

O CÂNCER COLORRETAL-CCR

Ana Carolina Moraes Suzano¹

RESUMO: O câncer colorretal compreende inúmeros tumores que incidem em parte do intestino grosso e reto. Quando descoberto em sua fase inicial, a possibilidade de cura é grande. Para que isso ocorra, exames de rotina e acompanhamento de pequenas lesões e pólipos que podem surgir com o passar dos anos, devem ser feitos. Quando falamos de tratamento, temos como premissa o caminho da cura, levando em consideração alguns pontos de suma importância como a qualidade de vida do paciente, conforto do tratamento. Com a evolução da indústria farmacêutica, podemos contar cada vez mais com tratamento com célula alvo a fim de minimizar os riscos de tratamento e efeitos colaterais, com maior assertividade. O *Bevacizumabe* possui exatamente essa proposta e vem sendo utilizado como coadjuvante no tratamento desse tipo de câncer. Esse anticorpo monoclonal tem como foco terapia alvo com menos efeito colateral e maior eficácia no tratamento quando utilizado concomitantemente com protocolos de tratamento quimioterápicos estabelecidos previamente.

Palavras chaves: Anticorpo monoclonal. Bevacizumabe. Câncer colorretal. Terapia alvo. Protocolos de quimioterapia.

1 INTRODUÇÃO

640

Por ser uma das maiores causas de morte no mundo, o câncer é uma das patologias mais estudadas no contexto atual. Até 2030, estima-se o assustador número de 12 milhões de mortes causadas por tal doença (OMS, 2009). O Câncer Colorretal, abrange toda a área do intestino grosso, cólon e reto, e vem sendo um dos focos de estudos no tratamento das neoplasias malignas (INCA, s.d). Os tumores carcinogênicos de maior incidência são os de mama, próstata, pulmão e colorretal, sendo este último mais comum em homens maiores de 50 anos (INCA, s.d). Porém este dado estatístico não abona as mulheres e muito menos os indivíduos com idade inferior a supracitada, sendo o Câncer Colorretal o segundo câncer com maior incidência entre as mulheres e o terceiro entre os homens (OMS, 2009).

Hoje o conhecimento a cerca dessa doença crônico-degenerativa é muito maior do que ser um distúrbio proliferativo celular. Devido ao avanço da Biologia celular, entende-se que os tumores se originam de genes mutagênicos, que expressam proteínas que tem ação sob o ciclo celular (Mutschall *et al.*, 2009). Existem fatores que estão associados ao

¹Farmacêutica. Pós-graduação em farmácia clínica e hospitalar oncológica - Unyleya. Pós-graduação em saúde pública pela Unimais/ Faculdade Educamais.

desenvolvimento do câncer como o tabagismo, má alimentação, sedentarismo, fatores genéticos, predisposição genética, dentre outros (OMS, 2009).

Para o tratamento dessa patologia invasiva, tem se um leque de opções terapêuticas como a radioterapia, a cirurgia com finalidade curativa ou paliativa e a quimioterapia, que se divide em neoadjuvante, com a finalidade de redução do tumor para que este possa ser retirado em um procedimento cirúrgico, ou adjuvante, que compreende a erradicação de micrometástases, sendo infundida nos pacientes após procedimento cirúrgico (Moreno, s.d).

Todo o aprimoramento e pesquisa que vem sendo feita no tratamento do Câncer Colorretal (CCR) tem como proposta terapêutica minimizar os efeitos colaterais de um tratamento antineoplásico, gerando menos toxicidade, com maior eficácia terapêutica visando a qualidade de vida e um aumento da sobrevida do paciente oncológico (Nicolussi; Sawada, 2008).

A *American Commite on Cancer e a International Union Against Cancer* estabeleceram uma classificação de estadiamento do tumor, TNM (Tumor-nódulo-metástase) que tem como base a localização do tumor, tamanho, se há metástases, dentre outros fatores clínicos. Na classificação TNM para CCR o estadiamento do tumor varia de Estádio 0, que é a presença de apenas tumor localizado, até o estágio 4, que além do tumor primário, há a presença de metástases a distancia, sendo este o pior prognóstico (UICC, 2004). Para os pacientes que possuem CCR no Estádior da doença, o tempo de sobrevida (SV) é de 5 anos em mais ou menos 90 % dos casos. O que já não acontece com os indivíduos que possuem Câncer Colorretal metastático (CCRm), onde tal taxa de SV incide em apenas 10% dos indivíduos acometidos (Venook, 2005).

De todas as opções terapêuticas usadas no tratamento do CCRm, a quimioterapia com agentes antineoplásicos é a que mais vem sendo utilizada, tendo como pioneiro o uso do 5-fluorouracil(um antimetabólito que interfere na síntese de DNA), sendo usado por mais de 40 anos.Com o avanço das pesquisas para descoberta de novos agentes antineoplásicos para o CCRm, foi incorporado ,à terapia, o Leucovorin (LV), que posteriormente foi associado ao 5-Fluorouracil (5-FU) a fim de proporcionar maior eficácia terapêutica. A associação 5-Fluorouracil e Leucovorin (5-FU/LV) tornou-se protocolo padrão para o tratamento do adenocarcinoma Colorretal (Venook, 2005).

Em meados dos anos 90, surgiu como nova opção terapêutica, o Irinotecano, desenvolvido para monoterapia do tratamento do CCRm, sendo posteriormente, associado ao esquema quimioterápico anterior, dando origem ao esquema quimioterápico IFL(Irinotecano/5-fluorouracil/leucovorin). Este esquema diferenciam regimes infusionais, que demonstrou uma maior SV do paciente em comparação aos esquemas quimioterápicos anteriores, sendo até então a primeira linha de tratamento para o CCRm (Venook, 2005).

Juntamente com o Irinotecano, foi lançado no mercado o agente quimioterápico Oxaliplatina, da família das platinas, demonstrou uma eficácia elevada, principalmente quando combinada com os esquemas quimioterápicos anteriores, sendo este o FOLFOX (Oxaliplatina/5-FU/LV) (Venook, 2005).

Na busca de novos agentes quimioterápicos, surge no mercado, em 2000, o Bevacizumabe e Cetuximabe, que são anticorpos monoclonais (AM), usados em associações ou em monoterapia para o tratamento do CCRm, sendo o Bevacizumabe associado ao LV/5-FU, atualmente , a primeira linha de tratamento para o CCRm (Tonon; Secoli; Caponero, 2006).

Os AM são imunoproteínas que se ligam seletivamente aos antígenos tumorais, levando a uma menor toxicidade e maior especificidade no tratamento do adenocarcinoma Colorretal (Pinho, 2004).

1.1 OBJETIVO

Analisar o benefício do anticorpo monoclonal Bevacizumabe no tratamento do Câncer Colorretal metastático.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão de base bibliográfica, realizado através de livros, monografia e artigos científicos publicados em revistas especializadas. Para tanto, foram examinados 13 artigos e 1 livro sobre a temática, que de alguma forma estavam relacionados com a Câncer Colorretal. Foram colhidos os dados por meio de bases de pesquisas na *internet*: BIREME (BVS), SCIELO, PERIODICOS CAPES, MEDLINE, JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, PUBMED E BASES DE PESQUISA DA FIOCRUZ. Foram

ainda utilizadas as seguintes palavras-chave: “Câncer”, “Câncer Colorretal”, “Metástases”, “Anticorpo Monoclonal” e “Tratamentos de Câncer Colorretal”.

3 OCANCÊRCOLORRETAL(CCR)

O CCR vem sendo utilizado como modelo de estudo para identificação de mutações genéticas envolvidas em outras neoplasias humanas. Estudos histopatológicos mostraram que grande parte de adenomas preexistentes podem evoluir a carcinomas metastáticos por a mutações em genes específicos (Fearon; Vogelstein, 1990) (figurar).

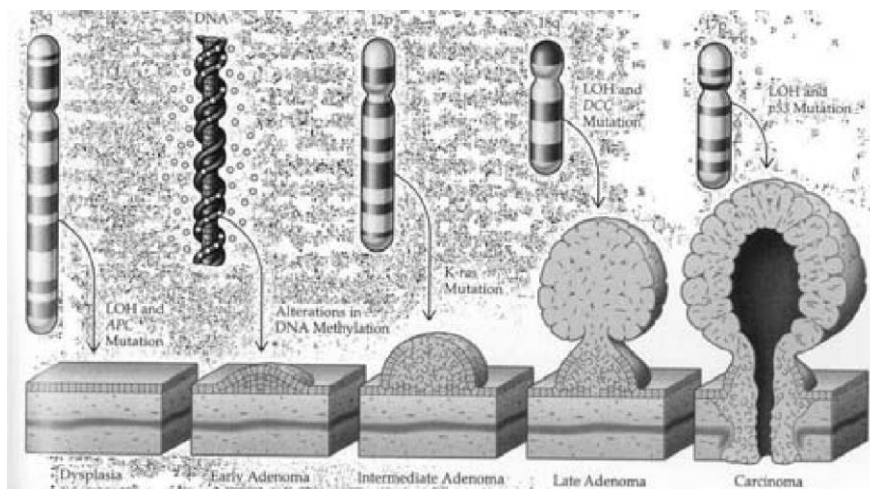


Figura 1 Figura 1-Modelo de evolução do adenoma para carcinoma por mutações em genes específicos, proposto por Vogelstein. Fonte: Pinho, 2008 apud Weimberg; Hanahan,1996

Além dos fatores como fumo, exposição a agentes carcinogênicos, alimentação rica em gordura (Moreira,Gruezo, 2008), existem outros fatores que estão associados ao desenvolvimento dos tumores. Alterações genéticas a ativação de oncogenes, inativação de genes supressores de tumores, mutações em genes específicos que expressão proteínas que tem ação sobre o ciclo celular, como DCC - K-RAS - p53 - APC são fatores participantes no desenvolvimento do Câncer Colorretal (Fearon,Vogelstein, 1990). O Fator herança genética também é um fator de risco para o surgimento dessa neoplasia maligna. Essa pré-disposição genética concebe dois tipos de síndromes autossômicas dominantes relacionadas com CCR: Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) e Câncer Colorretal sem Pólipos (CCRSP) ou Síndrome de Lynch como é conhecido. A PAF é caracterizada pela presença de centenas de pólipos adenomatosos no intestino grosso, que por mutações, tornam-se

malignos. A Síndrome de Lynch não possui pólipos, o que dificulta o seu diagnóstico e quando este é feito, o quadro evoluíra a Câncer Colorretal. (Fearon, Vogelstein, 1990).

O acúmulo dessas mutações são etapas primordiais para o surgimento do CCR, porém insuficientes para o seu desenvolvimento (Fearon, Vogelstein, 1990).

3.1 Câncer colorretal metastático (CCRm)

Após o desenvolvimento e crescimento do tumor, ocorre uma invasão tecidual por essas células tumorais seguido de um deslocamento dessas pela corrente sanguínea e/ou linfática e a adesão destas células no órgão/tecido alvo (figura 2).

O deslocamento invasivo das células tumorais nos tecidos, metástases, depende não somente das características do tecido alvo, mais também das características biológicas da célula tumoral, capacidade de propagação, crescimento e desenvolvimento celular. As metástases, muitas vezes, conferem caráter paliativo às terapêuticas usadas no tratamento do câncer (Fearon, Vogelstein, 1990)

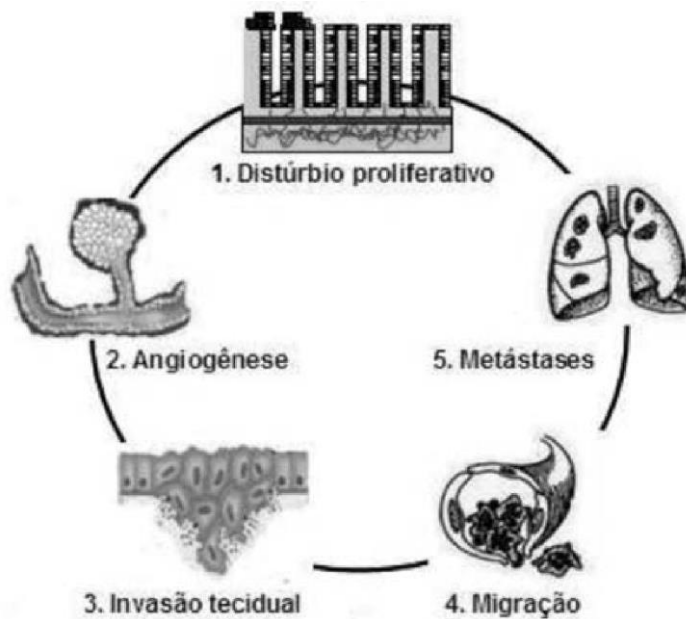


Figura 2: Etapas da carcinogênese e formação de metástases. Fonte: MUTSCHALL, *et al.*, Rev bras Coloproct Janeiro/Março, 2009)

Foi visto que para o desenvolvimento do tumor, como para qualquer outro tecido, este necessitaria de uma demanda de nutrientes e oxigênio. Então, foi proposto na década de 70, que havia a participação de uma microcirculação formada próxima ao tumor, que era responsável por esse suporte (Folkman, 1974). As células tumorais, como as células

endotélias, sintetizam e secretam, moléculas que induzem a formação de novos vasos, angiogênese. Ocorre a secreção de várias moléculas no processo de angiogênese, porém, a proteína VEGF (*Vascular endothelial growth factor*) é a que mais se destaca. Foi visto que no CCRm ocorre uma hiperatividade dessa proteína. Esse fator de crescimento endotelial vascular é a proteína que está ligada ao crescimento do tumor, aumento da permeabilidade vascular e surgimento de metástases no Câncer Colorretal (Mutschall, *et al.*, 2008).

4 TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO NO CCRm

Com um leque de opções terapêuticas usados no tratamento do CCRm, como radioterapia, quimioterapia, cirurgia, imunoterapia, a associação dessas, se tornou uma prática comum, com o objetivo de conseguir uma resposta favorável ao tratamento (Nicolussi; Sawada *et al.*, 2008).

Por mais de 40 anos o agente quimioterápico 5-Fluorouracil (5-FU), foi utilizado como monoterapia no tratamento no CCRm. Com a evolução das terapias para o CCRm, essa monoterapia tem evoluído para terapias combinadas com outros agentes quimioterápicos, com ênfase em tornar o tratamento mais eficaz e seguro. O uso de agentes antineoplásicos mais seletivo vem sendo inseridos no contexto atual de tratamento do CCRm. Um exemplo de antineoplásico que possui esta característica é o Bevacizumabe, que é um anticorpo monoclonal, com ação anti-angiogênica, que cada vez mais sendo usado em associações com quimioterápicos, com a proposta de menor toxicidade (Venook, 2005).

4.1 Mecanismo de ação do Bevacizumabe

O bevacizumabe é anticorpo monoclonal humanizado recombinante, desenvolvido através de tecnologia de DNA recombinante, derivado de anticorpo murino capaz de reconhecer e se ligar especificamente a proteína VEGF, impedindo com que esta se ligue aos seus receptores (*Flt-1 e KDR*), que estão na superfície das células endoteliais (Folkman; Kalluri, s.d)

A inibição dessa proteína reduz o aporte sanguíneo e de nutrientes reduzindo assim o crescimento tumoral. A administração desse anticorpo monoclonal combinado a quimioterapia convencional, em ratos com xenoinxerto de vários tipos de câncer, como

próstata, mama, pulmão, colón e reto, mostrou um decréscimo significativo na atividade tumoral. Porém essa atividade foi mais intensa no câncer colorretal. (Folkman, 1974).

4.2 Bevacizumabe e seus benefícios no tratamento do CCRm

Por ter se mostrado promissor em estudos pré-clínicos, estudos clínicos com bevacizumabe, foram desenvolvidos para mostrar a sua eficácia, quando inseridos nos tratamentos já existentes de CCRm, visando potencializar os efeitos terapêuticos desses tratamentos.

Kabbinavar *et al.*, (2003), realizou um estudo de Fase II, randomizando 104 pacientes, com diagnóstico confirmado de CCRm, não tratados previamente. Esse estudo teve como finalidade, analisar o benefício do Bevacizumabe (BV) quando combinado com Fluorouracil (5-FU) e Leucovorin (LV) em comparação ao uso de 5-FU sozinho, para o uso em primeira linha de tratamento.

Elegeram-se pacientes maiores de 18 anos, com ECOG *performance status* 0 ou 1. Os pacientes eleitos foram randomizados em 3 segmentos: Um grupo controle de 5-FU/LV sozinho com 36 paciente e mais 2 grupos que receberam 5-FU/LV combinado com BV em doses diferentes, sendo 35 pacientes receberam 5-FU/LV/BV (5mg/kg) e 33 pacientes receberam 5-FU/LV/BV (10mg/kg). As doses de 5-FU e LV foram administradas de acordo com o protocolo conhecido como Roswell Park (5-FU em *bolus*, 500mg/m² e LV 500mg/m² em infusão contínua).

Houve um aumento da sobrevida (SV) mediana, quando se compara os 3 grupos: 13,8 meses para o grupo controle, 21,5 meses para o grupo com BV com dose de 5mg/kg e 16,1 meses para o grupo com BV com dose de 10mg/kg.

O tempo de progressão da doença de 5,2 meses para o grupo controle; 9,0 meses para o grupo com BV com dose de 5mg/kg e 7,2 meses para o grupo do BV com dose de 10mg/kg. A taxa de resposta foi de 6% para o grupo controle, 14% para o grupo com BV com dose de 5mg/kg e 8% para o grupo com BV com dose de 10mg/kg com mediana de SLP de 5,2 meses, 9 meses e 7,2 meses respectivamente.

Os efeitos adversos esperados para o uso de 5FU/LV são diarreia, leucopenia e estomatites. Febre cefaleia erupções cutâneas, epistaxe, e calafrios foram associados ao BV.

Houve um aumento significativos dos efeitos adverso grau 3 e 4, hemorragia, hipertensão e eventos tromboembólicos com o uso de BV, quando comparados com grupo controle.

Os distúrbios hemodinâmicos foram controlados com anticoagulante VO e os demais efeitos foram considerados insignificantes. Proteinúria e perfuração gastrointestinal foram eventos que se destacaram pela presença quase que de 100% nos grupos em que foram administrados com BV.

A administração de BV, em qualquer das doses acima citado, proporcional um aumento significativo, na Sobrevida Livre de Progressão (SLP) mediana, na taxa de resposta e SV dos pacientes. Os eventos adversos que se destacaram estão listados na tabela 1

Tabela 1: Comparação da incidência de efeitos adversos do grupo controle com os grupos teste. Fonte adaptado de Kabbinar *et al.*,(2003).

Efeitos adversos	Grupo controle 5-FU/LV (n=36)	5FU/LV/BV(5mg/kg) (n=35)	FU/LV/BV10mg/kg) (n=33)
Diarréia	29	32	24
Febre	4	13	11
Cefaléia	5	11	12
Erupções cutâneas	7	16	11
Hemorragia gastrointestinal	0	2	5
Epistaxe	4	16	17
Hipertensão	1	16	17
Infecção	7	14	8
Alterações hemodinâmicas	3	9	4

Em outro estudo de fase II realizado por Kabbinar *et al.*(2005), foram randomizados 209 pacientes que não eram candidatos ao uso de irinotecano, para verificar a eficácia e segurança do uso do BV, quando combinado com 5-FU/LV, para tratamento de primeira linha.

Os pacientes elegíveis deveriam ser maiores de 65, ECOG *performance status* 1 ou 2, albumina menor que 3,5g/dl e radioterapia previa no abdômen. Os pacientes foram randomizados em 2 grupos:105 pacientes no grupo 5-FU/LV + placebo e 104 pacientes no grupo 5-FU/LV + BV(bevacizumabe) (5mg/kg).

Foram avaliados SV, SLP, taxa de resposta e qualidade de vida. O grupo que recebeu 5-FU/LV + BV, teve aumentos significativos nos dados avaliados supracitados, em comparação com o grupo de recebeu o 5-FU/LV + placebo.

A taxa de resposta e a duração da resposta do grupo que recebeu 5-FU/LV + BV em comparação como grupo que recebeu 5-FU/LV + placebo foi de 26% e 9,2 meses; 15,2 % e 6,8 meses respectivamente. Aumentos significantes também ocorreram na media de SV e SLP nos grupos que receberam 5-FU/LV + BV 16,6 meses e 9.2 meses e no grupo controle 5-FU/LV + placebo 12,9 meses e 5,5 meses respectivamente.

A análise de segurança mostra um aumento de 16 % nos efeitos adversos grau 3 e 4, em pacientes tratados com BV em comparação com o grupo controle. Leucopenia e diarreia que são efeitos adversos esperados no tratamento com 5-FU/LV, não sofreram aumentos significativos com a adição de BV. Houve aumentos significativos de hipertensão, eventos tromboembólicos, e proteinúria nos pacientes tratados com o grupo que recebeu 5-FU/LV + Bevacizumabe em relação ao grupo que recebeu 5-FU/LV + placebo (10% e 5% respectivamente) .Os dados relativos a efeitos adversos são mostrados na tabela 2.

Tabela 2: Principais efeitos adversos dos grupos estudos. Fonte: Adaptado de Kabinavar et al.(2005)

Efeitos adversos (E.A.)	5FU/LV/Placebo (n =104) %	5FU/LV/BV (n =100) %
Efeitos adversos grau 3 ou 4	71	87
Morte por E.A.	7	4
Hipertensão	5	32
Hipertensão grau 3 ou 4	3	16
Alterações hemodinâmicas	14	16
Hemorragia grau 3 ou 4	3	5
Proteinúria	19	38
Grau 2	4	7
Grau 3	0	1
Perfuração Gastrointestinal	0	2

Em 2004, um estudo de Fase III desenvolvido por Hurwitz, et al. (2004), demonstrou um aumento na SV dos pacientes tratados com irinotecano,5-FU (bolus)/LV/(IFL) combinado com bevacizumabe (BV) (5mg/kg) em comparação com pacientes tratados com IFL. Os pacientes elegíveis deveriam ter mais de 18 anos, ECOG *performance status* 0 ou 1. Uma característica que diferencia a elegibilidade desses pacientes com relação aos estudos acima mencionados é uma taxa de excreção de proteína na urina não mais que 500mg por dia.

Nesse estudo, 923 pacientes foram randomizados em duas etapas. A primeira etapa randomizou 313 pacientes em uma proporção de 1:1:1 para os seguintes grupos: Grupo 1: 5FU (bolus)/LV/BV (n=402); Grupo 2 IFL+ placebo (n=411); Grupo 3 IFL + BV (n=110). O grupo 1 foi inserido para análise de segurança do grupo 3 e caso estes não apresentassem efeitos tóxicos significantes o grupo 1 seria excluído. Como na data de monitorização dos grupos, o grupo 3 não apresentou efeitos tóxicos significantes, este foi excluído. Os dados do grupo de pacientes excluídos não foram informados nesse estudo.

A média de SV dos pacientes tratados com IFL+BV, em comparação aos pacientes tratados com IFL+ placebo, foi significativamente maior, 20,3 meses e 15,6 meses respectivamente, correspondendo a uma redução do risco de morte em 34%. A associação de

649

po de pacientes que receberam quimioterapia com placebo, a mediana de SLP foi de 8 meses em comparação com o grupo de pacientes que receberam quimioterapia combinada com Bevacizumabe, que foi de 9,4 meses. Os parâmetros de análises secundário, foram mediana de SLP durante o tratamento que foi de 7,9 meses para os pacientes que receberam quimioterapia com placebo e 10,4 meses nos pacientes que receberam quimioterapia combinada com Bevacizumabe ao IFL, em comparação ao IFL+ placebo, gerou diferenças na taxa de SV em um ano, que foi de 74% e 63,4% respectivamente. O aumento na SLP também foi significativo, 10,6 meses no grupo que recebeu IFL+BV e 6,2 meses no grupo que recebeu IFL+ placebo. Os efeitos adversos não foram diferentes dos outros estudos já citados. Houve uma maior incidência de efeitos adversos grau 3 e 4, com uma diferença de 10% nos pacientes que recebem quimioterapia combinada com Bevacizumabe, incluindo evento hemodinâmicos, proteinúria hipertensão grau 3 e 4, sendo este mais raro. Leucopenia, diarreia, já são efeitos adversos presentes nos tratamentos quimioterápicos convencionais,

não havendo aumento significativo. Somente um efeito ocorreu com exclusividade em 1,5% dos pacientes tratados com IFL+ BV, que foi a perfuração gastrointestinal

Com o mesmo objetivo de Kabbinavar et al. (2005) e Hurwitz et al.(2004), Saltz et al. (2008), propôs um estudo de fase III randomizando 1400 pacientes que deveriam ter mais de 18 anos, ECOG *performance status* menor que 1. Este estudo avaliou a adição de Bevacizumabe a terapia de FOLFOX-4 (oxaliplatina, LV, 5-FU em *bolus* e infusional) e ao XELOX (capecitabina e oxaliplatina) para tratamento de primeira linha, em paciente que não foram tratados previamente.

A randomização dos pacientes ocorreu da seguinte maneira: 350 pacientes receberam XELOX + placebo; 350 pacientes receberam XELOX + Bevacizumabe (BV); 349 pacientes receberam FOLFOX-4 + BV; 351 pacientes receberam FOLFOX-4 + placebo. Os dados avaliados foram SV, taxa de resposta, duração de resposta, SLP,

Para análise dos dados, os grupos supracitados foram agrupados em 2 outros grupos. Um grupo que recebeu bevacizumabe (XELOX + BV e FOLFOX-4 + BV) e o grupo que recebeu quimioterapia combinada com placebo (FOLFOX-4 + placebo e XELOX + placebo).

O primeiro parâmetro analisado foi a média de SLP. Grupia com Bevacizumabe. A duração da taxa de resposta foi de 7,4 meses nos pacientes que receberam placebo combinado com quimioterapia e 8,4% meses nos pacientes que receberam quimioterapia em Bevacizumabe. A média de SV foi de 19,9 meses para os pacientes que receberam XELOX ou FOLFOX-4 + placebo e 21,1 para os pacientes que receberam XELOX ou FOLFOX-4 + placebo, não foi significativo. Esse fato pode ter ocorrido devido ao agrupamento dos dados, dificultando sua análise.

A taxa de resposta ao tratamento, também sofreu alteração no grupo que recebeu quimioterapia combinada com BV (47%), em comparação com pacientes tratados com quimioterapia convencional. Efeitos adversos para o uso do Bevacizumabe foram pré-definidos: hipertensão, distúrbios hemodinâmicos, proteinúria, perfuração gastrointestinal.

A incidência de efeitos adversos grau 3 e 4 (tabela 3), no geral, foram maiores na quimioterapia combina com Bevacizumabe (16%) em relação ao grupo contendo placebo (8%). Dois efeitos adverso merecem destaque, proteinúria em 4 pacientes e fistula abdominal em 6 pacientes, no grupo de recebeu quimioterapia combinada com bevacizumabe.

Tabela 3: Efeitos adversos que se destacaram no estudo de Saltz et al. (2008). Fonte: Adaptado de Saltz et al. (2008)

Efeitos Adversos	Xelox ou FOLFOX-4 + placebo	Xelox ou FOLFOX-4 + BV
Efeitos que levaram a 101 descontinuidade do tratamento grau 3 e 4		145
Efeitos adversos grau 3 e 4	505	555
Distúrbios hemodinâmicos	33	54
Hipertensão	8	26
Hemorragia	8	13
Perfuração GI	2	4
Proteinúria	0	4
Fístula abdominal	0	6

O estudo realizado por Gianantonio et al.(2007), avaliou a eficácia e segurança, da terapia combina de FOLFOX-4 + Bevacizumabe, FOLFOLX e Bevacizumabe sozinho, em pacientes com CCRm, previamente tratados. Para esse estudo de Fase III, para tratamento de segunda linha de CCRm, foram randomizados 829 paciente que receberam tratamento prévio com irinotecano ou fluorpirimidina, não sendo permitido o uso de oxaliplatina ou bevacizumabe. Outra característica para eleger o paciente, é que houvesse uma excreção de proteína de no máximo 500mg por dia na urina e um ECOG *performance status* de 0-2. Esse estudo não estipulou uma faixa etária de pacientes, porém os pacientes eleitos tinham uma média de 60,8 anos em uma faixa de 23 a 82 anos.

Os pacientes foram atribuídos para o tratamento com a seguinte randomização: 286 pacientes no grupo que receberia FOLFOX + Bevacizumabe, 291 pacientes no grupo de tratamento com FOLFOX e 243 no grupo de tratamento com Bevacizumabe.

O parâmetro primeiramente analisado foi a media SV, que não demonstrou diferenças e significativas entre os grupos FOLFOX e Bevacizumabe sendo de 10,8 meses e 10,2 meses respectivamente. Já quando esses dados são comparados com o grupo que recebeu

somente Bevacizumabe a diferença aumenta substancialmente, 12.9 meses. Os parâmetros secundários foram SLP, taxa de resposta. A SLP e a taxa de resposta, para o grupo tratado com FOLFOX+ Bevacizumabe, FOLFOLX sozinho e Bevacizumabe foram respectivamente, 7,3 meses e 22.7%; 4,7 meses e 8,6%; 2,7 meses e 3.3%.

Um dado significativo nesse estudo foi a diferença de 2 meses no tempo de SV do grupo que recebeu tratamento com FOLFOX 4 + Bevacizumabe em comparação ao grupo que recebeu tratamento com FOLFOX-4.

Os efeitos adversos graus 3 e 4, tiveram um aumento de 14% no grupo que recebeu tratamento de quimioterapia combinada com Bevacizumabe em comparação ao grupo que recebeu somente quimioterapia. Dentre esses eventos podem ser destacados, neuropatias, hipertensão, hemorragia e vômitos. Eventos de distúrbios hemodinâmicos e perfuração gastrointestinal, também foram observados. A proteinúria graus 3 e 4 foi rara. Os principais efeitos adversos observados nesse estudo estão descritos na tabela 4.

Tabela 4: Comparação dos efeitos adversos relacionado com os 3 grupos em análise, descritos em % de acordo com o número de pacientes em cada grupo. Fonte: Adaptado de Gianantonio et al.(2007)

Efeitos adversos	FOLFOX-4 (n=286)	+ BV	FOLFOX-4 (n=281)	Bevacizumabe (n=243)
Hipertensão grau 3 ou 4	6,2%		1,8%	7,3%
Hemorragia grau 3 ou 4	3,4%		0,4%	2,1%
Proteinúria	0,7%		0	0
Distúrbios Hemodinâmicos	3,4%		2,5%	0,4%
Neurotoxicidade	16%		9,2%	0,8%

Em detrimento de todos os acima estudo apresentados, a tabela 5, faz um comparativo de mediana de sobrevida (SV), ECOG *performance status*, sobrevida livre de progressão (SLP), taxa de resposta e efeitos adversos 4 e 5, que forma os mais comuns quando o bevacizumabe era associado a quimioterapia de escolha.

Tabela 5: Comparativo de protocolos utilizando bevacizumabe de acordo com SV,(SLP), taxa de resposta, ECOG e efeitos adversos graus 3 e 4. Fonte: Adaptado de Tonon; Secoli; Caponero, 2006

Protocolo	Amostra	ECOG (0 / 1 / 2)	SV mediana (meses)	SLP (meses)	Taxa de resposta (%)	Efeitos adversos grau 3 e 4
5FU/LV(bolus) + placebo	N=105	29 / 70 / 6	12,9	5,5	15,2	71,0
5FU/LV (bolus) + BV	N=104	30 / 66 / 8	16,6	9,2	26,0	87,0
Kabbinavar et al., (2005)						
IFL+placebo	N=411	226 / 181 / 4	15,6	6,2	34,8	74,0
5FU/LV (bolus)+BV	N=402	233 / 165 / 4	20,3	10,6	44,8	84,9
Hurwitz,et al.,(2004)						
5FU/LV (bolus)	N=36	22 / 14/ 0	13,8	5,2	17,0	54,2
5FU/LV (bolus)+ BV*	N=35	21 / 14 / 0	21,5	9,0	40,0	74,2
5FU/LV(bolus)+BV **	N=33	18 / 14 / 1	16,1	7,2	24,0	78,1
Kabbinavar,etal.,(2003)						
XELOX ou FOLFOX- 4+BV	N=701	405 / 289 / 1	21,3	10,4	49	141
XELOX ou FOLFOX-4 + placebo	N=699	418 / 281 / 0	19,9	7,9	47	101
Saltz et al., (2007)						
FOLFOX-4+BV,	N=286	48,9 / 46,6 / 4,2	12,9	7,3	22,7	6,2
FOLFOLX-4	N=281	51,2 / 43 / 5,8	10,8	3,7	8,6	1,8
Bevacizumabe	N=243	48,6 / 43,6 / 7,8	10,2	2,7	3,3	7,3
Giantonio, et al., (2007)						

Ao analisar a tabela 5, nota-se um aumento considerável (SLP), taxa de resposta e na mediana de SV, quando o bevacizumabe é combinado a terapia convencional. Pode ser levado em consideração, que os aumentos desses parâmetros de análise, são um bom prognóstico para os pacientes em tratamento de CCRm.

Os efeitos adversos grau 3 e 4, em sua grande maioria, foram controlados com medicamentos de suporte. Com base nos aqui estudos de fase II e fase III, aqui apresentados o FDA aprovou o uso de Bevacizumabe, em terapias combinadas com 5-FU base, irinotecano e oxaliplatina, para o tratamento de câncer colorretal metastático.

REFERÊNCIAS

- BONASSA, E. M. A. Conceitos Gerais em Quimioterapia Antineoplásica: In_____ **Enfermagem em Terapêutica Oncológica**. Rio de Janeiro: Atheneu Rio, 2007. p.3-18.
- EMMANOUILIDES. C. *et al*, Anti-VEGF Antibody Bevacizumab (AVASTIN) with 5FU/LV as Third Line Treatment for Colorectal Cancer. **Tech Coloproctol**, v.8, p.50-52, 2004.
- FEARON, E. R. ; VOGELSTEIN, B. A Genetic Model for Colorectal Tumorigenesis. **Cell**, v.61, p. 759-767,1990.
- FOLKMAN, J. Tumor Angiogenesis Factor. **Cancer Research**, v.34, p.2109-2113, 1974.
- GIANTONIO, B. J. *et al*, Bevacizumab in Combination with Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX₄) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. **Journal of Clinical Oncology**, v.25, n.12, p.1539-1544, 2007.
- HURWITZ, H. *et al*, Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. **The New England Journal of Medicine**, v.350, n.23, p.2335-2342, 2004.
- INCA - Instituto Nacional do Câncer. Tipo de Câncer. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colorretal/definicao>. Acesso em: Agosto de 2010
- KABBINAVAR, F. F. *et al*, Addition of Bevacizumab to bolus Fluorouracil and Leucovorin in First-Line Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Randomized Phase II Trial. **Journal of Clinical Oncology**, v.23, n.16, p.3697-3705, 2005.
- KABBINAVAR, F. F. *et al*, Phase II, Randomized Trial Comparing Bevacizumab plus Fluorouracil (FU)/Leucovorin (LV) with FU/LV Alone in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v.21, n1, p.60-65, 2003.
- MUTSCHALL, L. *et al*, Análise da Relação entre a Expressão da Proteína VEGF e o Estadiamento do Câncer Colorretal, **Revista Bras Coloproct**, v.29, n.1, p.015-0022, 2009.
- TONON, L. M. *et al*, Câncer Colorretal: Uma revisão da Abordagem Terapêutica com Bevacizumabe, **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.53, n.2, p.173-182, 2007.
- NICOLUSSI, A. C. *et al*, Qualidade de Vida de Pacientes com Câncer Colorretal em Terapia Adjuvante, **Acta Paul Enfermagem**, v.22, n.2, p.155-161, 2009.
- ORGANIZACAO MUNDIAL DE SAUDE. **Câncer**. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html>. Acesso em: agosto de 2010.

PINHO, M. S. L. Anticorpos Monoclonais no Tratamento do Câncer Colorretal: Fundamentos e Estado Atual. **Revista Bras Coloproct**, v.24, n.4, p.382-384, 2004.

PINHO, M. S. L. Biologia Molecular do Câncer Colorretal: Uma Revolução Silenciosa em Andamento, **Revista Bras Coloproct**, v.28, n.3, p.353-368, 2008.

SALTZ, L. B. Bevacizumab in Combination with Oxaliplatin-based Chemotherapy as First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III study, **Journal of Clinical Oncology**, v.26, n.12, p.2013-2019, 2008.

UNIAO INTERNACIONAL CONTRA O CANCER. **TNM Classificação de Tumores Malignos**. Tradução por Ana Lúcia Amaral Eisenberg. 6. ed. - Rio de Janeiro: INCA, 2004

VENOOK, A. Critical Evaluation of Current Treatments in Metastatic Colorectal Cancer, **The Oncologist**, v.10, p.250-261, 2005.