

# Câncer colorretal: uma revisão da abordagem terapêutica com bevacizumabe

*A review of bevacizumab and its use in colorectal cancer*

Lenita Maria Tonon<sup>1</sup>, Sílvia Regina Secoli<sup>2</sup>, Ricardo Caponero<sup>3</sup>

## Resumo

**Objetivo:** Analisar criticamente as publicações sobre bevacizumabe utilizado no tratamento do câncer colorretal metastático quanto às seguintes variáveis: protocolo utilizado, performance status *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), sobrevida (SV) mediana, SV livre de progressão mediana, taxa de resposta objetiva, qualidade de vida e eventos adversos (graus 3 e 4). **Métodos:** Trata-se de um estudo de revisão, cuja coleta de informações ocorreu nas bases de dados LILACS, PUBMED, *Journal of Clinical Oncology (J Clin Oncol.)* e no index MICROMEDEX. **Resultados:** Foram identificados 7 artigos, sendo 57,1% publicados no *J Clin Oncol.* A idade mediana dos pacientes desses estudos variou de 60 a 67 anos, com amostras populacionais de 19 a 411 sujeitos. Os protocolos quimioterápicos mais utilizados em associação com bevacizumabe foram 5-fluorouracil/leucovorin (87,5%) e irinotecano/5fluorouracil/leucovorin - IFL (28,5%) dos artigos. A sobrevida (SV) mediana variou de 6 meses a 21,5 meses e a SV livre de progressão da doença variou de 4 meses a 10,6 meses nos grupos que receberam bevacizumabe. Os eventos adversos (EA) mais graves (grau 3-4) ocorreram em 84,9% do grupo que recebeu bevacizumabe/IFL. **Conclusões:** Os trabalhos publicados foram poucos e referentes a estudos multicêntricos internacionais. No Brasil, apesar de ser aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, o bevacizumabe não está disponível no mercado, não havendo, portanto, publicações nacionais sobre o seu uso. Apesar dos benefícios da terapia com este agente, há que se considerar a ocorrência de alguns EA que, apesar de raros, podem apresentar relevante impacto terapêutico e econômico.

**Palavras-chave:** Neoplasias colorretais; Bevacizumabe; Quimioterapia

<sup>1</sup> Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo (Bolsista CAPES)

<sup>2</sup> Departamento de Enfermagem Médico-Cirúrgica da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo

<sup>3</sup> Hospital Brigadeiro, Clínica de Oncologia Médica, Hospital Professor Edmundo Vasconcelos (São Paulo - SP)

Endereço para correspondência: Lenita Maria Tonon. Rua Inglaterra, 28 ap. 21- CEP: 11030-510. Santos - SP. E-mail: nitamaria@hotmail.com

## INTRODUÇÃO

No contexto atual, o câncer configura-se um dos principais problemas de saúde pública mundial. É uma doença crônico-degenerativa que afeta várias dimensões da vida humana e causa importante impacto econômico na sociedade, necessitando de tratamento especializado prolongado e oneroso. Além disso, é responsável pela redução do potencial de trabalho humano e perda de muitas vidas<sup>1</sup>.

Para o ano de 2020, são esperados mais de 15 milhões de casos novos de câncer no mundo<sup>2</sup>. No Brasil, estimaram-se, para o ano de 2005, 467 mil casos novos de câncer. Os tumores de maior incidência em ordem decrescente entre homens são pele (exceto melanoma), próstata, pulmão, estômago e cólon e reto. Para as mulheres, pele (exceto melanoma), mama, colo de útero, cólon e reto e pulmão<sup>1,2</sup>.

Os tumores malignos que acometem o cólon e o reto representam o segundo tipo de neoplasia mais prevalente no mundo, após o câncer de mama, com uma estimativa de 2,4 milhões de casos nos últimos cinco anos, ou seja, a cada ano estimam-se em 945 mil casos novos<sup>3</sup>.

Nos Estados Unidos da América (EUA), o câncer colorretal foi responsável por 285.040 óbitos, no período de 1998 a 2002, ocupando o segundo lugar dentre os óbitos por neoplasia<sup>4</sup>. No Brasil, a mortalidade causada por câncer de cólon, reto e canal anal, em 2002, foi de 8.772 óbitos.

As estimativas para o ano de 2005 apontaram a neoplasia colorretal como a quarta mais freqüente para ambos os sexos, sendo 12.410 casos novos em homens e de 13.640 em mulheres. Estes valores correspondem a um risco estimado de 14 casos novos a cada 100 mil homens e de 15 para cada 100 mil mulheres. A maior incidência de casos ocorre na faixa etária entre 50 e 70 anos, com risco aumentado a partir dos 40 anos. Para esse tipo de neoplasia, a sobrevivência média cumulativa em cinco anos é de 40-50%, não sendo grande a diferença entre os países desenvolvidos e os em desenvolvimento<sup>3,5</sup>.

Para tratar essa importante entidade nosológica, uma das principais modalidades terapêutica adotada é a quimioterapia antineoplásica. Esta terapia que, inicialmente, foi constituída de um único antineoplásico (5-fluorouracil - 5-FU), com o passar dos anos, modificou-se pela inclusão de outros agentes, melhorando assim a resposta clínica dos pacientes.

O quimioterápico 5-FU foi usado por mais de 40 anos como terapia-padrão no adenocarcinoma colorretal. Nos anos 80, do século passado, esse mesmo quimioterápico foi combinado com o ácido folínico - leucovorin (LV) que age como modulador bioquímico, melhorando a sobrevivência (SV) dos pacientes quando comparado com a monoterapia

de 5-FU. Esses esquemas variavam na dose, tempo de infusão, tipo de infusão (contínua ou em *bolus*), sendo que o tratamento em infusão contínua apresentava melhor taxa de resposta objetiva e um perfil de toxicidade hematológica mais leve. No entanto, a SV mediana da terapia com infusão do tipo contínua quando comparada ao método em *bolus* era similar, de 12,1 meses e 11,3 meses, respectivamente<sup>6,7</sup>.

No final dos anos 90, foi introduzida uma nova droga no mercado, denominada irinotecano (Camptosar®), indicada inicialmente como monoterapia para o tratamento do câncer colorretal refratário à terapia com 5-FU/LV ou recidivado. Posteriormente, essa droga foi associada ao esquema 5-FU/LV, sendo criado então um novo esquema quimioterápico, conhecido como IFL. A nova terapia apresentou melhora nas taxas de resposta objetiva, na SV livre de progressão e na SV mediana que foi de 14,8 meses. Ou seja, pela primeira vez uma nova associação de quimioterápicos melhorou a SV em relação à terapia-padrão da época<sup>8,9</sup>.

Na mesma época surgiu a oxaliplatina (Eloxatin®), um agente com mecanismo de ação semelhante aos derivados da platina, que foi associada ao esquema de 5-FU/LV infusional (FOLFOX). Um estudo de fase III que comparou os tratamentos 5-FU/LV infusional sozinho e FOLFOX, indicados como primeira linha para o tratamento do câncer colorretal avançado, apresentou uma SV mediana de 14,7 meses e 16,2 meses, respectivamente<sup>9,10</sup>.

Diante desse panorama, houve, por parte da medicina e da indústria farmacêutica, grande esforço para melhorar a terapia empregada no câncer colorretal metastático, que culminou com a descoberta de fármacos derivados da biotecnologia, como os anticorpos monoclonais (AM).

Os AM são imunoproteínas capazes de reconhecer e ligar-se a antígenos tumorais específicos (alvos) e desencadear respostas imunológicas, poupando células normais e provocando efeitos menos tóxicos que a quimioterapia tradicional. Esses novos agentes terapêuticos foram criados a partir dos avanços ocorridos nas técnicas de biologia celular e molecular. Atualmente existem dois AM empregados no tratamento do câncer colorretal - cetuximabe (Erbix®) e o bevacizumabe (Avastin®).

O cetuximabe (Erbix®) é um anticorpo quimérico, que age como um antagonista competitivo, ligando-se ao domínio extracelular do *Epithelial Growth Factor Receptor* (EGFR), sendo que por meio dessa interação ocorre a regulação do crescimento e proliferação celular. Indicado no tratamento de segunda linha do câncer colorretal metastático em combinação com esquema antineoplásico composto por três fármacos - irinotecano, 5-FU, LV - conhecido como IFL, aos pacientes

refratários ao irinotecano. O cetuximabe foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA em fevereiro de 2004, no entanto, ainda não está autorizada a sua comercialização no Brasil<sup>11,12</sup>.

O bevacizumabe (Avastin®) é um anticorpo monoclonal humanizado que inibe seletivamente a proteína *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), impedindo que a mesma se ligue ao receptor de VEGF. A função dessa proteína é estimular a angiogênese e regular a permeabilidade vascular, participando, assim, da hemostasia fisiológica. No entanto, em condições patológicas, a permeabilidade endotelial é uma importante etapa para o crescimento, a propagação e a metástase do tumor, pois permite o extravasamento das células plasmáticas para o espaço extracelular, as quais criam um microambiente de fibrina, facilitando a formação de novos vasos<sup>11,13</sup>.

Nos EUA, o bevacizumabe foi aprovado pelo FDA em fevereiro de 2004<sup>14</sup>. No Brasil, apesar de registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o bevacizumabe não está disponível no comércio em decorrência de pendências na câmara técnica de preços<sup>15</sup>. Os pacientes brasileiros submetidos à terapia com esse AM integram pesquisas clínicas ou adquirem o produto por meio da sua importação.

O bevacizumabe é indicado, atualmente, como primeira linha do tratamento do câncer colorretal metastático associado a um regime quimioterápico baseado em 5-FU e LV. Porém, ainda são poucas as pesquisas que trazem dados acerca da sua segurança e eficácia terapêutica. Na clínica, o tratamento quimioterápico associado ao bevacizumabe tem mostrado uma melhora na taxa de sobrevida face aos diferentes protocolos utilizados na clínica como 5-FU/LV, IFL, FOLFOX<sup>6,8,10,16</sup>.

Tendo em vista a elevada prevalência do câncer colorretal, as suas novas abordagens terapêuticas, o crescente uso do bevacizumabe no Brasil, em pesquisas clínicas, e a ausência de literatura brasileira específica sobre o uso do mesmo, o presente estudo teve como objetivo realizar uma análise crítica dos estudos com bevacizumabe no tratamento do câncer colorretal, a fim de se conhecer a eficácia dessa terapia e seus efeitos sobre a doença, publicados até o presente momento.

## OBJETIVO

Analisar as publicações sobre o medicamento bevacizumabe, utilizado no tratamento do câncer colorretal metastático quanto às seguintes variáveis: protocolo utilizado, *performance status Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), sobrevida (SV) mediana, SV livre de progressão mediana, taxa de resposta objetiva, qualidade de vida e eventos adversos (graus 3 e 4).

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura realizada em fonte impressa e eletrônica. Este tipo de investigação caracteriza-se por utilizar artigos científicos como principal fonte de informações, proporcionando ao pesquisador uma seleção objetiva e minuciosa dos trabalhos, o que permite uma compreensão maior do assunto<sup>17</sup>.

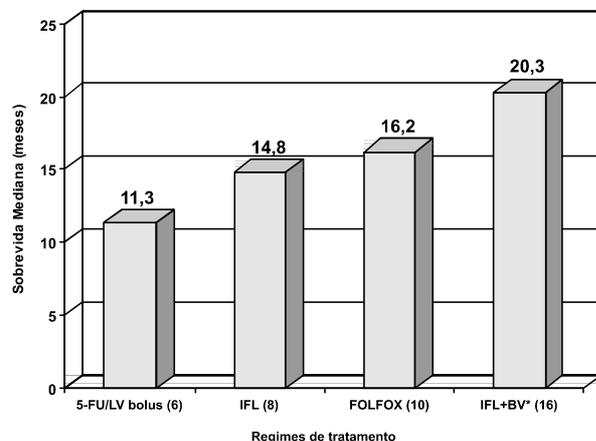
As fontes de informações eletrônicas foram bases de dados LILACS, PUBMED, do *Journal of Clinical Oncology* (*J Clin Oncol.*) e o index MICROMEDEX, todos consultados via *on-line*. O index MICROMEDEX foi acessado por meio do endereço: <<http://www.capes.gov.br>>, utilizando-se "bevacizumab" para se obter a monografia do produto.

A busca realizada na base de dados LILACS foi feita através do termo em português "bevacizumab and neoplasias colorretais". Na PUBMED, utilizou-se o descritor "bevacizumab and colorectal and cancer" e os limites foram preenchidos com "Humans" e "Clinical Trial".

A base de dados do *J Clin Oncol.* foi escolhida por se tratar de um jornal especializado, sendo acessada através do endereço eletrônico <<http://www.jco.org/search.dtl>>. Utilizou-se o mesmo descritor da base PUBMED, e os campos para preenchimento de limites sobre o tipo e tempo de publicação foram: "Original Reports" e "All Years", respectivamente.

Para a seleção dos artigos foram adotados os seguintes critérios de elegibilidade: apresentar o tema relacionado à terapia do câncer colorretal metastático com

**Figura 1.** Sobrevida mediana (SVM) do câncer colorretal metastático de acordo com protocolo quimioterápico



BV\*=bevacizumabe 5mg/kg

bevacizumabe, em seres humanos, estudos de fases II, III e IV e estarem disponíveis na íntegra em bibliotecas brasileiras ou via *on-line*, sem limites temporais de publicação.

Os estudos de fase I não foram selecionados por não apresentarem dados específicos sobre indicadores clínicos de SV, pois nesses trabalhos considerou-se a dose-resposta e a segurança da droga em subgrupos de pacientes portadores de diversas neoplasias não responsivos aos tratamentos convencionais<sup>18</sup>.

Para avaliar os resultados relacionados à SV e à taxa de resposta ao tratamento encontrados nos artigos definiram-se os termos SV, SV mediana, SV livre de progressão e taxa de resposta.

O termo SV é caracterizado por um período que se inicia em uma determinada data, que pode ser escolhida pelo pesquisador, por exemplo, a data da randomização do estudo, até a morte do paciente ou o último contato com o pesquisador. A SV mediana é definida pela data do diagnóstico ou início de um tratamento até o momento em que metade (50%) dos pacientes randomizados encontra-se viva<sup>19</sup>.

O tempo de SV livre de progressão representa o período compreendido entre a data da randomização dos pacientes em um determinado estudo até a progressão da doença ou morte por qualquer causa relacionada à terapia<sup>19,20</sup>.

A taxa de resposta caracteriza a porcentagem de pacientes que, após a terapia, apresenta resposta parcial (redução da doença em 50%) ou completa (desaparecimento das lesões mensuráveis). A soma das respostas parcial e completa representa a taxa de resposta objetiva<sup>19</sup>.

A escala de *performance status* ECOG foi desenvolvida pelo *Eastern Cooperative Oncology Group* nos EUA e publicada em 1982<sup>21</sup>. Essa escala é utilizada por profissionais da saúde e pesquisadores para avaliar como a doença afeta as atividades diárias do paciente, além de auxiliar na escolha do tratamento e determinar um prognóstico, e estabelecer aspectos clínicos importantes. É uma escala facilmente memorizada, que varia de 0 a 5, ou seja, do paciente que tem suas atividades preservadas até a morte.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na base de dados LILACS e no index MICROMEDEX, não foram encontrados artigos. Na base PUBMED e *J Clin Oncol.*, foram identificadas 7 e 18 publicações, respectivamente. Todavia, após selecionar os artigos, segundo os critérios estabelecidos, obteve-se uma amostra de 7 artigos, sendo 57,1% (n=4) no PUBMED e 42,9% (n=3) no *J Clin Oncol.* (Quadro 1)<sup>16,20,22-26</sup>.

O número restrito de artigos selecionados deve-se, possivelmente, ao fato de a terapia com bevacizumabe no tratamento do câncer colorretal ser muito nova e pela recente comercialização desse agente, não havendo tempo para o desenvolvimento de novas pesquisas.

Observou-se que 41,9% (n=3) dos estudos pertenciam ao mesmo autor, que atua no Departamento de Oncologia da Universidade da Califórnia, Los Angeles (UCLA), havendo destaque (57,1%) para o periódico *J Clin Oncol.* especializado em divulgar os avanços relacionados ao câncer. Todas as publicações podem ser consideradas recentes, tendo em vista que, em 2005,

Quadro 1. Distribuição das publicações segundo ano de publicação, nome do periódico e tipo de estudo

Autor, ano de publicação	Nome do periódico	Tipo do estudo
Kabbinavar FF et al., 2005 <sup>22</sup>	<i>J Clin Oncol.</i>	Experimental. Estudo fase II. Tratamento de primeira linha câncer colorretal metastático.
Kabbinavar FF et al., 2005 <sup>20</sup>	<i>J Clin Oncol.</i>	Experimental. Tratamento de primeira linha no câncer colorretal metastático.
Hurwitz HI et al., 2005 <sup>23</sup>	<i>J Clin Oncol.</i>	Experimental. Estudo fase III. Tratamento de primeira linha câncer colorretal metastático. Análise interina.
Emmanouilides C et al., 2004 <sup>24</sup>	<i>Tech Coloproctol.</i>	Prospectivo. Tratamento de terceira linha câncer colorretal metastático.
Hurwitz H et al., 2004 <sup>16</sup>	<i>N Engl J Med.</i>	Experimental. Estudo fase III. Tratamento de primeira linha câncer colorretal metastático.
Kabbinavar F et al., 2003 <sup>25</sup>	<i>J Clin Oncol.</i>	Experimental. Estudo fase II. Tratamento de primeira linha câncer colorretal metastático.
Blackwell K et al., 2004 <sup>26</sup>	<i>Cancer</i>	Não-experimental prospectivo, correlacionado com um estudo de fase II no tratamento de primeira linha câncer colorretal metastático.

foram publicados 41,9% dos trabalhos. Verificou-se que 85,7% (n=6) dos estudos utilizaram o bevacizumabe no câncer colorretal metastático como primeira linha e, em apenas 14,3% (n=1) dos artigos, utilizou-se o AM como terceira linha (Quadro 1).

Os tipos de estudos mais freqüentes foram os experimentais, com 71,4% (n=5), sendo que os outros eram trabalhos do tipo não-experimental e prospectivo. A maioria dos estudos experimentais foi composta de ensaios clínicos (n=4) de fases II e III, possivelmente porque esses tipos apontam a eficácia de novas terapias em relação àquele padrão. Além disso, órgãos reguladores como FDA, exigem estudos até a fase III, pelo menos, para aprovar a comercialização de novos medicamentos.

No que concerne aos estudos de fase IV, não se identificou nenhum, possivelmente por não se tratar de uma fase obrigatória para a aprovação do produto. O bevacizumabe foi recentemente aprovado para comercialização, não havendo tempo hábil para o desenvolvimento desse tipo de pesquisa.

Quanto às características demográficas das casuísticas, notou-se que a idade mediana variou de 60

anos a 67 anos, no entanto apenas 42,8% (n=3) apresentaram esse dado. O sexo masculino foi o mais freqüente (71,4%) nos artigos (n=5). Esses resultados se equivalem com os da literatura, que aponta a faixa etária entre 50 anos e 70 anos com a maior incidência de câncer colorretal. No entanto, há discordância na prevalência de sexo, pois no Brasil homens e mulheres são igualmente afetados<sup>1,27</sup>.

No que diz respeito à localização do tumor, verificou-se que 42,8% (n=3) dos estudos apontaram o cólon ou o reto, sendo que os pacientes investigados apresentaram especialmente o cólon como localização primária do tumor.

A maioria dos protocolos (87,5%) utilizados nos artigos analisados foi 5-FU/LV do tipo *bolus*, em um total de 8 grupos randomizados. Um outro estudo, também utilizou esse protocolo, mas não separou os pacientes que receberam 5-FU/LV do tipo infusional ou do tipo *bolus*. O segundo tratamento mais freqüente foi o IFL, com 28,6% (n=2). O total de protocolos nesse estudo foi superior ao número de artigos analisados na presente revisão. Isso se deve ao fato de que alguns artigos possuíam mais de um tipo de regime quimioterápico, pois foram estudos randomizados (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição das publicações segundo protocolo, amostra, ECOG, sobrevida mediana, sobrevida livre de progressão mediana, taxa de resposta objetiva e eventos adversos graus 3 e 4

Protocolo	Amostra	ECOG (0 / 1 / 2)	SV mediana (meses)	SV livre progressão mediana (meses)	Taxa resposta objetiva (%)	Eventos adversos graus 3 e 4 (%)
5-FU/ LV <i>bolus</i> + placebo <sup>22</sup>	n=105	29 / 70 / 6	12,9	5,5	15,2	71,0
5-FU/ LV <i>bolus</i> + BV*	n=104	30 / 66 / 8	16,6	9,2	26,0	87,0
5-FU/LV <i>bolus</i> ou IFL + placebo <sup>20</sup>	n=241	96 / 139 / 6	14,5	5,5	24,5	73,0
5-FU/LV <i>bolus</i> + BV*	n=249	112 / 128 / 9	17,9	8,7	34,1	81,0
IFL + placebo <sup>23</sup>	n=100	45 / 55 / 0	15,1	6,8	37,0	NC
5-FU/LV <i>bolus</i> + BV*	n=110	61 / 48 / 1	18,3	8,8	40,0	NC
5-FU/LV <i>bolus</i> ou infusão + BV* <sup>24</sup>	n=19	NC	+ 6,0	4,0	NC	NC
IFL + placebo <sup>16</sup>	n=411	226 / 181 / 4	15,6	6,2	34,8	74,0
IFL + BV*	n=402	233 / 165 / 4	20,3	10,6	44,8	84,9
5-FU/LV <i>bolus</i> <sup>25</sup>	n=36	22 / 14 / 0	13,8	5,2	17,0	54,2
5-FU/LV <i>bolus</i> + BV*	n=35	21 / 14 / 0	21,5	9,0	40,0	74,2
5-FU/LV <i>bolus</i> + BV**	n=33	18 / 14 / 1	16,1	7,2	24,0	78,1
5-FU/LV <i>bolus</i> + BV* ou BV** <sup>26</sup>	n=104	59 / 40 / 1	NC	NC	NC	NC

BV\*=bevacizumabe 5mg/kg; BV\*\*=bevacizumabe 10mg/kg

O esquema quimioterápico 5-FU/LV em *bolus*, nos estudos que apresentaram esse tratamento, foi baseado no protocolo conhecido como *Roswell Park*, descrito por Petrilli<sup>28</sup> com a dose de LV de 500mg/m<sup>2</sup> intravenoso, em 2 horas de infusão, e com o *bolus* de 5-FU 500mg/m<sup>2</sup> intravenoso no meio da infusão do LV, que foi administrado semanalmente a cada 6 semanas por 8 semanas (1 ciclo). O mesmo esquema quimioterápico, mas de modo infusional, foi apresentado em apenas um estudo e apresentou como variações, em relação ao protocolo citado inicialmente, as doses e o tempo de infusão, de acordo com o protocolo de De Gramont<sup>29</sup> (no primeiro dia LV 400mg/m<sup>2</sup> em 2 horas, seguido do 5-FU 400mg/m<sup>2</sup> em bolus e 600mg/m<sup>2</sup> infusional por 22 horas, sendo repetido o mesmo esquema no segundo dia).

Outro regime quimioterápico freqüente nos estudos foi o IFL, sendo que 42,8% (n=3) utilizaram esse esquema, em um total de 4 grupos randomizados. De acordo com Saltz<sup>8</sup>, esse tratamento é constituído de irinotecano 125mg/m<sup>2</sup> intravenoso em 90 minutos, LV 20mg/m<sup>2</sup> intravenoso em *bolus* e 5-FU 500mg/m<sup>2</sup> intravenoso em *bolus* semanalmente por 4 semanas a cada 6 semanas.

Ressalta-se que, também, foram identificados estudos que associaram o regime quimioterápico FOLFOX ao bevacizumabe para o tratamento do câncer colorretal avançado; no entanto, esses resultados ainda não foram publicados em periódicos internacionais de oncologia até a realização desta revisão<sup>30</sup>.

O tamanho da casuística variou de acordo com o tipo de estudo. Como exemplos, houve o primeiro estudo<sup>26</sup> de fase II com bevacizumabe com três braços comparativos, incluindo cerca de 30 pacientes cada um (todos com 5-FU/LV, sendo que dois deles associaram bevacizumabe em doses diferentes), e um outro estudo<sup>24</sup> que testou bevacizumabe no tratamento de terceira linha para o câncer colorretal metastático, com uma amostra de 19 pacientes.

Os estudos que apresentaram amostras mais expressivas foram o de Hurwitz<sup>16</sup> e o de Kabbinavar<sup>20</sup>. No primeiro, a amostra foi composta por 411 pacientes no grupo-controle (IFL e placebo), e 402 pacientes no grupo tratado (IFL e bevacizumabe 5mg/kg)<sup>16</sup>. No outro estudo, a amostra foi constituída por 490 pacientes, sendo que este autor reuniu amostras de outros três estudos independentes, com pacientes que receberam 5-FU/LV e bevacizumabe 5mg/kg (n=241) e 5-FU/LV ou IFL com ou sem placebo (n=249)<sup>20</sup>. Nesse caso, a ampliação da amostra teve a finalidade de aumentar o poder estatístico do estudo, agregando um número maior de pacientes, pois estudos anteriores com FU/LV e bevacizumabe não apresentaram resultados com

significância estatística.

Quanto ao tamanho da amostra em pesquisa clínica, cabe dizer que o mesmo é definido através das características da variável primária, da comparação estatística planejada, da diferença mínima a ser detectada, do nível de significância e do poder estatístico do teste a ser utilizado para o cálculo. Dessa forma, determinar o número mínimo de sujeitos em uma pesquisa é importante para garantir que as diferenças observadas não sejam decorrentes do acaso, mas seja resultado da intervenção à qual a amostra populacional foi exposta<sup>17,18</sup>.

Do total de artigos revisados, 85,7% (n=6) envolveram população com o valor do ECOG que variaram do grau 0 ao 2, apresentados em número de pacientes ou porcentagem. Alguns trabalhos (42,8%) envolveram a maioria dos pacientes com ECOG 0<sup>16,25,26</sup>. Em 28,6% dos estudos que utilizaram a randomização, a maioria dos pacientes apresentou ECOG 2<sup>20,22</sup>. Verificou-se que somente um dos artigos<sup>23</sup> apresentou desigualdade entre os grupos, sendo que o grupo-controle tinha mais pacientes com ECOG 1, enquanto que no grupo tratado havia mais pacientes com ECOG 0. No entanto, nesse estudo não houve discussão acerca da significância estatística, deixando a dúvida se o grupo que recebeu bevacizumabe (tratado) foi beneficiado por essa diferença.

Os estudos realizados com pacientes de ECOG =1 foram os de Kabbinavar<sup>20,22</sup>. Este autor tinha como hipótese que o paciente com pior condição clínica seria mais beneficiado com o regime quimioterápico 5-FU/LV associado ao bevacizumabe, devido à menor toxicidade em relação ao esquema IFL; por isso seria mais tolerado por pacientes com mais de 65 anos, ECOG >0, com albumina <3,5g/dl e que foram submetidos à radioterapia pélvica ou abdominal prévia. O autor evidenciou diferença clínica e estatisticamente significativa na SV livre de progressão<sup>22</sup>.

Na pesquisa de Hurwitz<sup>16</sup>, houve pacientes com melhores condições, sendo que mais de 50% dos pacientes de cada grupo apresentaram ECOG 0. Isso se deve, possivelmente, ao fato de esse estudo ter sido o primeiro de fase III com bevacizumabe, e que até aquele momento não havia resultados em relação ao perfil de segurança do AM.

Dessa forma, verifica-se que o valor do ECOG é de grande importância nos estudos, pois através dessa variável consegue-se identificar o nível de atividade dos pacientes, o grau da assistência médica e de enfermagem necessário, e ter uma avaliação objetiva da tolerância e da resposta ao tratamento, facilitando a escolha da terapêutica a ser empregada. Embora a *performance status*

esteja diretamente relacionada aos benefícios da quimioterapia, o mesmo não ocorre com a adição dos AM em geral e, particularmente, com o bevacizumabe. O benefício que o bevacizumabe adiciona à quimioterapia é independente da *performance status* (ECOG), sendo de mesma monta em pacientes de ECOG 0, 1 ou 2. Os pacientes de ECOG mais elevado foram excluídos dos estudos clínicos com quimioterapia, de forma que também não se conhece o benefício do bevacizumabe nessa população.

Na análise da Tabela 1, observa-se que a SV mediana foi apresentada em meses e que 85,7% (n=6) dos estudos continham este dado, que variou de 12,9 meses a 15,6 meses entre os grupos que não receberam bevacizumabe e, de pelo menos 6 meses a 21,5 meses para os grupos submetidos à terapia com bevacizumabe.

O melhor resultado de SV mediana, obtido nos estudos analisados, foi de pacientes que não receberam bevacizumabe (15,6 meses,  $p < 0,001$ ) com o regime quimioterápico IFL e placebo, que é considerado um dos melhores regimes quimioterápicos para o tratamento do câncer colorretal metastático<sup>16</sup>. O resultado nesse estudo foi semelhante a outro identificado no estudo de Saltz, que foi de 14,8 meses<sup>8</sup>.

Quanto à análise da SV apresentada nos estudos, verificou-se que a pior SV mediana foi de pelo menos 6 meses do grupo que recebeu 5-FU em *bolus* ou infusional associado ao bevacizumabe<sup>24</sup>. Esse estudo apesar de não ter alcançado o valor de SV mediana final, até o momento da publicação do artigo, pelo fato de ter pacientes ainda em acompanhamento, compreendia um grupo de pacientes com câncer colorretal metastático em tratamento de terceira linha, que havia recebido pelo menos duas terapias prévias a essa. Então, pode-se esperar que o dado da SV mediana de pacientes em tratamento de terceira linha seja pior do que aquele submetido à terapia de primeira linha.

A melhor SV mediana dos pacientes que receberam bevacizumabe foi de 21,5 meses ( $p < 0,001$ ) do estudo de Kabbinar, que utilizou bevacizumabe 5mg/kg associado ao 5-FU/LV em *bolus*<sup>25</sup>. Embora, com base na literatura internacional, a quimioterapia com 5-FU/LV não possa mais ser considerada o esquema-padrão para a primeira linha de tratamento, ela ainda não é a realidade para a maioria da população brasileira que é usuário do Sistema Único de Saúde (SUS) para custeio do tratamento.

Em 2004, um estudo de fase III, que comparou pacientes submetidos à terapia com IFL associado a placebo e IFL associado ao bevacizumabe, apresentou SV mediana de 15,6 meses e 20,3 meses ( $p < 0,001$ ), respectivamente. No entanto, o grupo que recebeu

bevacizumabe apresentou mais eventos adversos graus 3 (84,9%) e 4 (74,0%) do que o grupo-controle<sup>16</sup>.

Dessa forma, ao considerar-se a SV mediana dos trabalhos comentados, na evolução do tratamento do câncer colorretal metastático, pode-se confirmar o benefício de bevacizumabe associado aos regimes quimioterápicos, conforme ilustrado na Figura 1.

Os dados de mediana de SV livre de progressão foram encontrados em 85,4% (n=6) dos artigos. Esse dado foi apresentado em meses, sendo que os pacientes que receberam somente o regime quimioterápico convencional apresentaram a variação de 5,2 meses a 6,8 meses e, aqueles que receberam bevacizumabe associado a um regime quimioterápico variaram de 7,2 meses a 10,6 meses.

Cabe ressaltar que a melhor mediana de SV livre de progressão (6,8 meses) em regime quimioterápico convencional sem o AM foi, mais uma vez, o IFL<sup>16</sup>, mostrando-se uma terapia com resultado adequado quando não se tem a opção do bevacizumabe. No entanto, a associação bevacizumabe/IFL apresentou o melhor mediana de SV livre de progressão (10,6 meses,  $p < 0,001$ ) na comparação de todos os grupos que receberam este AM<sup>16</sup>. Os estudos utilizaram, principalmente, o bevacizumabe na dose de 5mg/kg<sup>16,20,22-24</sup>. Um único artigo utilizou a dose de 10mg/kg<sup>25</sup>.

O dado relativo à taxa de resposta objetiva foi apresentado por 85,4% (n=6) dos artigos, que variaram de 15,2% a 37,0% para os pacientes que receberam regimes quimioterápicos convencionais. A taxa de resposta objetiva variou de 24,0% a 44,8% nos grupos que receberam bevacizumabe associado à quimioterapia.

Os grupos que obtiveram melhor taxa de resposta objetiva, entre aqueles que receberam apenas a quimioterapia convencional<sup>23</sup> ou associada ao bevacizumabe<sup>16</sup>, foram os grupos que tinham como protocolo o regime quimioterápico IFL, apresentando taxas de 37,0% e 44,8%, respectivamente (Tabela 1).

Os grupos com menores taxas foram aqueles que utilizaram 5-FU/LV associado ao placebo<sup>22</sup> e ao bevacizumabe na dose de 10mg/kg<sup>25</sup>, com taxas de resposta objetiva de 15,2% e 24,0%, respectivamente. Cabe ressaltar que esses estudos, a despeito de utilizarem análise estatística, não verificaram diferenças significantes.

As informações acerca de qualidade de vida em pacientes com câncer colorretal metastático sob tratamento com bevacizumabe foram encontradas em apenas um artigo (14,3%). Esse estudo utilizou instrumento específico para a avaliação dos pacientes, o *Functional Assessment of Cancer Therapy - Colorectal* (FACT-C) versão 4. Todavia, os resultados advindos não

foram apresentados no artigo, nem tampouco discutidos.

No contexto atual, os dados sobre qualidade de vida se tornaram de extrema importância na avaliação e na recomendação de tratamentos baseados em ensaios clínicos, e um importante aspecto na avaliação de custo-utilidade, pois esses dados representam a complexa relação entre eficácia e toxicidade do tratamento e o impacto da doença sobre a vida do paciente<sup>31</sup>.

No que diz respeito aos eventos adversos graus 3 e 4, verificou-se que os dados apresentados nos estudos foram mensurados pelo Critério Comum de Toxicidade para Eventos Adversos (CTCEA) do *National Cancer Institute* dos EUA. Esses critérios são apresentados em categorias, baseados em anatomia ou fisiopatologia, e em cada categoria são listados os eventos adversos que recebem a descrição e o grau de severidade, que varia de 1 a 5, nomeado como: leve, moderado, grave, risco de vida e morte, porém o grau 5 pode ser considerado inapropriado para alguns critérios. Dessa forma, os eventos adversos de graus 3 e 4 são os de maior intensidade, apresentados como os piores resultados de uma terapêutica antes do evento morte<sup>32</sup>.

Entre os trabalhos analisados que apresentaram dados sobre toxicidade (n=4), notou-se que todos os grupos de pacientes que receberam bevacizumabe, independente da dose, apresentaram sempre maior porcentagem de eventos adversos graus 3 e 4 quando comparados aos grupos que receberam regimes quimioterápicos convencionais<sup>16,20,22,25</sup>. Nos grupos que receberam bevacizumabe, a incidência de eventos adversos variou de 74,2% a 87,0%, enquanto para os grupos com quimioterapia convencional sem associação do AM variou de 71,0% a 74,0%.

O estudo de Kabbinar<sup>22</sup>, que associou 5-FU/LV ao bevacizumabe 5mg/kg, foi o que mais a apresentou eventos graus 3 e 4, e dos que não receberam bevacizumabe, o protocolo IFL foi o que mais teve eventos adversos (74,0%). Os eventos adversos mais frequentes nos grupos que receberam quimioterapia sem associação foram dor abdominal, perda de peso e diarreia. Para os grupos que receberam bevacizumabe, os eventos incluíram hipertensão arterial sistêmica (HAS), sangramento, proteinúria (para um percentual maior de pacientes) e, embora pouco frequente, mas de implicação fatal, a perfuração gastrintestinal.

## CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os trabalhos publicados sobre o tema foram poucos e referiam-se a estudos multicêntricos internacionais. No Brasil, apesar de ser aprovado pela ANVISA, o bevacizumabe não está disponível no mercado, não

havendo assim publicações nacionais sobre o seu uso. Das publicações encontradas, 41,9% pertenciam ao mesmo autor, 57,1% foram publicados no periódico *J Clin Oncol*, cerca de 40% no ano de 2005 e 71,4% das pesquisas foram experimentais. A localização primária mais frequente do tumor foi o cólon e, em 42,8% dos artigos, os pacientes tinham ECOG 0.

O protocolo quimioterápico mais frequente foi o 5-FU/LV (97,5%). Os melhores resultados de SV mediana e SV livre de progressão foram de 21,5 meses e 10,6 meses, respectivamente, nos grupos que receberam bevacizumabe/IFL; e de 15,6 meses e 6,8 meses, respectivamente, nos grupos que receberam IFL e placebo. As melhores taxas de resposta objetiva também foram nos grupos que receberam bevacizumabe/IFL (44,8%) e IFL e placebo (37,0%).

Os eventos adversos graus 3 e 4 foram mais frequentes nos grupos que receberam bevacizumabe, sendo sangramento, proteinúria e HAS os mais comuns.

Diante desses resultados, pode-se considerar que o bevacizumabe trouxe vantagens para os pacientes, visto que melhorou a SV mediana e a SV livre de progressão, além de ser um AM livre dos eventos adversos, frequentemente encontrados na terapia antineoplásica convencional. No entanto, ainda há algumas dúvidas que não foram respondidas, por exemplo, por quanto tempo esses pacientes deverão receber o tratamento associado ao bevacizumabe?

A maioria dos resultados dos estudos apresentados nesta revisão permite que os mesmos sejam extrapolados para a realidade brasileira, pois são estudos com alto rigor metodológico e dados estatisticamente significativos. No entanto, vale ressaltar que ainda não se conhece o perfil dos pacientes brasileiros (características genéticas populacionais ou raciais) em relação à efetividade e toxicidade.

Há, ainda, que se considerar a necessidade da realização de estudos de avaliação econômica dessa nova terapia, para que sejam adotadas condutas institucionais quanto ao seu uso, considerando que em um país como o Brasil, parte expressiva da população utiliza-se de um sistema de saúde em que é fundamental verificar a factibilidade econômica da terapia.

## REFERÊNCIAS

1. Secoli SR. Perfil epidemiológico do câncer no adulto: panorama brasileiro. *Âmbito Hosp*. 2005;12(171):59-62.
2. World Health Organization (WHO). [homepage on the internet]. World Cancer Report. [cited 2005 Oct 30]. Available from: <http://www.emro.who.int/ncd/publications/worldcancerreport.pdf>.

3. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevalência e Vigilância. Estimativa 2005: incidência do câncer no Brasil. Rio de Janeiro (Brasil): INCA; 2004.
4. Department of Health and Human Services (USA). [homepage on the internet] National Institutes of Health. National Cancer Institute. SEER cancer statistics review, 1975-2002: mortality - colon rectum, number of deaths by primary cancer site, race and sex, 1998-2002. (cited 2005 Apr 17). Available from: <[http://seer.cancer.gov/cgi-bin/csr/1975\\_2002/search.pl#results](http://seer.cancer.gov/cgi-bin/csr/1975_2002/search.pl#results)>
5. Ministério da Saúde (BR). [homepage na internet] Sistema Único de Saúde. Datasus. C.10 n. de mortalidade específica por neoplasia maligna - cólon reto e ânus por sexo segundo faixa etária em 2002. (acesso em 28 maio 2005). Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2004/c10.def>>
6. Meta-analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):301-308.
7. Wilkes GM. Therapeutic options in the management of colon cancer. *Clin J Onco Nurs.* 2005;9(1):31-44.
8. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2000;343(13): 905-14.
9. Venook A. Critical evaluation of current treatments in metastatic colorectal cancer. *Oncologist.* 2005;10(4):250-61.
10. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18(16):2938-947.
11. Alekshun T, Garrett C. Targeted Therapies in the treatment of colorectal cancers. *Cancer Control.* 2005;12(2):105-10.
12. Department of Health and Human Services (USA). [homepage on the internet] U.S. Food and Drug Administration. Approval letter erbitux. (cited 2005 May 24). Available from: <<http://www.fda.gov/cder/foi/applletter/2004/125084ltr.pdf>>
13. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2001;280(6):C1358-366.
14. Department of Health and Human Services (USA). [homepage on the internet] U.S. Food and Drug Administration. Approval letter avastin. (cited 2005 May 24). Available from: <http://www.fda.gov/cder/foi/applletter/2004/125085ltr.pdf>.
15. Lopes AD. Preço faz Anvisa vetar remédio para câncer de cólon retal. *Jornal O Estado de São Paulo* (acesso em 13 jan 2006). Disponível em: <<http://www.estadao.com.br/saude/noticias/materiais/2006/jan/13/76.htm>>
16. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2335-342.
17. Polit DF. Revisão da literatura de pesquisa. Cap. 6. In: Polit DF. Fundamentos de pesquisa em enfermagem: métodos, avaliação e utilização. 5a ed. Porto Alegre: Artmed; 2004.
18. Grupo Brasileiro Oncológico Cooperativo. Curso brasileiro de pesquisa clínica. [Apostila]. Curso Brasileiro de Pesquisa Clínica - XIII Congresso Brasileiro de Oncologia Clínica. São Paulo, SP de 26 a 30 de novembro de 2003.
19. Department of Health and Human Services (USA). [Homepage on the internet] National Institutes of Health. National Cancer Institute. Dictionary of cancer terms. (cited 2005 June 02). Available from: <<http://www.nci.nih.gov/dictionary>>
20. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bersglund E, Sarkar S. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(16):3706-712.
21. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649-55.
22. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol.* 2005;23(16):3697-705.
23. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Holmgren E, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3502-508.
24. Emmanouilides C, Pegram M, Robinson R, Hecht R, Kabbinavar F, Isacoff W. Anti-VEGF antibody bevacizumab (Avastin) with 5FU/LV as third line treatment for colorectal cancer. *Tech Coloproctol.* 2004;8(suppl 1):s50-52.
25. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU) / leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(1):60-65.
26. Blackwell K, Hurwitz H, Lieberman G, Novotny W, Snyder S, Dewhirst M, et al. Circulating D-dimer levels are better predictors of overall survival and disease progression than carcinoembryonic antigen levels in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Cancer.* 2004;101(1):77-82.
27. Ministério da Saúde (BR). [homepage na internet] Instituto Nacional de Câncer. Câncer colo-retal. (acesso em 09 jun 2005). Disponível em: <[http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=325](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=325)>
28. Petrelli N, Douglas HO, Herrera L, Russell D, Stablein

- DM, Bruckner HW, et al. Modulation of fluorouracil with leucovorin metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase II trial. *J Clin Oncol.* 1989;7(10):1419-426.
29. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouche O, Etienne PL, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol.* 1997;5(2):808-15.
30. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. High-dose Bevacizumab in combination with FOLFOX 4 improves survival in patients with previously treated advanced colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. [Abstract # 169]. 2005 Proceedings of the Gastrointestinal Cancers Symposium. Hollywood, FL. 27 a 29 de janeiro de 2005.
31. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A. The Functional Assessment of Cancer Therapy Scale: Development and Validation of the General Measure. *J Clin Oncol.* 1993;11(3):570-79.
32. Department of Health and Human Services (USA). National Institutes of Health. National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTAE): version 3.0. Bethesda; 2003.

### **Abstract**

**Objective:** To perform a systematic review of the use of bevacizumab in the treatment of metastatic colorectal cancer. **Methodology:** The current study is a literature review based on data from LILACS, PUBMED, Journal of Clinical Oncology (JCO), and Micromedex. **Results:** 7 articles were identified, of which 57.10% (n=4) were published in JCO. For the respective populations studied in these articles, median age varied from 60 to 67 years and the sample size varied from 19 to 411 subjects. The most frequent chemotherapy regimens were 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV) and 5-FU/LV/irinotecan (IFL), both with bevacizumab. Median survival ranged from 6 to 21.5 months, and median progression-free survival ranged from 4 to 10.6 months in the groups that received bevacizumab. Adverse events (grades 3 and 4) were more frequent in the bevacizumab/IFL group. **Conclusion:** Few articles have been published on bevacizumab and colorectal cancer. Bevacizumab has been approved by the National Health Surveillance Agency (ANVISA) for use in Brazil but is not available on the market. As a result, there are no Brazilian articles on it. Therapy using bevacizumab offers benefits to the patients. However, it is important to remember that although associated adverse events are rare, they can have an important clinical and economic impact.

**Key words:** Colorectal cancer; Bevacizumab; Chemotherapy