterais mais freqüentes.

Tabela 2- Estudos de Fase II com Talidomida

Autor	N	Sítio	Tratamento	DE	RP	RC
Fine,2000	36	Gliomas	Talidomida	12	4	-
Fine,2001	38	Gliomas	Talidomida/BCNU	16	4	1
Marx,2001	34	Gliomas	Talidomida	11	5	-
Glass,1999	46	Gliomas	Talidomida/Carbo	28	5	-
Fanelli,2002	24	Gliomas	Talidomida	8	-	-
Tseng,2000	17	Cabeça/Pescoço	Talidomida	-	-	-
Little,2000	20	Kaposi	Talidomida	2	8	-
Bower,1997	17	Kaposi	Talidomida	2	5	-
Yarchoan,1998	11	Kaposi	Talidomida	5	4	-
Baidas,2000	28	Mama	Talidomida	2	-	-
Patt,2000	21	Hepatocarcinoma	Talidomida	10	1	-
Figg,2001	59	Próstata	Talidomida/docetaxel	-	53%	-
Motzer,2002	25	Rim	Talidomida	16	-	-
Monor,2002	24	Rim	Talidomida	2	1	-
Escudier,2002	40	Rim	Talidomida	9	2	-
Li,2001	34	Rim	Talidomida	11	2	-
Vuky,2001	26	Rim	Talidomida	-	-	-
Novik,,2001	27	Rim	Talidomida	7	-	-
Desai,2002	21	Rim	Talidomida/Quimio	-	2	-
Dal Lago,2003	14	Cólon e Reto	Talidomida	-	-	-
Hwu,2003	38	Melanoma	Talidomida/temozolomide	11	-	1
Singhal,1999	89	Mieloma	Talidomida	-	30	-
Barlogie,2001	169	Mieloma	Talidomida	-	30%	-
Barlogie,2003	236	Mieloma	Talidomida/Quimio	-	32%	16%
Eisen, 2000	66	Tu. sólidos	Talidomida	3	3	-

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a atividade antitumoral e segurança da talidomida em pacientes portadores de melanoma metastático.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- 1) Descrever o perfil de toxicidade da talidomida nessa população de pacientes;
- 2) Determinar o percentual de respostas tumorais objetivas, com o uso de talidomida;
- 3) Descrever os principais parâmetros farmacocinéticos da talidomida na população estudada;
- 4) Descrever o efeito da talidomida nas concentrações plasmáticas de VEGF e b-FGF, como potenciais marcadores do efeito farmacodinâmico da droga.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRASIL. **Ministério da Saúde. Informações de Saúde e Mortalidade.**2002.
2. De VITA VT, Hellman S, Rosenberg AS. **Cancer Principles and Practice of Oncology.** 6th ed. Lippincot Raven, 2001.
3. Balch CM, Buzaid AC, Atkins MB, et al. **A New American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma.** Cancer 2000; 88: 1484-1491.
4. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. **Interferon alfa 2b adjuvant therapy of high risk resected cutaneous melanoma- ECOG 1684.** J Clin Oncol 1996; 14: 7-17.
5. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al. **High and low dose interferon alfa 2b in high risk melanoma- E 1690.** J Clin Oncol 2000; 18: 2444-2459.
6. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, et al. **Results of the Intergroup phase III study- E 1694.** J Clin Oncol 2001;19: 2370-2380.
7. Atkins MB. **Management of stage IV melanoma.** Educational Book ASCO 2002; 175-183.
8. Albino AP, Reed JA, Mc Nutt NS. **Malignant Melanoma.** In De Vita, Cancer Principles and Practice of Oncology. 5th ed. Lippincot Raven 1997;1935-1946.
9. Workman P, Kaye SB, Schwartzmann G. **Laboratory and phase I studies of new cancer drugs.** Curr Opinion Oncol 1992; 4: 1065-1072.
10. Schwartzmann G, Winograd B, Pinedo HM. **The main steps in the development of new anticancer agents.** Radiotherapy and Oncology 1988; 12: 301-313.

11. Mans DR, Rocha AB, Schwartzmann G. **Anticancer drug discovery and development in Brazil: targeted plant collection as a rational strategy to acquire candidate anticancer compounds.** The Oncologist 2000; 5: 185-198.
12. Schwartzmann G, Wanders J, Koier IJ, et al. **EORTC New Drug Development Office coordinating and monitoring program for phase I and II trials with new anticancer agents.** Eur J Cancer 1991; 27: 1162-1168.
13. Steinberg SM, Wesley M. **Clinical trials: design and evaluation.** Chapter 44 pp: 415-425.
14. Arrigo C, Koier IJ, Mcvie GJ, et al. **Minimal guidelines for the monitoring of early clinical trials (phase I-II) in: Europe under the CRC/EORTC/NCI Joint Agreement.** Eur J Cancer 1992; 28: 1289-1292.
15. Workman P, D'Incalci, Berdel WE, Egorin MJ, et al. **New approaches in cancer pharmacology: drug design and development.** Eur J Cancer 1992; 28: 1190-1200.
16. Mani S, Ratain Mj. **New phase I trial methodology.** Sem Oncol 1997; 24: 253-261.
17. Schwartzmann G. **EORTC strategies for anticancer drug discovery.** Forum Trends in Experimental and Clinical Medicine 1992; 2: 520-528.
18. Schwartzmann G, Workmann P. **Anticancer drug screening and discovery in the 1990s: a European perspective.** Eur J Cancer 1993; 29: 3-14.
19. Schwartzmann G, Koier IJ, Wanders J, et al. **An overview of phase I trials with new anticancer agents under the coordination and monitoring of the EORTC New Drug Development Office.** J Drug Development 1991; 4 (1): 47-55.
20. Wittes RE, Marsoni S, Leyland-Jones B. **The phase II trial.** Editorial of Cancer Treatment Reports 1985; v. 69.
21. Marsoni S, Hoth D, Simon R, et al. **Clinical drug development an analysis of phase II trials, 1970-1985.** Cancer treat Rep 1987; 71: 71-80.
22. Gehan LA. **The determination of the number of patients required in preliminary and follow-up trial of a new chemotherapeutic agent.** J Chronic Dis 1961; 13: 346-349.
23. Simon R. **Optimal two-stage design for phase II clinical trials.** Controlled Clin Trials 1989; 10: 1-10.

24. Winograd B, Renard J, Dodion P. **Standard operating procedures for disease-oriented phase II studies with a new anticancer drug.** NDDO, August 1997; updated by Wanders J and Schwartzmann G, August 1990.
25. Daugherty C. **Ethical issues in the clinical research of cancer .** In De Vita VT. Cancer Principles and Practice of Oncology. 5th ed Lippincot Raven, 1997.
26. Goldim J. **Pesquisa em saúde: leis, normas e diretrizes.** 4^a ed. Porto Alegre-HCPA.
27. Di Leone LP, Viegas MAV, Schwartzmann G. **Protocolos de pesquisa: Alguns comentários quanto a seus aspectos éticos e legais.** Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia 1998, ano 1, nº 1, 1º trimestre.
28. Risau W, Flamme I. Vasculogenesis. **Annu Rev Cell Dev. Biol** 1995; 11:73.
29. Denekamp J. **Rewiew article: angiogenesis, neovascular proliferation and vascular pathophysiology as targets for cancer therapy.** Br J Radiol 1993; 66:181.
30. Folkman J. **Tumor angiogenesis: therapeutic implications.** N Engl J Med 1971;285:1182.
31. Folkman J. **What is the role of angiogenesis in mets from cutaneous melanoma?** Eur J Clin Oncol 1987;23:361.
32. Ezekowitz RA, Mulliken JB, Folkman J. **Interferon alfa 2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy.** N Engl J Méd 1992; 326:1456.
33. Folkman J, Langer R, Linhardt RJ, et al. **Angiogenesis inhibition and tumor regression caused by heparin or a heparin fragment in the presence of cortisone.** Science 1983; 221: 719.
34. Folkman J. **Tumor angiogenesis.** Holland JF, Frei E III, Bast Rc Jr, et al. **Cancer Medicine**, 4th ed, Vol 1, Baltimore, Williams e Wilkins 1997, p 181.
35. Weidner N, Semple JP, Welch WR, et al. **Tumor angiogenesis and metastasis-correlation in invasive breast carcinoma.** N Engl J Med 1991; 324:1.
36. Ogawa Y, Chung YS, Nakata B, et al. **Microvessel quantitation in invasive breast cancer by staining for factor VIII-related antigen.** Br J Cancer 1995; 71:1297.

37. Weidner N, Folkman J, Pozza F, et al. **Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma.** J Natl Cancer Inst 1992; 84:1875.
38. Weidner N, Carrol PR, Flax J, et al. **Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma.** Am J Pathol 1993; 143: 401.
39. Macchiarini P, Fontanini G, Mussi A, et al. **Relation of neovascularization to metastasis of non-small-cell lung cancer.** Lancet 1992; 340:145.
40. Kawaguchi T, Yamamoto S, Kudoh S, et al. **Tumor angiogenesis as a major prognostic factor in stage I lung adenocarcinoma.** Anticancer Res 1997; 17: 3743.
41. Lucchi M, Fontanini G, Mussi A, et al. **Tumor angiogenesis and biologic markers in resected stage I NSCLC.** Eur J Cardiothorac Surg 1997; 12: 535.
42. Obermair A, Wanner C, Bilgi S, et al. **Tumor angiogenesis in stage IB cervical cancer: correlation of microvessel density with survival.** Am J Obstet Gynecol 1998; 178:314.
43. Dellas A, Moch H, Schultheiss E, et al. **Angiogenesis in cervical neoplasia: microvessel quantitation in precancerous lesions and invasive carcinomas with clinicopathological correlations.** Gynecol Oncol 1997; 67: 27.
44. Murray JD, Carlson GW, McLaughlin K, et al. **Tumor angiogenesis as a prognostic factor in laryngeal cancer.** Am J Surg 1997; 174: 523.
45. Bochner BH, Cote RJ, Weidner N, et al. **Angiogenesis in bladder cancer: relationship between microvessel density and tumor prognosis.** J Natl Cancer Inst 1995, 87: 1603.
46. Maeda K, Chung YS, Takatsuka S, et al. **Tumor angiogenesis and tumor cell proliferation as prognostic indicators in gastric carcinoma.** Br J Cancer 1995; 72: 319.
47. Li VW, Folkerth RD, Watanabe H, et al. **Microvessel count and cerebrospinal fluid basic fibroblast growth factor in children with brain tumors.** Lancet 1994; 344:82.
48. Srivastava A, Laidler P, Davies Rp, et al. **The prognostic significance of tumor vascularity in intermediate-thickness skin melanoma. A quantitative histologic study.** Am J Pathol 1988; 133: 419.

49. Kanbayashi T, Shimizu T, Takahashi Y, et al. **Thalidomide increases both REM and stage 3-4 sleep in human adults: a preliminary study.** Sleep 1999; 22: 113-15.
50. Lenz W. **Malformations caused by drugs in pregnancy.** Am J Dis Child 1966; 112: 99-106.
51. Mc Bride WG. **Thalidomide and congenital abnormalities.** Lancet 1961; 2: 1358 (letter).
52. Thomas DA, Kantarijan HM. **Current role of thalidomide in cancer treatment.** Cur Opin Oncol 2000, 12: 564-573.
53. Tseng S, Pak G, Washenik K, et al. **Rediscovering thalidomide: a review of its mechanism of action, side effects and potential uses.** J Am Acad Dermatol 1996; 35: 969-979.
54. D' Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, et al. **Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis.** Proc N Acad Sci USA 1994; 91: 4082-85.
55. Kruse F. **Thalidomide inhibits corneal angiogenesis induced by vascular endothelial growth factor.** Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1998; 236: 461-466.
56. Figg WD, Raje S, Bauer KS, et al. **Pharmacokinetics of thalidomide in an elderly prostate cancer population.** J Pharm Sci 88 1999: 121-125.
57. Warren, N. **Thalidomid capsules (thalidomide) prescription product insert.** Celgene Corp, revised August 1998.
58. Bauer KS, Dixon SC, Figg WD. **Inhibition of angiogenesis by thalidomide requires metabolic activation, wich is species-dependent.** Bioch Pharmacol 1998; 55: 1827-1834.
59. Schumacher H, Smith RL, Williams RT, et al. **The metabolism of thalidomide and some of its hydrolysis products in various species.** Br J Pharmacol 1965; 24: 338-351.
60. Argiles J, Carbo N, Lopez-Soriano FJ, et al: **Was tumour necrosis factor alpha responsible for the fetal malformations associated with thalidomide in the early 1960s?** Med Hypotheses 1998; 50: 313-318.
61. Warren N. **Thalomid (thalidomide) STEPS (System for Thalidomide Education and Prescribing Safety) Folder.** Celgene Corp, 1998.

62. **Celgene Corp Request for Medical Information.** Thalomid and cancer. Document #702, revised Febr 1999.
63. Kenyon BM, Browne F, D'Amato RJ. **Effects of thalidomide and related metabolites in a mouse corneal mode of neovascularization.** Exp Eye Res 1997; 64: 971-78.
64. Nguyen M, Tran C, Barsky S, et al. **Thalidomide and chemotherapy combination: preliminary results of preclinical and clinical studies.** Int J Oncol 1997; 10:965-69.
65. Costa PT, Leal RMVL, Morais LO, et al. **Thalidomide and pentoxifylline prevent the development of chronic cardiomyopathy provoked by doxorubicin in rats without inhibiting its antitumoral effect.** Blood 1998; 92:235b.
66. Gutman M, Szold A, Ravid A, et al. **Failure of thalidomide to inhibit tumor growth and angiogenesis in vivo.** Anticancer Res 1996; 16(6B): 3673-3677.
67. Grabstald H, Golbey R. **Clinical experiences with thalidomide in patients with cancer.** Clin Pharmacol Ther. 1965; 6: 298-302.
68. Olson K, Hall T, Horton J, et al. **Thalidomide in the treatment of advanced cancer.** Clin Pharmacol Ther 1965; 6: 292-97.
69. Hwu WJ, Krown SE, Panageas KS, et al. **Temozolamide plus thalidomide in patients with advanced melanoma: Results of a dose-finding trial.** J Clin Oncol 2002; 20: 2610-2615.
70. Politi P, Reboredo G, Losso M, et al. **Phase I trial of thalidomide in AIDS-related Kaposi sarcoma.** Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol 1998; 17: 41. Abstract.
71. Forgach ES, Gerson R, Serrano A, et al. **Thalidomide in advanced cancer: phase I study.** Proc ASCO 2002; 21: 1880. Abstract.
72. Fine HA, Figg WD, Jaeckle K, et al. **Phase II trial of the antiangiogenic agent thalidomide in patients with recurrent high-grade gliomas.** J Clin Oncol 2000; 18: 708-715.
73. Fine HA, Maher EA, Wen PY, et al. **Phase II trial of thalidomide and BCNU in recurrent high-grade gliomas.** Proc ASCO 2001; 20: 218. Abstract.

74. Marx GM, McCowatt S, Boyle F, et al. **Phase II study of thalidomide as an antiangiogenic agent in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme.** J Neurooncol 2001; 54:31-38.
75. Glass J, Gruber ML, Nirenberg A. **A phase I/II study of carboplatin and thalidomide in recurrent glioblastoma multiforme.** Proc ASCO 1999; 18: 144a.
76. Fanelli M, Morabito A, Gattuso D, et al. **Efficacy of thalidomide in recurrent high grade gliomas.** Abstract Book of the 27th ESMO Congress 2002; 13: 613P. Abstract.
77. Tseng JE, Glisson BS, Khuri FR, et al. **Phase II trial of thalidomide in the treatment of recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCHN).** Proc ASCO 2000; 19: 417. Abstract.
78. Little R, Kathleen M, Pluda JM, et al. **Activity of thalidomide in AIDS-related Kaposi sarcoma.** J Clin Oncol 2000; 18 : 2593-2602.
79. Bower, M, Howard M, Gracie F, et al. **A phase II study of thalidomide for Kaposi sarcoma: activity and correlation with KSHV DNA load.** J Immune Defic Syndr Hum Retrovir, 1997; 14(A35): 76. Abstract.
80. Yarchoan R, Little RF, Wivill K, et al. **A phase II study of oral thalidomide in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma.** Proc of the 12th World AIDS Conference 1998; abstract 22280.
81. Baidas SM, Winer EP, Fleming GF, et al. **Phase II evaluation of thalidomide in patients with metastatic breast cancer.** J Clin Oncol 2000; 14: 2710-2717.
82. Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, et al. **Phase II trial of thalidomide for treatment of non-resectable hepatocellular carcinoma (HCC).** Proc ASCO 2000; 19: 266. Abstract.
83. Kong HL, Boyer MJ, Lim R, et al. **Phase II trial of thalidomide in unresectable hepatocellular carcinoma-CTRG study.** Proc ASCO 2001; 20: 2282. Abstract.
84. Figg WE, Dahut W, Duray P, et al. **A randomized phase II study of thalidomide, an angiogenesis inhibitor, in patients with androgen-independent prostate cancer.** Cancer Invest 1999; 18: 81a.
85. Figg WD, Arlen P, Gulley J, et al. **A randomized phase II trial of docetaxel plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer.** Semin Oncol 2001; 28: 62-66.

86. Motzer RJ, Berg W, Ginsberg M, et al. **Phase II trial of thalidomide for patients with advanced renal cell carcinoma.** J Clin Oncol 2002; 20: 302-306.
87. Minor DR, Monroe D, Damico LA, et al. **A phase II study of thalidomide in advanced metastatic renal cell carcinoma.** Invest New Drugs 2002; 20:389-393.
88. Escudier B, Lassau N, Couanet D, et al. **Phase II trial of thalidomide in renal cell carcinoma.** Ann Oncol 2002; 13: 1029-1035.
89. Ridenhour KP, Kubinski D, Stindt D, et al. **Phase II trial of thalidomide and interferon alpha in advanced renal cell carcinoma.** Proc ASCO 2002; 21: 2430. Abstract.
90. Li Z, Amato R, Papandreou C, et al. **Phase II study of thalidomide for patients with metastatic renal cell carcinoma (MRCC) progressing after interleukin-2 (IL-2)-based therapy (Rx).** Proc ASCO 2001; 20: 717. Abstract.
91. Vuky J, Berg W, Yu R, et al. **Phase II trial of thalidomide in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC).** ASCO 2001; 20: 1056. Abstract.
92. Novik Y, Dutcher JP, Larkin M, et al. **Phase II study of thalidomide (T) in advanced refractory metastatic renal cell cancer (MRCC): a single Institution experience.** Proc ASCO 2001; 20: 1057. Abstract.
93. Desai AA, Vogelzang NJ, Rini BI, et al. **A high rate of venous thromboembolism in a multi-institutional phase II trial of weekly intravenous gemcitabine with continuous infusion fluoracil and daily thalidomide in patients with metastatic renal cell carcinoma.** Cancer 2002; 95: 1629-1636.
94. Govindarajan R. **Irinotecan e thalidomide in metastatic colorectal cancer.** Oncology 2000; 14: 29-32.
95. Dal Lago L, Richter M, Cancela AI, et al. **Phase II trial and Pharmacokinetic study of thalidomide in patients with metastatic colorectal cancer.** Invest New Drugs 2003; 21: 359-366.
96. Danson S, Arance A, Lorigan P, et al. **A randomized phase II study of temozolomide given every 8 hours or daily with either interferon alfa-2b or thalidomide in metastatic malignant melanoma.** J Clin Oncol 2003; 21: 2551-2557.
97. Hwu WJ, Krown SE, Panageas KS, et al. **Phase II study of temozolomide plus thalidomide for the treatment of metastatic melanoma.** J Clin Oncol 2003; 21: 3351-3356.

98. Eisen T, Boshoff C, Mak I, et al. **Continuous low dose Thalidomide: a phase II study in advanced melanoma, renal cell, ovarian and breast cancer.** Br J Cancer 2000; 82(4): 812-817.
99. Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. **Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma.** N Engl Journ of Med 1999; 341(21): 1565-1571.
100. Barlogie B, Desikan R, Eddelmon P, et al. **Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single agent thalidomide: Identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients.** Blood 2001; 98: 492-494.
101. Lee CK, Barlogie B, Munshi N, et al. **DTPACE: An effective, novel combination chemotherapy with thalidomide for previously treated patients with myeloma.** J Clin Oncol 2003; 21: 2732-2739.
102. Rajkmar SV, Hayman S, Gertz MA, et al. **Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma.** J Clin Oncol 2002; 20: 4319-4323.
103. Weber D, Rankin K, Gavino M, et al. **Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma.** J Clin Oncol 2003; 21: 16-19.
104. Helgason HH, Groot MR, Smit WM, et al. **Low dose thalidomide in the treatment of chemotherapy refractory multiple myeloma.** Proc ASCO 2002 ; 21: 2650. Abstract.
105. Avery S, Schwarzer AP, Elliot P, et al. **Low dose thalidomide produces efficacy comparable to escalating high dose thalidomide with reduced toxicity in advanced multiple myeloma patients.** Proc ASCO 2002; 21: 1110. Abstract.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**ESTUDO CLÍNICO DE FASE II E FARMACOCINÉTICA PARA O USO DE TALIDOMIDA
EM PACIENTES COM MELANOMA METASTÁTICO**

Dissertação apresentada a Faculdade de
Medicina da Universidade Federal do Rio
Grande do Sul como requisito ao título de Mestre
em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Gilberto Schwartzmann

ANDRÉ BORBA REIRIZ

Porto Alegre

2003

PARTE II

**A-ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS: A PHASE II STUDY OF THALIDOMIDE IN
PATIENTS WITH METASTATIC MALIGNANT MELANOMA**

ABSTRACT

Background: Thalidomide has anti-angiogenic and immunomodulatory activity, exhibiting antitumor effects in patients with multiple myeloma and, more rarely, against several other solid tumors. We evaluated the single agent antitumor activity and toxicity profile of thalidomide in patients with metastatic malignant melanoma.

Patients and Methods: We used a two-stage Gehan method with a stopping rule after 14 consecutive non-responding patients. Thalidomide was given orally at the daily dose of 200 mg/day, which was then escalated every two weeks by 200 mg/day as tolerated to a maximum of 800 mg/day. Patients were evaluated every 8 weeks for response using the WHO-27 criteria.

Results: Fourteen patients were enrolled and no objective responses were observed with one stable disease and one mixed response. The dose-limiting toxicities were constipation, dizziness and somnolence. Other toxicities were edema, neuropathy, dry skin, dry mouth, tremor and fatigue. The plasma pharmacokinetics of thalidomide were studied in 4 patients and our results were comparable to previous studies in normal volunteers and patients with advanced prostate cancer. Serum levels of basic fibroblastic growth factor (b-FGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) were evaluated in 9 patients and did not change significantly following drug administration.

Conclusions: Thalidomide showed poor activity and acceptable toxicity in patients with metastatic melanoma. Future studies should explore adjuvant setting and synergic activity.

Key words: clinical trial, malignant melanoma, thalidomide

INTRODUCTION

In metastatic melanoma, 5 year survival rates are lower than 5 %.¹ The results of the treatments are poor and dacarbazine (DTIC) is the most active cytotoxic single agent with objective responses occurring in approximately 20% of the patients. New cytotoxic agents (fotemustine, temozolomide) have been developed, but the results are similar to DTIC. Recently, biochemotherapy has been studied, showing the highest response rates, from 35% to 48%. Phase III studies did not show any benefit in overall survival and reported severe toxicity.² Thus, because of poor results in these treatments, high toxicity and short survival, metastatic disease is an interesting target to assess biologic therapy. Some evidences suggest a production of angiogenic factors such as VEGF, tumor growth factor (TGF) beta-1, tumor necrosis factor (TNF) alfa and b-FGF by malignant melanocytes.³

In 1971, Judah Folkman first proposed that the growth of tumors was dependent on angiogenesis, and that tumors could not grow beyond a size of 1 to 2 mm³ in the absence of neovascularization.⁴ It was subsequently shown that angiogenesis also contributes to

metastasis⁵ of tumors and that antiangiogenic therapy could cause involution of blood vessels⁶ and regression of growing tumors in animals.⁷

Several studies showed that an increased amount of angiogenesis in tumor samples assessed by quantifying microvessel density, could be correlated with increased metastasis and adverse prognosis in patients. This was demonstrated for breast cancer^{8,9,10}, prostate cancer¹¹, lung cancer^{12,13,14}, cervical cancer^{15,16}, laryngeal cancer¹⁷, bladder cancer¹⁸, gastric cancer¹⁹, central nervous system cancer²⁰ and malignant melanoma.²¹

Thalidomide was first introduced in 1953 by Chemie Grunenthal as an oral sedative-hypnotic and was also initially used to relieve nausea during pregnancy.²² In 1960, reports of peripheral neuropathy with chronic use began to surface. Growing evidence of limb malformations (phocomelia) and abnormalities of internal organs in newborns were associated with the maternal use of thalidomide. In 1961, thalidomide was withdrawn from the European market and had never been marketed in USA at this time.^{23,24} In 1965, the activity of thalidomide in reactive lepromatous leprosy seen during its use as a sedative-hypnotic stimulated further studies and it was approved by the Food and Drug Administration as treatment for the acute cutaneous manifestations of erythema nodosum leprosum and as maintenance therapy to prevent recurrence. The immunomodulatory activity has been effective in other dermatologic diseases such as cutaneous lupus erythematosus, recurrent erythema multiforme and recurrent aphthous ulcers, especially in AIDS patients.²⁵ In 1994 D'Amato and collaborators²⁶ showed that thalidomide inhibited b-FGF induced angiogenesis in a rabbit cornea assay. It also inhibited VEGF in a murine model.²⁷ In addition, thalidomide produces an immunomodulatory activity, including downregulation of surface adhesion molecules and major histocompatibility antigens on endothelial and epidermal cells, reducing circulating T-helper cells, increasing circulating T-suppressor cells and modifying integrin receptors and other surface receptors.^{28,29} Several phase I and II studies have investigated thalidomide in solid and hematological malignancies. The best results of thalidomide were

obtained in multiple myeloma³⁰ and some responses were observed in renal cell carcinoma, gliomas and Kaposi's sarcoma.^{31,32,33}

In metastatic melanoma, Hwu et al.³⁴ tested thalidomide and temozolomide with 12 objective responses of 38 patients, Danson et al³⁵ showed 23.1% of responses with this combination, a better result than temozolomide alone or in combination with interferon at the same study and Eisen et al³⁶ investigated the use of continuous low dose of thalidomide(100mg/day) in patients with ovarian cancer, breast cancer, renal cancer and melanoma. No responses were seen in malignant metastatic melanoma.

In view of this, we idealized a study to assess the activity of thalidomide as a single agent in patients with metastatic melanoma, in order to measure responses, toxicity, pharmacokinetic parameters as well as the two angiogenic factors VEGF and b-FGF.

1 PATIENTS AND METHODS

1.1 Patient selection

Eligible patients were adults, with histopathologic diagnosis of melanoma, stage IV, recurrent or in progression, measurable disease, age ≥ 18 years, an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0-2 and adequate laboratorial parameters as follow: granulocytes ≥ 1500 , platelet count > 100.000 , bilirubin and creatinine ≤ 1.5 times normal, alkaline phosphatase and Gama-GT ≤ 2.5 times normal. Patients were excluded if they had received any immunotherapy, radiotherapy and chemotherapy within 4 weeks before starting treatment or surgical treatment within 2 weeks before starting treatment. Patients were also excluded if they had any serious infectious, active disease in the central nervous system or a malignant neoplasm in the last 5 years (except skin tumors non melanoma and in situ cervical cancer). Women with childbearing potential were not included. All patients gave signed informed consent.

1.2 Treatment and Patient Evaluation

Thalidomide was administered in capsules of 200 or 400 mg. The drug was supplied by Champion (Goias, Brazil). Patients were treated with thalidomide 200 mg/day, escalating by 200 mg/day every 2 weeks until a total dose of 800 mg/day was achieved. Treatment cycles were defined 28 days of thalidomide and administrated until progression disease,

inacceptable toxicity or refuse of patient. Patients with cumulative dose ≥ 40 g should be reassessed to measure neurological toxicity and to decide the maintenance in the protocol.

In case of a disease progression before the first evaluation, treatment was stopped and the response was considered as progression disease. In case of a stable disease, the patient was kept with the treatment until progression, reassessed every 2 weeks. In case of an objective response, complete or partial, treatment was continued until progression, reassessed every 2 months. Tumor responses were assessed based on WHO-27 criteria: a complete response was defined as the complete disappearance of all lesions for at least 4 weeks; a partial response referred to a reduction of 50% in the size of measurable lesions for at least 4 weeks, and a minor response as a reduction of more than 25% but less than 50%. Progression disease was defined as an increase of at least 25% in the size of measurable lesions or the development of new lesions and stable disease did not meet any of above criteria.

Patients were evaluated before the treatment with history, physical examination, laboratorial evaluation, including their complete blood count, renal function, hepatic function and radiological evaluation to measure lesions. Every 2 weeks the patients were evaluated to assess toxicity and adverse events. Each month their laboratorial parameters were assessed whereas each two months their clinical, laboratorial and radiological parameters reassessed.

Toxicity was assessed according to Common Toxicity Criteria (CTC).³⁷ The dose of thalidomide was reduced by one dose level in grade 3-4 of toxicity in such symptoms: somnolence, dizziness, constipation, neuropathy and rash. The patient kept this dose or it was reduced by one level until resolution of toxicity. Anticancer drugs, drugs in research and neurotoxic drugs were not allowed.

1.3 Pharmacokinetic Analysis

In order to determine pharmacokinetic parameters of thalidomide, blood samples of 8 patients were collected before as well as 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 7 h and 24 h after administration of the first dose of thalidomide (200 mg). Plasma serum was obtained by centrifugation (3.500 rpm, 10 min) and transferred afterwards in aliquots of 1 ml, using 1,5 ml Eppendorf tubes. These were then centrifuged for 1 min at 14.000 rpm at room temperature, for better separation of the serum from blood. In order to inhibit spontaneous hydrolysis of thalidomide or a possible degradation of thalidomide during the extraction process, we added an equal volume of a sodium citrate buffer, pH 1,5, with a final concentration of 0,015 M and lowered the pH of the serum from pH ~ 7,4 under 5,0, as described by the method of Eriksson et al³⁸. Then the samples were stored at - 20 °C for later use. The samples may be stored until 6 months³⁹. For extraction 50 µl of internal standard (stock solution of 100 µg/ml de fenacetina), and 3 ml of diethylether. The mixture was gently vortexed and then centrifuged at 1.200 x g for 5 min, in order to separate the organic layer from the aqueous layer. The organic phase was transferred into a fresh tube and the aqueous layer extracted once more with 3 ml of diethylether. After evaporation of the organic solvent, the sample was dissolved into 0,1 ml of elution buffer of the HPLC analysis. The determination of thalidomide pharmacokinetic parameters is realized by HPLC chromatography, using a L-6000 pump, a D-2500 cromato-integrator and a L-4000 UV detector (all equipments are from Hitachi, Japan). The column that had been used is a revers phase column (Nova-Pak C18, Waters, São Paulo)³⁸. Thalidomide and fenacetina were detected at 220 nm.

1.4 Analysis of angiogenic factors

Serum samples were obtained before the first dose of thalidomide and after every 2 weeks until the reassessment. If necessary, after the first radiological evaluation, serum samples were obtained monthly. We used a QUANTIKINE Immunoassay from R&D Systems (LCG do Brazil, Rio de Janeiro, Brazil), for quantitative measurement of VEGF and b-FGF

concentrations. Both assays use the quantitative sandwich enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) technique.

1.5 Statistical analysis

The present study was a two-stage phase II study:

- In the first stage 14 patients were accrued and if there was no complete or partial response, the study was closed. If the drug would be effective in at least 20% or more patients, the chance of a wrong evaluation after 14 patients is 0.044.
- If one or more responses would occur in the first 14 patients, then an additional number of patients would have to be assessed using Gehan's method.⁴⁰

A paired t test and Wilcoxon test were performed for each angiogenic factor to test whether the mean difference from baseline to time of removal from study was statistically significant.

1.6 Ethical Aspects

Before the inclusion in the study, patients were informed about the drug, targets, potential benefits and adverse effects. The study was explained to each patient individually, clarifying the experimental idea of the treatment and the possibility to use palliative treatments. All patients gave signed informed consent. The protocol and consent form were reviewed and approved by Ethical Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). The patients received a copy of the document. Patients could desist of the protocol without prejudice in future medical treatment. The study was idealized in agreement with declaration of Helsinki.⁴¹

2 RESULTS

2.1 Patients

Fourteen patients with malignant melanoma were included in this phase II study between December 2000 and July 2002. Patients ages varied from 42 to 55 years, 7 were male and 7 were female. The performance status varied from 0-2 (10 patients with performance 1, 2 with performance 0 and 2 patients with performance 2). All the patients had prior treatment, 14 with surgery, 10 with chemotherapy, 4 patients with immunotherapy and 3 patients with radiotherapy. Doses of 200, 400, 600 and 800 mg were reached in 14, 12, 6 and 1 patient, respectively. Primary site was cutaneous in 8 patients, ocular in 5 patients and unknown in 1 patient (table 1).

2.2 Response and Survival

Fourteen patients were assessed for response and toxicity. No patients achieved partial or complete responses. One patient had stable disease during 13.5 weeks and one patient had mixed response with partial response in hepatic lesions and progression disease in central nervous system. The median duration of the treatment was 7.1 weeks. Median overall survival was 15.7 weeks (range 4 to 32.8 + weeks).

2.3 Toxicity

The most frequent adverse effects were constipation, dizziness and somnolence, occurring in 11, 9 and 8 patients, respectively. Additional adverse events were dry mouth, dry skin, edema, fatigue, tremor and peripheral neuropathy (table 2).

The dose was reduced in 6 patients because of dizziness (4 with grade II and 2 with grade III), 2 patients with fatigue grade III and 1 patient with constipation grade III. It is important to emphasize that grade II dizziness required reduction by one dose level in some patients, suggesting limiting toxicity at this dose (table 3 and 4). Thalidomide was well tolerated at the 200 mg dose level with no grade 3 toxicity, but at 400 mg dose level, 4 patients had dose reduction. Toxicity was acceptable and reversible.

2.4 Pharmacokinetic parameters

Thalidomide plasma pharmacokinetic data were assessed in 4 patients. The relevant pharmacokinetic non-compartmental parameters for each patient, obtained over the first 24 hours after the beginning of the course are listed in table 5. The thalidomide plasma concentration versus time curve for each of the four tested patients using a non-compartment model is shown in Figure 2. The mean AUC (0-24 h) was $15,2 \pm 1,6 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$. The mean C_{max} was $1,29 \mu\text{g}/\text{mL}$, ranging from $1,05 - 1,75 \mu\text{g}/\text{mL}$ and was reached at approximately $4,3 \pm 0,3$ hours after dosing. The mean elimination half-life varied from 5.9 to 9.8 hours, with a mean value of $8.1 \pm 1,7$ hours. The mean apparent V_d/f and the mean CL/f were $132,3 \text{ L}$ and $11,4 \text{ L}/\text{h}$, respectively.

2.5 Angiogenic factors

Secondary to protein instability in patient blood samples, the data were only available for 9 patients. No identifiable patterns and clinical-radiological correlation were observed in b-FGF and VEGF levels. The lack of objective responses prejudiced clinical

correlation. The results of these analyses show mean percentage changes from baseline of +6.09% for b-FGF and +34.33% for VEGF(Figure 1). These data were not statistically significant ($p=0.809$, CI-95: -50.04 to 62.22 and $p=0.308$, CI-95: -38.31 to 106.97).

3 DISCUSSION

In this phase II study, we investigated thalidomide activity because of its potential antiangiogenic effects, based on animal studies showing VEGF- and b-FGF inhibition.^{26,27} This antiangiogenic activity is complex and not fully understood, but an immunomodulatory and anti-inflammatory action is suggested. In multiple myeloma, thalidomide has shown very good results, but no clinical correlation with angiogenesis was demonstrated.²⁸

Melanoma became a model to test this purpose, there are evidences showing that malignant melanocytes could secrete VEGF, TGF-beta 1, TNF-alfa and b-FGF, all of them have angiogenic activity.³ Three earlier studies evaluate the activity of thalidomide in melanoma, 2 studies in combination with temozolomide. Hwu et al.³⁴ evaluated 38 patients and 12 had an objective tumor response. Danson et al.³⁵ obtained 23.1% of response. Just one study evaluated thalidomide alone in patients with metastatic melanoma by Elsen et al.³⁶ Patients with ovary, breast and renal cancer received thalidomide at a concentration of 100 mg/day, but no objective responses were reached. To our knowledge the present phase II study of patients with metastatic melanoma, is the first study using thalidomide as a single agent in doses from 200 to 800 mg/day.

Pharmacokinetic analysis was done in 4 patients and the results are in accordance with data from the literature. Piscitelli et al.⁴² showed a t_{max} of 3.4 hours, an elimination half-life of 6 hours and an oral clearance of 8.5 L/h, after a single dose of thalidomide. Chen et al.⁴³ described pharmacokinetic results of thalidomide after an oral dose in healthy volunteer men, showing an elimination half-life of 9 hours, an oral clearance of 10 L/h and an apparent volume of distribution of 121 L. Figg et al.⁴⁴ assessed pharmacokinetic results in patients with prostate cancer, after a dose of 200 mg/day the data showed an elimination half-life of 6.5 hours, a t_{max} of 3.32 hours and a C_{max} of 1.97 $\mu\text{g/ml}$.

Nine patients were evaluated for their serum VEGF and b-FGF levels. No clinical correlation was observed but the lack of objective responses prejudiced the analysis. Baydas et al.⁴⁵ evaluated thalidomide in breast cancer and no correlation was observed between clinical evolution and angiogenic factors. Fine et al.⁴⁶ tested thalidomide in high-grade gliomas and showed a relation of serum levels of b-FGF with clinical-radiological response, time to tumor progression and overall survival.

The most important toxicity were constipation, dizziness and somnolence involving 11, 8 and 7 patients, respectively. Thalidomide and somnolence was frequent despite of the dose at night. Toxicity grade 3 occurred as dizziness in 3 patients, constipation in 2 patients and fatigue in 3 patients. No grade 4 toxicities were observed. Dry skin, dry mouth, edema, peripheral neuropathy and tremor were adverse events with less frequency. Thalidomide was well tolerated at the 200 mg dose level with no grade 3 toxicity. Four patients need to reduce dose at the 400 mg dose level but it was acceptable and reversible.

In this study thalidomide showed only a poor activity in just one patient, which presented a stable disease and the median overall survival was 15.7 weeks. These results do not preclude activity in other settings. It is important to emphasize that probably

metastatic disease is not the best situation to test antiangiogenic therapy, because the genesis of the neoplasm and neovascularization become heterogeneous.

Thus, it is possible to use this type of therapy as adjuvant option in order to treat a minimal residual disease and to inhibit the neovascularization of microscopic neoplasm, avoiding the progression to a measurable disease. To explore synergic activity of antiangiogenic agents with cytotoxic drugs, radiotherapy and immunomodulators could be a logical choice in order to get better results. Also, interferon-alpha is indicated in adjuvant therapy of melanoma and therefore a combination with interferon-alpha might be an interesting approach in order to improve the outcome in melanoma.

Table 1 - Gehan's method

Number of responses in the first 14 patients	Additional number of patients
0	0
1	1
2	6
3	9
4 or more	11

Table 2 - Patients characteristics

Number of patients	14
Age (years)	
Minimum	42
Maximum	77
Median	55
Sex	
Male	7
Female	7
Performance status	
0	2
1	10
2	2
3	0
4	0
Prior therapy	
Surgery	14
Radiotherapy	3
Chemotherapy	10
Immunotherapy	4
Primary site	
Cutaneous	8
Ocular	5
Unknown	1
Dose	
200	14
400	12
600	6
800	1

Table 3 - Profile of toxicity related to thalidomide

Adverse effects	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Constipation	2	7	2	0
Somnolence	5	3	0	0
Dizziness	1	6	2	0
Edema	2	2	0	0
Fatigue	0	1	3	0
Dry skin	3	1	0	0
Dry mouth	1	0	0	0
Tremor	1	0	0	0
Neuropathy	1	0	0	0

Table 4 - Drug-related adverse events

Adverse event	Dose Level							
	200 mg (n=14)		400 mg (n=12)		600 mg (n=6)		800 mg (n=1)	
	N° of pts	%	N° of pts	%	N° of pts	%	N° of pts	%
Constipation	11	78	11	91	6	100	1	100
Somnolence	7	50	7	58	2	33	0	0
Dizziness	7	50	8	66	3	50	1	100
Paresthesia	2	14	2	16	0	0	0	0
Dry mouth	1	7	0	0	0	0	0	0
Edema	1	7	3	25	0	0	1	100
Fatigue	3	21	3	25	1	16	0	0
Dry skin	3	21	3	25	1	16	0	0
Tremor	0	0	1	8	0	0	0	0

Table 5 - Pharmacokinetic parameters of four tested patients

Parameters/Patient #	#1	#3	#3	#12	Mean	SD
t_{\max} (h)	4.0	4.0	5.0	4.0	4.3	0.3
C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1.26	1.75	1.08	1.05	1.29	0.41
k_e (h^{-1})	0.117	0.071	0.088	0.078	0.088	0.020
$t_{1/2}$ (h)	5.9	9.8	7.9	8.9	8.1	1.7
AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	12.9	16.2	16.2	15.7	15.2	1.6
$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	13.9	20.4	18.6	18.8	17.9	2.8
$\text{AUMC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}^2/\text{mL}$)	125.8	294.2	209.7	242.0	217.9	70.6
MRT (h)	9.0	14.4	11.3	12.9	11.9	2.3
V_d/f (L)	129.4	141.3	121.3	137.2	132.3	8.8
CL/f (L/h)	14.3	9.8	10.8	10.6	11.4	2.0

AUC, area under the plasma concentration versus time curve; AUMC, area under the first moment curve; CL/f , total body clearance over bioavailability; C_{\max} , peak plasma concentration; k_e , elimination rate constant; MRT, mean residence time; $t_{1/2}$ half-life; t_{\max} , time to peak concentration; V_d/f , apparent volume of distribution over bioavailability.

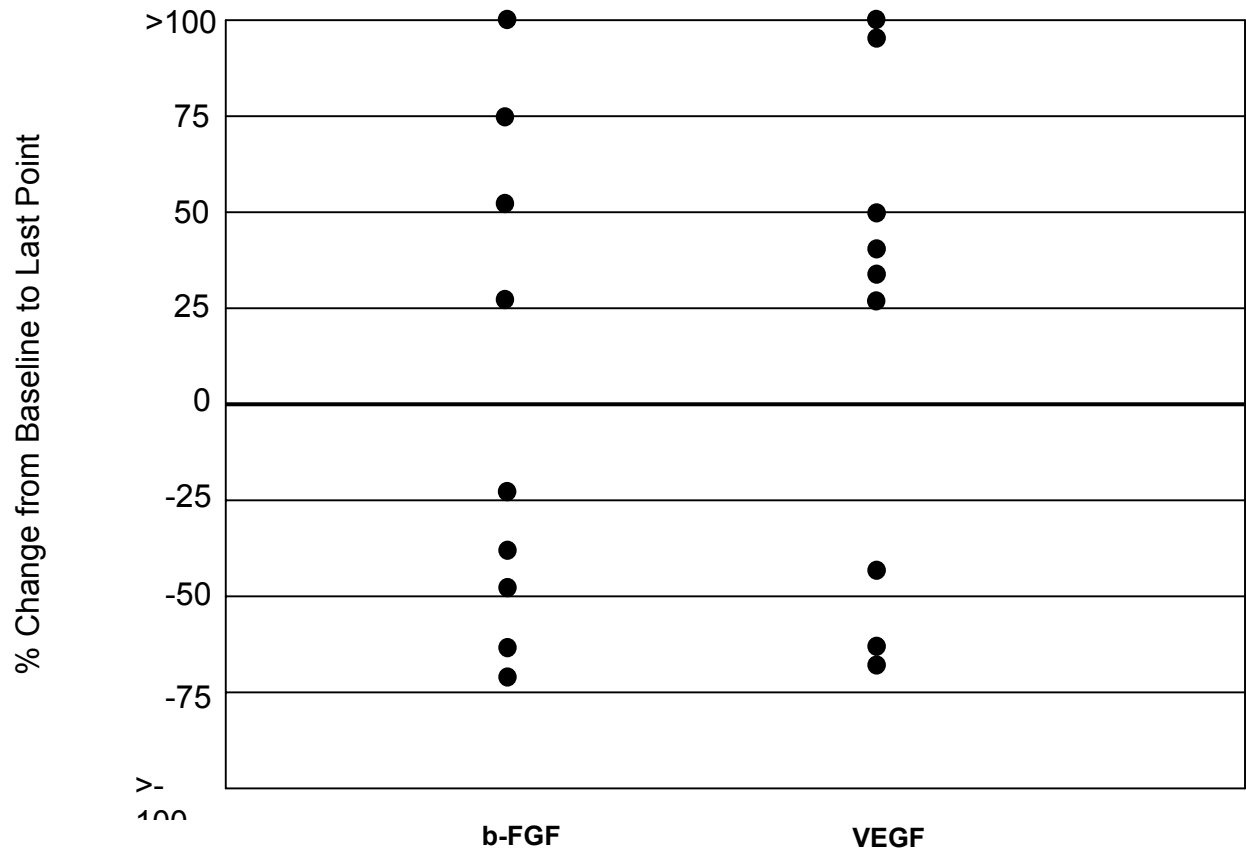


Figure 1 - Changes (%) in circulating b-FGF and VEGF levels from baseline to time of removal from treatment with thalidomide.

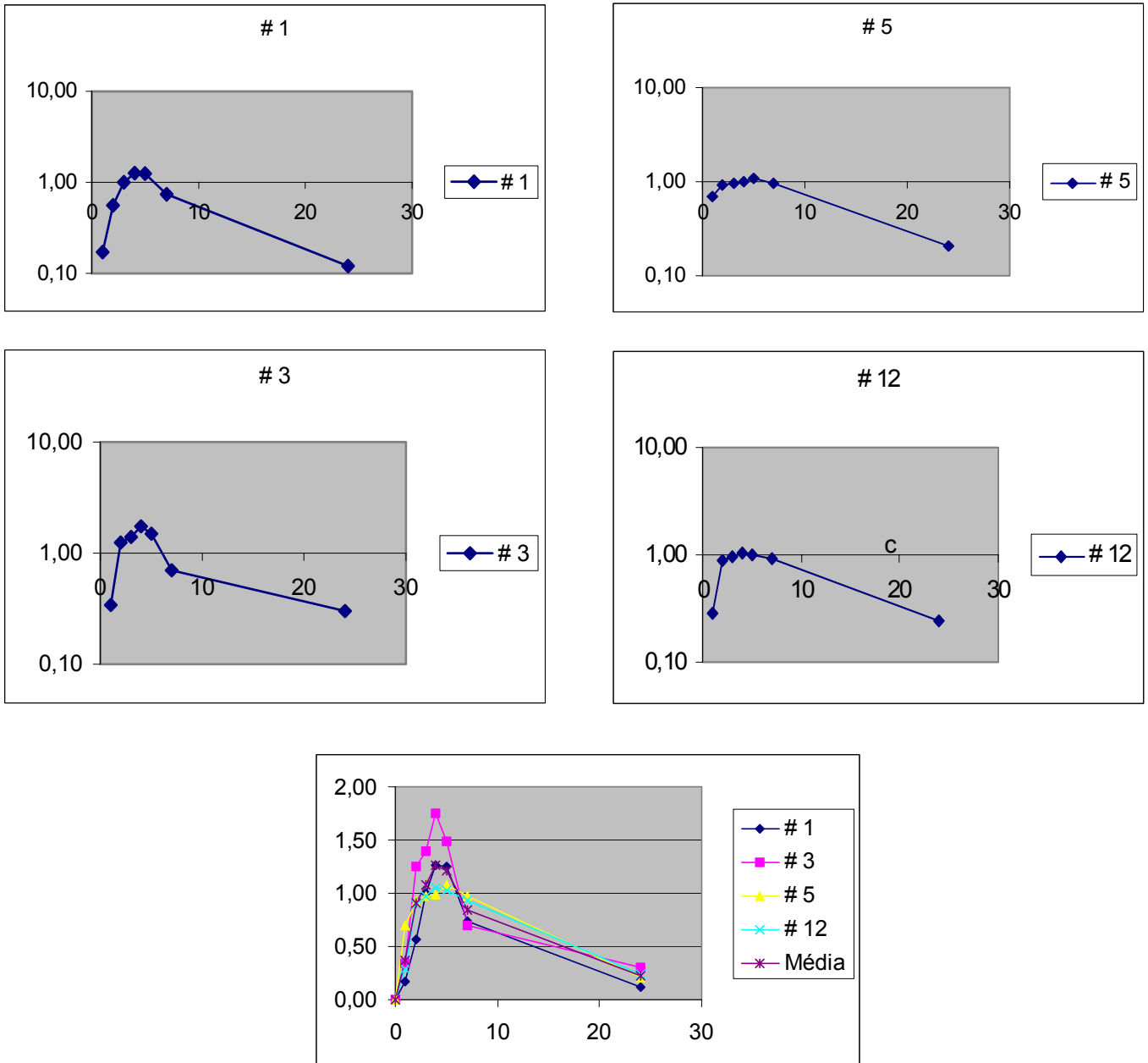


Figure 2 – Pharmacokinetic profile of 4 patients at dose of 200mg/day in a non-compartmental model.

REFERENCES

1. Balch CM, Buzaid AC, Atkins MB, et al. **A New American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma.** Cancer 2000; 88: 1484-1491.
2. Atkins MB. **Management of stage IV melanoma.** Educational Book ASCO 2002 175-83.
3. Albino AP, Reed JA, Mc Nutt NS. **Malignant Melanoma.** In De Vita, Cancer Principles and Practice of Oncology, 5th ed. Lippincot Raven 1997; 1935-1946. 1997.
4. Folkman J. **Tumor angiogenesis: therapeutic implications.** N Engl J Med 1971; 285: 1182.
5. Folkman J. **What is the role of angiogenesis in mets from cutaneous melanoma?** Eur J Clin Oncol 1987; 23: 361.
6. Ezekowitz RA, Mulliken JB, Folkman J. **Interferon alfa 2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy.** N Engl J Méd 1992; 326: 1456.
7. Folkman J, Langer R, Linhardt RJ, et al. **Angiogenesis inhibition and tumor regression caused by heparin or a heparin fragment in the presence of cortisone.** Science 1983; 221: 719.
8. Weidner N, Semple JP, Welch WR, et al. **Tumor angiogenesis and metastasis-correlation in invasive breast carcinoma.** N Engl J Méd 1991; 324: 1.
9. Ogawa Y, Chung YS, Nakata B, et al. **Microvessel quantitation in invasive breast cancer by staining for factor VIII-related antigen.** Br J Cancer 1995; 71: 1297.
10. Weidner N, Folkman J, Pozza F, et al. **Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma.** J Natl Cancer In 1992;84:1875.

11. Weidner N, Carrol PR, Flax J, et al. **Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma.** Am J Pathol 1993; 143: 401.
12. Macchiarini P, Fontanini G, Mussi A, et al. **Relation of neovascularisation to metastasis of non-small-cell lung cancer.** Lancet 1992; 340: 145.
13. Kawaguchi T, Yamamoto S, Kudoh S, et al. **Tumor angiogenesis as a major prognostic factor in stage I lung adenocarcinoma.** Anticancer Res 1997; 17: 3743.
14. Lucchi M, Fontanini G, Mussi A, et al. **Tumor angiogenesis and biologic markers in resected stage I NSCLC.** Eur J Cardiothorac Surg 1997; 12: 535.
15. Obermair A, Wanner C, Bilgi S, et al. **Tumor angiogenesis in stage IB cervical cancer: correlation of microvessel density with survival.** Am J Obstet Gynecol 1998; 178: 314.
16. Dellas A, Moch H, Schultheiss E, et al. **Angiogenesis in cervical neoplasia: microvessel quantitation in precancerous lesions and invasive carcinomas with clinicopathological correlations.** Gynecol Oncol 1997; 67: 27.
17. Murray JD, Carlson GW, McLaughlin K, et al. **Tumor angiogenesis as a prognostic factor in laryngeal cancer.** Am J Surg 1997; 174: 523.
18. Bochner BH, Cote RJ, Weidner N, et al. **Angiogenesis in bladder cancer: relationship between microvessel density and tumor prognosis.** J Natl Cancer Inst 1995; 87: 1603.
19. Maeda K, Chung YS, Takatsuka S, et al. **Tumor angiogenesis and tumor cell proliferation as prognostic indicators in gastric carcinoma.** Br J Cancer 1995; 72: 319.
20. Li VW, Folkerth RD, Watanabe H, et al. **Microvessel count and cerebrospinal fluid basic fibroblast growth factor in children with brain tumors.** Lancet 1994; 344: 82.
21. Srivastava A, Laidler P, Davies Rp, et al. **The prognostic significance of tumor vascularity in intermediate-thickness skin melanoma. A quantitative histologic study.** Am J Pathol 1988; 133: 419.
22. Kanbayashi T, Shimizu T, Takahashi Y, et al. **Thalidomide increases both REM and stage 3-4 sleep in human adults: a preliminary study.** Sleep 1999; 22: 113-115.
23. Lenz W. **Malformations caused by drugs in pregnancy.** Am J Dis Child 1966; 112: 99-106.

24. Mc Bride WG. **Thalidomide and congenital abnormalities.** Lancet 1961 2: 1358, (letter).
25. Thomas DA, Kantarijan HM. **Current role of thalidomide in cancer treatment.** Cur Opin Oncol 2000, 12: 564-573.
26. D' Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, et al. **Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis.** Proc N Acad Sci USA 1994; 91: 4082-4085.
27. Kenyon BM, Browne F, D'Amato RJ. **Effects of thalidomide and related metabolites in a mouse corneal mode of neovascularization.** Exp Eye Res 1997; 64: 971-978.
28. Tseng S, Pak G, Washenik K, et al. **Rediscovering thalidomide: a review of its mechanism of action, side effects and potential uses.** J Am Acad Dermatol 1996; 35: 969-979.
29. Warren N. **Thalomid (thalidomide) STEPS (System for Thalidomide Education and Prescribing Safety) Folder.** Celgene Corp, 1998.
30. Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. **Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma.** N Engl Journ of Med 1999; 341 (21): 1565-1571.
31. Motzer RJ, Berg W, Ginsberg M, et al. **Phase II trial of thalidomide for patients with advanced renal cell carcinoma.** J Clin Oncol 2002; 20: 302-306.
32. Fine HA, Figg WD, Jaeckle K, et al. **Phase II trial of the antiangiogenic agent thalidomide in patients with recurrent high-grade gliomas.** J Clin Oncol 2000; 18: 708-715.
33. Little R, Kathleen M, Pluda JM, et al. **Activity of thalidomide in AIDS-related Kaposi sarcoma.** J Clin Oncol 2000; 18 : 2593-2602.
34. Hwu WJ, Krown SE, Panageas KS, et al. **Phase II study of temozolomide plus thalidomide for the treatment of metastatic melanoma.** J Clin Oncol 2003; 21: 3351-3356.
35. Danson S, Arance A, Lorigan P, et al. **Randomized phase II study of temozolomide given every 8 hours or daily with either interferon alfa-2b or thalidomide in metastatic malignant melanoma.** J Clin Oncol 2003; 21: 2551-2557.
36. Eisen T, Boshoff C, Mak I, et al. **Continuous low dose Thalidomide: a phase II study in advanced melanoma, renal cell, ovarian and breast cancer.** Br J Cancer 2000; 82(4): 812-817.

37. **CTC Version 2.0 Revised** March 23, 1998.
38. Eriksson T, Björkman S, Fyge A, Ekberg H. **Determination of thalidomide in plasma and blood by high-performance liquid chromatography: avoiding hydrolytic degradation.** Journal of Chromatography Part B 1992; 582: 211-216.
39. Teo SK, Colburn WA, Thomas SD. **Single-dose oral pharmacokinetics of three formulations of thalidomide in healthy male volunteers.** Journal of Clinical Pharmacology 1999; 39: 1162-1168.
40. Simon R. **Optimal two-stage design for phase II clinical trials.** Controlled Clinical Trials 1989; 10: 1-10.
41. World Medical Association Declaration of Helsinki. **Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects.** 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000.
42. Piscitelli SC, Figg WD, Hahn B, et al. **Single dose pharmacokinetics of thalidomide in HIV infected patients.** Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 2797-2799.
43. Chen TL, Vogelsang GB, Petty BG, et al. **Plasma pharmacokinetics and urinary excretion of thalidomide after oral dosing in healthy male volunteers.** Drug Metab Dispos 1989; 17:402-405.
44. Figg WD, Raje S, Bauer KS, et al. **Pharmacokinetics of thalidomide in an elderly prostate cancer population.** J Pharm Sci 1999; 88:121-125.
45. Baidas SM, Winer EP, Fleming GF, et al. **Phase II evaluation of thalidomide in patients with metastatic breast cancer.** J Clin Oncol 2000; 14: 2710-17.
46. Fine HA, Figg WD, Jaeckle K, et al. **Phase II trial of the antiangiogenic agent thalidomide in patients with recurrent high-grade gliomas.** J Clin Oncol 2000; 18: 708-715.

PARTE III

**B - ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS: ESTUDO FASE II DE TALIDOMIDA EM
PACIENTES COM MELANOMA METASTÁTICO**

RESUMO

Histórico: A talidomida tem demonstrado atividade antiangiogênica e efeito imunomodulatório em modelos pré-clínicos. Havendo evidências de ação antitumoral em mieloma múltiplo, carcinoma renal e outros tumores sólidos. Neste estudo fase II avaliamos a atividade antitumoral da talidomida de forma isolada e o perfil tóxico em pacientes com melanoma metastático.

Pacientes e métodos: Foi utilizado o método de Gehan, onde não havendo resposta objetiva após a avaliação dos primeiros 14 pacientes, suspende-se o recrutamento. A talidomida foi administrada na forma de uma dose inicial de 200mg/dia, com aumento de 200mg a cada 2 semanas, de acordo com a tolerância, atingindo uma dose máxima de 800 mg/dia. Pacientes foram avaliados a cada 8 semanas, através de critérios clínicos e radiológicos.

Resultados: Um total de 14 pacientes foram avaliados e não houveram respostas objetivas, enquanto um paciente apresentou doença estável. A talidomida foi bem tolerada, e as toxicidades dose-limitante foram constipação e tonturas. Outras toxicidades, graus 2 e 3 relatadas, incluíram sonolência, parestesias, anorexia, xerodermia e edema. O perfil farmacocinético foi determinado em 4 pacientes. O fator básico de crescimento de fibroblastos e o fator de crescimento do endotélio vascular foram avaliados em 9 pacientes, porém seus resultados não evidenciaram correlação clínica.

Conclusões: A Talidomida mostrou uma atividade pobre e toxicidade aceitável em pacientes com melanoma metastático. Estudos futuros devem explorar o cenário adjuvante e a ação sinérgica

Palavras-Chave: estudo clínico, melanoma maligno, talidomida

INTRODUÇÃO

O melanoma na sua apresentação metastática tem índices de sobrevida em 5 anos que não superam 5%.¹ Em tal situação, as alternativas são pobres, com a Dacarbazina destacando-se entre os quimioterápicos, porém com respostas em torno de 20%. Novos agentes quimioterápicos têm surgido como opção (fotemustina, temozolomide), porém sem superar as respostas até hoje obtidas. Recentemente, a bioquimioterapia (interferon, interleucina, cisplatina, vinblastina) tem sido explorada, demonstrando índices de resposta superiores, entre 35 e 48%, porém os estudos fase III não comprovaram os benefícios em termos de sobrevida e ratificaram a intensa toxicidade de tais protocolos.² Desse modo, em razão das limitadas respostas com as terapias vigentes, alta toxicidade e curta sobrevida, a doença metastática torna-se tema interessante para a avaliação de novos alvos biológicos. Existem evidências de que melanócitos malignos podem secretar substâncias com atividade angiogênica, como o VEGF, TGF-beta 1, TNF-alfa e b-FGF.³

Em 1971, Judah Folkman propôs pela primeira vez que o crescimento tumoral era dependente da angiogênese e que tumores não poderiam crescer além de 1 a 2mm³ na ausência de neovascularização.⁴ Na seqüência, foi demonstrado que a angiogênese também colaborava para o processo de metástases⁵, e que a terapia antiangiogênica poderia causar regressão dos vasos sanguíneos⁶ e, por conseqüência, do crescimento tumoral em modelos animais.⁷

Vários estudos demonstraram que uma medida aumentada de angiogênese em amostras tumorais, avaliadas pela quantificação de densidade microvascular, poderia ser correlacionada com metástases e com um pior prognóstico nesses pacientes. Tais evidências já foram verificadas em neplasias de mama^{8,9,10}, próstata¹¹, pulmão^{12,13,14}, colo uterino^{15,16}, laringe¹⁷, bexiga¹⁸, estômago¹⁹, sistema nervoso central²⁰ e melanoma.²¹

A talidomida foi inicialmente introduzida pela Chemie Grunenthal, em 1953, como um agente sedativo/hipnótico e era utilizada para o alívio da náusea na gestação.²² Em 1960, começaram a surgir relatos de neuropatia periférica pelo uso crônico da talidomida. Logo, apareceram evidências de malformações de membros (focomelia) e de órgãos internos associados com o uso materno da talidomida. Sendo assim, em 1961, a talidomida foi retirada do mercado europeu e nunca chegou a ser comercializada nos EUA, nesse período.^{23,24} Em 1965, uma surpreendente atividade da talidomida em lepra lepromatosa reativa, percebida durante o uso como sedativo-hipnótico estimulou a realização de estudos adicionais e após a confirmação de tais achados o FDA (Food and Drug Administration) aprovou o uso no tratamento e manutenção das manifestações cutâneas do eritema nodoso da lepra. Tal atividade imunomodulatória tem sido efetiva em outras doenças dermatológicas, tais como: lúpus eritematoso cutâneo, eritema multiforme recorrente e úlceras aftosas recorrentes, especialmente em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida.²⁵ Em 1994, D'Amato e cols.²⁶, através da avaliação da córnea de coelhos, demonstraram a capacidade da talidomida de inibir o fator de crescimento básico do fibroblasto e assim bloquear o processo angiogênico. Em estudo publicado a seguir, a inibição do fator de crescimento do endotélio vascular também foi demonstrada em modelos murinos.²⁷ Além disso, a talidomida produz uma atividade imunomodulatória, incluindo inibição de moléculas de adesão da superfície e antígenos de histocompatibilidade maior em células epiteliais e endoteliais.^{28,29} Desde então, diversos estudos clínicos, fase I e II, têm

sido realizados em neoplasias sólidas e hematológicas. Porém os melhores resultados até o momento são verificados com a utilização da talidomida em mieloma múltiplo.³⁰ Algumas respostas foram verificadas em estudos de carcinoma renal, glioblastoma multiforme e sarcoma de Kaposi.^{31,32,33} Em melanoma metastático destaca-se o uso da talidomida em associação com temozolomide, Hwu e cols.³⁴ relatam 12 respostas objetivas dentre 38 pacientes, Danson e cols.³⁵ demonstram 23.1% de respostas dessa combinação, sendo o melhor resultado na comparação com temozolamida isolada ou combinada com interferon e Eisen e cols.³⁶ avaliaram o uso da talidomida em dose baixa (100mg/dia) em pacientes com neoplasia avançada de mama, ovário, rim e melanoma. Nenhuma resposta objetiva foi verificada nos pacientes com melanoma.

Em razão de exposto, idealizamos um estudo para avaliar a ação isolada da talidomida em pacientes exclusivamente com melanoma metastático, com vistas a mensurar respostas objetivas, toxicidade, avaliar perfil farmacocinético e correlacionar clinicamente os níveis séricos de VEGF e b-FGF.

1 PACIENTES E MÉTODOS

1.1 Pacientes

Foram elegíveis os pacientes com diagnóstico histopatológico de melanoma, estágio IV, recorrente ou em progressão, com doença mensurável bidimensionalmente, idade igual ou superior a 18 anos, desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 a 2 (Anexo-A), parâmetros laboratoriais adequados e avaliados pelo seguinte: contagem absoluta de granulócitos igual ou superior a $1500/\text{mm}^3$, plaquetas $> 100.000/\text{mm}^3$, bilirrubinas e creatinina até 1,5 vezes o limite superior da normalidade, fosfatase alcalina e gama-gt até 2,5 vezes o limite superior da normalidade. Os pacientes poderiam ter realizado tratamento quimioterápico, imunoterápico e/ou radioterápico, desde que há mais de 4 semanas e tratamento cirúrgico há mais de 2 semanas. Foram excluídos os pacientes com infecção ativa e/ou sem controle, com diagnóstico de neoplasia maligna nos últimos 5 anos (exceto tumores de pele tipo não melanoma ou carcinoma de colo uterino in situ), mulheres em idade fértil, pacientes com doença ativa em sistema nervoso central. Todos os pacientes deveriam assinar um termo de consentimento informado.(Anexo-C).

1.2 Plano de tratamento e reavaliação

A talidomida foi administrada em cápsulas de 200mg e 400mg. O medicamento foi fornecido pelo Ministério da Saúde na forma e encapsulado na ULBRA (Universidade Luterana do Brasil). Foi administrada por via oral, inicialmente na dose de 200mg/dia à noite, com um aumento de 200mg a cada 2 semanas até a dose máxima de 800mg/dia, conforme a tolerância dos pacientes. Cada ciclo foi constituído por um período de 30 dias, sendo que o tratamento deveria ser administrado diariamente até a progressão documentada da doença, toxicidade inaceitável ou recusa do paciente. Se houvesse algum paciente com dose cumulativa de 40g, esse deveria ser criteriosamente avaliado quanto às toxicidades neurológicas e seria então decidido se deveria continuar dentro do protocolo.

Em caso de progressão clara antes da primeira avaliação dos parâmetros de doença, o tratamento seria descontinuado, e a resposta ao tratamento seria interpretada como progressão de doença. No caso de estabilização de doença, o paciente seria mantido no tratamento até a progressão, com reavaliação a cada 2 meses. No caso de resposta objetiva, completa ou parcial, o tratamento teria continuidade até a progressão documentada de doença, e o paciente seria reavaliado a cada 2 meses durante esse período.

A avaliação de resposta foi baseada nos critérios da OMS-27: resposta completa foi definida como o desaparecimento das lesões, por, pelo menos, 4 semanas, resposta parcial foi a redução de, pelo menos, 50% do tamanho de todas lesões mensuráveis, por pelo menos 4 semanas; resposta menor foi a redução das lesões em mais de 25%, porém menor que 50%. A doença estável foi definida como a ausência de crescimento superior a 25% do tamanho das lesões, sem evidência de aparecimento de novas lesões e a progressão de doença foi definida como um aumento maior que 25% do tamanho das lesões ou o surgimento de novas lesões durante o tratamento.

Os pacientes eram avaliados previamente ao tratamento com história clínica, exame físico, avaliação laboratorial incluindo parâmetros hematológicos, função renal e função hepática, além de avaliação radiológica com vistas a mensurar lesões e definir extensão de doença. A cada 2 semanas, os pacientes eram avaliados com vistas a monitorar toxicidade e eventos adversos. Mensalmente era realizada avaliação laboratorial e após 8 semanas, a doença era reavaliada clínica e/ou radiologicamente.

As toxicidades foram graduadas segundo os Critérios Comuns de Toxicidade (CTC).³⁷ A dose da talidomida foi reduzida em 200mg para os graus 3-4 de toxicidade nos seguintes sintomas: sonolência, tonturas, constipação, neuropatia e *rash* cutâneo. O paciente permanecia nessa dose ou essa dose era ainda reduzida até resolução do grau de toxicidade.

Tratamentos concomitantes permitidos: antieméticos, analgésicos, antibióticos via oral ou endovenoso. Não foram permitidos o uso de outra drogas anticâncer e de outros medicamentos em fase de pesquisa, além de drogas neurotóxicas.

1.3 Avaliação farmacocinética

Para se avaliarem os parâmetros farmacocinéticos da talidomida, foram coletadas amostras de sangue de 8 pacientes anteriormente e 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 7 h e 24 h após a administração da primeira dose de talidomida (200 mg). O soro foi obtido por centrifugação (3.500 rpm, 10 min) e transferido em alíquotas de 1ml, para tubos Eppendorf de 1,5 ml. Esses foram centrifugados, por 1 minuto a 14.000 rpm à temperatura ambiente, para melhor separação da fase líquida do sangue. Para inibir a hidrólise espontânea da talidomida ou uma possível degradação durante o processo de extração, foi adicionado um volume equivalente de um tampão citrato de sódio, pH 1,5, até atingir uma concentração final de 0,015 M e baixar o pH do soro de pH 7,0 abaixo de 5,0 conforme descrito no método de

Eriksson et al.³⁸ Depois, as amostras foram estocadas a – 20 °C para posterior análise. Após essa etapa, o soro pôde ser estocado por pelo menos 6 meses.³⁹ Finalmente, foram adicionados 50µl de uma solução de 100 µg/ml de fenacetina, utilizada como padrão interno, e 3ml de éter di-etílico. Logo após, a amostra foi misturada e depois centrifugada, a 1.200 x g por 5min, para separar a fase orgânica da fase aquosa. A fase orgânica foi transferida para outro tubo e a fase aquosa foi extraída novamente com mais 3ml de éter di-etílico. Após a evaporação do éter, a amostra foi reconstituída com 0,1ml de um tampão de diluição utilizado nas análises cromatográficas. A determinação das concentrações e parâmetros farmacocinéticos da talidomida nessas amostras foi realizada por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), constituída de uma bomba L-6000, de um integrador cromatográfico D-2500, de um detector L-4000 UV (todos da Hitachi, Japão) e de uma coluna de fase reversa (Nova-Pak C18, Waters, São Paulo).³⁸ Para detecção da talidomida e da fenacetina foi utilizado um comprimento de onda de 220nm.

1.4 Avaliação de fatores angiogênicos

Amostras de soro foram obtidas imediatamente antes da primeira dose de talidomida e após a cada 2 semanas nos primeiros dois meses e a partir de então mensalmente. Os níveis séricos de bFGF e VEGF foram mensurados através da técnica de Elisa, utilizando QUANTIKINE imunoensaio da R&D Systems(Mineapolis,MN,EUA).

1.5 Análise estatística

O recrutamento dos pacientes constará de duas fases:

- no primeiro estágio, 14 pacientes serão recrutados. Caso não haja resposta (completa ou parcial), o estudo estará terminado. Isso garante que, se a droga for efetiva em 20% ou mais pacientes, a chance de se rejeitar a droga erroneamente após os 14 primeiros pacientes é de 0,044;

- caso haja uma ou mais respostas nos primeiros 14 pacientes, um número adicional de pacientes será adicionado ao estudo, conforme o método de Gehan⁴⁰ (Tabela 1).

O teste t emparelhado e o teste de Wilcoxon foram realizados para cada fator angiogênico, com vistas a determinar se as diferenças médias da dosagem pré-tratamento e na saída do estudo apresentavam significância estatística.

1.6 Aspectos éticos

Antes da inclusão do paciente no estudo, o mesmo foi informado da natureza do medicamento em estudo e foram dadas informações pertinentes ao objetivo pretendido, possíveis benefícios e possíveis efeitos adversos. O estudo foi explicado individualmente a cada paciente, ficando claro o caráter experimental e a existência de tratamento alternativo paliativo no caso do paciente não aceitar participar do protocolo. Um documento de consentimento livre e esclarecido (Anexo-C), aprovado pelo Comitê de Ética, foi lido e assinado pelo paciente, pelo pesquisador e, quando necessário, por uma testemunha. Uma cópia deste documento foi entregue ao paciente. O paciente poderia desistir do estudo a qualquer momento, sem prejudicar seu tratamento médico futuro. Este estudo foi realizado em conformidade com a Declaração de Helsinki.⁴¹ (Anexo-B)

2 RESULTADOS

2.1 Características dos pacientes

Quatorze paciente foram incluídos neste estudo entre dezembro de 2000 e julho de 2002, sendo 7 mulheres e 7 homens, com idade que variou de 42 a 77 anos, definindo uma média de 55 anos. O performance *status* (ECOG) variou de 0 a 2, com 10 pacientes apresentando performance 1, dois pacientes apresentando performance 0; e dois pacientes com performance 2. Todos os pacientes haviam sido tratados previamente, sendo 14 pacientes com cirurgia, 10 com quimioterapia, 4 com imunoterapia e 3 com radioterapia. As doses de 200, 400, 600 e 800 mg/dia foram atingidas por 14, 12, 6 e 1 pacientes, respectivamente. O sítio primário foi cutâneo em 8 pacientes; globo ocular em 5 pacientes; e desconhecido em 1 paciente.(Tabela 2)

2.2 Resposta e sobrevida

Quatorze pacientes foram acessíveis para resposta e toxicidade, porém nenhum paciente atingiu resposta parcial ou completa. Um paciente apresentou doença estável com duração de 13.5 semanas, e um outro paciente apresentou evidência de resposta mista, com regressão parcial em lesões hepáticas , porém com progressão de doença em sistema nervoso central. A duração média de tratamento foi de 7.1 semanas. A sobrevida global mediana de 15.7 semanas (variando de 4 a 32.8+ semanas).

2.3 Toxicidade

Os efeitos colaterais mais importantes foram constipação, tonturas e sonolência, ocorrendo em 11, 9 e 8 pacientes, respectivamente. O aparecimento de tais efeitos colaterais ocorreu predominantemente já na dose de 200mg/dia. Outros efeitos adversos foram xerostomia, xerodermia, edema, fadiga, tremor e neuropatia periférica.

A redução de dose foi necessária em alguns pacientes, com 6 pacientes tendo a dose reduzida em razão de tonturas (4 com grau II e 2 com grau III), 2 pacientes por fadiga grau III e 1 paciente e constipação grau III. Merece destaque a necessidade de redução de dose por tonturas grau II em razão de intolerância dos pacientes, sugerindo a toxicidade nessa graduação como fator limitante de dose (Tabela 3 e 4). A talidomida foi bem tolerada na dose de 200mg/dia, sem evidência de toxicidade grau 3, porém, na dose de 400 mg/dia, 4 pacientes necessitaram redução de dose. As toxicidades foram aceitáveis e reversíveis.

2.4 Dados Farmacocinéticos

Os resultados farmacocinéticos foram avaliados em 4 pacientes que autorizaram a realização de tal análise. Todos os dados correspondem a uma análise não-compartimental, a partir de dados obtidos nas primeiras 24 horas após o uso de talidomida na dose de 200mg (Tabela 5) . A Figura 2 demonstra a concentração plasmática de talidomida versus a curva de tempo para cada um dos 4 pacientes testados. O AUC médio (0-24 h) foi de $15,2 \pm 1,6 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$. A C_{max} média foi de $1,29 \mu\text{g}/\text{mL}$, variando de $1,05 - 1,75 \mu\text{g}/\text{mL}$ e foi atingida em aproximadamente $4,3 \pm 0,3$ horas após a dose. A meia-vida de eliminação média variou de 5.9 a 9.8 horas, com um valor médio de $8.1 \pm 1,7$ horas. O V_d/f médio e o CL/f médio foram $132,3 \text{ L}$ e $11,4 \text{ L/h}$, respectivamente.

2.5 Fatores angiogênicos

Em razão da instabilidade de proteínas em amostras sanguíneas de pacientes, os dados foram disponíveis somente em 9 pacientes. Nenhum padrão de correlação clínica e radiológica foi identificado em relação aos níveis de b-FGF e VEGF. A falta de respostas objetivas prejudicou correlações clínicas. Os resultados dessas análises mostram variações percentuais médias a partir do momento pré-tratamento de +6.09% para b-FGF e 34.33% para VEGF(Figura 1) . Esses dados não foram estatisticamente significativos ($p=0.809$ IC-95: -50.04 a 62.22 e $p= 0.308$ IC-95: -38.31 a 106.97).

3 DISCUSSÃO

Neste estudo fase II, a talidomida é utilizada em razão de sua potencial atividade anti-angiogênica, já demonstrada em estudos com animais, através da inibição de VEGF e b-FGF.^{26,27} Porém sua ação é complexa e pouco conhecida, com sugestões de participação imunomodulatória e antiinflamatória. Porém mesmo em mieloma múltiplo onde temos os melhores resultados, Singhal e cols. não demonstraram correlação de angiogênese e resposta à talidomida.²⁸

O melanoma tornou-se um modelo para tal avaliação, em razão das evidências demonstrando que melanócitos malignos podem secretar VEGF, TGF-beta 1, TNF-alfa e b-FGF e tendo todas essas substâncias uma atividade angiogênica.³ Outros três estudos avaliaram a atividade da talidomida em melanoma, sendo dois deles em associação com a temozolamida. Hwu e cols.³⁴ avaliaram 38 pacientes e obtiveram 12 respostas objetivas enquanto Danson e cols.³⁵ obtiveram 23.1% de resposta. O único estudo que avaliou pacientes com melanoma metastático³², utilizando talidomida isoladamente, foi o de Eisen e cols.³⁶ onde também pacientes com neoplasias de ovário, mama e rim recebiam talidomida na dose de 100 mg/dia. Não houve respostas objetivas em melanoma. Desse modo, nosso estudo apresenta-se como o único que avalia exclusivamente pacientes com melanoma metastático, utilizando a talidomida isoladamente e em doses escalonadas de 200 a 800 mg/dia. A avaliação farmacocinética realizada em 4 pacientes apresenta resultados

compatíveis com os da literatura existente, sendo que os dados de Piscitelli e cols.⁴² revelam um tempo para concentração máxima de 3.4 horas, uma meia-vida de aproximadamente 6 horas e clearance oral de 8.5 L/h, após dose única de talidomida. Chen e cols.⁴³ relataram resultados de farmacocinética da talidomida após dose oral em homens voluntários saudáveis, revelando meia-vida de 9 horas, um clearance de 10 L/h e um volume de distribuição aparente de 121 L. Figg e cols.⁴⁴ realizaram avaliação farmacocinética em pacientes idosos com câncer de próstata e em dose de 200 mg/dia obtiveram em média, meia-vida de 6.52 horas, tempo de concentração máxima de 3.32 horas e concentração máxima de 1.97 µg/ml.

Com vistas a obtenção de informações a respeito do mecanismo de ação da talidomida, 9 pacientes tiveram avaliação dos níveis séricos de VEGF e b-FGF pré-tratamento e durante a terapia. Porém nenhum tipo de correlação clínica foi evidenciada, apesar da ausência de resposta objetiva ter prejudicado tais correlações. No estudo de Baidas e cols.⁴⁵, utilizando a talidomida em câncer de mama, também não existiu correlação entre evolução clínica e fatores angiogênicos. Fine e cols.⁴⁶ que testaram a talidomida em gliomas de alto grau, perceberam uma relação entre os níveis séricos de b-FGF com resposta clínico-radiológica, tempo para progressão tumoral e sobrevida global.

Quanto à toxicidade, destacaram-se a constipação, tonturas e sonolência que acometeram, respectivamente, 11, 8 e 7 pacientes. A sonolência mostrou-se freqüente, apesar da dose noturna. A toxicidade grau 3 ocorreu na forma de tonturas em 3 pacientes, constipação em 2 pacientes e fadiga em 2 pacientes, não tendo ocorrido toxicidades grau 4. Xerodermia, xerostomia, edema, tremor e neuropatia periférica foram efeitos colaterais também presentes, porém com menor freqüência. A talidomida foi bem tolerada, em especial na dose de 200mg/dia, não apresentando toxicidade grau 3. Porém 4 pacientes necessitaram redução de dose no nível de 400 mg/dia.

Em nosso estudo, a talidomida mostrou uma atividade pobre no melanoma metastático, com apenas 1 paciente apresentando estabilização de doença e uma sobrevida global mediana de 15.7 semanas. Porém, tais resultados certamente não significam o término das investigações nesse cenário. É importante salientar que provavelmente a doença metastática não seja o contexto ideal da terapia antiangiogênica, haja vista que nesta situação, a gênese da neovascularização torna-se heterogênea, assim como a própria neoplasia. Dessa forma, é possível que a utilização de agentes antiangiogênicos tenha uma argumentação mais sólida em adjuvância, permitindo tratar doença residual mínima, com vistas a inibir a neovascularização de neoplasia microscópica e, desse modo, impedir o surgimento de doença mensurável. Explorar o sinergismo de agentes antiangiogênicos com quimioterápicos, radioterapia e imunomoduladores talvez seja a alternativa lógica na busca de melhores resultados. O interferon alfa que apresenta indicação na adjuvância de melanoma e evidências de atividade antiangiogênica é um exemplo de potencial combinação para melhor avaliação de tais estratégias.

Tabela 1 - Método de Gehan

No de respostas nos 1 ^{os} 14 pacientes	No adicional de pacientes necessários
0	0
1	1
2	6
3	9
4 ou mais	11

Tabela 2 Características dos pacientes

Número de pacientes	14
Sexo	N
Masculino	7
Feminino	7
Idade	Anos
Mínima	42
Máxima	77
Média	55
Performance status	N
0	2
1	10
2	2
3	0
4	0
Terapia(s) prévia(s)	N
Cirurgia	14
Radioterapia	3
Quimioterapia	10
Imunoterapia	4
Sítio primário	N
Cutâneo	8
Ocular	5
Desconhecido	1
DOSE	N
200	14
400	12
600	6
800	1

Tabela 3 - Perfil de toxicidade relacionada à talidomida

Efeito adverso	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Constipação	2	7	2	0
Sonolência	5	3	0	0
Tonturas	1	6	2	0
Edema	2	2	0	0
Fadiga	0	1	3	0
Xerodermia	3	1	0	0
Xerostomia	1	0	0	0
Tremor	1	0	0	0
Neuropatia	1	0	0	0

Tabela 4 - Eventos adversos relacionados à droga

Evento adverso	Dose							
	200 mg (n=14)		400 mg (n=12)		600 mg (n=6)		800 mg (n=1)	
	Nº of pts	%	Nº of pts	%	Nº of pts	%	Nº of pts	%
Constipação	11	78	11	91	6	100	1	100
Sonolência	7	50	7	58	2	33	0	0
Tonturas	7	50	8	66	3	50	1	100
Neuropatia	2	14	2	16	0	0	0	0
Xerostomia	1	7	0	0	0	0	0	0
Edema	1	7	3	25	0	0	1	100
Fadiga	3	21	3	25	1	16	0	0
Xerodermia	3	21	3	25	1	16	0	0
Tremor	0	0	1	8	0	0	0	0

Tabela 5 - Parâmetros farmacocinéticos de 4 pacientes avaliados

Parâmetro/Paciente #	#1	#3	#3	#12	Média	DP
t_{max} (h)	4.0	4.0	5.0	4.0	4.3	0.3
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1.26	1.75	1.08	1.05	1.29	0.41
k_e (h^{-1})	0.117	0.071	0.088	0.078	0.088	0.020
$t_{1/2}$ (h)	5.9	9.8	7.9	8.9	8.1	1.7
AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	12.9	16.2	16.2	15.7	15.2	1.6
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	13.9	20.4	18.6	18.8	17.9	2.8
$AUMC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}^2/\text{mL}$)	125.8	294.2	209.7	242.0	217.9	70.6
MRT (h)	9.0	14.4	11.3	12.9	11.9	2.3
V_d/f (L)	129.4	141.3	121.3	137.2	132.3	8.8
CL/f (L/h)	14.3	9.8	10.8	10.6	11.4	2.0

AUC=ASC, área sob a curva; AUMC=ASMC, área sob o primeiro momento da curva; CL/f, clearance corporal total sobre a biodisponibilidade; C_{max} - concentração plasmática máxima k_e , constante de eliminação; MRT, tempo de permanência média; $t_{1/2}$ meia-vida; t_{max} , tempo para concentração máxima; $V_d/f=V_{dss}/f$, volume de distribuição aparente sobre a biodisponibilidade.

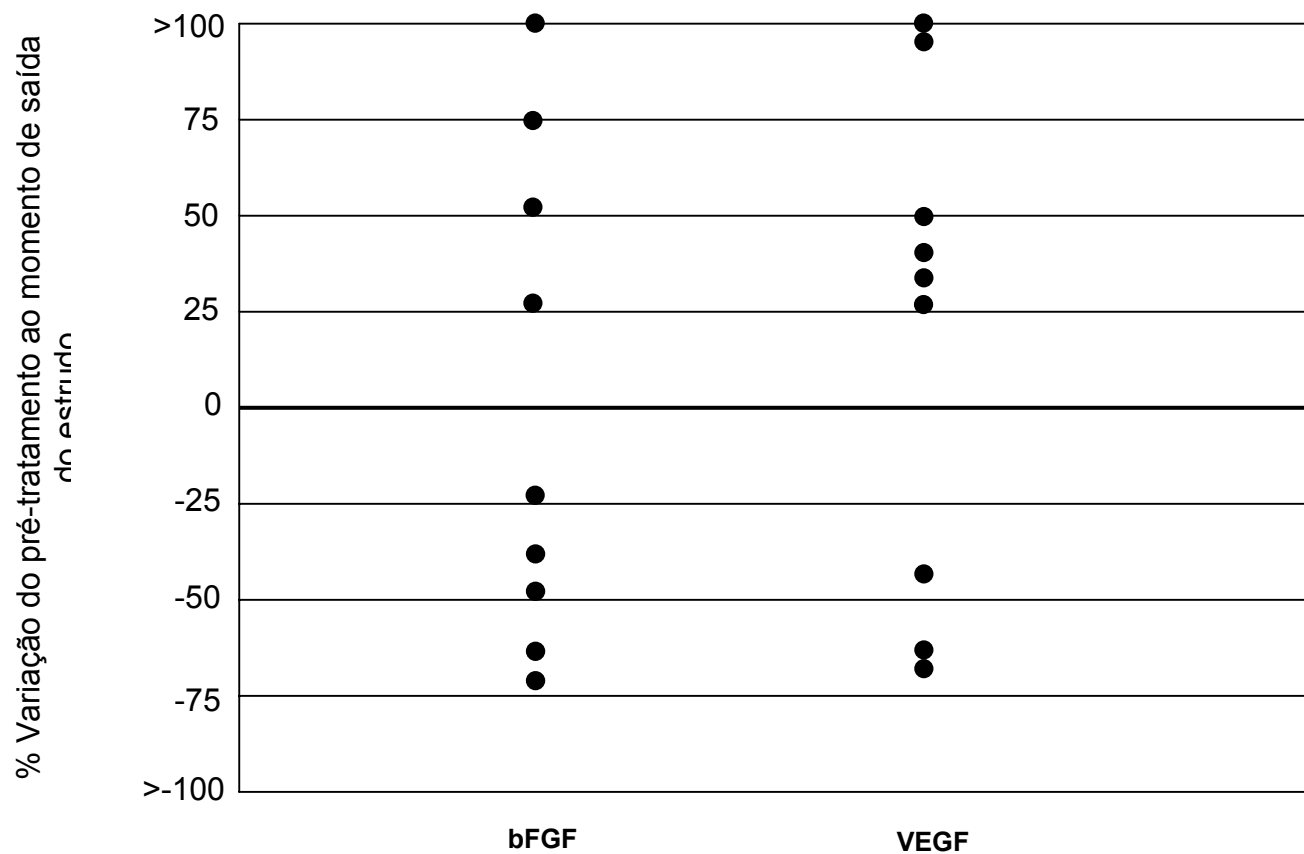


Figura 1 Variação dos níveis séricos de b-FGF e VEGF do pré-tratamento ao momento de saída do estudo.

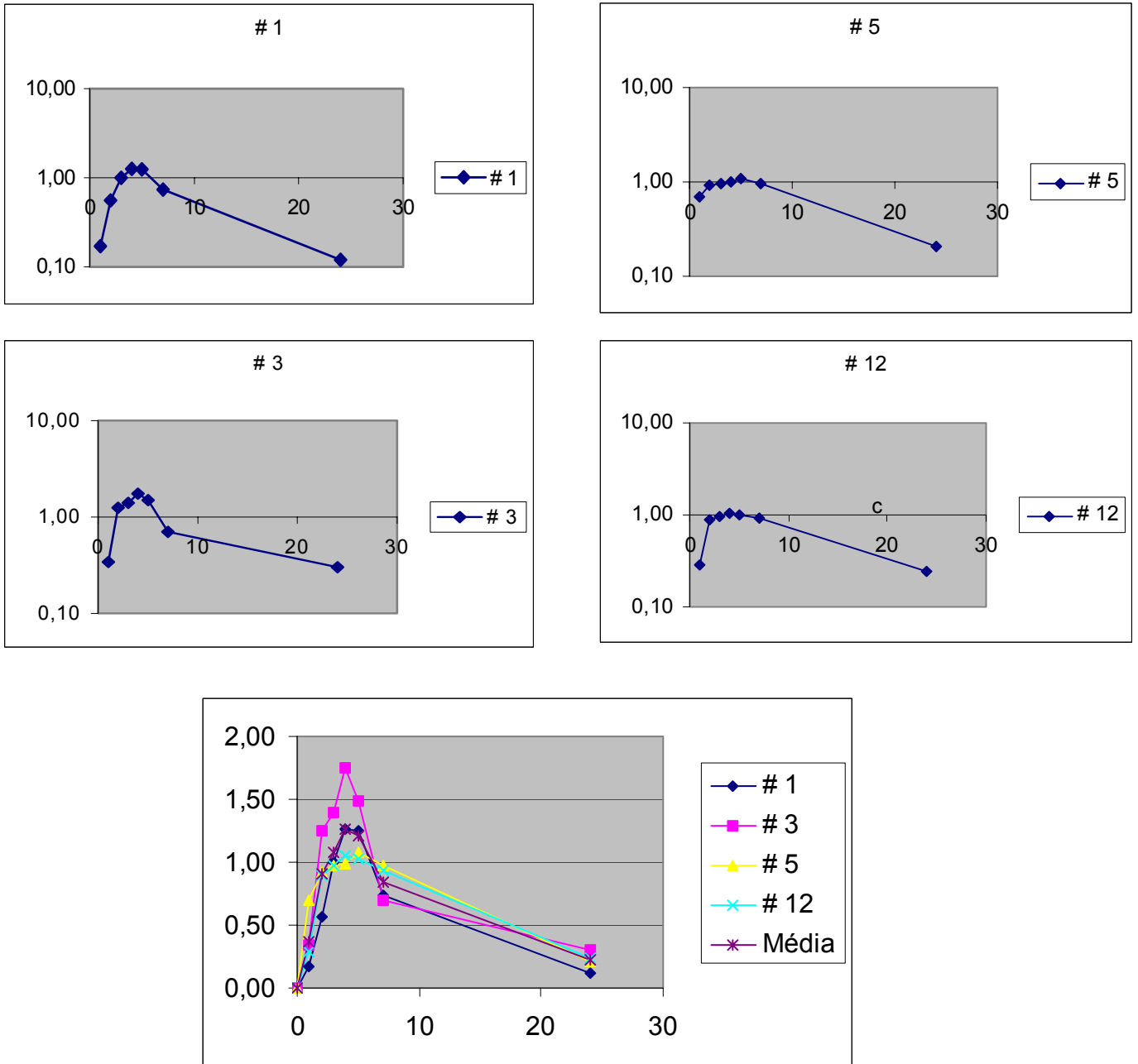


Figura 2 - Perfil farmacocinético de 4 pacientes na dose de 200mg/dia em modelo compartimental único.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Balch CM, Buzaid AC, Atkins MB, et al. **A New American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma.** Cancer 2000; 88: 1484-1491.
2. Atkins MB. **Management of stage IV melanoma.** Educational Book ASCO 2002; 175-83.
3. Albino AP, Reed JA, Mc Nutt NS. **Malignant Melanoma.** In De Vita, Cancer Principles and Practice of Oncology, 5th ed. Lippincot Raven 1997;1935-1946.
4. Folkman J. **Tumor angiogenesis: therapeutic implications.** N Engl J Med 1971;285:1182.
5. Folkman J. **What is the role of angiogenesis in mets from cutaneous melanoma?** Eur J Clin Oncol 1987;23:361.
6. Ezekowitz RA, Mulliken JB, Folkman J. **Interferon alfa 2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy.** N Engl J Méd 1992; 326:1456.
7. Folkman J, Langer R, Linhardt RJ, et al. **Angiogenesis inhibition and tumor regression caused by heparin or a heparin fragment in the presence of cortisone.** Science 1983; 221: 719.
8. Weidner N, Semple JP, Welch WR, et al. **Tumor angiogenesis and metastasis-correlation in invasive breast carcinoma.** N Engl J Med 1991; 324:1.
9. Ogawa Y, Chung YS, Nakata B, et al. **Microvessel quantitation in invasive breast cancer by staining for factor VIII-related antigen.** Br J Cancer 1995; 71:1297.

10. Weidner N, Folkman J, Pozza F, et al. **Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma.** J Natl Cancer Inst 1992; 84:1875.
11. Weidner N, Carrol PR, Flax J, et al. **Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma.** Am J Pathol 1993; 143: 401.
12. Macchiarini P, Fontanini G, Mussi A, et al. **Relation of neovascularisation to metastasis of non-small-cell lung cancer.** Lancet 1992; 340:145.
13. Kawaguchi T, Yamamoto S, Kudoh S, et al. **Tumor angiogenesis as a major prognostic factor in stage I lung adenocarcinoma.** Anticancer Res 1997; 17: 3743.
14. Lucchi M, Fontanini G, Mussi A, et al. **Tumor angiogenesis and biologic markers in resected stage I NSCLC.** Eur J Cardiothorac Surg 1997; 12: 535.
15. Obermair A, Wanner C, Bilgi S, et al. **Tumor angiogenesis in stage IB cervical cancer: correlation of microvessel density with survival.** Am J Obstet Gynecol 1998; 178:314.
16. Dellas A, Moch H, Schultheiss E, et al. **Angiogenesis in cervical neoplasia: microvessel quantitation in precancerous lesions and invasive carcinomas with clinicopathological correlations.** Gynecol Oncol 1997; 67: 27.
17. Murray JD, Carlson GW, McLaughlin K, et al. **Tumor angiogenesis as a prognostic factor in laryngeal cancer.** Am J Surg 1997; 174: 523.
18. Bochner BH, Cote RJ, Weidner N, et al. **Angiogenesis in bladder cancer: relationship between microvessel density and tumor prognosis.** J Natl Cancer Inst 1995, 87: 1603.
19. Maeda K, Chung YS, Takatsuka S, et al. **Tumor angiogenesis and tumor cell proliferation as prognostic indicators in gastric carcinoma.** Br J Cancer 1995; 72: 319.
20. Li VW, Folkerth RD, Watanabe H, et al. **Microvessel count and cerebrospinal fluid basic fibroblast growth factor in children with brain tumors.** Lancet 1994; 344:82.
21. Srivastava A, Laidler P, Davies Rp, et al. **The prognostic significance of tumor vascularity in intermediate-thickness skin melanoma. A quantitative histologic study.** Am J Pathol 1988; 133: 419.

22. Kanbayashi T, Shimizu T, Takahashi Y, et al. **Thalidomide increases both REM and stage 3-4 sleep in human adults: a preliminary study.** Sleep 1999; 22: 113-15.
23. Lenz W. **Malformations caused by drugs in pregnancy.** Am J Dis Child 1966; 112: 99-106.
24. Mc Bride WG. **Thalidomide and congenital abnormalities.** Lancet 1961; 2: 1358 (letter).
25. Thomas DA, Kantarijan HM. **Current role of thalidomide in cancer treatment.** Cur Opin Oncol 2000, 12: 564-573.
26. D' Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, et al. **Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis.** Proc N Acad Sci USA 1994; 91: 4082-4085.
27. Kenyon BM, Browne F, D'Amato RJ. **Effects of thalidomide and related metabolites in a mouse corneal mode of neovascularization.** Exp Eye Res 1997; 64: 971-978.
28. Tseng S, Pak G, Washenik K, et al. **Rediscovering thalidomide: a review of its mechanism of action, side effects and potential uses.** J Am Acad Dermatol 1996; 35: 969-979.
29. Warren N. Thalomid (thalidomide) **STEPS (System for Thalidomide Education and Prescribing Safety) Folder.** Celgene Corp, 1998.
30. Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. **Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma.** N Engl Journ of Med 1999; 341(21): 1565-1571.
31. Motzer RJ, Berg W, Ginsberg M, et al. **Phase II trial of thalidomide for patients with advanced renal cell carcinoma.** J Clin Oncol 2002; 20: 302-306.
32. Fine HA, Figg WD, Jaeckle K, et al. **Phase II trial of the antiangiogenic agent thalidomide in patients with recurrent high-grade gliomas.** J Clin Oncol 2000; 18: 708-715.
33. Little R, Kathleen M, Pluda JM, et al. **Activity of thalidomide in AIDS-related Kaposi sarcoma.** J Clin Oncol 2000; 18 : 2593-2602.
34. Hwu WJ, Krown SE, Panageas KS, et al. **Phase II study of temozolomide plus thalidomide for the treatment of metastatic melanoma.** J Clin Oncol 21: 2610-2615,2003.

35. Danson S, Arance A, Lorigan P, et al. **Randomized phase II study of temozolomide given every 8 hours or daily with either interferon alfa-2b or thalidomide in metastatic malignant melanoma.** J Clin Oncol 2003; 21: 2551-2557.
36. Eisen T, Boshoff C, Mak I, et al. **Continuous low dose Thalidomide: a phase II study in advanced melanoma, renal cell, ovarian and breast cancer.** Br J Cancer 2000; 82(4): 812-817.
37. **CTC Version 2.0 Revised** March 23, 1998.
38. Eriksson T, Björkman S, Fyge A, Ekberg H. **Determination of thalidomide in plasma and blood by high-performance liquid chromatography: avoiding hydrolytic degradation.** Journal of Chromatography 1992; Part B 582: 211-216.
39. Teo SK, Colburn WA, Thomas SD. **Single-dose oral pharmacokinetics of three formulations of thalidomide in healthy male volunteers.** Journal of Clinical Pharmacology 1999; 39: 1162-1168.
40. Simon R. **Optimal two-stage design for phase II clinical trials.** Controlled Clinical Trials 1989; 10: 1-10.
41. World Medical Association Declaration of Helsinki. **Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects.** 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000.
42. Piscitelli SC, Figg WD, Hahn B, et al. **Single dose pharmacokinetics of thalidomide in HIV infected patients.** Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 2797-2799.
43. Chen TL, Vogelsang GB, Petty BG, et al. **Plasma pharmacokinetics and urinary excretion of thalidomide after oral dosing in healthy male volunteers.** Drug Metab Dispos 1989; 17:402-405.
44. Figg WD, Raje S, Bauer KS, et al. **Pharmacokinetics of thalidomide in an elderly prostate cancer population.** J Pharm Sci 88 1999: 121-125.
45. Baidas SM, Winer EP, Fleming GF, et al. **Phase II evaluation of thalidomide in patients with metastatic breast cancer.** J Clin Oncol 2000; 14: 2710-2717.

46. Fine HA, Figg WD, Jaeckle K, et al. **Phase II trial of the antiangiogenic agent thalidomide in patients with recurrent high-grade gliomas.** J Clin Oncol 2000; 18: 708-715.

CONCLUSÕES

1 PRINCIPAL

- A talidomida apresentou toxicidade manejável dentro dos níveis utilizados, porém com ausência de atividade antitumoral na população de pacientes selecionados.

2 SECUNDÁRIAS

- As principais toxicidades da talidomida na população estudada foram constipação, sonolência e tonturas. Menos freqüentemente, foram observados fadiga, edema, neuropatia periférica, tremor, xerodermia e xerostomia.
- De acordo com os critérios da OMS-27, não foram observadas respostas tumorais objetivas neste estudo.
- Os principais parâmetros farmacocinéticos foram os seguintes: C_{max} média de 1,29 $\mu\text{g/mL}$, variando de 1,05 – 1,75 $\mu\text{g/mL}$ e sendo atingida em aproximadamente $4,3 \pm 0,3$ hours após a dose. A meia-vida de eliminação média variou de 5.9 a 9.8 horas, com um valor médio de $8.1 \pm 1,7$ horas. O V_d/f médio e o CL/f médio foram 132,3 L e 11,4 L/h, respectivamente.
- Os níveis plasmáticos de VEGF e b-FGF não sofreram modificação após a administração de talidomida na população estudada.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos que exploram o princípio de ação anti-angiogênica não encerram em função de resultados negativos, haja vista que o cenário de doença metastática provavelmente não seja o ideal em razão de doença e neovascularização heterogênea. Assim, é de fundamental importância a avaliação do sinergismo com agentes citotóxicos, radioterapia e imunoterapia, além de abordagens com vistas ao tratamento de doença residual mínima. A talidomida permanece como alternativa terapêutica, em especial pelo pouco conhecimento de seu mecanismo de ação e por um perfil tóxico interessante, principalmente em doses de 200 mg/dia.

ANEXOS

Anexo A - Escalas de desempenho Clínico	99
Anexo B - Declaração de Helsinki V	100
Anexo C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	105

ANEXO A - ESCALAS DE DESEMPENHO CLÍNICO

ESCALAS			
KARNOFSKY		ZUBROD-ECOG-WHO	
Normal, sem queixas.	100	0	Atividade normal.
Capaz de realizar as atividade normais.	90	1	Sintomas, mas quase ambulatorial.
Sinais e Sintomas leves da doença. Atividade normal com esforço.	80		
Necessita cuidados. Incapaz para atividade normal ou para trabalho ativo.	70	2	Algum tempo acamado, mas está na cama menos do que 50% do dia normal.
Requer ocasional assistência, mas é capaz de se cuidar para a suas necessidades.	60		
Requer considerável assistência e freqüente cuidados médicos.	50	3	Necessita estar na cama mais do que 50% do dia normal.
Incapacitado. Requer cuidado e assistência especial.	40		
Severamente incapacitado. Hospitalização indicada apesar de morte não iminente.	30	4	Incapaz de sair da cama.
Muito doente. Hospitalização necessária. Ativo tratamento suportivo necessário.	20		
Moribundo	10		
Morte	0		

ANEXO B - DECLARAÇÃO DE HELSINKI V

Associação Médica Mundial - 1964 - 1996

Adotada na 18a. Assembléia Médica Mundial, Helsinki, Finlândia (1964), alterada na 29a. Assembléia, em Tóquio, Japão (1975), 35a. em Veneza, Itália (1983), 41a. em Hong Kong (1989) e 48a. Sommerset West/África do Sul

Introdução

É missão do médico salvaguardar a saúde do povo. O conhecimento e consciência dele ou dela são devotados ao cumprimento desta missão.

A Declaração de Genebra da Associação Médica Mundial vincula o médico com o mundo. "A saúde de meu paciente será a minha principal consideração" e o Código Internacional de Ética Médica declara que "Qualquer ato ou Conselho que possa vir a reduzir a resistência física ou mental de um ser humano só poderá ser usado em seu interesse".

A finalidade da pesquisa médica envolvendo seres humanos deve ser o aperfeiçoamento do diagnóstico, procedimentos terapêuticos e profiláticos e a compreensão da etiologia e da patologia da doença.

Na prática médica atual, a maioria dos diagnósticos, procedimentos terapêuticos e profiláticos envolve riscos. Isto se aplica "a fortiori" à pesquisa biomédica.

O processo médico baseia-se na pesquisa a qual em última análise deve alicerçar-se em parte em experiência envolvendo seres humanos.

No campo da pesquisa biomédica, uma distinção fundamental deve ser feita entre a pesquisa médica na qual o objetivo é essencialmente o diagnóstico ou a terapêutica para um paciente e a pesquisa médica, cujo objeto essencial é puramente científico e sem um valor direto diagnóstico ou terapêutico para a pessoa sujeita à pesquisa.

Deve ser tomado um cuidado especial na condução de pesquisa que possa afetar o meio ambiente e ainda o bem estar dos animais utilizados para a pesquisa deve ser respeitado.

Devido ao fato de que é essencial que os resultados de experiências de laboratório sejam aplicados aos seres humanos para maior conhecimento científico, e a fim de amenizar o sofrimento da humanidade, a Associação Médica Mundial elaborou as seguintes recomendações como um guia para todo médico na pesquisa biomédica envolvendo seres humanos. Elas devem ser revistas no futuro. Deve-se acentuar que os padrões conforme delineados são apenas um guia para os médicos de todo o mundo. Os médicos não estão isentos de responsabilidades criminais, civis e éticas segundo as leis de seus próprios países.

I - Princípios básicos

1 A pesquisa biomédica que envolve seres humanos deve estar de acordo com os princípios científicos geralmente aceitos e basear-se tanto na experimentação, adequadamente conduzida com animais ou em laboratório, como no conhecimento profundo da literatura científica.

2 O planejamento e a execução de qualquer procedimento experimental que envolve seres humanos devem ser claramente formulados em protocolo experimental (projeto de pesquisa) a ser encaminhado para consideração, comentários e orientação a um comitê independente do pesquisador e do patrocinador, este comitê deve estar de acordo com as leis e regulamentos do país no qual a pesquisa irá se desenvolver.

3 A pesquisa biomédica que envolve seres humanos deve ser conduzida apenas por pessoal com qualificação científica e sob a supervisão de um médico com competência clínica. A responsabilidade sobre o ser humano deve recair sempre sobre a pessoa com qualificação médica e nunca sobre o indivíduo submetido à pesquisa, mesmo que esse indivíduo tenha dado seu consentimento.

4 A pesquisa biomédica que envolve seres humanos só pode ser conduzida com legitimidade quando a importância do objetivo for proporcional ao risco inerente ao trabalho.

5 Todo projeto de pesquisa biomédica que envolve seres humanos deve ser precedido por uma avaliação cuidadosa dos riscos previsíveis e dos possíveis benefícios, tanto para o indivíduo submetido à experimentação como para os outros. Os interesses do indivíduo devem prevalecer sobre os interesses da ciência e da sociedade.

6 Deve ser sempre respeitado o direito do indivíduo submetido à pesquisa em preservar a sua integridade. Devem ser tomadas todas as precauções para respeitar a privacidade do indivíduo e minimizar o dano que a pesquisa possa causar à sua integridade física e mental e à sua personalidade.

7 Os médicos devem evitar comprometer-se em projetos de pesquisa que envolvem o uso de seres humanos, a menos que estejam convencidos de que os riscos envolvidos são previsíveis. Os médicos devem interromper qualquer pesquisa se observarem que os riscos são maiores do que os possíveis benefícios.

8 Na publicação dos resultados da pesquisa, o médico é obrigado a preservar a precisão dos resultados. Não devem ser aceitos para publicação os relatos de experimentos que não estejam em conformidade com os princípios estabelecidos nesta declaração.

9 Em qualquer pesquisa com seres humanos, cada participante em potencial deve ser adequadamente informado sobre as finalidades, os métodos, os benefícios esperados, os possíveis riscos e sobre o desconforto que a pesquisa possa trazer. O participante em potencial deve ser informado de que tem plena liberdade para se abster de participação na pesquisa e de que é livre para suspender o consentimento sobre sua participação a qualquer momento. O médico deve obter então o consentimento informado, dado de forma livre e preferentemente por escrito.

10 Na obtenção de consentimento informado para projeto de pesquisa, o médico deve ser particularmente cuidadoso com o indivíduo que, de alguma forma, dependa dele ou possa ter concordado sob pressão. Nesse caso, o consentimento informado deve ser obtido por um médico que não esteja envolvido na pesquisa e que seja completamente independente nesse relacionamento oficial.

11 No caso de incapacidade legal, o consentimento informado deve ser dado pelo responsável, estabelecido segundo a legislação do país. Se a capacidade física e mental tornar impossível obter consentimento informado ou se o participante for menor de idade, a permissão dada por um parente responsável substitui a do participante, de acordo com a legislação de cada país.

Sempre que a criança for de fato capaz de dar seu consentimento, este deve ser obtido em acréscimo àquele fornecido pelo seu guardião legal.

12 O projeto de pesquisa deve sempre conter uma declaração sobre as considerações éticas envolvidas e indicar se foram cumpridos os princípios enunciados na presente Declaração.

II - Pesquisa médica combinada com cuidados profissionais (Pesquisas clínicas)

1 Médico deve ser livre para usar novo método de diagnóstico ou terapia no tratamento de pessoas doentes se, de acordo com o seu julgamento, este novo método trazer a esperança de salvar a vida, restabelecer a saúde ou aliviar o sofrimento.

2 Os possíveis benefícios, riscos e desconfortos de um novo método devem ser contrabalançados com as vantagens dos melhores métodos correntes de diagnóstico e terapia.

3 Em qualquer estudo médico deve ser garantido o melhor método corrente de diagnóstico e terapia para cada paciente - incluindo os do grupo-controle, se houver esse grupo no estudo. Isto não exclui o uso de placebos inertes em estudos onde não existam métodos diagnósticos ou terapêuticos comprovados.

4 O fato de um paciente se recusar a participar de uma pesquisa nunca deve interferir no relacionamento médico-paciente.

5 Se o médico considerar que é fundamental não obter consentimento informado, as razões específicas para este propósito devem ser explicadas no protocolo do experimento para conhecimento da comissão independente (artigos I.1 e I.2).

6 O médico pode combinar pesquisa médica com cuidados profissionais, com o objetivo de adquirir novos conhecimentos médicos, somente se a pesquisa médica seja justificada pelo potencial valor diagnóstico ou terapêutico para o paciente.

III - Pesquisa biomédica não-terapêutica envolvendo seres humanos - (Pesquisa biomédica não-clínica)

1 Na aplicação puramente científica da pesquisa médica conduzida em ser humano, é dever do médico permanecer como protetor da vida e da saúde da pessoa na qual a pesquisa está sendo realizada.

2 Os participantes devem ser voluntários, sejam pessoas saudáveis ou pacientes, nestes o delineamento experimental não deve estar relacionado à sua doença.

3 O pesquisador ou a equipe de pesquisa devem interromper a pesquisa se julgarem que a continuação possa ser prejudicial ao participante.

4 Na pesquisa com seres humanos, as considerações sobre o bem-estar dos participantes da pesquisa devem prevalecer sobre os interesses da ciência e da sociedade.

ANEXO C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Consentimento livre e esclarecido para:

ESTUDO CLÍNICO DE FASE II E AVALIAÇÃO FARMACOCINÉTICA NO USO DE TALIDOMIDA EM PACIENTES COM MELANOMA METASTÁTICO.

Prezado Paciente,

Você recebeu o diagnóstico de um tumor maligno de pele, retina ou mucosas (melanoma) que progrediu após o tratamento inicial com cirurgia, quimioterapia e/ou imunoterapia. Seus médicos concluíram que o seu tumor não pode ser removido através de uma nova cirurgia, e os tratamentos de quimioterapia e imunoterapia disponíveis apresentam resposta que não superam 15 a 25%.

O que estamos lhe propondo é um tratamento em estudo com uma droga chamada talidomida. A razão para o uso da talidomida baseia-se no fato de que o crescimento progressivo de tumores como o seu é dependente da formação de novos vasos sanguíneos. Considerando que a talidomida, em estudos recentes, demonstrou uma capacidade de inibir a formação destes vasos, esta droga surge como uma nova opção de tratamento, sendo utilizada pela primeira vez no seu tipo de doença.

Os principais objetivos deste estudo são:

- Investigar a taxa de resposta da talidomida no controle da sua doença;
- Determinar os efeitos colaterais;
- Avaliar o tempo de permanência e a ação da talidomida no seu organismo através de coletas de sangue (estudo de farmacocinética e análise dos fatores de crescimento celular).

O tratamento será iniciado após uma avaliação clínica completa, ou seja, exames físico, de sangue e imagem (raio-X, eletroneuromiografia e ecografia abdominal), a fim de obtermos uma visão detalhada da extensão de sua doença.

A talidomida será administrada em forma de cápsulas por via oral uma vez ao dia, iniciando em 200mg e aumentando para 400,600 e 800mg a cada 14 dias conforme avaliação do seu médico.

Você será avaliado em consulta médica ao final dos primeiros 14 dias de tratamento e, após, a cada 30 dias.

A talidomida pode apresentar os seguintes efeitos colaterais:

- tonturas
- sonolência
- alterações do humor
- constipação
- aumento do apetite
- secura da boca
- unhas quebradiças

- vermelhidão nas palmas das mãos
- inchaço facial e de membros
- enjôo
- prurido (coceira)
- perda da libido (diminuição do desejo sexual)
- neuropatia sensitivo-motora (formigamento e perda da sensibilidade nas mãos)

É importante salientar que os efeitos colaterais são reversíveis, ou seja, ao parar o tratamento, os efeitos cessam, com exceção da neuropatia sensitivo-motora que poderá persistir mesmo sem o uso da medicação. Durante o tratamento você não deverá dirigir e desenvolver atividades que exijam atenção por apresentar algum risco (devido à sonolência).

Mulheres em idade fértil devem ter especial atenção ao risco de malformações no feto associado ao uso da talidomida.

O tratamento será mantido enquanto você não apresentar efeitos colaterais indesejáveis e/ou graves, progressão da doença ou segundo critério médico. Além disso você terá inteira liberdade de suspender a sua participação a qualquer momento, sem ter que apresentar qualquer razão para isso. A saída do estudo não afetará de modo algum o seu tratamento posterior nem a sua relação com o médico ou com a equipe.

Os pacientes participantes do estudo serão acompanhados de acordo com a rotina de atendimento ambulatorial. A medicação em estudo e o acompanhamento médico não trarão custos ao paciente.

Durante o tratamento, você não deverá receber nenhuma medicação prescrita por outro médico, a menos que a equipe seja informada, ou no caso de alguma emergência.

Seu registro médico permanecerá confidencial, podendo, se necessário, ser consultado anonimamente por autoridades legalmente reconhecidas, ou por indivíduos que trabalhem diretamente com o médico responsável por este tratamento, observando o devido sigilo profissional.

No caso de qualquer dúvida ou necessidade, você poderá entrar em contato com:

Dr: _____ Telefone: _____

Enfermeira: _____ Telefone: _____

Médico responsável pelo estudo: Gilberto Schwartzmann

Pedimos que, caso você concorde em realizar o tratamento, assine este consentimento de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde, de outubro de 1996, que assegura a proteção dos pacientes envolvidos em pesquisa biomédica.

Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição que garantiu sua aprovação.

Eu, abaixo assinado, de nome _____ confirmo que fui informado pelo médico _____ quanto aos riscos, vantagens e possíveis efeitos adversos que possam ser resultantes do tratamento. Apresento, pois, meu livre consentimento para participar deste estudo. Posso, a qualquer momento, optar por interrompê-lo sem motivo especial e sem qualquer prejuízo aos cuidados que tenho o direito de receber.

_____ / /
(assinatura do paciente)

_____ / /
(assinatura do médico responsável)

Estudo de Farmacocinética

Se você concordar em participar do estudo de farmacocinética, amostras de sangue serão coletadas antes da administração do medicamento e após 1 hora, 2, 3, 4, 5, 7, 24 e 31 horas da administração do mesmo, no primeiro dia de tratamento e no primeiro dia ao atingir a dose de 800mg. As oito coletas totalizarão aproximadamente 90ml de sangue (correspondente à quinta parte de uma doação de sangue), o que não representa risco.

Eu, abaixo assinado, concordo em participar do estudo de farmacocinética .

_____ Data:...../...../.....
(assinatura do paciente)

_____ Data:...../...../.....
(assinatura do médico responsável)

_____ Data:...../...../.....
Assinatura de uma terceira pessoa (quando necessário: Nome, sobrenome, posição na família).