

Efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais no tratamento do câncer colorretal metastático: revisão sistemática e metanálise.

Bruno Rosa¹, Jose Paulo de Jesus², Eduardo L de Mello³, Daniel Cesar⁴ e Mauro M Correia^{5§}

1. Research Assistant Abdominopelvic Surgery Unit/ Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro - Brazil;
2. Head of the Division Abdominopelvic Surgery Unit/ Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro - Brazil.
3. Surgeon of the Abdominopelvic Surgery/ Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro – Brazil
4. Surgical Oncologist/ Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro – Brazil
5. Liver Group Coordinator/ Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro – Brazil.

§ Autor correspondente

Endereço de e-mail:

BR:

JJP: jpjesus@inca.gov.br tel: +55 (21)999460097

ELM: eduardolinhares@globo.com tel: +55 (21)999854307

DC: danielcesar@live.com tel: +55 (21)999994886

MC: mmauro.monteiro@gmail.com tel:+55 (21) 986645071

Resumo

Contexto: a quimioterapia (QT) para casos selecionados de cancer colorretal metastático (CCRM) tem sua eficácia bem estabelecida na literatura, embora proveja benefícios limitados e em muitos casos constitua uma terapia com toxicidade elevada. O uso das terapias biológicas moleculares específicas com anticorpos monoclonais (AM) têm se mostrado relevante, sobremaneira, pelo seu potencial de aumentar a taxa de resposta do hospedeiro ao tumor, pois estas possuem alvos moleculares presentes nas células cancerígenas e no seu microambiente, bloqueando o seu desenvolvimento. A combinação de AM à QT pode levar a um aumento significativo da taxa de ressecabilidade de metástases, da sobrevida livre de progressão (SLP) e da sobrevida global (SG) em portadores de CCRM. **Objetivo:** avaliar a efetividade e

segurança dos AM no tratamento do CCRM. **Método:** revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados comparando o uso de cetuximabe, bevacizumabe e panitumumabe no tratamento do CCRM. **Resultados:** dezesseis ensaios clínicos randomizados foram selecionados. A qualidade da evidência sobre o assunto foi considerada moderada e dados de 8 ensaios clínicos randomizados foram incluídos nesta metanálise. A SG e SLP foram maiores nos grupos que receberam os AM associados à QT, entretanto, as diferenças não foram estatisticamente significantes entre os grupos (média de 17.7 *versus* 17.1 meses; diferença de média de 1.09 (IC: 0.10 -2.07); $p=0.84$; e 7.4 *versus* 6.9 meses. diferença de média de 0.76 (IC: 0.08 -1.44); $p=0.14$, respectivamente). A metanálise não foi feita para nenhum dos desfechos secundários. **Conclusão:** a adição de AM à QT para pacientes portadores do câncer colorretal metastático não prolonga a SG e SLP.

Palavras-chave: anticorpo monoclonal, cetuximabe, bevacizumabe, panitumumabe, neoplasia colorretal, câncer colorretal metastático.

Introdução

O câncer colorretal (CCR) é o terceiro tipo mais comum de neoplasia maligna diagnosticada em homens e em mulheres no mundo, sendo também a segunda principal causa de morte por câncer nos Estados Unidos, perdendo apenas para o câncer de pulmão [1-7]. No Brasil, segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), as estimativas para o ano de 2014 apontam a ocorrência de 15.070 casos novos de CCR em homens e 17.530 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 15,44 casos novos a cada 100 mil homens e 17,24 a cada 100 mil mulheres, constituindo-se o quarto tipo absoluto de câncer mais incidente na população brasileira [8].

O CCR se desenvolve lentamente, ao longo de vários anos e progride através de estágios moleculares e citológicos distintos chegando ao carcinoma com potencial para invasão e metástase [4,9]. A metástase para o fígado é a segunda mais comum (a primeira é linfonodal) e atinge aproximadamente metade dos pacientes com CCR, onde apenas 11,7% sobrevivem por cerca de 5 anos após o diagnóstico [7,10,11]. A ressecção cirúrgica continua sendo o único procedimento que possibilita a cura [12], no entanto, menos de 20% dos pacientes apresentam metástases hepáticas de tumores colorretais (MHCCR) potencialmente ressecáveis [13].

Por várias décadas, a base para o tratamento sistêmico das MHCCR avançada têm sido quimioterapia (QT), composta por o 5-fluorouracil (5-FU) em combinação com o leucovorin (LV), cujo resultado terapêutico tem sido o alcance de uma sobrevida global (SG) de 12 meses [7,10]. Agentes mais

recentes, como o irinotecano (IR) e a oxaliplatina (OX) melhoraram as taxas de resposta e de sobrevida [7,10,14,15]. É bem estabelecido na literatura que a administração de QT pré-operatória a pacientes com MHCCR inicialmente irressecáveis pode reduzir o tamanho de tumores de forma que a ressecção curativa se torne possível (quimioterapia de conversão), bem como pode também reduzir o risco de recorrência após a ressecção. Além disso, ajuda a prever o prognóstico ao determinar a resposta tumoral, o que, em vias finais, auxilia a excluir não respondedores e a selecionar uma terapia adjuvante ótima [5,12]. Ensaio clínicos randomizados e metanálises têm demonstrado melhora nas taxas de resposta e de sobrevida com QT de primeira linha (5-FU/LV) nos pacientes com MHCCR [7,12,16], assim como a adição da oxaliplatina a esse esquema (FOLFOX) melhora significativamente a taxa de resposta e a sobrevida livre de progressão (SLP) nos casos avançados do MHCCR [7].

Entretanto, um estudo fase III da Organização Europeia para a Pesquisa e o Tratamento de Câncer (EORTC) conclui que a QT pré-operatória (FOLFOX) pode induzir danos ao fígado remanescente. Segundo ela, regimes que contêm oxaliplatina estão associados a um risco aumentado de lesões vasculares (como a obstrução hepática sinusoidal severa, também chamada de “fígado azul”), ao passo que regimes que contêm IR têm sido associados a risco aumentado de esteatose e esteatohepatite. Análises secundárias mostraram ainda que a administração de seis ciclos de FOLFOX esteve associada a um aumento moderado do risco de complicações reversíveis após a cirurgia [12,17].

Tol *et al.* demonstraram que a combinação de capecitabina + IR (CAPIRI) foi associada a uma maior incidência de toxicidade de grau 3-4, em comparação à combinação de 5-FU/LV + IR (FOLFIRI) [10]. Em outro estudo, QT pré-operatória baseada em FOLFOX/FOLFIRI para o MHCCR não foi significativamente associada ao aumento da SG ou SLP [18]. Apesar disso, a introdução das novas estratégias terapêuticas possibilitou aumentar a expectativa de SG em portadores de MHCCR irressecáveis para 22 meses [19].

Embora uma variedade de mecanismos determine a ação da QT convencional, todos eles objetivam atuar sobre as células, bloqueando a replicação do seu DNA. Por não serem específicos para as células cancerosas, esses mecanismos estão frequentemente associados à toxicidade para os tecidos normais [13,20]. Como consequência disso, as terapias biológicas moleculares específicas do MHCCR têm ganhado grande relevância nos últimos anos visando uma ação mais seletiva [21]. A introdução de uma nova classe de agentes denominada anticorpos monoclonais (AM) tem proporcionado benefícios adicionais [10,13,20]. Esses agentes se ligam ao ligante (proteína que se liga a um receptor) ou ao domínio extracelular do próprio receptor. Ou seja, este grupo de agentes inibe as vias de transdução de sinais através dos receptores de tirosina quinase que são necessários para o crescimento das células do câncer (estas

possuem alvos moleculares presentes na sua estrutura e microambiente), bloqueando assim o seu desenvolvimento [10,13,20]. A identificação desses agentes vem mudando o tratamento das MHCCR. Dois tipos de AMs foram aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA e pela *European Medicines Agency* para fins clínicos em MHCCR: os Inibidores do Fator de Crescimento Vascular Endotelial (anti-VEGF), representado pelo bevacizumabe; e os Inibidores de Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico (anti-EGFR), representados pelo cetuximabe e panitumumabe [10,14].

O cetuximabe (Erbix[®]) é uma imunoglobulina G1 quimérica monoclonal (IgG1) que reconhece e liga-se ao domínio extracelular do EGFR, bloqueando a ativação desse receptor [13,20,22-24]. Foi aprovado após ter demonstrado melhora na sobrevida e quimiorresistência inversa, quando administrado com IR, em ensaios fase II [23], apresentando também evidências de sua eficácia e segurança quando adicionado ao FOLFIRI, como intervenção de primeira linha para portadores de CCRm que possuem KRAS do tipo selvagem [24]. Aproximadamente 60% de todos os cânceres colorretais contém KRAS selvagem (ausência de mutação no oncogene KRAS) [25,26,27,28] e apenas tumores que expressam o KRAS do tipo selvagem podem ser candidatos ao cetuximabe, enquanto que os pacientes com KRAS mutante são considerados resistentes. Pode ser usado como monoterapia ou em combinação com quimioterapia em primeira, segunda ou configurações de terceira linha em pacientes com MHCCR [22].

Os resultados de uma análise do estado mutacional do KRAS feito pelo estudo FIRE-3 confirmou resultados anteriores de que a QT de primeira linha (FOLFIRI) associada ao cetuximabe alcançou boa resposta em termos de taxa global de resposta e SG na maioria dos portadores de CCRm com KRAS selvagem (exon 2), estendida àqueles com KRAS selvagem exons 3/4 e também oncogene NRAS selvagem exons 2/3/4. Entretanto, um subgrupo de pacientes com KRAS mutado não obteve benefício semelhante, apresentando apenas melhora da SLP após o tratamento com FOLFIRI associado a outro anticorpo monoclonal. Já os resultados acerca da SLP mostraram uma tendência semelhante, pacientes com RAS tipo selvagem e mutação BRAF obtiveram uma discreta vantagem com FOLFIRI associado ao cetuximabe, se comparados ao FOLFIRI associado a outro anticorpo monoclonal (FIRE III).

Uma recente metanálise que comparou o cetuximabe + IRINOTECANO versus quimioterapia somente, quando do tratamento de primeira linha para as MHCCR, demonstrou que a adição do cetuximabe foi estatisticamente superior a quimioterapia isolada quanto à resposta geral ao tratamento, ao tempo de SG e à SLP [24]. Outro estudo demonstrou que o cetuximabe também pode preservar a qualidade de vida em pacientes com CCR avançado [29]. Dentre os eventos adversos mais comuns observados nesses estudos, estão a toxicidade cutânea (*rash*) [13,24], reações à infusão, hipomagnesemia, fadiga, dor abdominal, náuseas e diarreia [13]. Entre as MHCCR não operáveis, as combinações de cetuximabe + FOLFOX-6

(oxaliplatina/5-FU/LV) e cetuximabe + FOLFIRI aumentaram significativamente a ressecabilidade das metástases, incluindo ressecções R0 [24].

O panitumumabe (Vectibix[®]), uma imunoglobulina G2 kappa, um anticorpo recombinante humano, foi estabelecido como uma monoterapia eficaz em pacientes com MHCCR refratários à fluoropirimidina, oxaliplatina e IR. Os resultados de dois estudos mostram que o panitumumabe melhora os resultados quando adicionado ao FOLFOX ou FOLFIRI entre os pacientes com CCRm e KRAS do tipo selvagem [14]. Entretanto, a sua aplicação em genes KRAS e NRAS mutados (este último - homólogo do oncogene viral RAS do neuroblastoma) gera uma resposta inversa, pois, esses genes são capazes de prever a ausência de benefício da adição do panitumumabe à QT (Douillard 2013). Quando administrado como tratamento de primeira ou de segunda linha em combinação com a QT, o panitumumabe se mostra significativamente melhor que a quimioterapia isolada quanto à SLP em portadores de câncer colorretal metastático (CCRM) [30].

Ele possui um perfil de tolerabilidade aceitável quando administrado como monoterapia ou em combinação com a QT. Sua toxicidade está relacionada a alterações na pele e parece apresentar baixo risco de imunogenicidade [30]. O panitumumabe recebeu aprovação antecipada da *Food and Drug Administration* (FDA) com base na melhora da SLP e de uma taxa de resposta independente de 8%, semelhante ao observado com outros agentes ativos na fase avançada da doença [31].

De forma semelhante ao panitumumabe, ensaios clínicos indicam que o bevacizumabe (Avastin[®]), um anticorpo recombinante humanizado, em combinação com 5-FU + ácido fólico e bevacizumabe em combinação com IR/5-FU/LV são clinicamente eficazes, quando comparados à QT padrão de primeira linha para o tratamento de MHCCR [32]. Esses resultados parecem se estender à QT de segunda linha. Um recente estudo multicêntrico, fase III, avaliou o uso continuado do bevacizumabe associado à QT de segunda linha em pacientes com MHCCR que tiveram progresso após o uso do fármaco com QT de primeira linha [33]. A SG foi estatisticamente maior no grupo de intervenção, quando comparada à do grupo que recebeu somente a QT [33]. Por fim, Masi *et al.* concluíram que o bevacizumabe pode ser usado com segurança com FOLFOXIRI (IR, oxaliplatina, 5-FU e folinato), após avaliar a eficácia e segurança desse esquema em 57 pacientes, portadores de MHCCR irressecável. O tratamento obteve resultados promissores em termos de SLP (igual a 74% em 10 meses (95% IC 62-85) [34].

Embora haja evidências de eficácia dessa nova classe de fármacos, o melhor regime pré-operatório ainda não está bem estabelecido. Otimização de resultados e redução de toxicidade são objetivos a serem alcançados [24]. O principal objetivo deste estudo é avaliar a efetividade e segurança dos AMs no tratamento do câncer colorretal metastático, além dos seus efeitos.

Métodos

Este estudo é uma revisão sistemática da literatura com metanálise. Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: ensaios clínicos randomizados (ECRs) de participantes adultos (>18 anos), ambos os sexos, com diagnóstico histológico confirmado de CCR e evidência de doença metastática, avaliando AMs associados a qualquer QT (grupo de intervenção - pelo menos uma das três drogas - cetuximabe, bevacizumabe ou panitumumabe) *versus* QT sem AMs (grupo controle) ou placebo, aplicados à doença metastática.

Consideramos a intervenção oral, sistêmica ou intravenosa, associada à QT ou a agentes anti-angiogênicos (ou ainda uma combinação dessas modalidades de tratamento) para o tratamento do CCRm.

Os critérios de exclusão, foram: outros tipos primários de estudo (ensaios clínicos *quasi*-randomizados, coortes, casos-controle, entre outros); ECRs com participantes <18 anos; estudos com voluntários; estudos com braço único de tratamento; estudos de intervenções não farmacológicas (ex. cirurgia, radioterapia).

Os desfechos primários foram SG e SLP, ambas mensuradas em meses. Por SG entende-se o tempo decorrido entre a data do diagnóstico inicial da metástase e a data do óbito por qualquer causa [35]. A SLP é o período de tempo entre a randomização e qualquer progressão da doença ou morte, o que ocorrer primeiro [15,36]. Utilizamos neste estudo o Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) versão 1.1 [37] para definir progressão, que foi caracterizada como um aumento de pelo menos 20% no maior diâmetro da lesão alvo, tomando como referência a menor soma do maior diâmetro, verificada a partir do início do tratamento ou o aparecimento de uma ou mais lesões novas. Os desfechos secundários foram a toxicidade do tratamento (conforme os Critérios Comuns de Toxicidade) do Instituto Nacional de Câncer (NCI) dos Estados Unidos, incluindo a taxa de óbito relacionada ao tratamento. Os demais desfechos secundários foram: o tempo para progressão (definido como o tempo entre a randomização e a progressão tumoral objetiva (não incluindo os óbitos), sendo também avaliado de acordo com o critério RECIST; a taxa de ressecabilidade e taxa de conversão.

A avaliação da qualidade de vida representa uma avaliação do impacto de um estado de saúde e do seu tratamento em todos os aspectos pertinentes e importantes da vida do paciente, como por exemplo, físico, social, psicológico, sintomas, percepções.

Busca para identificação de estudos

Identificamos todos os estudos relevantes (Figura 1), independentemente do ano ou idioma. ECRs foram identificados através de busca sistemática nas seguintes bases de dados eletrônicas [Anexo 1]:

Cochrane Colorectal Cancer Group, The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); MEDLINE e EMBASE. A busca por ECRs não publicados e/ou em andamento se deu na metaRegister of Controlled Trials [38] com os seguintes termos de pesquisa: monoclonal antibodies; mAb; anti-VEGF; anti-EGFR; bevacizumab OR avastin OR panitumumab OR vectibix OR cetuximab OR erbitux OR colorectal neoplasms OR colorectal câncer OR colorectal carcinomas. A busca foi realizada por dois autores (Rosa, BR e Correia, MM), de forma independente e a concordância entre eles foi avaliada pelo coeficiente de correlação de Kappa. A última busca foi realizada em março de 2014. A estratégia de busca no PUBMED foi a seguinte: ((“Colorectal neoplasms/drug therapy” [MESH] OR “Colorectal neoplasms/therapy” [MESH])) AND (CETUXIMAB [Title/Abstract] OR PANITUMUMAB [Title/Abstract]) OR BEVACZUMAB OR (CHEMOTHERAPY [Title/Abstract]).

Análises e Síntese

Avaliação do risco de viés nos estudos incluídos

O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado de forma independente através de uma avaliação baseada em domínio, considerando os seguintes domínios associados ao risco de viés: geração da sequência de alocação (método usado para gerar a sequência de alocação); ocultação da alocação (método utilizado para ocultar a sequência de alocação, a fim de se saber se as alocações de intervenção poderiam ter sido previstas com antecedência); cegamento de participantes, pesquisadores e avaliadores de resultados (medidas utilizadas para impedir que participantes do estudo tomem conhecimento acerca da intervenção que eles próprios ou qualquer outro participante possa ter recebido); e registro seletivo de resultados (estado em que pode ter havido publicação de parte dos resultados do estudo). Cada um desses itens foi classificado em categorias: "Sim", "Não" ou "Incerto", indicando baixo, alto ou desconhecido risco de viés, respectivamente. Entramos em contato com os autores dos estudos quando observamos dados pouco claros ou ausentes. Os resultados dessas análises constam em um gráfico de risco de viés (Figura 2).

Medidas de efeito do tratamento, síntese de dados e heterogeneidade estatística entre os estudos

Comparamos os dados dicotômicos utilizando o risco relativo (RR) e os dados contínuos usando a diferença de média. Todas as estimativas tiveram intervalo de confiança de 95% (IC), sendo $p < 0,05$ como estatisticamente significativa. Todas as análises foram feitas pelo software *review manager 5* (RevMan 5), da Colaboração *Cochrane*. Metanálise foi feita quando, pelo menos, um mesmo desfecho foi avaliado, ao menos, por dois ECRs. Análise de subgrupo foi realizada baseando-se no status de mutação do KRAS

(grupo 1: KRAS mutante; grupo 2: KRAS selvagem). Estudos que incluíram os dois tipos do KRAS não foram incluídos neste tipo de análise.

Resultados

Descrição dos estudos e Fluxograma

O fluxograma de seleção dos estudos está demonstrado na Figura 1. Os revisores finalmente concordaram em incluir dezesseis (16) ECRs publicados sobre os AMs em questão, envolvendo 12015 participantes, com coeficiente de concordância Kappa de 0,5 (satisfatório) [39-54].

Características dos Estudos Selecionados

Esses ECRs avaliaram o cetuximabe (8 ECRs – 5517 participantes), bevacizumabe (6 ECRs – 4129 participantes) e panintumumabe (2 ECRs – 2369 participantes) associados à QT. Dados de 8 ECRs foram incluídos nas metanálises, totalizando 7128 participantes. A média de idade dos participantes foi de 61,2 anos.

O cetuximabe foi avaliado em 8 estudos (5517 participantes) [44-49,53,54]. Destes, 5 adicionaram o cetuximabe à QT de primeira linha. Em dois destes cinco, o cetuximabe foi associado à oxaliplatina + fluoropirimidina *versus* o mesmo esquema sem o AM, totalizando 2434 participantes [44,46]. Embora ambos tenham realizado os estudos com 3 braços de tratamento, as análises foram consideradas em 2 grupos. Outros dois estudos (375 participantes) avaliaram o papel do cetuximabe quando associado ao FOLFOX-4 (oxaliplatina + leucovorin + 5-FU em *bolus*) [47,43]. O último adicionou o AM ao FOLFIRI (irinotecano + leucovorin + 5-FU em *infusão*), randomizando os grupos com ou sem o cetuximabe, totalizando 1198 participantes [45]. Por fim, um ECR avaliou se o FOLFOX-6 associado ao cetuximabe seria mais eficaz que o FOLFIRI em 138 participantes randomizados em dois grupos [54]. Em um outro estudo com 1298 participantes que haviam sofrido falha no tratamento anterior com QT de primeira linha (FOLFOX - oxaliplatina + leucovorin + 5-FU (em *infusão*)) o irinotecano (IR) foi associado ou não ao cetuximabe [48]. Um outro estudo utilizou o cetuximabe + XELOX (oxaliplatina + capecitabina) *versus* XELOX em 74 participantes [49].

O bevacizumabe foi avaliado em 6 ECRs (4129 participantes) [39-41,50-52]. Em 3 deles (1097 participantes), a combinação entre o IR, o 5-FU e o leucovorin (LV) foi usada com e sem bevacizumabe [39,50,51]. Dois outros estudos utilizaram o bevacizumabe associado à esquemas de QT distintos [40,41]. O primeiro ECR (209 participantes) comparou o bevacizumabe a placebo, ambos associados ao esquema 5-FU + LV [40]. Já o outro estudo (1401 participantes) [41] comparou o bevacizumabe a placebo, ambos associados a XELOX e FOLFOX-4 (bevacizumabe + XELOX ou FOLFOX-4 versus placebo + XELOX ou FOLFOX-4). Este estudo foi inicialmente realizado com dois braços de tratamento. Finalmente, o ECR que incluiu 1422 participantes comparou o bevacizumabe ao cediranibe (inibidor da tirosina quinase do receptor do fator de crescimento endotelial vascular), ambos combinados à QT de primeira linha [52]. Já o panitumumabe foi avaliado por dois outros estudos, totalizando 2369 participantes. Em um estudo com 1186 participantes ele foi associado ou não ao FOLFIRI [42].

Risco de viés

De modo geral, a qualidade metodológica dos estudos foi considerada moderada. A ocultação da alocação dos participantes não foi citada em nenhum dos 16 ECRs, sendo o item com maior risco de viés. Não houve, pelo menos, cegamento dos pacientes em 3 dos 8 ECRs que compuseram as metanálises, totalizando 3153 participantes [42,44,47]. A randomização foi realizada de forma adequada em 8 ECRs e desconhecida nos outros 8 estudos. Para esse domínio, o risco de viés foi, então, considerado moderado. A prática do registro seletivo de resultados foi claramente identificada em apenas uma publicação [44]. Entretanto, os IC de algumas médias não foram publicados em alguns ECRs, o que inviabilizou a introdução desses estudos nas metanálises [39-42,50,52,54].

A Figuras 3 mostra a distribuição dos ECRs em um gráfico funil (*funnel plot*) para os desfechos de SG (Figura 3A) e SLP (Figura 3B). O gráfico em funil pode demonstrar a presença de viés de publicação. Um gráfico de funil é um gráfico de dispersão das estimativas de efeito de estudos individuais contra alguma medida de tamanho ou precisão de cada um estudo. Na ausência de heterogeneidade entre os estudos, uma eventual dispersão será devido à variação de amostragem entre os ensaios clínicos e o gráfico poderá se assemelhar a um funil invertido simétrico. Um triângulo centrado em uma estimativa de efeito fixo vai estender uma medida de erro-padrão de 1,96 de cada lado e irá incluir 95% dos estudos se nenhum viés estiver presente e no pressuposto de efeito fixo (que é o verdadeiro efeito do tratamento em cada estudo). Caso contrário, poderá haver assimetria, que indicará algum tipo de heterogeneidade (estatística, metodológica ou clínica) e/ou viés de publicação.

Estudos excluídos

Após todas as exclusões iniciais, em um primeiro momento sessenta e cinco (65) estudos foram classificados como potencialmente relevantes [55-119]. Entretanto, em uma avaliação mais rigorosa, apresentam dissonância com os critérios de inclusão desta revisão e foram descartados. Destes, dezenove foram excluídos por possuírem apenas um braço de tratamento [55-73], 31 por haver pelo menos um AM em mais de um grupo de tratamento [74-104], 3 por não haver QT associada à intervenção [105-107], 3 eram análise retrospectiva [108-110], dois não eram ensaios clínicos randomizados [111,112], 3 constituem análise secundária de dados [113-115], dois eram doença localmente avançada [116,117], um não incluiu doença metastática [118], e o último avaliou a intervenção após a cirurgia metastática [119].

Efeito das intervenções

As figuras 4 e 5 apresentam o efeito das intervenções quanto à SG (figura 4) e SLP (figura 5).

Desfechos Secundários

Toxicidade e Segurança

A toxicidade do tratamento (incluindo a taxa de óbito), a taxa de pacientes ressecáveis, o tempo para progressão; e a taxa de conversão foram avaliadas em 7 ECR [39,44,46,47,52-54]. Nenhum dos critérios acima foi passível de ser avaliado por metanálise, pois os autores não publicaram os intervalos de confiança dos percentuais e/ou médias de cada um dos grupos. Óbitos relacionados ao tratamento foram avaliados somente em 2 ECRs (ambos com cetuximabe), totalizando 27 óbitos entre 2434 participantes (1,1%), sendo 14 nos grupos controle (QT única) *versus* 13 óbitos nos grupos de intervenção (QT + cetuximabe) [44,46]. Apenas um ECR registrou não ter havido óbito por qualquer causa [54].

Taxa de ressecabilidade

A ressecabilidade da metástase somente foi avaliada em dois estudos [52,54], ambos para metástases hepáticas apenas. O primeiro registrou uma diferença estatisticamente significativa entre as 23 ressecções radicais (R0 - 18 *versus* 5 - QT + cetuximabe *versus* QT única, respectivamente – *Odds ratio* - 4,37, P <0,01) [54]. Por outro lado, o segundo não encontrou diferença estatisticamente significativa na taxa de ressecção hepática entre os grupos de tratamento (4,4% no grupo controle (QT + cediranibe) *versus*

5,2% no grupo QT + bevacizumabe - *Odds ratio*, 0,89; IC 95% - 0,54-1,46, P = 0,637) [52]. Por conta dos baixos percentuais de casos submetidos à ressecção, o modelo de regressão logística foi ajustado por tratamento e pelo critério de doença hepática única no início do estudo [52].

Tempo para progressão

O tempo para progressão foi avaliado por um único estudo [49]. Neste trabalho, o grupo de intervenção (Xelox + cetuximabe) registrou 7.2 meses (IC de 95%: 6.0–8.4) de tempo para progressão da doença, versus 5.8 meses (IC de 95%: 5.0–8.3) para o grupo controle (Xelox único). Nesse caso, embora o autor tenha publicado os IC das médias, metanálise não foi realizada devido a um único autor ter avaliado esse desfecho.

Taxa de conversão e Qualidade de Vida

A taxa de conversão não foi avaliada por nenhum dos ECRs. Qualidade de vida foi avaliada em apenas dois estudos [39,48].

KRAS

Análise de subgrupo de status do oncogene K-RAS

Cinco estudos fizeram avaliações por subgrupo de status do KRAS quanto à taxa de resposta tumoral [42-45,47]. Entretanto, um deles foi excluído porque, embora o autor tenha relatado que a SLP, taxa de resposta e toxicidade foram avaliados em cada um dos grupos de status de KRAS, os resultados do grupo de KRAS mutado não foram publicados, o que inviabilizou qualquer comparação neste estudo e caracterizou registro seletivo de resultados [44]. Nos demais, o grupo de participantes com KRAS selvagem que recebeu AM + QT foi melhor em todos os ECR e em dois deles a diferença foi estatisticamente significativa [42,45]. Por outro lado, para participantes com KRAS mutado, a adição de AM à QT não representou resultados melhores quando comparada à QT (Tabela 1). Apenas um estudo (OPUS) realizou esse tipo de avaliação quanto à ressecabilidade radical da metástase (R0) [47]. De forma semelhante, portadores de KRAS selvagem que receberam AM + QT tiveram resultados melhores que os que receberam apenas QT, com o dobro da quantidade de ressecções [47]. O autor não publicou a significância estatística para essa diferença.

Novamente, os IC das médias não foram publicados nesses ECR, o que inviabilizou a realização de metanálise com esses estudos.

Discussão

A SG é um desfecho duro universalmente aceito para se avaliar um resultado de tratamento no câncer e o desfecho principal no processo de validação e aprovação de novas drogas. O tempo livre de progressão não é estatisticamente validado como um desfecho substituto (surrogate) para a sobrevida em todos os cenários, mas neste estudo não houve diferença de resposta entre os grupos comparados para os dois tipos de desfecho. Para o desfecho de SG, a adição de AMs não representou um fator de proteção, pois a diferença de média foi de 1.09 (IC 0.10 – 2.07). Já para o desfecho de SLP, a diferença de média foi de 0.76 (IC 0.08 - 1.44), o que indica fator de proteção à saúde, embora não tenha sido registrada diferença estatisticamente significativa. Um argumento que poderia comprometer estes resultados seria a presença de heterogeneidade entre os estudos primários. No entanto, ela foi considerada, no máximo, moderada. Embora os gráficos em funil não tenham apresentado dispersão, a estatística I^2 quantificou uma variação de 0 a 42%, o que indica, respectivamente, baixo e moderado níveis de inconsistência para a SG e SLP.

Quando a análise foi concentrada no tipo de K-RAS, comparando os resultados quanto à taxa de resposta do tumor em participantes que possuíam o gene selvagem *versus* o gene mutado, os resultados disponíveis favoreceram o K-RAS selvagem (tabela 1). O K-Ras é um oncogene, localizado no cromossomo 6, que codifica uma proteína com importante papel fisiológico e patogênico no câncer colorretal metastático (proteína chave na cascata de sinalização de EGFR). Quando ocorrem determinadas mutações que podem estar presentes nos tumores, em especial nos códons 12 e 13 do gene K-RAS, ocorre a ativação da proteína independentemente da presença do fator de crescimento (EGFR), alvo de algumas drogas para o tratamento desse tipo de câncer, como o panitumumabe e cetuximabe. Ou seja, o K-RAS na forma mutada tem potencial para impedir o mecanismo de ação dos principais fármacos que tratam o câncer colorretal metastático, o que pode explicar os baixos resultados e a ausência de diferença significativa encontrada no subgrupo de K-RAS mutado (tabela 1).

Embora esta metanálise tenha sido baseada em ECRs de alta qualidade e conduzida de forma metodologicamente correta, nosso estudo tem limitações. Nossos achados e interpretações foram limitados pela qualidade e quantidade da informação disponível. A não inclusão de estudos mais recentes e/ou não publicados é um potencial viés de seleção. O viés de publicação foi o maior problema encontrado, sobretudo, para a execução das análises. O procedimento de ocultação da alocação não foi determinado em nenhum dos 16 ECRs incluídos. Alguns autores não publicaram os IC das médias dos desfechos de SG, SLP e tempo para progressão, o que impossibilitou o cálculo dos desvios-padrão (DP) e, por conseguinte, a inclusão dos ECR nas metanálises [39-42,50,52]. Por se tratarem de estudos com drogas, a natureza da intervenção avaliada permite cegamento, o que reduziria a probabilidade de um viés de *performance*.

Ensaio com vários grupos experimentais podem representar um problema potencial. Muitos ensaios são projetados para comparar mais de dois tratamentos. Nesses casos, podem haver duas ou mais intervenções experimentais, por exemplo, uma droga em doses diferentes, ou variações nos esquemas

associados àquela intervenção. Agrupar grupos de intervenção heterogêneos e compará-los ao grupo controle pode ser inadequado, uma vez que afeta a confiança sobre aquele resultado. Nos casos em que houve apenas um grupo controle, ele poderia ser dividido, no entanto, juntar estes resultados na mesma metanálise é inadequado, pois eles serão contados duas vezes.

De acordo com o *The Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation Working Group* (GRADE) [120], um sistema de classificação de qualidade da evidência, a estimativa do efeito diminui se os estudos sofrem grandes limitações em sua concepção e execução, de forma que possam resultar em uma avaliação parcial dos efeitos da intervenção. Para ECR, estas limitações metodológicas incluem questões importantes, como falta de sigilo na alocação, falta de cegamento (principalmente quando se trata de resultados subjetivos altamente suscetíveis à avaliação tendenciosa), grandes perdas de *follow-up*, interrupção precoce do estudo ou, ainda, relato seletivo de resultados, dentre outros. O GRADE é uma importante ferramenta que define a qualidade de um conjunto de evidências como uma medida em que se pode ter certeza de que uma estimativa de efeito ou associação está perto da quantidade de interesse específico.

No início da década de 1980, o FDA determinou que as drogas aprovadas para o tratamento de câncer deveriam ser baseadas na evidência mais direta de benefício clínico, tais como melhora na sobrevida, melhora na qualidade de vida do doente ou ainda melhora dos sintomas relacionados ao tumor e o foco deste estudo foi verificar isto quanto aos AMs no tratamento das MHCCR. Embora este estudo tenha incluído apenas pacientes portadores de doença metastática, o ECR de Maughan (2011) [44] foi incluído, sobretudo, nas nossas análises por que apenas 2% da amostra do seu estudo (13 pacientes) não possuía metástase em qualquer sítio. Os estudos selecionados não se prestaram a análise de conversão no todo nem no subgrupo de status KRAS.

Concluindo, esta metanálise mostra que a adição de AM (bevacizumabe, panitumumabe ou cetuximabe) a esquemas de quimioterapia baseados em oxaliplatina ou irinotecan na primeira linha de tratamento em pacientes com metástase hepática ressecável não aumenta SG ou SLP. Devido à heterogeneidade dos estudos, particularmente no concernente ao status do KRAS, assegura-se a necessidade de estudos clínicos prospectivos controlados para se estudar melhor a combinação das drogas.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesse

FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos

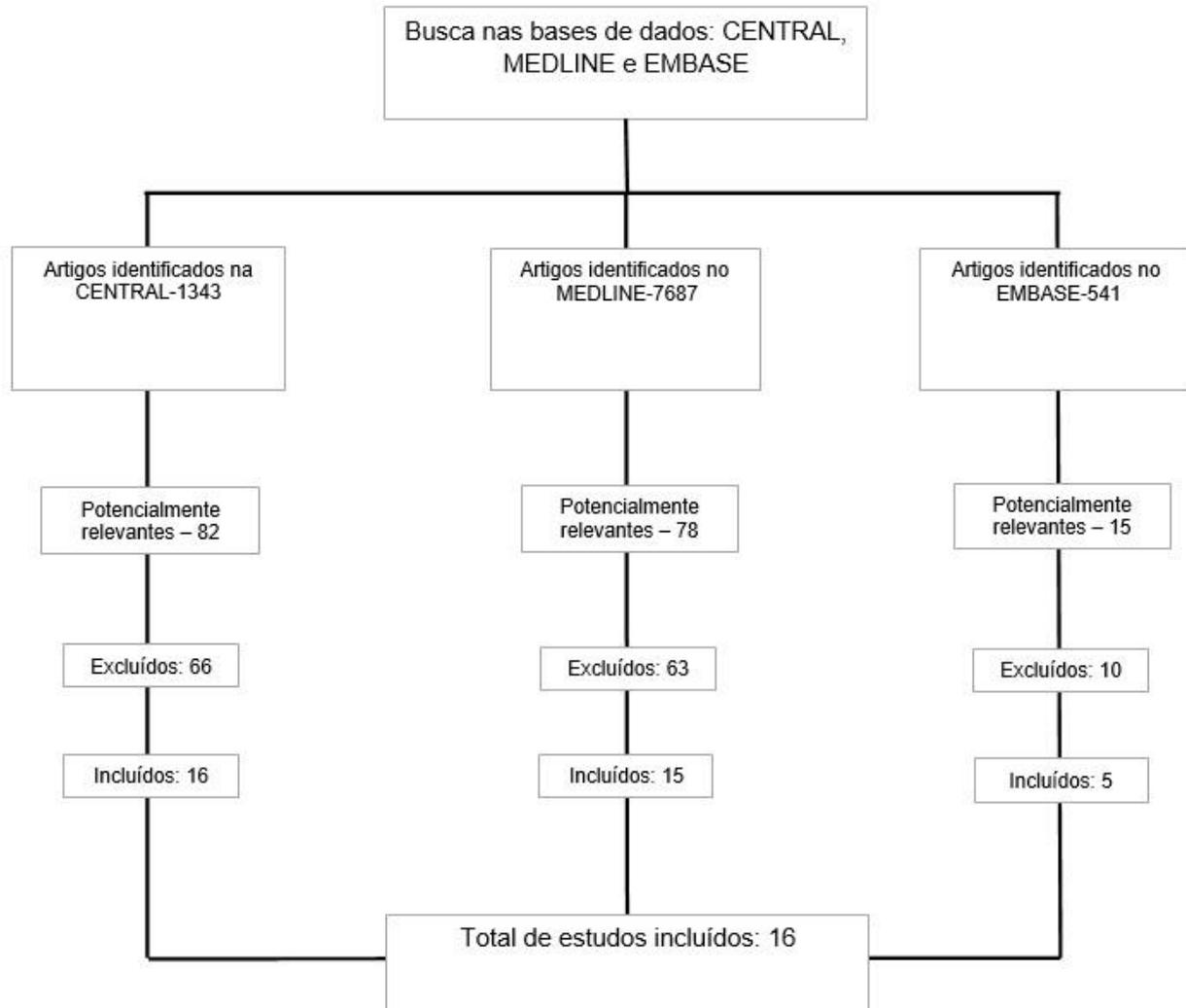


Figura 2. Sumário do risco de viés dos estudos incluídos

														Legenda			
Hurwitz 2004	Schmoll 2012	Kabbinavar 2005	Van Cutsem 2009	Peeters 2010	Douillard 2010	Saltz 2008	Badarinarath 2004	Adams 2009	Bokemeyer 2009	Sobrero 2008	Borner 2008	Cui 2009	Stathopoulos 2010	Ye 2013	Maughan 2011	B	Baixo risco de viés
																M	Moderado risco de viés
																A	Alto risco de viés
																	Sequência de alocação
																	Ocultação da alocação
																	Cegamento
																	Registro seletivo de resultados

Figura 3A. Gráfico em funil de sobrevida global

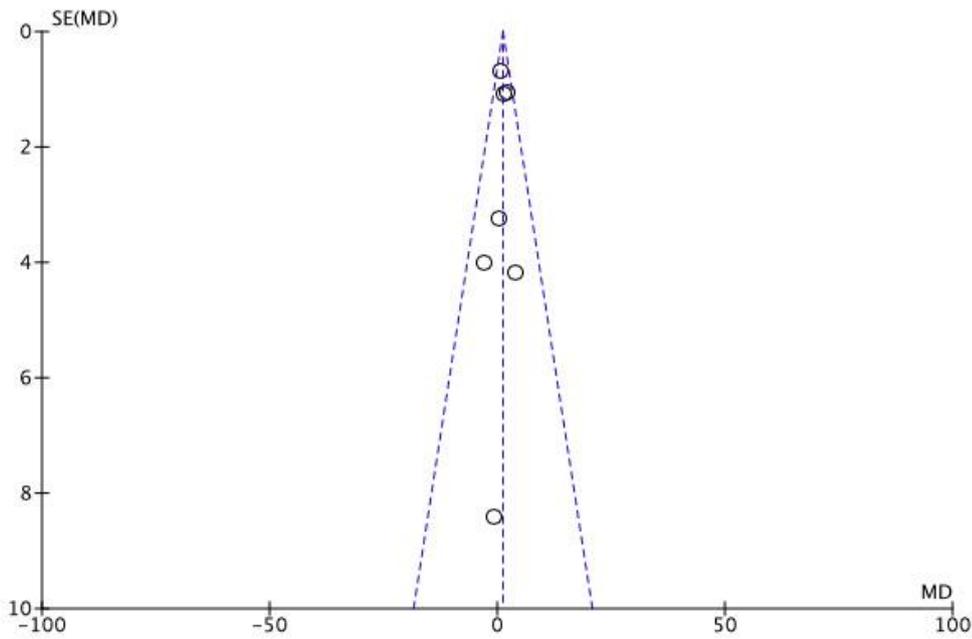


Figura 3B. Gráfico em funil de sobrevida livre de progressão

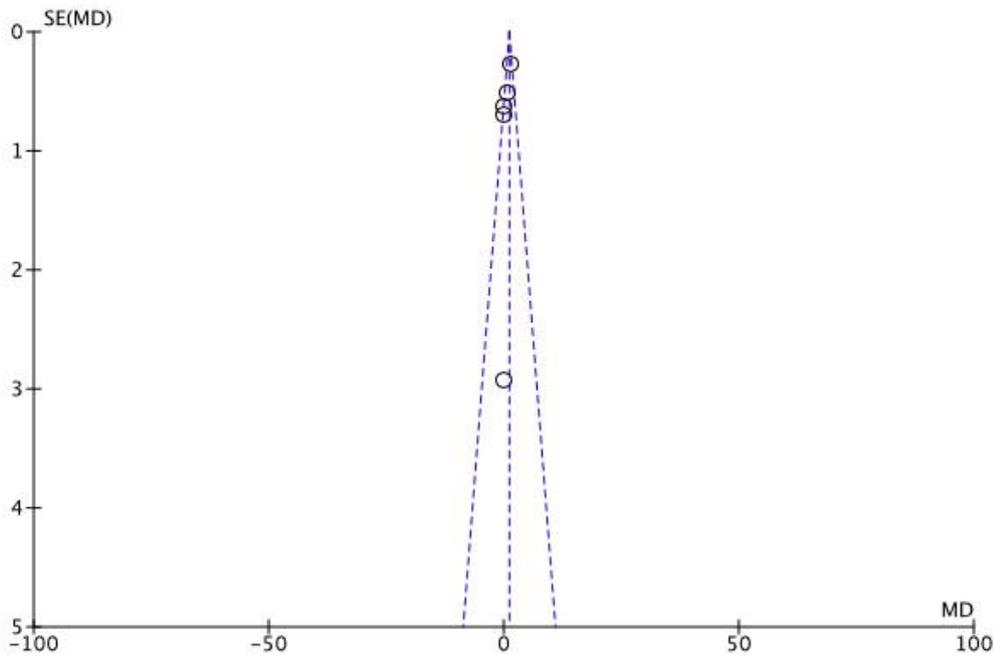


Figura 4. Sobrevida global – Comparação: AMs + QT versus Tratamento sem AMs

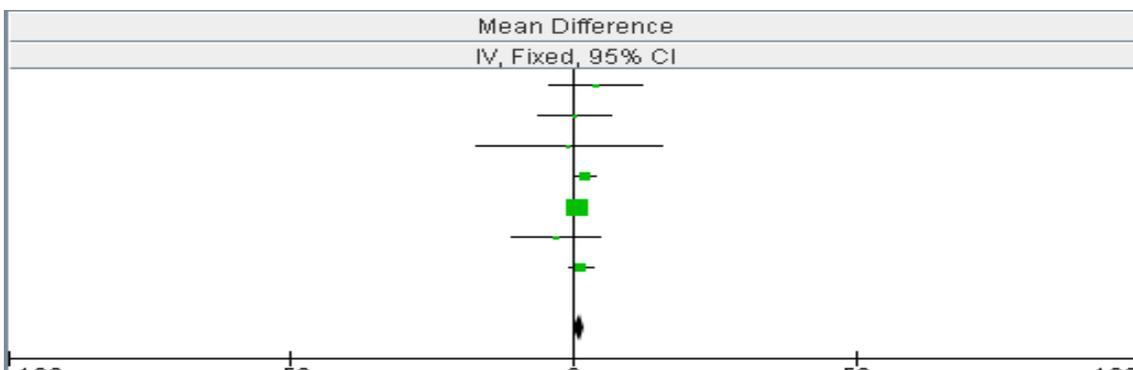
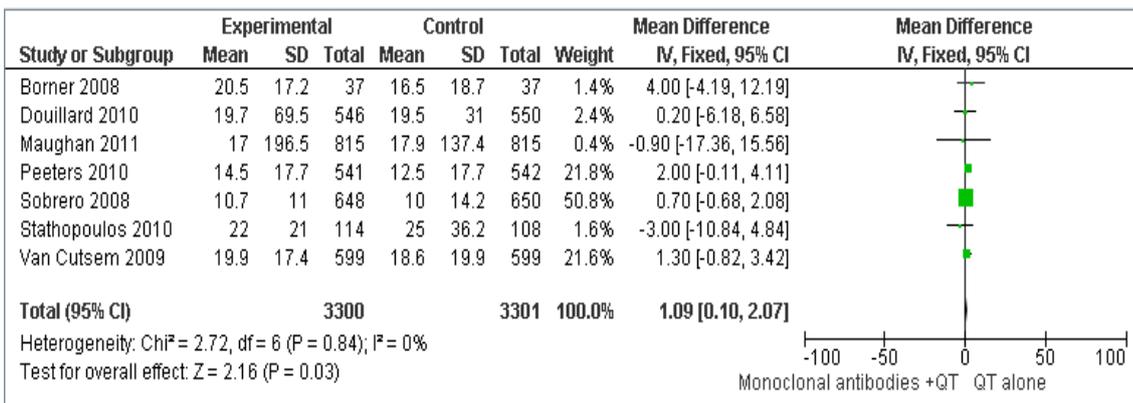


Figura 5. Sobrevida livre de progressão – Comparação: AMs + QT versus QT sem AMs

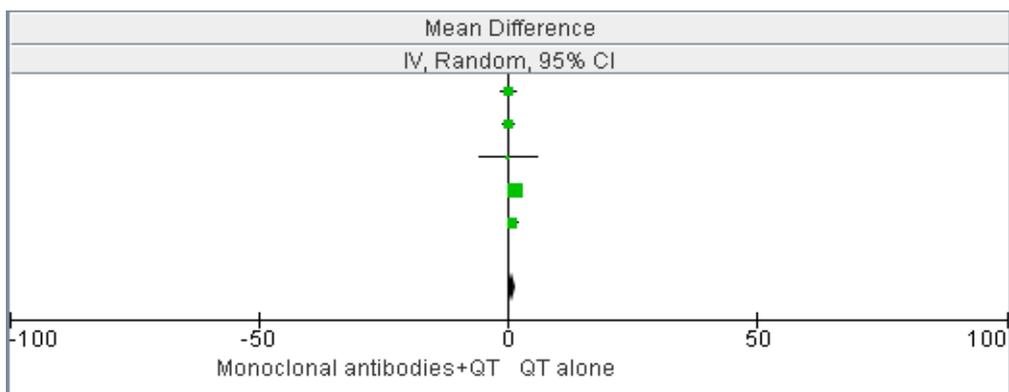
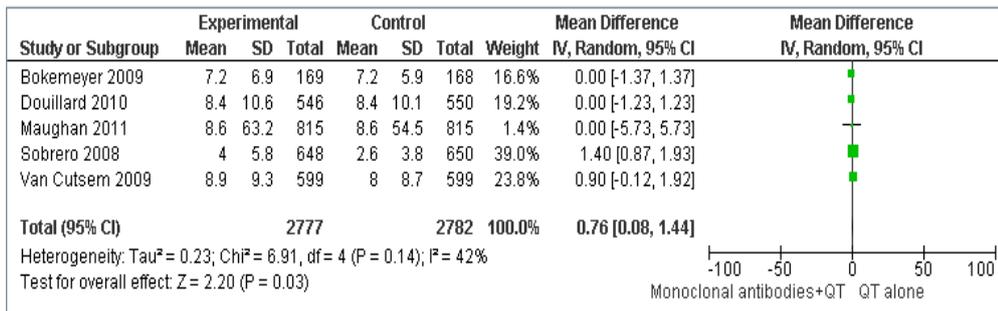


Tabela 1. Análise de subgrupo por status do KRAS quanto à taxa de resposta tumoral

Estudo	Taxa de resposta (%)						Odds ratio	P		
	KRAS selvagem		Odds ratio	P	KRAS mutado				Odds ratio	P
	AM + QT	QT			AM + QT	QT				
Peeters ³⁸	35	10	-	0,001	13	14	-	-		
Douillard ³⁹	55	48	1.35	0,068	40	40	-	-		
Van Cutsem ⁴¹	59.3	43.2	1.91	0,03	36.2	40.2	0.80	-		
Bokemeyer ⁴³	3	1	2.54	0.11	0	2	0.50	0.106		

Referências

1. Cancer Facts and Figures (2011). American Cancer Society, Atlanta.
2. Van Roosbroeck S, Hoeck S and Van Hal G (2012) **Population-based screening for colorectal cancer using an immunochemical fecal occult blood test: A comparison of two invitation strategies.** Cancer Epidemiol **36**, 317-24.
3. Elias E, et al. (2012) **Lymph node ratio is an independent prognostic factor in Stage III colorectal cancer patients: a retrospective study from the Middle East.** World Journal of Surgical Oncology **10**, 63-70.
4. Deschoolmeester V, et al. (2010) **A review of the most promising biomarkers in colorectal cancer: one step closer to targeted therapy.** Oncologist **15**, 699-731.
5. Figueras J, et al. (2013) **Preoperative treatment with bevacizumab in combination with chemotherapy in patients with unresectable metastatic colorectal carcinoma.** Clin Transl Oncol **15**, 460-6..
6. Papa A, et al. (2012) **Emerging role of cetuximab in the treatment of colorectal cancer.** Recent Pat Anticancer Drug Discov **7**, 233-47.

7. Satram-Hoang S, et al. (2013) **Comparative Effectiveness of Chemotherapy in Elderly Patients with Metastatic Colorectal Cancer**. *J Gastrointest Cancer* **44**, 79-88.
8. Incidência de câncer no Brasil (2013). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro, Brazil.
9. Michor F, et al. (2005) **Dynamics of colorectal cancer**. *Semin Cancer Biol* **15**, 484-93.
10. Tol J and Punt CJ (2010) **Monoclonal antibodies in the treatment of metastatic colorectal cancer: a review**. *Clinical Therapeutics* **32**, 437-53.
11. Wang L, Chen X, Li W and Sheng Z (2012) **Antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody improves survival outcomes in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer**. *Anti-Cancer Drugs* **23**, 155-60.
12. Benoist S and Nordlinger B (2009) **The role of preoperative chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases**. *Ann Surg Oncol* 2009 **16**, 2385-90.
13. Herbertson RA, Karapetis C, Price T, Tebbutt N and Pavlakis N (2012) **Epidermal growth factor receptor (EGF-R) inhibitors for metastatic colorectal cancer** (Protocol for a Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 11, 2012.
14. Peeters M, Cohn A, Köhne CH, Douillard JY (2012) **Panitumumab in Combination With Cytotoxic Chemotherapy for the Treatment of Metastatic Colorectal Carcinoma**. *Clinical Colorectal Cancer* **11**, 14-23.
15. Wagner Anna DADW, Arnold D, Grothey AAG, Haerting J, Unverzagt S. (2012) **Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer**. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 12.

16. Douillard JY, Bennouna J and Senellart H (2008) **Is XELOX equivalent to FOLFOX or other continuous-infusion 5-fluorouracil chemotherapy in metastatic colorectal cancer?** Clin Color Cancer **3**, 206-11.
17. Nordlinger B, et al. (200) **Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial.** Lancet **371**, 1007-16.
18. Boostrom SY, et al (2009) **Impact of neoadjuvant chemotherapy with FOLFOX/FOLFIRI on disease-free and overall survival of patients with colorectal metastases.** J Gastrointest Surg **13**, 2003-9.
19. Chibaudel B, Tournigand C, André T, de Gramont A (2012) **Therapeutic strategy in unresectable metastatic colorectal cancer.** Ther Adv Med Oncol **4**, 75-89.
20. Huang MY, et al (2011) **Prospective analysis of KRAS wild-type patients with metastatic colorectal cancer using cetuximab plus FOLFIRI or FOLFOX4 treatment regimens.** Genet Mol Res **10**, 3002-12.
21. Stintzing S, Heinemann V, Jung A, Moosmann N, Hiddemann W, Kirchner T (2009) **The treatment of colorectal carcinoma with monoclonal antibodies. The importance of KRAS mutation analysis and EGFR status.** Dtsch Arztebl Int **106**, 202-6.
22. Broadbridge VT, Karapetis CS and Price TJ (2012) **Cetuximab in metastatic colorectal cancer.** Expert Rev Anticancer Ther **12**, 555-65.
23. Cunningham D, et al. (2004) **Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer.** N Engl J Med **351**, 337-45.
24. García-Foncillas J and Díaz-Rubio E (2010) **Progress in metastatic colorectal cancer: growing role of cetuximab to optimize clinical outcome.** Clin Transl Oncol **12**, 533-42.

25. Brink M, et al. (2003) **K-ras oncogene mutations in sporadic colorectal cancer in The Netherlands Cohort Study**. *Carcinogenesis* **24**, 703-10.
26. Kressner U, et al. (1998) **Ki-ras mutations and prognosis in colorectal cancer**. *Eur. J. Cancer* **34**, 518-21.
27. Bos JL (1990) **Ras oncogenes in human cancer: a review**. *Cancer Res* **49**, 4682-9.
28. Fearon ER and Vogelstein B (1990) **A genetic model for colorectal tumorigenesis**. *Cell* **61**, 759-67.
29. Jonker DJ, et al (2007) **Cetuximab for the treatment of colorectal cancer**. *N Engl J Med* **357**, 2040-8.
30. Keating GM (2010) **Panitumumab: a review of its use in metastatic colorectal cancer**. *Drugs* **70**, 1059-78.
31. Giusti RM, et al (2008) **U.S. Food and Drug Administration approval: panitumumab for epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal carcinoma with progression following fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan-containing chemotherapy regimens**. *Clin Cancer Res* **14**, 1296-302.
32. Tappenden P, Jones R, Paisley S and Carroll C (2007) **Systematic review and economic evaluation of bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer**. *Health Technol Assess* **11**, 1-128.
33. Bennouna J, et al (2013) **Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomized phase 3 trial**. *Lancet Oncol* **14**, 29-37.

34. Masi G, et al (2010) **Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial.** *Lancet Oncol* **11**, 845-52.
35. Bidard FC, et al (2010) **Single circulating tumor cell detection and overall survival in nonmetastatic breast cancer.** *Ann Oncol* **21**, 729-33.
36. Saad ED and Katz A (2009) **Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer: often used, sometimes loosely defined.** *Annals of Oncology* **20**, 460-4.
37. Eisenhauer EA, et al (2009) **New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1).** *Eur J Cancer* **45**, 228-47
38. metaRegister of Controlled Trials(mRCT) [www.controlled-trials.com/mrct/]. Date accessed: 03/03/2014
39. Hurwitz H, et al (2004) **Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer.** *N Engl J Med* **350**, 2335-42.
40. Kabbinavar F, et al (2005) **Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized Phase II trial.** *J Clin Oncol* **23**, 3697-705.
41. Saltz LB, et al (2008) **Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study.** *J Clin Oncol* **26**, 2013-9.
42. Peeters M, et al (2010) **Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer.** *J Clin Oncol* **28**, 4706-13.
43. Douillard JY, et al (2010) **Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study.** *J Clin Oncol* **28**, 4697-705.

44. Maughan TS, et al (2011) **Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial.** *Lancet* **377**, 2103-14.
45. Van Cutsem E, et al (2009) **Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer.** *N Engl J Med* **360**, 1408-17.
46. Adams RA, et al (2009) **Toxicity associated with combination oxaliplatin plus fluoropyrimidine with or without cetuximab in the MRC COIN trial experience.** *Br J Cancer* **100**, 251-8.
47. Bokemeyer C, et al (2009) **Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer.** *J Clin Oncol* **27**, 663-71.
48. Sobrero AF, et al (2008) **EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer.** *J Clin Oncol* **26**, 2311-9.
49. Borner M, et al (2008) **Adding cetuximab to capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research SAKK.** *Ann Oncol* **19**, 1288-92.
50. Cui F, Chen JZ, Wan C, Chen B, Luo RC, Zheng H (2009) **Clinical research of bevacizumab in combination with irinotecan, fluorouracil and leucovorin for advanced metastatic colorectal cancer.** *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* **12**, 374-7.
51. Stathopoulos GP, et al (2010) **Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab: a phase III study.** *Oncology* **78**, 376-81.
52. Schmoll HJ, et al (2012) **Cediranib with mFOLFOX6 versus bevacizumab with mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with advanced colorectal cancer: a double-blind, randomized phase III study (HORIZON III).** *J Clin Oncol* **30**, 3588-95.

53. Badarinath S, et al (2004) **Cetuximab plus FOLFOX for colorectal cancer (EXPLORE): Preliminary safety analysis of a randomized phase III trial.** J Clin Oncol **22**, 3531-3539.
54. Ye LC, et al (2013) **Randomized Controlled Trial of Cetuximab Plus Chemotherapy for Patients With KRAS Wild-Type Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastases.** J Clin Oncol **31**,1931-8.
55. Colucci G, et al (2010) **Cetuximab plus FOLFOX-4 in untreated patients with advanced colorectal cancer: a Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale Multicenter phase II study.** Oncology **79**, 415-22.
56. Wong NS, et al (2011) **A phase II study of capecitabine, oxaliplatin, bevacizumab and cetuximab in the treatment of metastatic colorectal cancer.** Anticancer Res **31**, 255-61.
57. Spigel DR, et al (2010) **Phase II trial of FOLFOX6, bevacizumab, and cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer.** Clin Adv Hematol Oncol **8**, 480-5, 498.
58. Boccia RV, Cosgriff TM, Headley DL, Badarinath S, Dakhil SR (2010) **A phase II trial of FOLFOX6 and cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer.** Clin Colorectal Cancer **9**, 102-7.
59. Raoul JL, et al (2009) **Cetuximab in combination with irinotecan/5-fluorouracil/folinic acid (FOLFIRI) in the initial treatment of metastatic colorectal cancer: a multicentre two-part phase I/II study.** BMC Cancer **9**, 112-124.
60. Tabernero J, et al (2007) **Phase II trial of cetuximab in combination with fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer.** J Clin Oncol **25**, 5225-32.
61. Masi G, et al (2010) **Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial.** Lancet Oncol **11**, 845-52.
62. Lenz HJ, et al (2004) **Activity of cetuximab in patients with colorectal cancer refractory to both irinotecan and oxaliplatin.** J Clin Oncol **22**, 3510-14.

63. Assenat E, et al (2011) **Cetuximab plus FOLFIRINOX (ERBIRINOX) as first-line treatment for unresectable metastatic colorectal cancer: a phase II trial.** *Oncologist* **16**:1557-64.
64. Uehara K, et al (2011) **Conversion chemotherapy using cetuximab plus FOLFIRI followed by bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer.** *Jpn J Clin Oncol* **41**, 1229-32.
65. Carneiro BA, et al (2012) **Phase II study of irinotecan and cetuximab given every 2 weeks as second-line therapy for advanced colorectal cancer.** *Clin Colorectal Cancer* **11**, 53-9.
66. Kang MJ, et al (2012) **Biweekly cetuximab plus irinotecan as second-line chemotherapy for patients with irinotecan-refractory and KRAS wild-type metastatic colorectal cancer according to epidermal growth factor receptor expression status.** *Invest New Drugs* **30**, 1607-13.
67. Ibrahim EM, Zeeneldin AA, Al-Gahmi AM, Sallam YA, Fawzi EE, Bahadur YA. (2007) **Safety and efficacy of cetuximab-chemotherapy combination in Saudi patients with metastatic colorectal cancer.** *Indian J Cancer* **44**, 256-61.
68. Sobrero A, et al (2009) **Phase IV study of bevacizumab in combination with infusional fluorouracil, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) in first-line metastatic colorectal cancer.** *Oncology* **77**, 113-9.
69. Van Cutsem E, et al (2008) **An open-label, single-arm study assessing safety and efficacy of panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy.** *Ann Oncol* **19**, 92-8.
70. Meyerhardt JA, et al (2007) **Phase II study of FOLFOX, bevacizumab and erlotinib as first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer.** *Ann Oncol* **18**, 1185-9.
71. Martín-Martorell P, et al (2008) **Biweekly cetuximab and irinotecan in advanced colorectal cancer patients progressing after at least one previous line of chemotherapy: results of a phase II single institution trial.** *Br J Cancer* **99**, 455-8.

72. Bennouna J, et al (2012) **Bevacizumab combined with chemotherapy in the second-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the phase II BEVACOLOR study.** Clin Colorectal Cancer **11**, 38-44.
73. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr, Needle MN, Kopit J and Mayer RJ (2004) **Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor.** J Clin Oncol **22**, 1201-8.
74. Galal KM, Khaled Z and Mourad AM. (2011) **Role of cetuximab and sorafenib in treatment of metastatic colorectal cancer.** Indian J Cancer **48**, 47-54.
75. Cunningham D, et al (2004) **Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer.** N Engl J Med **351**, 337-45.
76. Van Cutsem E, et al (2012) **Inpatient cetuximab dose escalation in metastatic colorectal cancer according to the grade of early skin reactions: the randomized EVEREST study.** J Clin Oncol **30**, 2861-8.
77. Moosmann N, et al (2011) **Cetuximab plus capecitabine and irinotecan compared with cetuximab plus capecitabine and oxaliplatin as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer: AIO KRK-0104 - A randomized trial of the German AIO CRC study group.** J Clin Oncol **29**, 1050-8.
78. Tol J, et al (2009) **Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer.** N Engl J Med **360**, 563-72.
79. Tol J, et al (2008) **A randomised phase III study on capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab with or without cetuximab in first-line advanced colorectal cancer, the CAIRO2 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). An interim analysis of toxicity.** Ann Oncol 2008 **19**, 734-8.

80. Saltz LB, et al (2007) **Randomized phase II trial of cetuximab, bevacizumab, and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer: the BOND-2 study.** J Clin Oncol **25**, 4557-61.
81. Hecht JR, et al (2009) **A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer.** J Clin Oncol **27**, 672-80.
82. Lacouture ME, et al (2010) **Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer.** J Clin Oncol **28**, 1351-7.
83. Giessen C, et al (2010) **A randomized, phase III trial of capecitabine plus bevacizumab (Cape-Bev) versus capecitabine plus irinotecan plus bevacizumab (CAPIRI-Bev) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the AIO KRK 0110 trial/ML22011 trial.** BMC Cancer **11**, 367-78.
84. Tebbutt NC, et al (2010) **Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study.** J Clin Oncol **28**, 3191-8.
85. Saltz L, et al (2012) **Phase III trial of cetuximab, bevacizumab, and 5-fluorouracil/leucovorin vs. FOLFOX-bevacizumab in colorectal cancer.** Clin Colorectal Cancer **11**, 101-11.
86. Stintzing S, et al (2012) **FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer-subgroup analysis of patients with KRAS: mutated tumours in the randomised German AIO study KRK-0306.** Ann Oncol **23**, 1693-9.
87. Zhi J, et al (2011) **A multicenter, randomized, open-label study to assess the steady-state pharmacokinetics of bevacizumab given with either XELOX or FOLFOX-4 in patients with metastatic colorectal cancer.** Cancer Chemother Pharmacol **68**, 1199-206.

88. Azvolinsky A. (2011) **Oral anti-angiogenesis treatment plus chemotherapy is not more efficacious than bevacizumab plus chemotherapy in metastatic colorectal cancer.** *Oncology* **25**, 1232-5.
89. Tsutsumi S, et al **Phase II trial of chemotherapy plus bevacizumab as second-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer that progressed on bevacizumab with chemotherapy: the Gunma Clinical Oncology Group (GCOG) trial 001 SILK study.** *Oncology* **83**, 151-7.
90. Díaz-Rubio E, et al (2012) **First-line XELOX plus bevacizumab followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the phase III MACRO TTD study.** *Oncologist* **17**, 15-25.
91. Wolff RA, et al (2012) **A double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 2 study of maintenance enzastaurin with 5-fluorouracil/leucovorin plus bevacizumab after first-line therapy for metastatic colorectal cancer.** *Cancer* **118**, 4132-8.
92. Kato S, et al (2012) **Safety verification trials of mFOLFIRI and sequential IRIS + bevacizumab as first- or second-line therapies for metastatic colorectal cancer in Japanese patients.** *Oncology* **83**, 101-7.
93. Mitchell EP, et al (2011) **The efficacy and safety of panitumumab administered concomitantly with FOLFIRI or Irinotecan in second-line therapy for metastatic colorectal cancer: the secondary analysis from STEPP (Skin Toxicity Evaluation Protocol With Panitumumab) by KRAS status.** *Clin Colorectal Cancer* **10**, 333-9.
94. Pectasides D, et al (2012) **XELIRI-bevacizumab versus FOLFIRI-bevacizumab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group phase III trial with collateral biomarker analysis.** *BMC Cancer* **12**, 271-81.
95. Giantonio BJ, et al (2007) **Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200.** *J Clin Oncol* **25**,1539-44.

96. Kabbinavar F, et al (2003) **Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer.** J Clin Oncol **21**, 60-5.
97. Hurwitz H, et al (2003) **Bevacizumab (a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor) prolongs survival in firstline colorectal cancer (CRC): results of a phase III trial of bevacizumab in combination with bolus IFL (irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin) as first-line therapy in subjects with metastatic CRC.** Proc Am Soc Clin Oncol **22**, 906.
98. Folprecht G, et al (2010) **Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial.** Lancet Oncol **11**, 38-47.
99. Hurwitz HI, et al (2005) **Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer.** J Clin Oncol **23**, 3502-8.
100. Reidy DL, et al (2010) **Randomized, phase II study of the insulin-like growth factor-1 receptor inhibitor IMC-A12, with or without cetuximab, in patients with cetuximab or panitumumab refractory metastatic colorectal cancer.** J Clin Oncol **28**, 4240-6.
101. Tveit KM, et al (2012) **Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study.** J Clin Oncol **30**, 1755-62.
102. Venook A, et al (2006) **Phase III study of irinotecan/5FU/LV (FOLFIRI) or oxaliplatin/5FU/LV (FOLFOX) ± cetuximab for patients (pts) with untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC): CALGB 80203 preliminary results.** J Clin Oncol **24**, 3509.
103. Hochster HS, et al (2008) **Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study.** J Clin Oncol **26**, 3523-9.

104. Odom D, et al (2011) **Health-related quality of life and colorectal cancer-specific symptoms in patients with chemotherapy-refractory metastatic disease treated with panitumumab.** *Int J Colorectal Dis* **26**, 173-81.
105. Ocvirk J, et al (2010) **Cetuximab plus FOLFOX6 or FOLFIRI in metastatic colorectal cancer: CECOG trial.** *World J Gastroenterol* **16**, 3133-43.
106. Van Cutsem E, et al (2007) **Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer.** *J Clin Oncol* **25**, 1658-64.
107. Peeters M, et al (2009) Association of progression-free survival, overall survival, and patient-reported outcomes by skin toxicity and KRAS status in patients receiving panitumumab monotherapy. *Cancer* 2009 **115**, 1544-54.
108. Degirmenci M, et al (2010) **Efficacy and safety of bevacizumab plus capecitabine and irinotecan regimen for metastatic colorectal cancer.** *Med Oncol* **27**, 585-91.
109. Jubb AM, et al (2006) **Impact of vascular endothelial growth factor-A expression, thrombospondin-2 expression, and microvessel density on the treatment effect of bevacizumab in metastatic colorectal cancer.** *J Clin Oncol* **24**, 217-27.
110. Lin L, et al (2010) **Evaluation of bevacizumab combined with irinotecan-based regimen as the first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer.** *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* **32**, 786-90.
111. Taieb J, Puig PL and Bedenne L (2008) **Cetuximab plus FOLFOX-4 for fully resected stage III colon carcinoma: scientific background and the ongoing PETACC-8 trial.** *Expert Rev Anticancer Ther* 2008 **8**, 183-9.

112. Bokemeyer C, et al (2012) **Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials.** *Eur J Cancer* **48**, 1466-75.
113. Ribero D, et al (2007) **Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases.** *Cancer* **110**, 2761–7.
114. Bennett L, et al (2011) **Health-related quality of life in patients with metastatic colorectal cancer treated with panitumumab in first- or second-line treatment.** *Br J Cancer* **105**, 1495-502.
115. Bokemeyer C, et al (2007) **Cetuximab plus 5-FU/FA/oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): OPUS, a randomized phase II study.** *J Clin Oncol* **25**, 4035.
116. Moehler M, et al (2009) **Capecitabine and irinotecan with and without bevacizumab for advanced colorectal cancer patients.** *World J Gastroenterol* **15**, 449-56.
117. Alberts SR, et al (2012) **Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial.** *JAMA* **307**, 1383-93.
118. Madajewicz S, et al (2012) **Multicenter, randomized phase II trial of bevacizumab plus folinic acid, fluorouracil, gemcitabine (FFG) versus bevacizumab plus folinic acid, fluorouracil, oxaliplatin (FOLFOX4) as first-line therapy for patients with advanced colorectal cancer.** *Invest New Drugs* **30**, 772-8.
119. Snoeren N, et al (2010) **A randomized two arm phase III study in patients post radical resection of liver metastases of colorectal cancer to investigate bevacizumab in combination with capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) vs CAPOX alone as adjuvant treatment.** *BMC Cancer* **10**, 545.
120. Guyatt GH, et al (2011) **The GRADE Working Group. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality**

of evidence. J Clin Epidemiol 64, 1311-6.

FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos

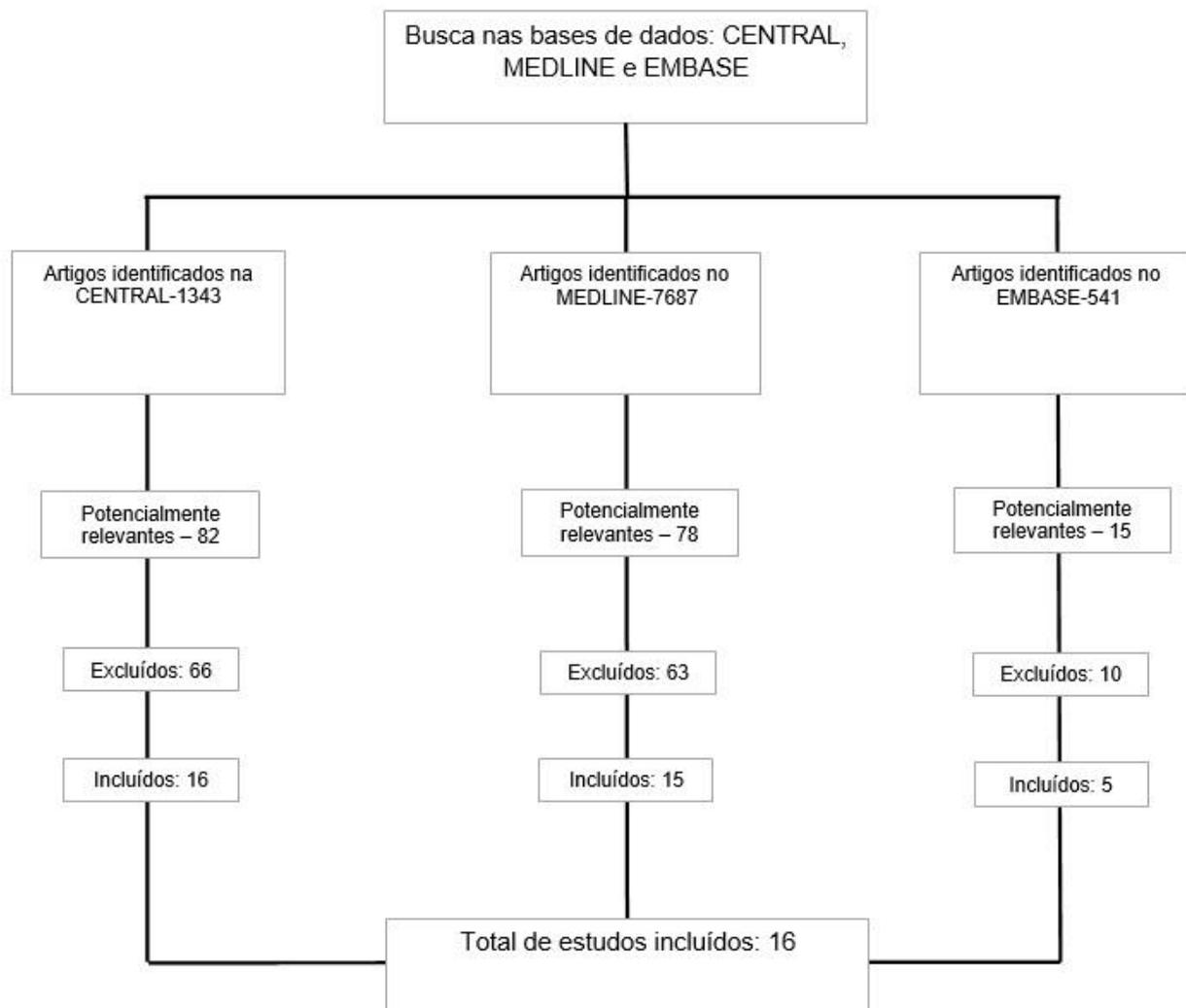


Figura 2. Sumário do risco de viés dos estudos incluídos

														Legenda			
Hurwitz 2004	Schmoll 2012	Kabbinavar 2005	Van Cutsem 2009	Peeters 2010	Douillard 2010	Saltz 2008	Badarinarath 2004	Adams 2009	Bokemeyer 2009	Sobrero 2008	Borner 2008	Cui 2009	Stathopoulos 2010	Ye 2013	Maughan 2011	B	Baixo risco de viés
																M	Moderado risco de viés
																A	Alto risco de viés
																	Sequência de alocação
																	Ocultação da alocação
																	Cegamento
																	Registro seletivo de resultados

Figura 3A. Gráfico em funil de sobrevida global

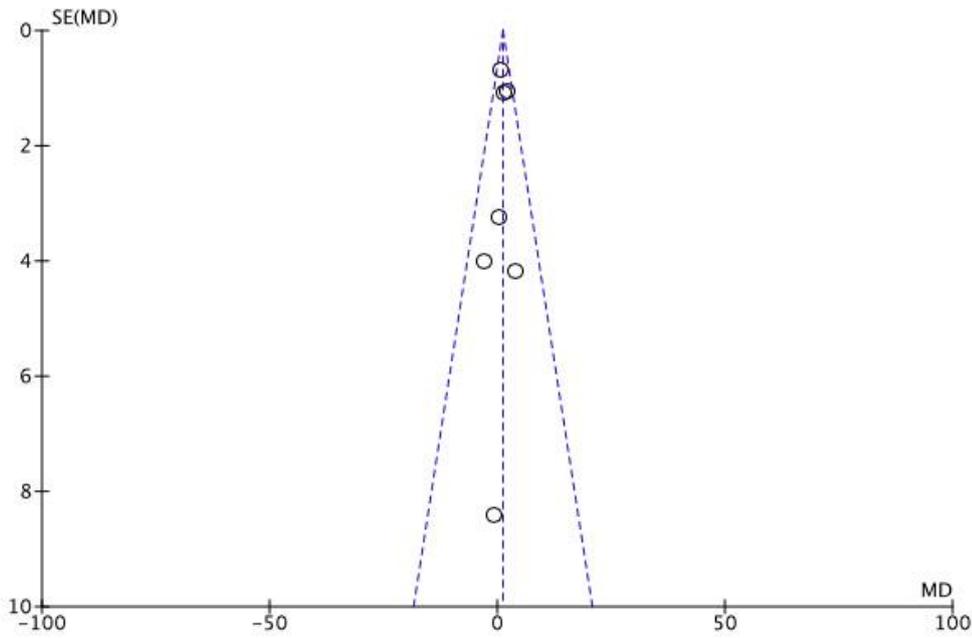


Figura 3B. Gráfico em funil de sobrevida livre de progressão

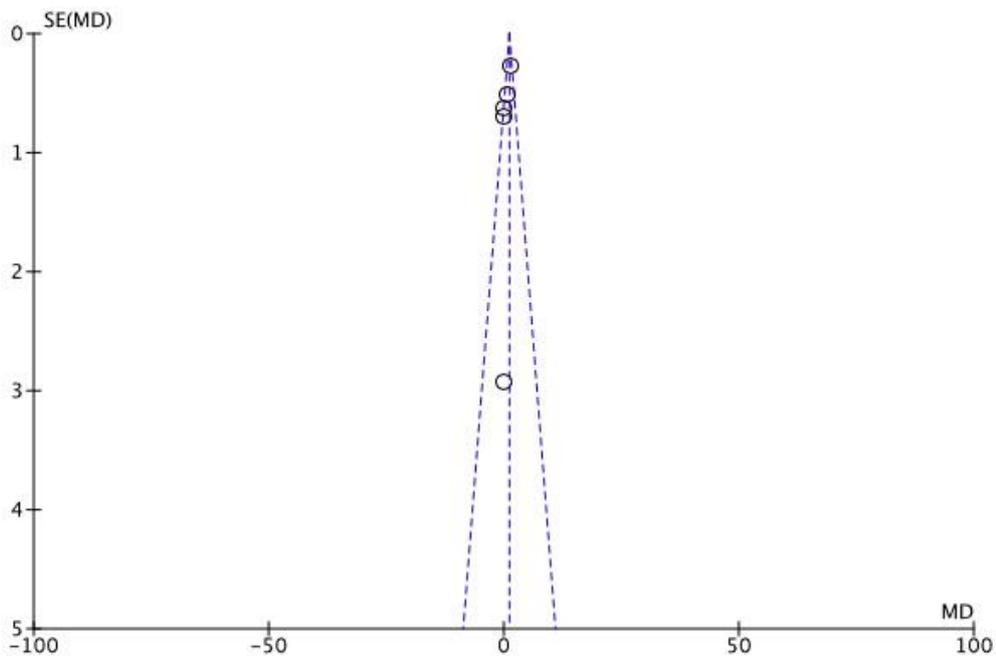


Figura 4. Sobrevida global – Comparação: AMs + QT versus Tratamento sem AMs

Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total			
Borner 2008	20.5	17.2	37	16.5	18.7	37	1.4%	4.00 [-4.19, 12.19]	
Douillard 2010	19.7	69.5	546	19.5	31	550	2.4%	0.20 [-6.18, 6.58]	
Maughan 2011	17	196.5	815	17.9	137.4	815	0.4%	-0.90 [-17.36, 15.56]	
Peeters 2010	14.5	17.7	541	12.5	17.7	542	21.8%	2.00 [-0.11, 4.11]	

Figura 5. Sobrevida livre de progressão – Comparação: AMs + QT versus QT sem AMs

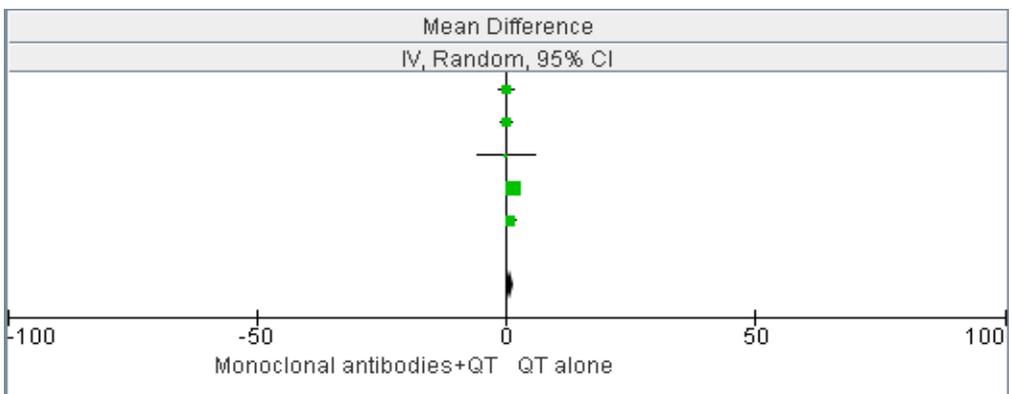
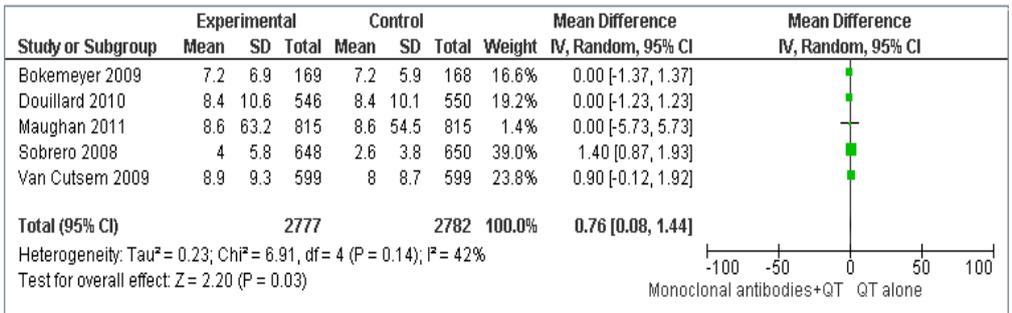


Tabela 1. Análise de subgrupo por status do KRAS quanto à taxa de resposta tumoral

Estudo	Taxa de resposta (%)							
	KRAS selvagem		<i>Odds ratio</i>	P	KRAS mutado		<i>Odds ratio</i>	P
	AM + QT	QT			AM + QT	QT		
Peeters ³⁸	35	10	-	0,001	13	14	-	-
Douillard ³⁹	55	48	1.35	0,068	40	40	-	-
Van Cutsem ⁴¹	59.3	43.2	1.91	0,03	36.2	40.2	0.80	-
Bokemeyer ⁴³	3	1	2.54	0.11	0	2	0.50	0.106