

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

Ana Carolina Guimarães de Castro

**AVALIAÇÃO RETROSPECTIVA DA CORRELAÇÃO
ENTRE A EXPRESSÃO DO RECEPTOR DO FATOR
DE CRESCIMENTO EPITELIAL (EGFR) E A
RESPOSTA À TERAPIA DE RESGATE NO
CARCINOMA COLORRETAL METASTÁTICO, COM
ASSOCIAÇÃO DE CETUXIMABE E IRINOTECANO**

Belo Horizonte

Minas Gerais – Brasil

2006

ANA CAROLINA GUIMARÃES DE CASTRO

**AVALIAÇÃO RETROSPECTIVA DA CORRELAÇÃO
ENTRE A EXPRESSÃO DO RECEPTOR DO FATOR
DE CRESCIMENTO EPITELIAL (EGFR) E A
RESPOSTA À TERAPIA DE RESGATE NO
CARCINOMA COLORRETAL METASTÁTICO, COM
ASSOCIAÇÃO DE CETUXIMABE E IRINOTECANO**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Medicina.

Área de concentração: Gastroenterologia.

Orientador: Prof. Dr. André Márcio Murad.

Belo Horizonte
Minas Gerais – Brasil
2006

Castro, Ana Carolina Guimarães de
C355a Avaliação retrospectiva da correlação da expressão do receptor do fator de crescimento epitelial (EGFR) com a resposta a terapia de resgate com a associação de cetuximabe e irinotecano no carcinoma colorretal metastático/Ana Carolina Guimarães de Castro. Belo Horizonte, 2006.
86f. il.
Dissertação.(mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina.
Área de concentração: Gastroenterologia
Orientador: André Márcio Murad
1.Neoplasias colorretais/quimioterapia 2.Anticorpos antineoplásicos/uso terapêutico 3.Camptotecina/uso terapêutico 4.Receptor do fator de crescimento epidérmico 5.Resultado de tratamento 6.Imunohistoquímica/tendências 7.Fluorescência em hibridização in situ/tendências I.Título

NLM: WI 529
CDU: 616.3-006.6

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITORA

Prof. Dra. Ana Lúcia Almeida Gazzola

PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Jaime Arturo Ramírez

DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA

Prof. Dr. Francisco José Penna

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

Prof. Dr. Dirceu Bartolomeu Greco

COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Francisco José Penna

COLEGIADO DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GASTROENTEROLOGIA

Prof. Dr. Marco Túlio Costa Diniz (Coordenador)

Prof. Dr. Luiz Gonzaga Vaz Coelho (Subcoordenador)

Prof. Dra. Cláudia Alves Couto

Prof. Dra. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Prof. Dra. Luciana Dias Moretzsohn

REPRESENTANTE DISCENTE

Ivan René Viana Omonte

FOLHA DE APROVAÇÃO



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190/sala 7009
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3248.9641 FAX: (31) 3248.9640



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de **ANA CAROLINA GUIMARÃES DE CASTRO**, nº de registro 2004211959. Às treze horas e trinta minutos do dia **onze de dezembro de dois mil e seis** reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **“AVALIAÇÃO RETROSPECTIVA DA CORRELAÇÃO ENTRE A EXPRESSÃO DO RECEPTOR DO FATOR DE CRESCIMENTO EPITELIAL (EGFR) E A RESPOSTA À TERAPIA DE RESGATE NO CARCINOMA COLORRETAL METASTÁTICO, COM ASSOCIAÇÃO DE CETUXIMABE E IRINOTECANO”**, requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Medicina, pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina - Área de Concentração em Gastroenterologia. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. André Márcio Murad, após dar a conhecer aos presentes o teor das normas regulamentares do trabalho final passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. André Márcio Murad/orientador
Prof. Miriam Honda Federico
Prof. Antônio Lacerda Filho
Prof. Alfredo José Afonso Barbosa

Instituição: UFMG
Instituição: USP
Instituição: UFMG
Instituição: UFMG

Indicação: Aprovado
Indicação: Aprovado
Indicação: Aprovado
Indicação: Aprovado

Pelas indicações a candidata foi considerada APROVADA.
O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ATA que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 11 de dezembro de 2006.

Prof. André Márcio Murad/orientador _____

Prof. Miriam Honda Federico _____

Prof. Antônio Lacerda Filho _____

Prof. Alfredo José Afonso Barbosa _____

Prof. Marco Túlio Costa Diniz (Coordenador) _____

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Medicina
Área de Concentração em Gastroenterologia
Faculdade de Medicina / UFMG

CONFERE COM O ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação

A meus pais e a meu esposo,
por tudo.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. André Márcio Murad, meu orientador, pelo grande incentivo na realização deste trabalho, pela disponibilidade incondicional durante a realização do mesmo e pelo exemplo de competência.

Ao Prof. Dr. Marco Túlio Costa Diniz, pela dedicação ao Programa de Pós-Graduação em Medicina em Gastroenterologia e pelo incentivo à pesquisa.

Ao Dr. Rodrigo Cunha Guimarães, pelo estímulo e apoio às atividades que envolvem o exercício da Oncologia Clínica.

A todos os médicos participantes do estudo multicêntrico de fase II – LABEL (*Latin American Erbitux Pre-License Study*).

À Dra. Karen Reitsma, pela contribuição na obtenção dos dados desta pesquisa.

RESUMO

Introdução: na última década, houve aumento na sobrevida mediana para 14 a 16 meses com a incorporação da oxaliplatina e do irinotecano aos regimes quimioterápicos no tratamento do câncer colorretal. Diante da sobrevida modesta alcançada com agentes quimioterápicos convencionais, houve necessidade de se buscarem novas modalidades terapêuticas com mais especificidade contra antígenos expressos pelo tumor. **Objetivos:** determinar se há benefício clínico com a terapia combinada utilizando-se irinotecano e cetuximabe em pacientes com câncer colorretal (CCR) avançado e se há diferenças nas taxas de resposta ao tratamento de acordo com o grau de expressão do EGFR (receptor do fator de crescimento epitelial). **Pacientes e métodos:** avaliação retrospectiva por meio da análise dos dados do estudo latino-americano multicêntrico de fase 2 denominado *Latin American Erbitux Pre-License Study* (LABEL), avaliando apenas os pacientes deste estudo que foram tratados no Brasil quanto à taxa de resposta ao tratamento e ao grau de expressão do EGFR. Foram avaliados 35 pacientes - 20 do sexo masculino e 15 do sexo feminino, mediana de idade 57,5 anos (27 a 81 anos), com diagnóstico histopatológico de CCR, previamente tratados com irinotecano, com lesão metastática mensurável bidimensionalmente, evidência à imuno-histoquímica da expressão do EGFR e desempenho clínico pessoal avaliado pelo índice de Karnofsky $\geq 80\%$. Eles foram tratados com cetuximabe semanal e irinotecano. As taxas de resposta ao tratamento foram avaliadas conforme os critérios da Organização Mundial de Saúde. **Resultados:** do total, 21 (60%) apresentaram respostas ao tratamento, sendo sete (20%) respostas parciais, um (3%) com resposta completa e 13 (37%) com doença estável; 14 (40%) apresentaram progressão de doença. Não houve correlação entre o grau de expressão do EGFR e as taxas de resposta ao tratamento. Os tumores com expressão do EGFR 1+ (expressão leve) quando comparados àqueles com expressão do EGFR 2+/3+ (expressão moderada e acentuada, respectivamente) não mostraram diferenças de respostas ao tratamento ($p=0,126$). Também não se observou significância estatística entre os grupos, quando comparados os tumores com expressão do EGFR 1+/2+ àqueles com hiperexpressão do EGFR 3+ ($p=0,057$) no que se refere às taxas de resposta. **Conclusão:** os resultados no Brasil são condizentes com os da literatura, não mostrando associação entre benefício clínico e hiperexpressão do EGFR, quando este é determinado pela imuno-histoquímica. Estudos futuros são necessários sobre outros métodos de avaliação do EGFR, como o de fluorescência por hibridização *in situ* (FISH).

Palavras-chave: Câncer colorretal. Irinotecano. Cetuximabe. EGFR.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-FU	5-Fuorouracil
ALT	Alanina transaminase
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AST	Aspartato transaminase
BC	Benefício clínico
BOND	<i>Bowel Oncology with Cetuximab Antibody</i>
CAPIRI	Combinação de capecitabina e irinotecano
CAPOX	Combinação de capecitabina e oxaliplatina
CB	Combinação de cetuximabe e bevacizumabe
CBI	Combinação de cetuximabe, bevacizumabe e irinotecano
CCR	Câncer colorretal
CEA	Antígeno carcinoembrionário
COEP	Comissão de Ética em Pesquisa
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CTC	<i>Clinical Toxicity Criteria</i>
DE	Doença estável
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	Doença progressiva
EGF	Fator de crescimento epitelial
EGFR	Receptor do fator de crescimento epitelial
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FISH	Método de fluorescência por hibridização <i>in situ</i>
FOLFIRI	Combinação de 5-fluorouracil infusional, ácido folínico e irinotecano
FOLFOX	Combinação de 5-Fluorouracil infusional, ácido folínico e oxaliplatina
HER	<i>Human EGFR related</i>
IC	Intervalo de confiança
IFL	Combinação de 5-fluorouracil, ácido folínico e irinotecano
IFL-m	Combinação de 5-fluorouracil, ácido folínico e irinotecano modificada
IROX	Combinação de irinotecano e oxaliplatina
LABEL	<i>Latin American Erbitux Pre-License Study</i>

LSN	Limite superior de normalidade
MSKCC	<i>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
RC	Resposta completa
RE	Receptor de estrógeno
RO	Resposta objetiva
RP	Resposta parcial
RPR	Receptor de progesterona
SC	Superfície corpórea
SDP	Soma dos produtos dos diâmetros
TGFα	Fator de crescimento tumoral alfa
TNM	Estadiamento tumor, linfonodo e metástase
USP	Universidade de São Paulo
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
WHO	<i>World Health Organization</i>

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura

FIGURA 1 Grau de expressão do EGFR.....	43
FIGURA 2 Valores prognóstico, terapêutico e preditivo da expressão dos receptores.....	53

Gráfico

GRÁFICO 1 Taxas de respostas obtidas.....	47
---	----

Quadros

QUADRO 1 Avaliação semiquantitativa do grau de expressão do EGFR segundo Chung <i>et al.</i> (2005).....	19
QUADRO 2 Avaliação semiquantitativa do grau de expressão do EGFR segundo Goldstein e Armin (2001).....	20
QUADRO 3 Avaliação semiquantitativa do grau de expressão do EGFR segundo Spano <i>et al.</i> (2005).....	21
QUADRO 4 Avaliação semiquantitativa do grau de expressão do EGFR segundo Italiano <i>et al.</i> (2005).....	22
QUADRO 5 Avaliação de resposta das lesões mensuráveis (alvo).....	41
QUADRO 6 Avaliação de resposta das lesões não-mensuráveis (não-alvo).....	41
QUADRO 7 Dados individuais dos pacientes (n=35).....	46

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 Resposta clínica e intervalos de confiança 95% (n = 35).....	47
TABELA 2 Correlação entre a expressão do EGFR e benefício terapêutico..	48

SUMÁRIO¹

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1 Receptor do fator de crescimento epitelial (EGFR).....	16
2.2 O tratamento sistêmico do câncer colorretal.....	23
2.2.1 5 Fluorouracil (5-FU).....	23
2.2.2 Fluoropirimidinas orais.....	24
2.2.3 Irinotecano.....	25
2.2.4 Oxaliplatina.....	26
2.2.5 Combinações de drogas em regimes de primeira linha.....	27
2.2.6 Terapia-alvo no CCR avançado.....	28
2.2.6.1 Bevacizumabe.....	28
2.2.6.2 Cetuximabe.....	29
2.2.6.3 Panitumumabe.....	32
2.3 Melhora da sobrevida mediana no CCR avançado.....	33
2.4 Grau de expressão do EGFR no tumor primário <i>versus</i> metastático.....	33
2.5 Responsividade ao cetuximabe na ausência de mutações no EGFR.....	34
2.6 Valor preditivo do EGFR avaliado pela imunohistoquímica.....	35
3 OBJETIVOS.....	36
4 PACIENTES E MÉTODOS.....	37
4.1 Desenho do estudo.....	37
4.2 Pacientes.....	37
4.2.1 Critérios de inclusão.....	37
4.3 Métodos.....	39
4.3.1 Regime de tratamento.....	39
4.3.2 Definição das respostas.....	40

¹ A edição final deste trabalho foi revisada em 2010 de acordo com as novas regras ortográficas e enquadrado nas normas da ABNT segundo França *et al.* (2007, 8. ed.).

4.3.3 Avaliações durante o exame.....	41
4.3.4 Considerações estatísticas.....	42
4.4 Pareceres éticos.....	44
5 RESULTADOS.....	45
6 DISCUSSÃO.....	49
7 CONCLUSÕES.....	54
REFERÊNCIAS.....	55
ANEXOS E APÊNDICE.....	65

1 INTRODUÇÃO

O tratamento do câncer colorretal (CCR) avançado é apenas paliativo. Nos anos 80, a quimioterapia era baseada em regimes que empregavam 5-fluorouracil (5-FU) e ácido folínico, tratamento que proporciona sobrevida mediana de 10 a 12 meses (BEST *et al.*, 2000). Na última década houve aumento na sobrevida mediana para 14 a 16 meses com a incorporação da oxaliplatina e do irinotecano aos regimes quimioterápicos (GOLDBERG *et al.*, 2004a).

Diante da sobrevida modesta alcançada com agentes quimioterápicos convencionais, houve necessidade de se buscarem novas modalidades terapêuticas com mais especificidade contra antígenos expressos pelo tumor, como, por exemplo, o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), por meio da ação do bevacizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado antiVEGF. Esse anticorpo é capaz de aumentar a sobrevida mediana para 20,3 meses, quando combinado à quimioterapia com 5-FU, ácido folínico e irinotecano (HURWITZ *et al.*, 2004). Além disso, estudo recente mostrou incremento na sobrevida mediana para 27 meses, quando foi utilizada a combinação capecitabina, oxaliplatina e bevacizumabe em regime de primeira linha no CCR avançado (HOCHSTER *et al.*, 2006).

Outra modalidade de terapia-alvo específica é o bloqueio do receptor de fator de crescimento epitelial (EGFR) expresso pelo tumor, a partir da ação do cetuximabe, um anticorpo monoclonal quimérico antiEGFR.

A hiperexpressão do EGFR é um mecanismo desencadeador de maior progressão tumoral e predisposição a metástases. A terapia-alvo antiEGFR com anticorpo monoclonal visa, além de mais especificidade, a menos toxicidade, conforme demonstrado por Saltz *et al.* (2004) em um estudo de fase 2.

A associação do cetuximabe, um anticorpo monoclonal antifator de crescimento epitelial, com o irinotecano pode restaurar a sua eficácia em pacientes com CCR já refratário ao mesmo. De acordo com o estudo *Bowel Oncology with Cetuximab Antibody* (BOND), Cunningham *et al.* (2004) demonstraram superioridade do uso da combinação de irinotecano e cetuximabe

em pacientes refratários ao primeiro, quando comparado ao uso do cetuximabe isoladamente.

Baseado nos dados europeu e norte-americano (CUNNINGHAM *et al.*, 2004; SALTZ *et al.*, 2004), foi desenvolvido um estudo multicêntrico na América Latina para avaliar as taxas de resposta, sobrevida e perfil de toxicidade nessa população específica. Trata-se do *Latin American Erbitux Pre-License Study* (LABEL), que utiliza a combinação do irinotecano e cetuximabe em pacientes portadores de CCR com estágio IV e refratários à quimioterapia com irinotecano tratados no Brasil, Argentina e México.

Diante dos achados desse trabalho de fase 2 latino-americano, optou-se por avaliar se houve diferenças entre as taxas de resposta ao tratamento, comparando os pacientes que apresentam diferentes graus de expressão do EGFR. A presente subanálise considerou apenas os pacientes tratados no Brasil. Portanto, todas as considerações sobre resposta terapêutica e grau de expressão do EGFR nesta dissertação referem-se a esse subgrupo de pacientes que participaram do estudo LABEL.

A relevância de se correlacionar o grau de expressão do EGFR com a taxa de resposta ao tratamento é a de se selecionarem quais seriam os pacientes que mais se beneficiariam do tratamento de acordo com as características individuais daquela neoplasia, ou seja, a alta ou a baixa expressão do epitopo-alvo do anticorpo. Além disso, não há dados na literatura sobre essa avaliação em população do nosso país.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Receptor do fator de crescimento epitelial (EGFR)

O EGFR foi detectado em uma grande variedade de tumores e, para alguns deles, a sua hiperexpressão está associada a pior prognóstico, tendo como consequência a progressão clínica mais agressiva nos tumores de pulmão, mama, colorreto, ovário, bexiga, esôfago e de cabeça e pescoço. O EGFR faz parte da família de receptores de fator de crescimento da enzima tirosino-quinase, a qual compreende quatro proteínas codificadas pelo proto-oncogene c-erbB: ErbB1, ErbB2 ou HER2, ErbB3 ou HER3 e ErbB4 ou HER4 (BASELGA, 2002; YARDEN; SLIMKOWSKI, 2001).

O EGFR, também conhecido como *human EGFR related* (HER1), é uma glicoproteína transmembranosa que consiste em um domínio ligante extracelular, uma região transmembranosa e um domínio intracelular da tirosino-quinase (CARPENTER; COHEN, 1990; REAL *et al.*, 1986). A ligação do fator de crescimento epitelial (EGF) e do fator de crescimento tumoral alfa (TGF α) ao domínio extracelular do EGFR resulta em dimerização do receptor com outro EGFR (homodimerização) ou outro membro da família de receptores EGFR (heterodimerização). Essa dimerização provoca mudança na conformação do receptor, o que estimula a fosforilação intracelular da tirosino-quinase, levando ao início da cascata de transmissão de sinais, ativação gênica, com estímulo das vias PLC- γ 1, Ras-Raf-MEK-MAP quinase, fosfatidil-inositol quinase 3 (PI3K), Akt, Src e PAK-JNK-K-JNK, o que, por sua vez, estimula proliferação, migração, adesão, celular e proteção contra apoptose (CIARDELLO; TORTORA, 2001; LOCKHART; BERLIN, 2005).

Após a transmissão de sinais, os receptores são internalizados e ocorre, então, redução no número de receptores (hiporregulação) ou regeneração na superfície da célula (KLAPPER *et al.*, 2000). O HER2 não se liga aos ligantes descritos (exemplo, EGF, TGF α), mas é o preferido para a heterodimerização com os outros HERs. Os homodímeros HER3 são deficientes em tirosino-quinase e não podem iniciar a cascata de transmissão de sinais, dependendo sempre de um

heterodímero (ARTEGA, 2003). O HER4 apresenta semelhança estrutural com o EGFR, mas seu padrão de expressão e sua importância nas doenças são pouco conhecidos (GROSS; SHAZER; AGUS, 2004).

Há clara evidência de que o EGFR desempenha importante papel na patogênese do CCR. O EGFR está amplamente presente no CCR avançado e sua expressão varia de 72 a 82% nas séries publicadas (CUNNINGHAM *et al.*, 2004; GOLDSTEIN; ARMIN, 2001; SALTZ *et al.*, 2004). É importante salientar que a atividade EGF/ HER1 está presente nas células normais; a desregulação da sua atividade pode ocorrer a partir de vários mecanismos, como superexpressão do receptor, produção excessiva do ligante (exemplo: EGF), presença de receptores mutantes e reação cruzada entre receptores amplificados e outros sistemas sinalizadores (ARTEGA, 2003).

Os fatores prognósticos independentes mais importantes no CCR são o estadiamento e a potencial doença residual presente após o tratamento cirúrgico (SHEPHERD; SARAGA; LOVE, 1989). Outros fatores independentes para a sobrevida foram identificados, porém apenas alguns deles mostraram impacto no prognóstico dos pacientes portadores de CCR, quais sejam: obstrução ou perfuração, grau de diferenciação tumoral, invasão venosa, invasão perineural, idade e deleção do cromossomo 18q (SKIBBER; MINSKY; HOFF, 2001).

Apesar da classificação estadiamento tumor, linfonodo e metástase (TNM) ser muito útil para estadiar os pacientes e definir o tipo de tratamento complementar à cirurgia, muitos pacientes com o mesmo estadiamento têm evolução diferente (ANEXOS A, B). Assim, tornam-se necessários biomarcadores adicionais para o melhor manejo do paciente portador do CCR, justificando os estudos que avaliam, por exemplo, a hiperexpressão do EGFR (SPANNO *et al.*, 2005). Goldstein e Armin (2001) demonstraram que a expressão do EGFR estava associada a pior prognóstico em portadores de CCR com estágio IV. Há também associação de piores respostas à radioterapia em pacientes com doença locorregionalmente avançada que expressam EGFR (GIRALT; ERASO; ARMENGOL, 2002).

A avaliação do grau de expressão do EGFR é realizada por imunohistoquímica. Alguns centros utilizam o anticorpo monoclonal antiEGFR conhecido como clone 31G7 (*Ventana Medical Systems, Inc, Tucson, AZ*); outros utilizam o anticorpo clone 2-18C9 (*Dako, Carpinteria, CA*). Ambos são apropriados para o

estudo imuno-histoquímico, sendo considerados permutáveis, conforme estudo farmacológico de fase 1 (HIDALGO *et al.*, 2001):

No hospital norte-americano *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC), um estudo conduzido no Departamento de Patologia sugeriu de forma retrospectiva a concordância entre o clone 31G7 e o *Dako*, usando controles positivos e negativos em cada caso (CHUNG *et al.*, 2005). Há evidências de que o anticorpo clone 2-18C9 (*Dako*) seja específico para o EGFR e não tenha reação cruzada com produtos do HER2 nem com outros receptores da família HER. O mapeamento do epitopo indica que o 2-18C9 se liga a um epitopo localizado próximo do ligante extracelular do EGFR, sem bloquear o receptor (SPAULDING; SPAULDING, 2002).

A interpretação do grau de expressão do EGFR é feita pelo patologista ao microscópio. A expressão do EGFR manifesta-se no tecido tumoral por meio de depósitos marrons predominantes nas membranas celulares ou ocasionalmente no citoplasma das células positivas. O EGFR citoplasmático resulta da internalização do EGFR. Os tumores de cabeça e pescoço mostram expressão uniforme e intensa do EGFR em diferentes regiões do tumor. Por outro lado, os tumores colorretais tendem a exibir padrão heterogêneo, com variações no grau de expressão em diferentes regiões do tumor (SPAULDING; SPAULDING, 2002).

Parâmetros como porcentagem de células tumorais que expressam EGFR, intensidade da coloração das células positivas, distribuição da coloração em regiões de invasão tumoral são elementos que podem ser quantificados. No estudo de Goldstein e Armin (2001) sobre o padrão de expressão do EGFR no CCR com estágio IV, os investigadores observaram mais intensidade de expressão nas regiões de invasão tumoral e nas regiões mais profundas do espécime. Além disso, o grau de expressão nas regiões de invasão foi similar à intensidade de expressão nos linfonodos metastáticos dos mesmos pacientes. Essas observações corroboram o valor prognóstico do EGFR e também sugerem que o escore da imuno-histoquímica seja mais bem avaliado nos componentes de invasão do tumor.

Chung *et al.* (2005) utilizaram a forma semiquantitativa para medir o grau de expressão do EGFR conforme a escala zero, 1+,2+,3+. Se uma amostra é classificada como zero, não há coloração nas membranas das células tumorais. Por outro lado, se é classificada como 1+, há coloração em menos de 10% das

células com qualquer intensidade ou em menos de 30% com intensidade fraca. Naqueles casos em que 10 a 30% das células tumorais mostram intensidade moderada a acentuada ou 30 a 50% exibem intensidade fraca a moderada, as amostras analisadas são classificadas como escore 2+. Se mais de 50% das células expressam EGFR em qualquer intensidade, é dado o escore 3+. Essa avaliação é demonstrada na TAB. 1.

QUADRO 1

Avaliação semiquantitativa do grau de expressão do EGFR
segundo Chung *et al* (2005)

Grau de expressão - EGFR	Coloração celular
Escore zero	Não há coloração
Escore 1+	< 10% das células qualquer intensidade ou < 30% das células com intensidade fraca
Escore 2+	10 a 30% das células com intensidade moderada a acentuada ou 30 a 50% com intensidade fraca a moderada
Escore 3+	> 50% das células com expressão do EGFR em qualquer intensidade

Fonte: Chung *et al.* (2005).

Goldstein e Armin (2001) realizaram um dos maiores estudos sobre a avaliação da expressão do EGFR em CCR com estágio IV. Foi utilizado o sistema de interpretação da intensidade de expressão do EGFR por imuno-histoquímica da seguinte forma: zero indicando nenhuma reatividade e escore 1+ sugerindo intensidade leve a membrana, no citoplasma ou em ambos. Nesses casos, a reatividade citoplasmática é uniforme, apesar da intensidade fraca. O escore 2+ indica intensidade moderada; a reatividade da membrana é comum, mas nem sempre completa; na maioria dos casos, a reatividade citoplasmática é menor do que a de membrana. E, por fim, no escore 3+ as células evidenciam coloração marrom escuro a preto, quase sempre envolvendo toda a membrana, e ocorre também a intensidade citoplasmática moderada a acentuada (QUADRO 2).

QUADRO 2

Avaliação semiquantitativa do grau de expressão do EGFR
segundo Goldstein e Armin (2001)

Grau de expressão - EGFR	Coloração celular
Escore zero	Não há coloração.
Escore 1+	Reatividade fraca. Intensidade marrom claro na membrana, citoplasma ou ambos.
Escore 2+	Reatividade moderada. Intensidade na membrana nem sempre é completa, intensidade citoplasmática menos intensa que na membrana.
Escore 3+	Reatividade acentuada. Intensidade marrom escura ou preta envolvendo toda a membrana ou intensidade citoplasmática moderada a acentuada.

Fonte: Goldstein e Armin (2001).

É importante ressaltar que nesse estudo foram examinadas amostras de 102 pacientes. Esses autores estratificaram seus resultados de acordo com a porcentagem de células coradas, independentemente do grau de reatividade. A maioria dos casos (75,5%) expressou reatividade para EGFR, 31,4% dos tumores com reatividade classificada como escore 3+ em 10 a 50% das células neoplásicas e 3,9% com reatividade 3+ em mais de 50% das células. A porcentagem de reatividade 3+ em cada caso foi significativamente maior nas regiões mais profundas de invasão, quando comparadas às regiões superficiais (16,9% *versus* 7,9%; $p=0,004$). O aumento da porcentagem de reatividade 2+ e 3+ ou 3+ nas regiões mais profundas mostrou forte correlação com a menor sobrevida ($p=0,02$). Houve também correlação entre a hiperexpressão nas regiões profundas com a reatividade nos linfonodos e nas metástases hepáticas (GOLDSTEIN; ARMIN, 2001).

Spano *et al.* (2005) utilizaram a porcentagem de células coradas pela imuno-histoquímica da seguinte forma: grau zero, nenhuma célula positiva; grau 1 de 1 a 25% de células coradas; grau 2 de 25 a 50% de células tumorais coradas e grau 3 se mais de 50% das células fossem positivas. A intensidade dos depósitos de peroxidase variando de bege claro a marrom escuro na membrana celular no

citoplasma ou em ambos foi avaliada de acordo com o escore: 0 (negativo), 1 (leve), 2 (moderado), 3 (acentuado). O escore final foi obtido multiplicando-se o grau pela intensidade, variando de zero a nove. Os pacientes foram analisados em função da expressão do EGFR como baixa expressão se < 6 e alta expressão se ≥ 6 . A forma de avaliação desse estudo está sintetizada no QUADRO 3.

QUADRO 3

Avaliação semiquantitativa do grau de expressão do EGFR
segundo Spano *et al.* (2005)

Intensidade de expressão		% células positivas		Expressão do EGFR - Escore Final
Escore 0	Negativa	Grau 0	Zero	Grau multiplicado pela intensidade (variação 0 a 9) < 6 baixa expressão ou ≥ 6 alta expressão
Escore 1	Fraca	Grau 1	1 a 25%	
Escore 2	Moderada	Grau 2	25 a 50%	
Escore 3	Acentuada	Grau 3	$> 50\%$	

Fonte: Spano *et al.* (2005).

Enfatiza-se nesse trabalho de Spano *et al.* (2005) a hiperexpressão em 80% dos tumores analisados. Além disso, houve associação significativa entre a hiperexpressão do EGFR e o estadiamento mais avançado do tumor ($p=0,003$). No entanto, não se demonstrou que o EGFR tenha sido variável prognóstica independente.

Muitos autores (BASELGA, 2002; GOLDSTEN; ARMIN, 2001; MICKAY *et al.*, 2002; WAKSAL, 1999) não encontraram associação significativa entre o grau de diferenciação celular e a hiperexpressão do EGFR. O achado mais relevante do estudo de Spano *et al.* (2005) foi a associação significativa entre a expressão do EGFR e o estadiamento TNM ao diagnóstico, salientando a relação entre a hiperexpressão e a invasão tumoral. Isso está em consonância com o trabalho de Karameris *et al.* (1993), que examinaram amostras de tumores de pacientes com CCR e com os resultados de Goldstein e Armin (2001), que apuraram que a imunorreatividade do EGFR foi maior nas regiões mais profundas do tumor, quando comparadas com as zonas superficiais ou luminais. Spano *et al.* (2005) não registraram influência da expressão do EGFR na sobrevida livre de doença nem na sobrevida global, assim como outras publicações (KOENDERS *et al.*,

1992; McKAY *et al.*, 2002; MOORGHEN *et al.*, 1990; SAEKI *et al.*, 1995; YASUI *et al.*, 1988).

Italiano *et al.* (2005) utilizaram como ponto de corte na avaliação de positividade do EGFR o percentual $\geq 1\%$ de células tumorais com coloração positiva nas membranas celulares. Caso houvesse menos de 1% de coloração das membranas celulares, o teste seria negativo. Quanto à intensidade, foi utilizado o escore 1+ fraca intensidade (membranas marrom-claro), 2+ moderada intensidade (membranas marrons, produzindo contorno completo ou incompleto da célula tumoral), 3+ membranas marrom-escuro ou pretas, produzindo contorno completo ou incompleto da membrana celular. Colorações do citoplasma sem coloração da membrana foram consideradas negatividade para expressão do EGFR. O nível de expressão do EGFR foi determinado a partir da porcentagem de células coradas com leve ou mais intensidade, como: 1-20%, 20-50% e $> 50\%$. Os dois parâmetros (intensidade e nível de expressão) foram avaliados de forma independente. Essa avaliação semiquantitativa está sumarizada no QUADRO 4.

QUADRO 4

Avaliação semiquantitativa do grau de expressão do EGFR segundo Italiano *et al.* (2005)

Grau de intensidade de expressão -EGFR	Coloração celular
Escore 1+	Membrana marrom claro
Escore 2+	Membrana marrom
Escore 3+	Membrana marrom escuro ou preta
Nível de intensidade de expressão – EGFR medido através da porcentagem de células coradas, independentemente da intensidade	
1 a 20 %	
20 a 50 %	
>50 %	

Fonte: Italiano *et al.* (2005).

2.2 O tratamento sistêmico do câncer colorretal

2.2.1 5-Fluorouracil (5-FU)

A base do tratamento sistêmico do câncer colorretal é o 5-FU, uma fluoropirimidina que age primariamente a partir da inibição da enzima timidilato-sintetase, a qual participa na síntese do nucleotídeo pirimidina. O 5-FU é geralmente administrado com o ácido folínico, um folato reduzido que estabiliza a ligação do 5-FU à timidilato-sintetase, aumentando a inibição da síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA) (ZHANG; HARSTRICK; RUSTUM, 1992). Em pacientes com CCR avançado, o tratamento com a associação de 5-FU e ácido folínico produz resposta objetiva em cerca de 20% dos pacientes e prolonga a sobrevida mediana de aproximadamente seis meses (sem tratamento) para 11 meses (SCHEITHAUER *et al.*, 1993; THIRION *et al.*, 2004).

Os efeitos adversos relacionados ao 5-FU dependem do regime de administração. Quando a droga é administrada em *bolus* durante cinco dias consecutivos a cada quatro semanas, neutropenia e estomatite são os efeitos tóxicos mais comuns. Em contraste, quando administrado em *bolus* semanalmente, a diarreia é o efeito adverso mais frequente. Regimes envolvendo a administração do 5-FU em infusão contínua (por meio de bomba de infusão portátil) estão associados a menos toxicidade gastrointestinal e hematológica, mas a eritrodisestesia palmo-plantar (“síndrome mão-pé”) é mais comum (De GRAMONT *et al.*, 1997; LOKICH *et al.*, 1989; WEH *et al.*, 1994). Apesar dos regimes em infusão contínua serem considerados inicialmente mais caros e menos convenientes que os regimes em *bolus*, análises recentes sugerem que as diferenças de custo e qualidade entre eles são marginais (KÖHNE *et al.*, 2006; LOKICH; MOORE; ANDERSON, 1996a; 1996b).

As primeiras tentativas de administrar o 5-FU por via oral mostraram resultados desfavoráveis. Estudo controlado mostrou que a administração venosa do 5-FU é mais efetiva do que em sua forma oral (HAHN *et al.*, 1975). Essa discrepância está relacionada à absorção errática do 5-FU no trato gastrointestinal, o que provavelmente é resultado da distribuição variável da dehidropirimidino-desidrogenase, enzima que cataboliza a droga. Assim, foram desenvolvidas estratégias para administrar pró-drogas orais do 5-FU, que são absorvidas

intactas e metabolicamente ativadas somente após a absorção intestinal (PENTHEROUSDAKIS; TWELVES, 2002). Outra opção seria a administração do 5-FU simultaneamente às drogas que inibem a ativação da dehidropirimidino-desidrogenase (MEROPOL, 1998; SAKATA *et al.*, 1998; SULKES; BENNER; CANETTA, 1998).

2.2.2 Fluoropirimidinas orais

A capecitabina (Xeloda®) é uma pró-droga que se converte em 5-FU após três etapas enzimáticas (PENTHEROUSDAKIS; TWELVES, 2002). Seus efeitos adversos são similares aos do 5-FU, quando este é administrado em infusão contínua. O efeito mais proeminente é a síndrome mão-pé. Outros incluem diarreia, náusea, vômitos e supressão da medula óssea (HOFF *et al.*, 2001; MAYER, 2001; Van CUTSEM *et al.*, 2001).

Dois estudos controlados comparando capecitabina com 5-FU e ácido folínico (HOFF *et al.*, 2001; Van CUTSEM *et al.*, 2001) mostraram taxas de resposta objetiva um pouco mais altas nos pacientes tratados com capecitabina (19-25% comparados a 15%), mas sobrevida global mediana similar entre os dois regimes (10 a 12 meses). Mucosite e supressão da medula óssea foram mais comuns no braço que recebeu 5-FU endovenoso, enquanto que os pacientes tratados com capecitabina apresentaram mais incidência de síndrome mão-pé.

Um exemplo de associação para a inibição da dehidropirimidino-desidrogenase é a combinação de uracil e tegafur, aprovada pelas agências regulatórias fora dos Estados Unidos, incluindo o Brasil. Tegafur, uma pró-droga do 5-FU, é combinada ao uracil, o qual bloqueia competitivamente a dehidropirimidino-desidrogenase para melhorar a absorção e a biodisponibilidade do tegafur (SULKES; BENNER; CANETTA, 1998). A combinação geralmente é administrada com ácido folínico também por via oral. Em dois estudos controlados, o tratamento com essa combinação mostrou taxa de resposta e sobrevida global mediana similar aos resultados obtidos com 5-FU e ácido folínico endovenosos (CARMICHAEL *et al.*, 2002; DOUILLARD *et al.*, 2002). A monoterapia com as fluoropirimidinas parece ter segurança, conveniência e

efetividade semelhantes ao tratamento com 5-FU em *bolus* por cinco dias consecutivos a cada quatro semanas (WARDS *et al.*, 2003).

2.2.3 Irinotecano

O irinotecano (Camptosar®, também conhecido como CPT-11), é um derivado semissintético natural do alcaloide camptotecina, o qual exerce seu efeito citotóxico por meio da interação com a enzima topoisomerase I (IYER; RATAIN, 1998). Essa enzima está envolvida no desnivelamento do DNA para replicação e transcrição e causa cortes na fita única deste. Essas quebras do DNA são normalmente transitórias e reparadas, mas a camptotecina estabiliza os cortes, levando à fragmentação do DNA e morte celular a partir dessa interação. O irinotecano é uma pró-droga hidrolisada a seu metabólito ativo SN-38, por meio das carboxil-esterases hepáticas. O SN-38 é metabolizado a uma forma glucoronidada inativa pela isoforma 1A -1 difosfato glucoronosil-transferase uridina (UGT1A1) e é excretado na urina e bile (KLEIN *et al.*, 2002). Outros metabólitos inativos do irinotecano são formados por meio do metabolismo oxidativo pelo citocromo P-450 e das enzimas CYP3A4 e CYP3A5 (MATHIJISSEN *et al.*, 2001). Os efeitos tóxicos do irinotecano incluem diarreia, supressão da medula óssea, náuseas, vômitos e alopecia.

Dois estudos controlados avaliando o irinotecano como agente único na segunda linha de tratamento em pacientes com CCR avançado que receberam 5-FU em *bolus* na primeira linha mostraram aumento na sobrevida mediana global de dois a três meses quando comparado a suporte clínico paliativo somente (CUNNINGHAM *et al.*, 1998) ou a 5-FU em infusão contínua (ROUGIER *et al.*, 1998). A qualidade de vida foi melhor ou similar.

Posteriormente, o irinotecano foi estudado em regime de *bolus* associado a 5-FU e a ácido folínico (regime chamado combinação de 5-fluorouracil, ácido folínico e irinotecano - IFL), testado nos Estados Unidos (SALTZ *et al.*, 2000). Por outro lado, na Europa o irinotecano foi testado em associação ao 5-FU, este último em infusão contínua, em regime conhecido como FOLFIRI (DOUILLARD *et al.*, 2000). Ambos os estudos multicêntricos indicaram que a combinação com três drogas foi superior à combinação com 5-FU e ácido folínico, evidenciando taxas

de resposta parcial duas vezes mais altas e incremento na sobrevida mediana de dois meses.

Quanto ao perfil de toxicidade, ao se adicionar o irinotecano ao 5-FU e ácido folínico em *bolus*, observou-se aumento na incidência de diarreia e mielossupressão (DOUILLARD *et al.*, 2000; SALTZ *et al.*, 2000). Esse padrão de toxicidade levou ao aumento no número de mortes relacionadas ao tratamento quando o regime IFL foi inicialmente testado (ROTHENBERG *et al.*, 2000). Contudo, o manejo dos efeitos tóxicos e a modificação de doses e periodicidade do regime fizeram essa combinação mais tolerável e segura (IFL-modificado e IFL com dose reduzida) (GOLDBERG *et al.*, 2004b; HWANG; EISENBERG; MARSHALL, 2003; ROTHENBERG *et al.*, 2000). O regime IFL que foi originalmente testado utiliza as três drogas durante quatro semanas consecutivas (em *bolus* uma vez por semana), seguidas de intervalo de duas semanas. O regime IFL com dose reduzida mantém a periodicidade do regime original, com redução das doses. Por outro lado, o regime IFL-modificado utiliza as três drogas, com a mesma dosagem, tendo como variação o intervalo. A quimioterapia também é administrada em *bolus* uma vez por semana, por duas semanas consecutivas, com intervalo de uma semana entre os ciclos.

2.2.4 Oxaliplatina

A oxaliplatina (Eloxatin®) é um derivado da platina, de terceira geração, que forma dutos volumosos de DNA levando à apoptose celular (RAYMOND *et al.*, 1998). A combinação de oxaliplatina e 5-FU mostrou-se altamente sinérgica, não só em estudos pré-clínicos (RAYMOND *et al.*, 1997) quanto em subsequentes ensaios clínicos (ROTHENBERG *et al.*, 2003). Um potencial mecanismo para o sinergismo com o 5-FU é a hiporregulação da timidilato-sintetase pela oxaliplatina, o que potencializa a eficácia do 5-FU (RAYMOND *et al.*, 2002).

O perfil de toxicidade da oxaliplatina difere dos outros compostos platínicos cisplatina e carboplatina. Disfunção renal, alopecia e ototoxicidade são incomuns, mas a neuropatia é mais frequente com a oxaliplatina (GROTNEY, 2003). Dois tipos de neuropatia são descritos. A maioria dos pacientes manifesta disestesias

transitórias nas mãos, pés, região perioral, que são exacerbadas pelo frio. Após meses de tratamento ininterrupto, podem exibir neuropatia sensorial periférica, usual, cumulativa e dose-dependente. A manifestação de disestesias e parestesias pode persistir entre os ciclos de tratamento, mas esses efeitos geralmente diminuem após a interrupção do tratamento (De GRAMONT *et al.*, 2000).

A oxaliplatina tem eficácia limitada quando administrada como agente único em primeira (BECOUARN *et al.*, 1998 ; DIAZ-RUBIO *et al.*, 1998; LEVI *et al.*, 1993) e segunda linhas terapêuticas (MACHOVER *et al.*, 1996) em pacientes portadores de CCR avançado. O benefício clínico foi demonstrado na associação de oxaliplatina com o 5-FU e o ácido folínico em *bolus* seguido de 5-FU infusional por 46 horas, regime este conhecido como FOLFOX (De GRAMONT *et al.*, 2000; GIACCHETTI *et al.*, 2000; GROTHEY *et al.*, 2002; ROTHENBERG *et al.*, 2003).

2.2.5 Combinações de drogas em regimes de primeira linha

Pesquisas foram realizadas comparando regimes contendo irinotecano, 5-FU e ácido folínico com os regimes contendo oxaliplatina, 5-FU e ácido folínico para o tratamento inicial do CCR metastático (GOLDBERG *et al.*, 2004a; TOURNIGAND *et al.*, 2004). Em estudo multicêntrico conduzido nos Estados Unidos, 795 pacientes foram alocados aleatoriamente para receber IFL, FOLFOX ou a combinação de irinotecano e oxaliplatina, conhecida como IROX (GOLDBERG *et al.*, 2004a). Os pacientes tratados com FOLFOX apresentaram taxa de resposta, tempo de sobrevida livre de progressão e sobrevida global superiores aos dos pacientes que receberam IFL ou IROX. Entretanto, essa superioridade aparente do grupo tratado com FOLFOX pode ter sido influenciada pelo fato de que 60% dos pacientes que receberam FOLFOX foram tratados com irinotecano na segunda linha. Em contrapartida, apenas 24% dos indivíduos do grupo do IFL receberam oxaliplatina na segunda linha.

Tournigand *et al.* (2004) distribuíram aleatoriamente 220 pacientes para receberem o regime FOLFOX ou o FOLFIRI de forma sequencial. O grupo que recebeu FOLFIRI seguido de FOLFOX apresentou taxa de resposta e sobrevida

global medianas, semelhantes ao grupo que recebeu FOLFOX seguido de FOLFIRI.

Em outra pesquisa com desenho similar, Grothey *et al.* (2003) não verificaram diferença de eficácia entre capecitabina combinada a irinotecano (CAPIRI) e capecitabina combinada à oxaliplatina (CAPOX). Interpretações definitivas desses dados estão limitadas pelo baixo número de pacientes, mas a consistência dos resultados sugere equivalência dos regimes baseados em irinotecano e regimes baseados em oxaliplatina, quando associados ao 5-FU.

A sequência ótima não está definida em relação aos regimes apresentados. Na prática clínica, a escolha de um regime ou outro é influenciada pelas condições coexistentes naquele determinado paciente. Assim, se este apresenta uma neuropatia preexistente, o regime baseado em irinotecano pode ser mais apropriado do que o baseado em oxaliplatina. Por outro lado, se o paciente apresentar disfunção gastrointestinal, o regime baseado em oxaliplatina pode ser mais apropriado, tendo em vista a pronunciada toxicidade gastrointestinal do irinotecano (MEYERHARDT; MAYER, 2005). Assim, independentemente da escolha inicial, a exposição a cada um desses agentes citotóxicos em algum momento durante o curso do tratamento está associada a um incremento na sobrevida dos pacientes tratados (GROTHEY *et al.*, 2004).

2.2.6 Terapia-alvo no CCR avançado

2.2.6.1 Bevacizumabe

O bevacizumabe (Avastin®) é um anticorpo humanizado contra o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), avaliado em combinação com a quimioterapia no tratamento do CCR avançado. Um estudo controlado de fase 2 em pacientes sem tratamento prévio para doença metastática demonstrou que o bevacizumabe associado ao 5-FU e ácido folínico aumenta a taxa de resposta objetiva quando comparado ao 5-FU e ao ácido folínico isolados (KABBINAVAR *et al.*, 2003). Esse pequeno estudo foi sucedido por dois trabalhos de fase 3 simultâneos.

Hurwitz *et al.* (2004) selecionaram aleatoriamente 815 pacientes para receberem IFL com bevacizumabe ou IFL e placebo. A adição de bevacizumabe levou a significativo aumento na taxa de resposta e ao prolongamento de 4,7 meses na sobrevida global mediana (20,3 meses no grupo tratado com IFL e bevacizumabe *versus* 15,6 meses no grupo tratado com IFL e placebo). Kabbinavar *et al.* (2004) avaliaram 209 pacientes que não estavam aptos a receber irinotecano e os alocaram aleatoriamente em dois grupos de tratamento: 5-FU e ácido folínico *versus* 5-FU, ácido folínico e bevacizumabe. Houve elevação na taxa de resposta e também na sobrevida livre de progressão, mas não houve aumento significativo na sobrevida global mediana dos indivíduos tratados com bevacizumabe em combinação com 5-FU e ácido folínico.

Acentuado aumento na sobrevida global mediana foi referido por Giantonio *et al.* (2005), que compararam FOLFOX combinado a bevacizumabe *versus* FOLFOX isolado em portadores de CCR avançado já tratados com irinotecano anteriormente. Além disso, esse trabalho acentuou que o bevacizumabe parece ser inativo como agente único (GIANTONIO *et al.*, 2005). Recentemente, mostrou-se incremento na sobrevida mediana para 27 meses, quando foi utilizada a combinação capecitabina, oxaliplatina e bevacizumabe em regime de primeira linha no CCR avançado (HOCHSTER *et al.*, 2006).

2.2.6.2 Cetuximabe

O cetuximabe (Erbix®), também conhecido como C-225) é um anticorpo monoclonal que atua inativando o domínio extracelular do EGFR.

Estudos pré-clínicos verificaram sinergismo entre o cetuximabe e agentes quimioterápicos em culturas de células de carcinoma colônico e também em células tumorais resistentes ao irinotecano (BASELGA; ALBANELL, 2002).

Saltz *et al.* (2001) utilizaram a combinação de cetuximabe e irinotecano em 121 portadores de CCR avançado não mais responsivos ao irinotecano, obtendo 19% de taxa de resposta objetiva ao tratamento. A fim de determinar se o efeito antitumoral era devido a sinergismo entre as duas drogas ou se era uma atividade independente do cetuximabe, 60 pacientes com perfil clínico semelhante foram

tratados com o cetuximabe isoladamente. Esse estudo observou taxa de resposta objetiva de 10% (SALTZ *et al.*, 2004).

No estudo BOND, Cunningham *et al.* (2004) distribuíram aleatoriamente 329 portadores de CCR avançado refratários ao irinotecano para receberem cetuximabe e irinotecano ou cetuximabe isoladamente. A taxa de resposta objetiva no grupo da combinação foi significativamente mais alta do que no grupo da monoterapia (22,9% - intervalo de confiança - IC - 95%, 17,5-29,1% *versus* 10,8% - IC 95%, 5,7-18,1%, $p=0,007$). O tempo livre de progressão também foi mais longo no grupo da combinação (4,1 *versus* 1,5 mês, $p<0,001$). Entretanto, a sobrevida global mediana foi de 8,6 meses no grupo da combinação *versus* 6,9 meses no grupo da monoterapia, não exibindo significância estatística ($p=0,48$). Os efeitos colaterais mais frequentes do cetuximabe são cutâneos, como o eritema acneiforme e a descamação da pele. Nessa pesquisa, 80% dos pacientes desenvolveram eritema acneiforme. Contudo, menos de 10% dos casos foram classificados como eritema graus 3 ou 4.

Reação de hipersensibilidade infusional ocorre menos (em 3% dos pacientes, podendo evoluir para o óbito com frequência menor que 1:1.000 pacientes tratados). Apesar de algum grau de eritema ser registrado na maioria dos casos, erupções graves resultando em dor significativa, prurido ou sequela infecciosa são raros. O desenvolvimento do eritema acneiforme e a sua gravidade parecem estar relacionados ao aumento na probabilidade de resposta objetiva, mas o mecanismo dessa correlação ainda não está claro (SALTZ *et al.*, 2003). Esses autores incluíram apenas pacientes que expressaram EGFR à imunohistoquímica. Todavia, o grau de expressão não parece estar relacionado à resposta ao tratamento (CUNNINGHAM *et al.*, (2004). Dessa forma, houve taxas de respostas mais altas nos pacientes tratados com cetuximabe e irinotecano quando comparados aos tratados com cetuximabe como monoterapia. Esses resultados sugerem que o cetuximabe pode resgatar a ação do irinotecano em pacientes previamente refratários a esse quimioterápico.

Lenz *et al.* (2004) investigaram a atividade do cetuximabe como monoterapia em pacientes refratários tanto ao irinotecano quanto à oxaliplatina. Um total de 346 indivíduos já amplamente tratados (média de quatro regimes administrados previamente) recebeu cetuximabe em monoterapia até a progressão da doença ou a toxicidade inaceitável. A resposta objetiva foi de

11,6% (IC 95% de 8,4% a 15,4%), com 31,8% de pacientes adicionais cursando com doença estável. A sobrevida global foi de 6,7 meses (IC 95% de 5,9 a 7,8 meses). Nove indivíduos desse estudo não apresentavam expressão do EGFR na amostra examinada, dos quais um obteve resposta parcial e três evoluíram com doença estável. Não foi identificada mutação do EGFR em nenhum dos que atingiram resposta parcial. Eritema acneiforme foi desenvolvido por 90% da amostra, contudo, somente 6% foram classificados como eritema grau 3 ou 4.

Chung *et al.* (2005) analisaram retrospectivamente 33 pacientes com CCR refratário ao irinotecano e que receberam cetuximabe fora do contexto de um estudo clínico, no hospital norte-americano MSKCC. O tratamento foi realizado após a aprovação do cetuximabe pela *Food and Drug Administration* (FDA). Desses 33, 30% (16) apresentavam amostras tumorais negativas para a expressão do EGFR. Dos 16 EGFRs negativos, 25% atingiram resposta parcial, sugerindo que mesmo os tumores EGFR negativo podem responder ao tratamento com cetuximabe (CHUNG *et al.*, 2005). De Pas *et al.* (2005), em análise crítica a esse trabalho, manifestaram preocupação com o tempo entre o desenvolvimento de metástases metacrônicas e a mensuração do EGFR no tumor primário por imuno-histoquímica. É levantada a possibilidade de mudança da expressão do EGFR no decorrer do tempo, quando do desenvolvimento das metástases. No trabalho de Chung *et al.* (2005), apenas três dos 16 pacientes EGFR negativo tiveram a análise desse receptor no local de metástase.

Saltz *et al.* (2005) realizaram o estudo BOND 2 distribuindo 76 pacientes aleatoriamente em dois grupos, o primeiro tratado com cetuximabe, bevacizumabe e irinotecano (CBI) e o segundo com cetuximabe e bevacizumabe (CB). O grupo tratado com as três drogas apresentou tempo livre de progressão de 5,8 meses *versus* 4,0 meses para o grupo tratado com cetuximabe e bevacizumabe. As taxas de resposta parcial foram de 35 e 23%, respectivamente, para o grupo tratado com três e duas drogas. Os resultados sugerem que a associação dos dois anticorpos é segura e que a associação do bevacizumabe parece adicionar benefício tanto ao tratamento do irinotecano combinado ao cetuximabe quanto ao cetuximabe como monoterapia.

O estudo CALGB 80203 alocou aleatoriamente 238 pacientes portadores de CCR metastático para receberem FOLFOX ou FOLFIRI \pm cetuximabe independente do EGFR. Os regimes FOLFOX e FOLFIRI tiveram eficácia similar

na primeira linha e o acréscimo do cetuximabe aumentou as taxas de resposta. O grupo tratado com a combinação de FOLFOX ou FOLFIRI mais o cetuximabe teve taxas de resposta de 49% em regime de primeira linha de quimioterapia para o tratamento do CCR avançado. A sobrevida livre de progressão e a duração da resposta não foram diferentes nessa análise. Os autores concluíram que é necessário mais tempo de acompanhamento e outros estudos futuros sobre tratamento de primeira linha, para melhor elucidação desses resultados (VENOOK *et al.*, 2006).

Outras investigações estão em andamento. Uma delas é a EPIC – CA225-006. Trata-se de um estudo controlado de fase 3 que compara irinotecano associado ao cetuximabe *versus* irinotecano isoladamente em pacientes refratários à quimioterapia com oxaliplatina e que nunca receberam irinotecano anteriormente (CHONG; CUNNINGHAM, 2005). Já o EXPLORE (EGFR *Positive Colorectal Cancer*) – CA225014 recruta pacientes portadores de CCR metastático que receberam irinotecano na primeira linha de tratamento e são separados aleatoriamente em dois grupos: o primeiro tratado com oxaliplatina, 5-FU e ácido folínico (FOLFOX) mais cetuximabe e o segundo com FOLFOX isoladamente. Há, ainda, o CRYSTAL, que considera aleatoriamente pacientes virgens de quimioterapia paliativa a receber 5-FU infusional, ácido folínico e irinotecano (FOLFIRI) mais cetuximabe *versus* FOLFIRI isoladamente.

2.2.6.3 Panitumumabe

O panitumumabe (Vectibix®) é um anticorpo monoclonal totalmente humanizado, que também atua no EGFR. Estudos de fase 2 avaliaram sua segurança quando combinado à quimioterapia convencional baseada em 5FU, ácido folínico, irinotecano ou oxaliplatina (HECHT *et al.*, 2005, 2006; MALIKI *et al.*, 2005).

Gibson, Ranganathan e Grothey (2006) analisaram o uso do panitumumabe no CCR avançado comparado à terapia de suporte paliativo em estudo de fase 3, registrando redução de 46% do risco de progressão tumoral, sendo a taxa de resposta parcial de 8%. Essa publicação levou à aprovação do medicamento nos Estados Unidos em setembro de 2006, pela FDA. Estudos

controlados estão em andamento para a avaliação desse anticorpo combinado à quimioterapia em regimes de primeira linha.

2.3 Melhora da sobrevida mediana no CCR avançado

A introdução de drogas citotóxicas ao 5-FU proporcionou aumento na sobrevida e progresso no tratamento do CCR avançado, assim como o desenvolvimento da terapia-alvo. Pacientes portadores de CCR metastático sem qualquer forma de tratamento têm sobrevida mediana em torno de seis meses (SCHEITHAUER *et al.*, 1993). O tratamento com 5-FU e ácido folínico provoca elevação da sobrevida mediana para 10 a 12 meses (BEST *et al.*, 2000); e para 14 a 16 meses se o irinotecano ou a oxaliplatina são adicionados ao regime contendo 5-FU. Segundo Goldberg *et al.* (2004a), quando todas essas drogas quimioterápicas são usadas em alguma fase do tratamento (regimes sequenciais) ou, conforme Hurwitz *et al.* (2004), se forem utilizadas combinações de agentes citotóxicos com o bevacizumabe, a sobrevida mediana pode aumentar para aproximadamente 24 a 27 meses (HOCHSTER *et al.*, 2006).

O estudo BOND não relatou aumento significativo na sobrevida mediana em terapia de segunda linha (CUNNINGHAM *et al.*, 2004), provavelmente devido ao tratamento cruzado dos pacientes que receberam monoterapia para o braço da combinação após ocorrência de progressão de doença.

2.4 Grau de expressão do EGFR no tumor primário versus metastático

É sabido que a hiperexpressão do EGFR está associada a pior prognóstico no CCR (GRUNWALD; HIDALGO, 2003). Entretanto, não se pode afirmar que a expressão do EGFR avaliada por imuno-histoquímica seja um marcador preditivo de resposta ao tratamento com cetuximabe. No estudo de Cunningham *et al.* (2004), a análise do material foi realizada em um laboratório central e com padronização, mas os espécimes examinados poderiam não representar o estado do tumor no tempo do tratamento. Isto porque o material foi obtido do tumor

primário ou de uma das metástases em algum ponto da história daqueles pacientes e não necessariamente no tempo em que o estudo foi realizado.

O objetivo de Italiano *et al.* (2005) foi determinar a correlação da hiperexpressão do EGFR no tumor primário e na lesão metastática, analisando 80 pacientes. Como resultado, obtiveram nível de concordância em 94% das amostras quando se comparou a hiperexpressão do EGFR no tumor primário e no local de metástase (ITALIANO *et al.*, 2005).

Scartozzi *et al.* (2004) correlacionaram a hiperexpressão do EGFR no tumor primário e nas metástases. O método para avaliação da expressão do EGFR foi o mesmo do estudo de Italiano *et al.* (2005). Foram avaliados 99 pacientes. Em 53 deles (53%) foi detectada positividade para EGFR no tumor primário; em 19 (36%), cujo tumor primário expressava EGFR, as metástases correspondentes foram negativas. Além disso, em sete metástases (15%) positivas o tumor primário mostrou-se negativo. A diferença entre os dois grupos de pacientes (ou seja, EGFR positivo no tumor primário e negativo no local de metástases, e vice-versa) foi estatisticamente significativa ($p=0,036$). Essa discordância indica o problema de se realizar a pesquisa do EGFR no tumor primário para tratamento de doença metastática metacrônica por meio de terapia-alvo antiEGFR.

2.5 Responsividade ao cetuximabe na ausência de mutações no EGFR

Alguns dados sugerem que as mutações no domínio do EGFR da tirosinoquinase sejam necessárias para a eficácia dos inibidores de EGFR em pacientes portadores de câncer de células não-pequenas de pulmão (LYNCH *et al.*, 2004; PAEZ *et al.*, 2004; PAO *et al.*, 2004). No entanto, Barber *et al.* (2004) relataram ausência de mutações do EGFR no CCR e especularam que as mutações não são necessárias para a resposta ao tratamento com cetuximabe nesse tipo de tumor (NG; CUNNINGHAM, 2004).

Foi sequenciado o domínio quinase do EGFR (exons 18, 19 e 21) de amostras de tumores de 38 pacientes que receberam monoterapia com cetuximabe para câncer de pulmão de células não-pequenas recorrente e de 39 que receberam cetuximabe em monoterapia para CCR avançado. Mutações

previamente detectadas no câncer de pulmão de células não-pequenas (LYNCH *et al.*, 2004; PAEZ *et al.*, 2004; PAO *et al.*, 2004) foram identificadas em três dos 38 indivíduos que apresentavam doença estável e em um com progressão da doença.

Em contrapartida, nenhuma mutação foi detectada nas amostras dos pacientes com CCR, incluindo-se os 20 com resposta parcial e um com resposta completa. A partir desses resultados, sugere-se que a presença de uma mutação do EGFR não é fator determinante de resposta ao cetuximabe no CCR. Foram selecionadas 160 amostras de biópsias de pacientes com CCR não-participantes do estudo do cetuximabe. Não foram identificadas mutações nos exons 18, 19 e 21. Esse fato também corrobora a ausência ou baixa incidência de mutações do EGFR no CCR (TSUCHIHASHI; HANNA; JÄNNE, 2005).

2.6 Valor preditivo do EGFR avaliado pela imuno-histoquímica

O estudo BOND (CUNNINGHAM *et al.*, 2004) não reportou correlação entre o grau de expressão do EGFR e as taxas de resposta ao tratamento com a combinação de cetuximabe e irinotecano nem com o cetuximabe utilizado em monoterapia. Também não evidenciou melhor resposta nos pacientes com porcentagem mais alta de expressão do EGFR à imuno-histoquímica ($p=0,87$) ou mais intensidade de expressão ($p=0,64$). Igualmente, Saltz *et al.* (2004) não verificaram correlação entre o grau de expressão do EGFR e as taxas de resposta ao tratamento com cetuximabe em pacientes portadores de CCR refratários ao tratamento com irinotecano. Ressalte-se que em ambos os estudos a correlação entre o grau do eritema acneiforme e as taxas de resposta ao tratamento foi estatisticamente significativa. Quanto mais alto foi o grau do eritema desenvolvido pelos pacientes, mais alta a taxa de resposta ao tratamento.

3 OBJETIVOS

- Determinar a porcentagem de pacientes que obtiveram benefício clínico com a terapia combinada com irinotecano e cetuximabe.
- Avaliar se há diferenças nas taxas de resposta ao tratamento nos pacientes com hiperexpressão do receptor do fator de crescimento epitelial (EGFR) se comparados aos pacientes com baixa expressão do mesmo receptor.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de uma análise retrospectiva dos dados obtidos em um estudo multicêntrico de fase 2 denominado *Latin American Erbitux Pre-License Study* (LABEL), realizado na América Latina.

Esta pesquisa foi patrocinada pela empresa Merck, Darmstadt, Alemanha, que forneceu a medicação e custeou a avaliação imuno-histoquímica, os exames laboratoriais e de imagem realizados no período. O início da inclusão dos pacientes ocorreu em novembro de 2004 e o término em dezembro de 2005.

O estudo multicêntrico teve entre os seus objetivos a avaliação da sobrevida global dos pacientes tratados e o perfil de segurança do regime de tratamento. Já no presente estudo, o objetivo fundamental foi a avaliação da correlação do grau de expressão do EGFR com as taxas de resposta ao tratamento somente no subgrupo de pacientes que foram tratados no Brasil.

4.2 Pacientes

O estudo incluiu 79 pacientes nos centros participantes no Brasil, na Argentina e no México. O Brasil participou com quatro centros, onde foram tratados 35 pacientes, sendo 20 do sexo masculino e 15 do sexo feminino, com mediana de idade de 57,5 anos (variando de 27 a 81 anos), portadores de CCR com estágio IV, já refratários ao tratamento prévio à base de irinotecano. Os centros brasileiros participantes foram: Hospital Vera Cruz, em Belo Horizonte-MG, Hospital Sírio Libanês e Hospital Albert Einstein, em São Paulo-SP, e Núcleo de Oncologia da Bahia, em Salvador-BA.

4.2.1 Critérios de inclusão

- Consentimento informado assinado (APÊNDICE A).

- Homens ou mulheres com idade ≥ 18 anos.
- Diagnóstico histopatológico confirmado de carcinoma colorretal.
- Carcinoma colorretal metastático.
- Presença de pelo menos uma lesão mensurável bidimensionalmente, por imagem, em área não previamente irradiada.
- Evidência imuno-histoquímica da expressão do EGFR no tumor primário e/ou pelo menos em uma das metástases.
- Ter recebido um dos seguintes regimes como tratamento quimioterápico mais recente por pelo menos seis semanas:
 - a) irinotecano 125 mg/m^2 semanalmente por quatro semanas consecutivas seguidas por descanso de duas semanas, como agente único ou em combinação;
 - b) irinotecano 180 mg/m^2 a cada duas semanas como agente único ou em combinação;
 - c) irinotecano 350 mg/m^2 a cada três semanas como agente único.
- Confirmação de progressão da doença baseada em imagem, durante ou até três meses após a dose mais recente do tratamento com irinotecano.
- Desempenho clínico pessoal medido pelo índice de Karnofsky e Buhenal (1949) - (ANEXO C) igual ou superior a 80%.
- Ainda tolerar terapia com irinotecano.
- Estar recuperado da toxicidade relevante da quimioterapia prévia.
- Contracepção eficaz tanto para homens quanto para mulheres, em caso de risco de concepção.
- Níveis de bilirrubina sérica inferiores a 1,5 vez o valor superior da normalidade.
- Aspartato transaminase (AST) e alanina transaminase (ALT) $\leq 2,5$ vezes o valor superior da normalidade (≤ 5 vezes o valor superior da normalidade em caso de metástase hepática).
- Creatinina sérica inferior a 1,5 vez o valor superior da normalidade.
- Neutrófilos $\geq 1.500/\text{mm}^3$, plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$ e hemoglobina $\geq 9,5 \text{ g/dL}$.

4.3 Métodos

Todos os blocos de parafina do tumor primário ou dos locais de metástases foram analisados na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP). Os pacientes foram classificados em escores, conforme a expressão do EGFR, em leve (1+), moderada (2+) ou acentuada (3+), de acordo com o estudo de Goldstein e Armin (2001). Todos assinaram termo de consentimento livre e esclarecido para a pesquisa do EGFR nos blocos de parafina. Se o EGFR fosse positivo, eles eram submetidos a novo termo de consentimento para a participação no estudo multicêntrico (APÊNDICE A).

Os pacientes receberam cetuximabe e irinotecano como regime de tratamento quimioterápico. Os escores para expressão do EGFR foram obtidos no laboratório de anatomia patológica já descrito. A cada seis semanas, realizavam-se exames laboratoriais (hemograma, exames bioquímicos e antígeno carcinoembrionário - CEA) e de imagem para avaliação de resposta. Semanalmente, foram realizados exame clínico e hemograma. O irinotecano foi administrado ou não conforme o resultado do hemograma, de acordo com as definições do *National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria* (NCI-CTC), versão 2.0 (ANEXO D). O mesmo tipo de procedimento foi adotado para avaliar a toxicidade não-hematológica, especialmente do trato gastrointestinal (diarreia, náuseas, vômitos e mucosite) e cutânea.

4.3.1 Regime de tratamento

Quimioterapia ambulatorial constando de:

- CETUXIMABE (uma vez por semana)
 - a) cetuximabe: 400 mg/m² na primeira infusão (dose inicial);
 - b) cetuximabe: 25 0mg/m² nas visitas subsequentes (dose semanal), sem intervalo, exceto em caso de toxicidade avaliada conforme os critérios do NCI-CTC versão 2.0.

Modo de administração: infusão endovenosa. Foi utilizado um anti-histamínico antes do cetuximabe. Este, por sua vez, foi administrado em período

de duas horas na primeira infusão e depois uma hora nas semanas subsequentes, com intervalo de 60 minutos entre o término da infusão do cetuximabe e o início da infusão do irinotecano durante todo o estudo.

- IRINOTECANO

- a) irinotecano 125 mg/m² semanalmente por quatro semanas consecutivas, seguidas por descanso de duas semanas;
- b) irinotecano 180 mg/m² a cada duas semanas;
- c) irinotecano 350 mg/m² a cada três semanas.

Modo de administração: infusão endovenosa por tempo de aproximadamente 90 minutos.

4.3.2 Definição das respostas

A definição das respostas foi realizada de acordo com os critérios definidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) - (WHO, 1979). O ANEXO E contém os critérios da OMS para definição das respostas ao tratamento.

A resposta completa (RC) exigiu o desaparecimento total de toda a doença detectável clínico-radiologicamente por no mínimo quatro semanas. A resposta parcial (RP) requereu mais de 50% de redução da soma dos produtos (SDP) dos dois maiores diâmetros perpendiculares das lesões mensuráveis bidimensionalmente, por período mínimo de quatro semanas. Doença progressiva (DP) ocorreu quando houve aumento $\geq 25\%$ na SDP quando comparada à menor SDP obtida no período do estudo.

O surgimento de lesão nova também foi considerado DP. A doença estável (DE) foi obtida quando houve redução insuficiente da SDP para considerar RP e aumento insuficiente para considerar DP. A resposta objetiva (RO) foi definida pela soma das RCs com as RPs. Consideraram-se benefício clínico (BC) os pacientes que obtiveram RC, RP ou DE. A falta de benefício clínico foi determinada pela ocorrência de DP. Os indivíduos que apresentaram DP foram retirados do estudo. A toxicidade do esquema foi avaliada de acordo com as definições do NCI-CTC versão 2.0. O ANEXO D mostra os critérios de toxicidade utilizados.

QUADRO 5

Avaliação de resposta das lesões mensuráveis (alvo)

Resposta completa (RC)	Desaparecimento de todas as lesões-alvo
Resposta parcial (RP)	Redução \geq 50% na SDP das lesões-alvo comparadas à primeira medida, sem evidência de DP.
Doença estável (DE)	Redução insuficiente para considerar-se RP e aumento insuficiente para considerar-se DP.
Doença progressiva (DP)	Aumento \geq 25% na SDP das lesões-alvo quando comparadas à menor SDP no período do estudo.

SDP - soma dos produtos.

QUADRO 6

Avaliação de resposta das lesões não-mensuráveis (não-alvo)

Resposta completa (RC)	Desaparecimento de todas as lesões não-alvo. Ausência de lesões novas.
Doença estável (DE)	Nenhuma alteração significativa nas lesões não-alvo para classificar-se como RC ou DP. Ausência de lesões novas.
Doença progressiva (DP)	Surgimento de uma ou mais lesões novas e/ou progressão inequívoca de lesão não-alvo preexistente (piora de ou surgimento de derrame pleural/ pericárdico ou ascite não é considerado progressão radiológica).

4.3.3 Avaliações durante o exame

Os intervalos do tratamento sistêmico foram modificados de acordo com a tolerabilidade geral e hematológica. Uma avaliação clínico-radiológica e laboratorial foi feita inicialmente. Após seis semanas do início da quimioterapia, foi realizada avaliação do desempenho clínico pessoal, avaliações hematológicas, bioquímicas e do CEA. Posteriormente, nova avaliação clínico-radiológica e laboratorial foi feita após 12 semanas do início da quimioterapia. O hemograma, bem como as avaliações clínicas, foi então realizado semanalmente. Toda a

medicação usada concomitantemente, assim como os eventos adversos, foram relatados pela instituição nas fichas clínicas dos pacientes do estudo.

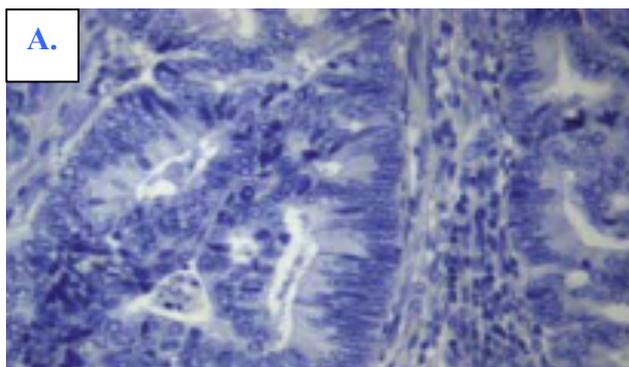
4.3.4 Considerações estatísticas

Os intervalos de confiança 95% para as taxas de resposta foram calculados a partir de uma fórmula baseada no teorema binomial de Bayes (FLETCHER; FLETCHER; WAGNER, 1988).

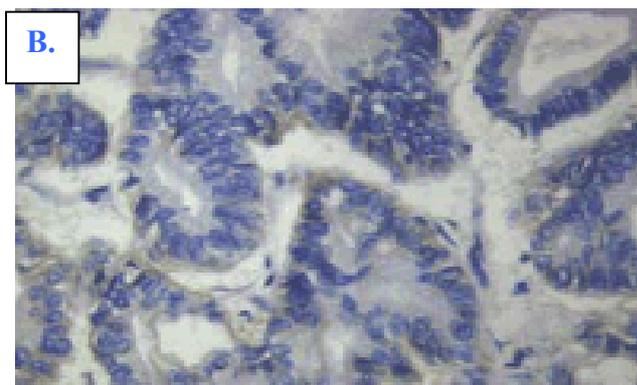
Considerou-se significativo do ponto de vista estatístico para o cálculo comparativo de respostas entre os grupos estratificados o valor correspondente a $p < 0,05$. A comparação das taxas de resposta dos extratos foi feita utilizando-se o teste do qui-quadrado com correção pelos métodos de Mantel-Haenszel e Yates no caso de números inferiores a cinco, empregando-se o programa de computador EpiInfo (DEAN *et al.*, 1996).

A classificação dos escores é realizada de forma semiquantitativa. Não está elucidada na literatura uma forma de classificação padrão do que representa a baixa ou a alta expressão do EGFR. Por este motivo, a fim de realizar-se a correlação do EGFR com as taxas de resposta ao tratamento, foram considerados dois cenários distintos. No primeiro, foi considerada alta expressão apenas o escore 3+ e posteriormente foi definida pelos escores 2 e 3+.

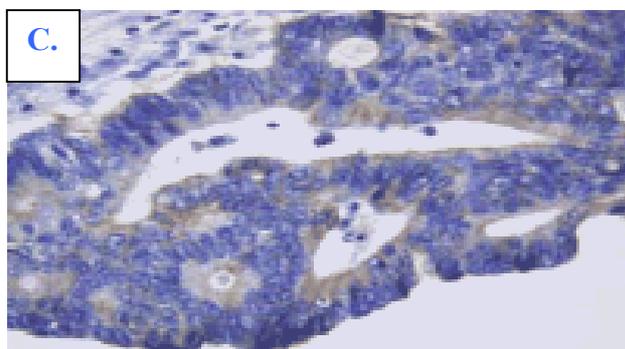
Assim, o escore 1+ é comparado ao grupo de escores 2+/3+. De outra forma, foi feita a comparação considerando-se os escores 1+/2+ e 3+. O valor de p foi estatisticamente significativo quando inferior a 0,05. Após o cálculo do p , foi realizada a correção pelos métodos de Mantel-Haenszel e Yates.



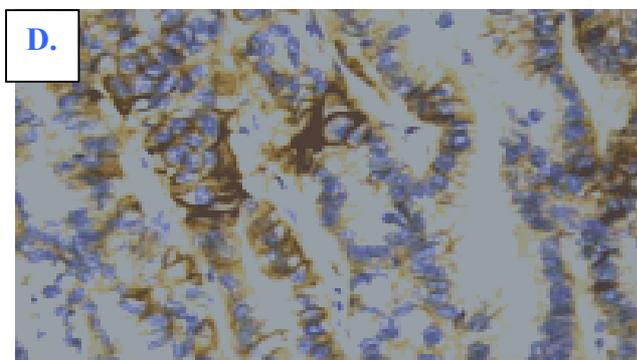
A. ESCORE ZERO



B. ESCORE 1+



C. ESCORE 2+



D. ESCORE 3+

FIGURA 1 - Grau de expressão do EGFR.

Escores: 0: negativo; 1+: intensidade leve; 2+: intensidade moderada; 3+: intensidade acentuada.

4.4 Pareceres éticos

Antes do início do estudo, cada centro submeteu o protocolo LABEL aos seus respectivos Comitês de Ética em Pesquisa (COEP), posteriormente à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e, subsequentemente, à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) – (ANEXO F).

5 RESULTADOS

Administrou-se combinação de irinotecano e cetuximabe em 35 pacientes - 20 do sexo masculino e 15 do sexo feminino, com mediana de idade de 57,5 anos (variando de 27 a 81 anos), portadores de CCR com estágio IV, já refratários à quimioterapia com irinotecano. Todos, obrigatoriamente, apresentaram positividade à imuno-histoquímica para expressão do EGFR. O QUADRO 7 exhibe as características individuais dos pacientes tratados no Brasil, com as respectivas taxas de resposta e graus de expressão do EGFR.

Do total de pacientes, sete (20%) apresentaram escore 3+ à imuno-histoquímica, 18 (51%) escore 2+ e 10 (29%) 1+.

Após progressão de doença, os pacientes foram retirados do estudo. Um deles foi excluído devido à toxicidade ao tratamento, caracterizada por reação alérgica grave. Porém, os exames de imagem avaliados por ressonância magnética a partir dos critérios de resposta da OMS demonstraram progressão de doença como taxa de resposta.

QUADRO 7

Dados individuais dos pacientes (n=35)

Número do paciente	Data de nascimento	Sexo	Raça	Escore EGFR	Tipo de Resposta
0200-0001	25/06/1946	*M	C	3+	DP
0200-0002	22/03/1952	M	C	2+	DP
0200-0003	11/06/1950	F	C	2+	DE
0200-0004	20/05/1934	F	C	2+	DE
0200-0005	22/05/1958	F	C	1+	DE
0200-0006	26/09/1965	F	C	1+	DE
0202-0007	17/11/1950	F	C	1+	DE
0202-0008	27/07/1949	F	C	2+	DE
0202-0009	03/09/1944	M	P	2+	DP
0202-0010	29/10/1942	M	N	2+	RP
0202-0011	13/10/1935	M	C	2+	RP
0202-0012	01/08/1930	F	C	3+	DP
0202-0013	22/10/1947	F	C	3+	DP
0202-0014	07/05/1953	F	N	2+	DE
0203-0015	30/01/1977	M	C	3+	RP
0203-0016	14/01/1928	M	C	2+	DE
0203-0017	18/04/1944	M	C	2+	DP
0203-0018	18/08/1937	M	C	2+	DP
0203-0019	12/12/1942	F	C	1+	RP
0203-0020	02/12/1949	M	C	2+	RP
0203-0021	09/10/1942	M	C	2+	DP
0203-0022	18/03/1971	M	C	2+	RC
0203-0023	02/10/1930	F	C	1+	DP
0203-0024	26/05/1963	M	C	3+	DP
0203-0025	26/10/1953	M	C	2+	DP
0203-0026	29/07/1945	M	C	3+	DP
0203-0027	02/12/1947	F	C	2+	DP
0204-0028	09/08/1937	M	C	1+	DE
0204-0029	29/12/1962	M	C	1+	RP
0204-0030	12/11/1948	F	C	1+	DE
0204-0031	04/07/1947	F	C	3+	DE
0204-0032	17/01/1923	M	C	1+	DP
0204-0033	01/11/1943	M	C	2+	DE
0204-0034	18/06/1935	F	C	2+	RP
0204-0035	30/03/1939	M	C	1+	DE

Taxas de respostas obtidas: RP- resposta parcial; RC – resposta completa; DE- doença estável; DP- doença progressiva. Sexo: M- masculino; F-feminino; Raça: C- caucasiano; P- pardo; N- negro.

Verificou-se que 21 pacientes (60%) apresentaram benefício clínico, sendo encontradas sete (20%) respostas parciais, uma (3%) resposta completa e 13 indivíduos (37%) com doença estável, sendo que 14 (40%) apresentaram progressão de doença, ou seja, falta de benefício clínico (GRAF. 1).

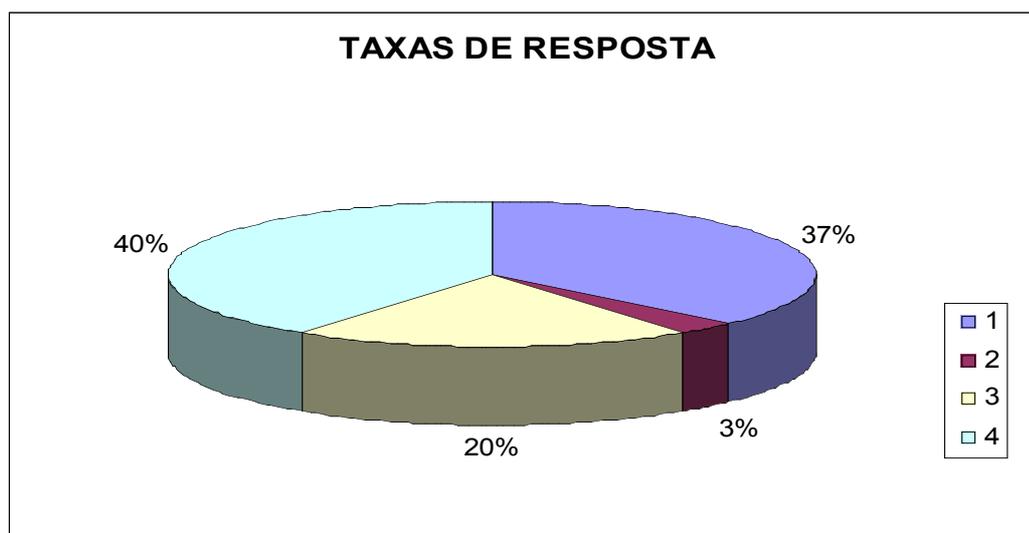


GRÁFICO 1 - Taxas de respostas obtidas.

1. DE- doença estável; 2. RC – resposta completa; 3. RP- resposta parcial; 4. DP- doença progressiva.

A TAB. 1 mostra os tipos de resposta obtidas, com seus respectivos intervalos de confiança 95%. Observou-se, também, que a maioria dos pacientes (60%) obteve benefício clínico com a combinação de cetuximabe e irinotecano. A taxa de resposta objetiva foi de 23%.

TABELA 1

Resposta clínica e intervalos de confiança 95% (n=35)

Resposta clínica	N(%)	IC 95%
RP	7 (20%)	6–33
RC	1 (3%)	2–8
RO (RC/RP)	8 (23%)	8–37
BC (RC/RP/DE)	21 (60%)	43–76
DP	14 (40%)	23–56

RP: repostas parciais; RC: respostas completas; RO: respostas objetivas;
BC: benefício clínico; DP: doença progressiva; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

No que tange à correlação entre a expressão do EGFR e o benefício clínico, os resultados evidenciaram que, ao compararem-se os tumores com expressão do EGFR 1+ com aqueles com expressão do EGFR 2+/3+, não houve diferenças de respostas estatisticamente significativas baseadas no grau de expressão entre os grupos ($p=0,126$). Após correção por Mantel-Haenszel e Yates, obtiveram-se valores de p de 0,132 e 0,251, respectivamente.

De outra forma, quando comparados os tumores com expressão do EGFR 1+/2+ com aqueles com hiperexpressão do EGFR 3+, também não se observou significância estatística entre os grupos ($p=0,057$). A correção por Mantel-Haenszel e Yates mostrou p igual a 0,061 e 0,142, respectivamente.

O modo como foram classificados o grupo de baixa expressão de EGFR (EGFR 1+ ou EGFR 1+/2+) e aquele de alta expressão do EGFR (EGFR 2+/3+ ou EGFR 3+) não teve influência nos resultados (TAB. 2).

TABELA 2

Correlação entre a expressão do EGFR e benefício terapêutico

Expressão do EGFR e benefício clínico	Benefício clínico (DE, RP,RC)	Sem benefício Clínico (DP)	Total
EGFR 1+	08 (80%)	02 (20%)	10
EGFR 2+	11 (61%)	07 (39%)	18
EGFR 3+	02 (29%)	05 (71%)	07
Valor de p	p=0,126		
EGFR 1+	Mantel-Haenszel: p = 0,132		
EGFR 2+/3+	Yates: p = 0,251		
Valor de p	p = 0,057		
EGFR 1+/2+	Mantel-Haenszel : p = 0.061		
EGFR 3+	Yates: p = 0,142		

Taxas de respostas obtidas: RP - resposta parcial; RC - resposta completa; DE - doença estável; DP - doença progressiva. Mantel-Haenszel - valor corrigido pelo método de Mantel-Haenszel; Yates - valor de p corrigido pelo método de Yates.

6 DISCUSSÃO

Os pacientes tratados com a combinação de cetuximabe e irinotecano obtiveram benefício clínico em 60% dos casos, seja como RP, RC ou DE. Contudo, 40% cursaram com DP. Os resultados deste trabalho demonstraram que a taxa de RO foi de 23%, semelhantemente à obtida no estudo BOND, considerando-se os pacientes que receberam a terapia combinada (CUNNINGHAM *et al.*, 2004).

Pôde-se observar que a combinação de cetuximabe e irinotecano é ativa em pacientes já refratários ao tratamento prévio com o irinotecano. De acordo com os dados da literatura, o grupo tratado com a combinação obteve taxas de resposta de aproximadamente 22% e o grupo de pacientes tratados com o cetuximabe em monoterapia atingiu taxas de resposta objetiva de cerca de 10% (CUNNINGHAM *et al.*, 2004). Isto sugere que o cetuximabe pode resgatar a ação do irinotecano, revertendo, assim, sua resistência nos pacientes previamente refratários ao mesmo. Permanece ainda a questão de qual seria o mecanismo pelo qual o cetuximabe exerceria esse papel.

Os resultados do presente estudo enfatizaram que o grau de expressão do EGFR não está relacionado com as taxas de resposta ao tratamento com irinotecano e cetuximabe nos 35 pacientes tratados. Quando comparados os tumores com expressão do EGFR 1+ com os que expressam o EGFR 2+ ou 3+ não houve diferenças de respostas estatisticamente significativas baseadas no grau de expressão entre os grupos ($p=0,126$). Após correção por Mantel-Haenszel e Yates, os valores obtidos de p foram de 0,132 e 0,251, respectivamente, ambos igualmente não-significativos do ponto de vista estatístico.

De outra forma, quando comparados os tumores com expressão do EGFR 1+ ou 2+ com aqueles com hiperexpressão do EGFR 3+, também não se verificou significância estatística entre os grupos ($p=0,057$). A correção por Mantel-Haenszel e Yates igualmente não revelou significância estatística, com valores de p de 0,061 e 0,142, respectivamente. Além disso, o modo como foi classificado o grupo de baixa expressão de EGFR (EGFR 1+ ou EGFR 1+/2+) e o de alta expressão (EGFR 2+/3+ ou EGFR 3+) não teve influência nos resultados.

Uma explicação para essa ausência de correlação é que a avaliação do EGFR foi realizada no tumor primário ou no local de metástase. Como já é sabido, a expressão do EGFR nos locais de metástase metacrônica pode ser diferente da expressão no tumor primário (SCARTOZZI *et al.*, 2004). Outra possibilidade seria que a utilização do método imuno-histoquímico para a avaliação da hiperexpressão do EGFR não representa a melhor forma para a classificação fidedigna do grau de expressão desse receptor.

Durante a fixação do material biopsiado, pode ocorrer perda do epitopo-alvo do anticorpo. Além disso, se as amostras não são fixadas em curto intervalo de tempo após realização da biópsia, pode ocorrer degradação catalítica dos receptores de superfície celular, resultando em mudança da expressão proteica e, conseqüentemente, variações nos dados da imuno-histoquímica (ATKINS *et al.*, 2004; MORONI *et al.*, 2005).

Outra hipótese para explicar a ausência de correlação entre as taxas de resposta e o grau de expressão do EGFR seria a sua interação com outros receptores da família HER. Conforme já foi mencionado, a hiperexpressão do HER2 pode potencializar os sinais HER1/EGFR (YARDEN; SLIMKOWSKI, 2001) porque, após uma ligação, os homodímeros HER1 são geralmente degradados. Porém, os heterodímeros HER2 estabilizam os HER1, promovendo seu rápido retorno à membrana celular (ARTEGA, 2003).

No CCR podem ocorrer 11 a 20% de expressão do HER2 (ARTEGA, 2003). Ross e McKenna (2001) estudaram a expressão e a amplificação do HER2 em tumores do trato gastrointestinal originários do esôfago, estômago e cólon. Foi encontrada a correlação entre a hiperexpressão do HER2 e pior prognóstico no carcinoma colônico. Por outro lado, ainda não está elucidado na literatura se existe alguma influência dos outros receptores da família HER na ação do cetuximabe, como, por exemplo, o HER2. Não se sabe se a positividade de expressão do HER2 ou se o grau de expressão do mesmo influenciará futuros resultados.

Nas portadoras de câncer de mama, a hiperexpressão do receptor do HER2 está relacionada a pior prognóstico. O anticorpo monoclonal que atua inativando o receptor transmembranoso HER2 é denominado trastuzumabe (Herceptin®). As pacientes que manifestam hiperexpressão na imuno-histoquímica 2+ ou 3+ apresentam melhores taxas de resposta e ganho de

sobrevida quando tratadas com o anticorpo anti-HER2 (SLAMON *et al.*, 2005). As pacientes cujos tumores apresentam hiperexpressão 3+ à imuno-histoquímica ou aquelas com hiperexpressão 2+ e com amplificação confirmada pelo método de fluorescência por hibridização *in situ* (FISH) são as que obtêm as mais altas taxas de resposta e ganho de sobrevida global com o tratamento com o trastuzumabe (HORTOBAGVI, 2005; ROBERT *et al.*, 2006).

Outros biomarcadores muito utilizados na avaliação das portadoras de câncer de mama são os receptores de estrógeno e progesterona. As pacientes cujos tumores expressam receptores de estrógeno (RE) e progesterona (RPR) são aquelas que cursam com melhor prognóstico. Nesses casos, a expressão desses receptores é avaliada por meio da imuno-histoquímica, de forma segura (SCHROHL *et al.*, 2003). As pacientes com expressão igual ou superior a 1% na imuno-histoquímica beneficiam-se da terapia hormonal com tamoxifeno ou inibidores da enzima aromatase. E quanto mais alto o grau de expressão, melhor o benefício clínico. A hiperexpressão melhora as taxas de resposta e a sobrevida global (RAVDIN *et al.*, 1992; SMITH; DOWSETT, 2003; WOOD, 1998).

No caso dos portadores de CCR, o anticorpo monoclonal é direcionado contra o alvo EGFR. Porém, pode-se considerar a possibilidade de que a forma de detecção dessa hiperexpressão do EGFR1 nesses casos, por meio da imuno-histoquímica, pode não ser apropriada.

Na tentativa de responder essa questão, Moroni *et al.* (2005) pesquisaram o EGFR a partir do método de FISH em 31 pacientes que participaram de estudos controlados com cetuximabe ou panitumumabe. Seus resultados evidenciaram ausência de correlação entre as taxas de resposta e a hiperexpressão do EGFR por meio da imuno-histoquímica, o que condiz com os achados do presente estudo. Por outro lado, a amplificação do EGFR confirmada pelo método de FISH mostrou correlação com as taxas de resposta, atingindo significância estatística (MORONI *et al.*, 2005). Dos nove pacientes com RO, oito apresentaram aumento do número de cópias do EGFR detectados pelo FISH; e dos 20 que exibiram DP detectada pela avaliação radiológica, apenas um mostrou número aumentado de cópias do EGFR avaliado pelo FISH. A diferença entre os pacientes que responderam e aqueles que não responderam ao tratamento revelou nível de significância estatística, com $p < 0,0001$.

No estudo de Moroni *et al.* (2005), todos os pacientes eram portadores de CCR com estágio IV. Além disso, todas as amostras tumorais apresentaram positividade para o EGFR em mais de 1% das células quando avaliadas pelo método imuno-histoquímico clone 2-18C9 (*Dako, Carpinteria, CA*). Conforme descrito anteriormente, não foi obtida correlação positiva entre as taxas de resposta e o grau de expressão do EGFR por esse método. Interessantemente, foi sequenciado o domínio quinase do EGFR (exons 18, 19 e 21) nos 31 pacientes estudados, no intuito de elucidar os aspectos moleculares envolvidos na sensibilidade ou na resistência ao anticorpo antiEGFR.

Nenhuma mutação somática foi verificada, exceto uma mutação heterozigótica no exon 21 em 13 pacientes. O exon 21 corresponde ao domínio catalítico do EGFR. Em contrapartida, foram sequenciados os exons 2 (KRAS), 9 e 20 (PIK3CA) e 15 (BRAF). Foram encontradas mutações, porém nenhuma delas correlacionou-se com a resposta aos anticorpos monoclonais cetuximabe e panitumumabe. O estudo de Moroni *et al.* (2005) apurou baixa frequência de mutações no CCR. Além disso, esse tumor apresenta comportamento biológico e molecular diferente, por exemplo, do carcinoma de pulmão de células não-pequenas, no qual a presença de mutações está diretamente relacionada com as melhores taxas de resposta ao tratamento com os inibidores da tirosino-quinase (LYNCH *et al.*, 2004; PAEZ *et al.*, 2004; PAO *et al.*, 2004).

Os resultados do presente estudo salientaram ausência de correlação do EGFR com as taxas de resposta, o que está de acordo com outros dados reportados na literatura. Porém, Moroni *et al.* (2005) indicaram um novo caminho a ser trilhado no que se refere ao método mais apropriado de avaliação da hiperexpressão do EGFR. O achado mais importante referido por esses autores foi que os portadores de CCR com aumento do número de cópias do EGFR detectados pelo FISH atingiram melhores taxas de resposta.

A hiperexpressão do HER2 é comprovadamente um marcador de pior prognóstico no câncer de mama. Além disso, esse receptor é alvo específico do anticorpo monoclonal anti-HER2 e as pacientes tratadas com o trastuzumabe manifestam benefício clínico inquestionável. A hiperexpressão do HER2 exibe valor preditivo de melhores taxas de resposta. Nas mulheres com câncer de mama, a positividade para a expressão de RE e RPR demonstra valor prognóstico e valor terapêutico. A hiperexpressão dos RE e RPR relata valor

preditivo de melhor resposta nesses casos. Já nos portadores de CCR, o EGFR apresenta, indubitavelmente, valor prognóstico e terapêutico.

Os resultados da presente pesquisa, entretanto, não verificaram que o EGFR representa valor preditivo de resposta nos pacientes portadores de CCR. Acredita-se que isto se deva à ineficácia do método empregado na detecção da expressão do receptor. É possível que a maneira mais apropriada de se analisar a amplificação do número de cópias do EGFR seja pelo método de FISH. As diferenças da correlação dos valores preditivo, prognóstico e terapêutico do EGFR no CCR e do HER2/neu e dos receptores hormonais no câncer de mama estão ilustradas na FIG. 2.

São necessários estudos controlados para comprovar a eficácia do FISH como possível método padrão de detecção da hiperexpressão do EGFR. Se esses resultados forem reproduzidos no futuro em estudo de fase 3, os pacientes poderão ser selecionados de maneira apropriada. Essa medida diminuirá a exposição desnecessária ao medicamento, direcionando o seu uso especificamente para os casos que poderão obter melhor benefício clínico. Além disto, essa especificidade reduzirá os custos terapêuticos de forma expressiva.

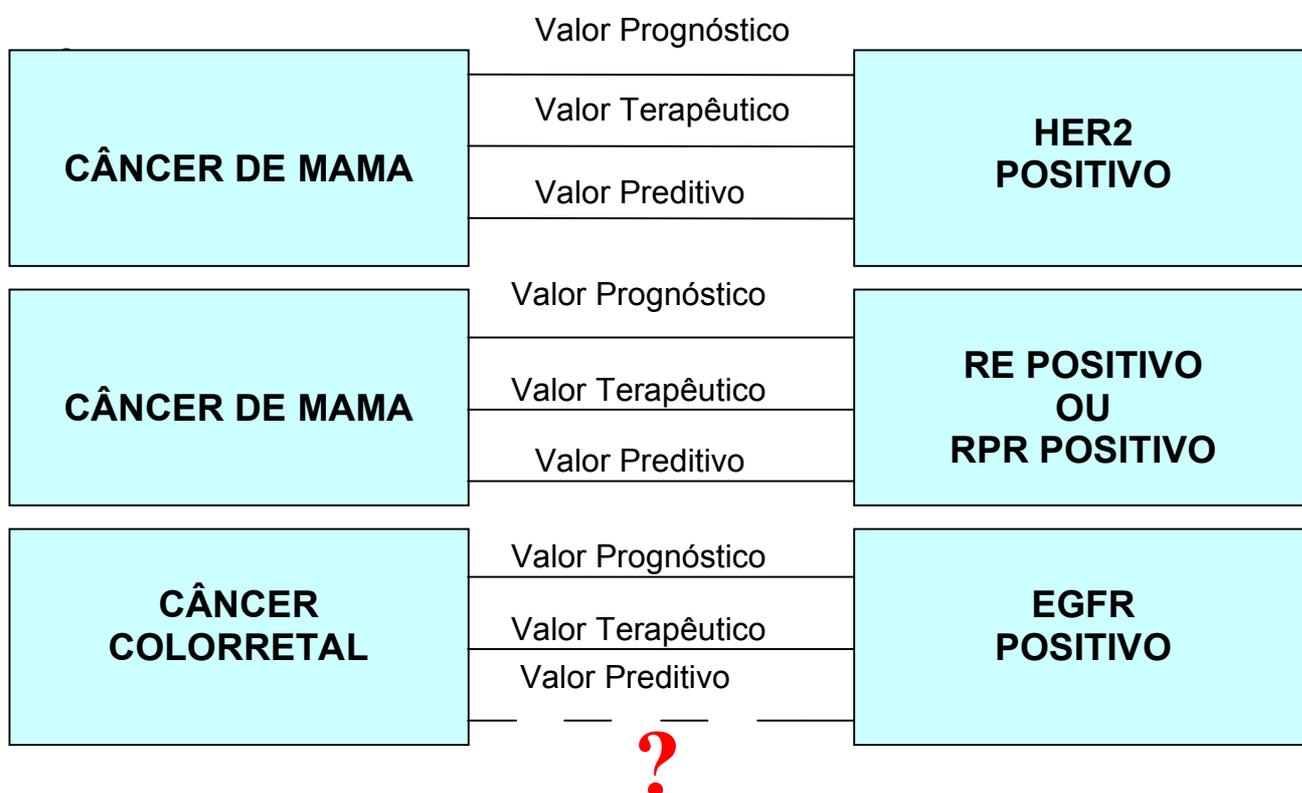


FIGURA 2 – Valores prognóstico, terapêutico e preditivo da expressão dos receptores.

7 CONCLUSÃO

- O percentual de 21 pacientes (60%) apresentou benefício clínico, sendo encontradas sete (20%) respostas parciais, uma (3%) resposta completa e 13 pacientes (37%) com doença estável. Os pacientes refratários ao irinotecano apresentaram benefício clínico com a terapia de resgate com a associação de irinotecano e cetuximabe.
- A hiperexpressão do EGFR, avaliada por imuno-histoquímica, não está relacionada às taxas de respostas terapêuticas neste estudo.

REFERÊNCIAS

ARTEGA, C. Targeting HER 1/EGFR: A molecular approach to cancer therapy. **Semin Oncol**, Philadelphia, v. 30, suppl 7, p. 3-14, 2003.

ATKINS, D. *et al.* Immunohistochemical detection of EGFR in paraffin-embedded tumor tissues: variation in staining intensity due to choice of fixative and storage time of tissue sections. **J Histochem Cytochem**, Galveston, v. 52, p. 893-901, 2004.

BARBER, T.D. *et al.* Somatic mutations of EGFR in colorectal cancers and glioblastomas. **N Engl J Med**, Roslindale, v. 351, p. 2883, 2004.

BASELGA, J.; ALBANELL, J. Epithelial growth factor receptor interacting agents. **Hematol Oncol Clin North Am**, Chicago, v. 16, p. 1041-1063, 2002.

BASELGA, J. Targeting the epidermal growth factor receptor with tyrosine kinase inhibitors: small molecules, big hopes. **J Clin Oncol**, New York, v. 20, p. 2217-2219, 2002.

BECOUIARN, Y. *et al.* Phase II trial of oxaliplatin as first line chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients. **J Clin Oncol**, New York, v. 16, p. 2739-2744, 1998.

BEST, L. *et al.* Palliative chemotherapy for advanced or metastatic colorectal cancer: colorectal meta-analysis collaboration. **Cochrane Database Syst Rev**, York (UK), v. 10, Suppl 27, p.72-77, 2000.

CARMICHAEL, J. *et al.* Randomized comparative study of tegafur/uracil and oral leucovorin versus parenteral fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. **J Clin Oncol**, New York, v. 20, p. 3617-3627, 2002.

CARPENTER, G.; COHEN, S. Epidermal growth factor. **J Biol Chem**, Baltimore, v. 265, p. 7709-7712, 1990.

CHONG, G.; CUNNINGHAM, D. The role of cetuximab in the therapy of previously treated advanced colorectal cancer. **Semin Oncol**, Philadelphia, v. 32, Suppl 9, p. S55-S58, 2005.

CHUNG, K.Y. *et al.* Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. **J Clin Oncol**, New York, v. 23, p. 1803-1810, 2005.

CIARDELLO, F.; TORTORA, G. A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor. **Clin Cancer Res**, Edinburgh, v. 7, p. 2958-2970, 2001.

CUNNINGHAM, D. *et al.* Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. **N Engl J Med**, Roslindale, v. 351, p. 337-345, 2004.

CUNNINGHAM, D. *et al.* Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. **Lancet**, London, v. 352, p. 1413-1418, 1998.

DEAN, A.G. *et al.* EpiInfo™, version 6.04a, a word processing, database and statistics program for public health on IBM-compatible microcomputers. Atlanta: **Centers for Disease Control and Prevention**, July 1996.

De GRAMONT, A. *et al.* Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. **J Clin Oncol**, New York, v. 18, p. 2938-2947, 2000.

De GRAMONT, A. *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**, New York, v. 15, p. 808-815, 1997.

De PAS, T. *et al.* Target treatment and patient's selection: can we still neglect the timing of tissue collection? **J Clin Oncol**, New York, p. 6274-6275, 2005.

DIAZ-RUBIO, E. *et al.* Oxaliplatin as single agent in previously untreated colorectal carcinoma patients: a phase II multicentric study. **Ann Oncol**, Oxford, v. 9, p. 105-108, 1998.

DOUILLARD, J.Y. *et al.* Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. **Lancet**, London, v. 355, p. 1041-1047 (*erratum Lancet*, v. 355, p. 1372), 2000.

DOUILLARD, J.Y. *et al.* Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. **J Clin Oncol**, New York, v. 20, p. 3605-3616, 2002.

FLETCHER, R.H.; FLETCHER, S.W.; WAGNER, E.H. **Clinical epidemiology, the essentials**. 2. ed. Philadelphia. Williams & Wilkins, 1988, p. 82.

GIACCHETTI, S. *et al.* Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. **J Clin Oncol**, New York, v. 18, p. 136-147, 2000.

GIANTONIO, B.J. *et al.* High-dose bevacizumab in combination with FOLFOX4 improves survival in patients with previously treated advanced colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Group (ECOG) study E3200. *In: Proceedings of the 2005 Gastrointestinal Cancers Symposium*: Florida, p. 168, 2005, abstract.

GIBSON, T.B.; RANGANATHAN, A.; GROTHEY A. Randomized phase III trial results of panitumumab, a fully human anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody, in metastatic colorectal cancer. **Clin Colorectal Cancer**, v. 6, p. 29-31, 2006.

GIRALT, J.; ERASO, A.; ARMENGOL, M. Epidermal growth factor receptor is a predictor of tumor response in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative radiotherapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, Oxford, v. 54, p. 1460-1465, 2002.

GOLDBERG, R.M. *et al.* A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. **J Clin Oncol**, New York, v. 22, p. 23-30, 2004a.

GOLDBERG, R.M. *et al.* N9741: FOLFOX (Oxaliplatin (Oxal)/ 5-fluorouracil (5-FU)/ leucovorin (LV) or reduced dose R-IFL (CPT-11 + 5-FU/LV) in advanced colorectal cancer (CRC): final efficacy data from an intergroup study. **J Clin Oncol**, New York, v. 22(Suppl), p. 3621, 2004b.

GOLDSTEIN, N.S.; ARMIN, M. Epidermal growth factor receptor immunohistochemical reactivity in patients with American Joint Committee on Cancer stage IV colon adenocarcinoma: implications for a standardized scoring system. **Cancer**, New York, v. 92, p. 1331-1346, 2001.

GREENE, F.L. *et al.* eds. **AJCC cancer staging handbook**. 6th ed. New York: Springer, 2002.

GROSS, M.; SHAZER, R.; AGUS, D. Targeting the HER-kinase axis in cancer. **Semin Oncol**, Philadelphia, v. 31, n. 1(suppl 3), p. 9-20, 2004.

GROTHEY, A. *et al.* Phase III study of bolus 5-fluorouracil (5-FU)/ folinic acid (FA) (Mayo) vs weekly high-dose 24 h 5-FU infusion /FA + oxaliplatin (OXA) (FUFOX) in advanced colorectal cancer (ACRC). *In*: Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology **38th Annual Meeting**, Orlando, Fla. May, p. 18-21, abstract, 2002.

GROTHEY, A. *et al.* Randomized phase II trial of capecitabine plus irinotecan (CapIri) vs capecitabine plus oxaliplatin (CapOx) a first-line therapy of advanced colorectal cancer (ACRC). **Prog Proc Am Soc Clin Oncol**, Chicago, v. 22, p. 255, 2003, abstract.

GROTHEY, A. *et al.* Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan and oxaliplatin in the course of treatment. **J Clin Oncol**, New York, v. 22, p. 209-1214, 2004.

GROTHEY, A. Oxaliplatin-safety profile: neurotoxicity. **Semin Oncol**, Philadelphia, v. 30, p. 5-13, 2003.

GRUNWALD, V.; HIDALGO, M. Developing inhibitors of the epidermal growth factor receptor for cancer treatment. **J Natl Cancer Inst**, Bethesda, v. 95, p. 851-857-867, 2003.

HAHN, R.G. *et al.* A double-blind comparison of intensive course 5-fluorouracil by oral vs. intravenous route in the treatment of colorectal carcinoma. **Cancer**, New York, v. 35, p. 1031-1035, 1975.

HECHT, J. *et al.* Panitumumab in combination with 5-fluorouracil, leucovorin and irinotecan (IFL) or FOLFIRI for first line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC). **Prog Proc Am Soc Clin Oncol**, Atlanta, p. 237, 2006, abstract.

HECHT, J. *et al.* Panitumumab therapy with irinotecan, 5-fluorouracil and leucovorin (IFL) in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients: a pharmacokinetic (PK) analysis. **Prog Proc Am Soc Clin Oncol**, Orlando, p. 259, 2005, abstract.

HIDALGO, M. *et al.* Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. **J Clin Oncol**, New York, v. 19, p. 3267-3279, 2001.

HOCHSTER, H.S. *et al.* Safety and efficacy of oxaliplatin – fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC): final analysis of the TREE study. **8th World Congress on GI Cancer**, Barcelona, 2006.

HOFF, P.M. *et al.* Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first–line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. **J Clin Oncol**, New York, v. 19, p. 2282-2292, 2001.

HORTOBAGYI, G.N. Trastuzumab in the treatment of breast cancer. **N Engl J Méd**, Roslindale, v. 353, p. 1734-1736, 2005.

HURWITZ, H. *et al.* Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, leucovorin for metastatic colorectal cancer. **N Engl J Med**, Roslindale, v. 350, p. 2335-2342, 2004.

HWANG, J.J.; EISENBERG, S.G.; MARSHALL, J.L. Improving the toxicity of irinotecan/5-FU/leucovorin: a 21-day schedule. **Oncology**, Huntingt, v. 17, Suppl. 8, p. 37-43, 2003.

ITALIANO, A. *et al.* Epidermal growth factor receptor (EGFR) status in primary colorectal tumors correlates with EGFR expression in related metastatic sites: biological and clinical implications. **Ann Oncol**, Oxford, v. 16, p. 1503-1507, 2005.

IYER, I.; RATAIN, M.J. Clinical pharmacology of camptothencins. **Cancer Chemother Pharmacol**, Frankfurt, v. 42, p. S31-S43, 1998.

KABBINAVAR, F. *et al.* Bevacizumab (Avastin), a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor, prolongs progression free survival in first-line colorectal cancer in subjects who are not suitable candidates for first-line CPT-11. **J Clin Oncol**, New York, v. 22, p. 3516, 2004.

KABBINAVAR, F. *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**, New York, v. 21, p. 60-65, 2003.

KARAMERIS, A. *et al.* Expression of epidermal growth factor (EGF) and epidermal growth factor receptor (EGFR) in gastric and colorectal carcinomas. An immunohistological study of 63 cases. **Pathol Res Pract**, Stuttgart, v. 189, p. 133-137, 1993.

KARNOFSKY, D.A.; BURHENAL, J.H. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. *In*: McLEOD, C.M. **Evaluation of chemotherapeutic agents**. Ed. Columbia University Press, New York, p.191-205, 1949.

KLAPPER, L.N. *et al.* Biochemical and clinical implications of the Erb/HER signaling network of growth factor receptor. **Adv Cancer Res**, New York, v. 77, p. 25-79, 2000.

KLEIN, C.E. *et al.* Population pharmacokinetic model for irinotecan and two of its metabolites, SN 38 and SN 38 glucuronide. **Clin Pharmacol Ther**, USA, v. 72, p. 638-647, 2002.

KOENDERS, P.G. *et al.* Epidermal growth factor receptor levels are lower in carcinomatous than in normal colorectal tissue. **Br J Cancer**, Edinburgh, v. 65, p. 189-192, 1992.

KÖHNE, C.H. *et al.* Randomized phase III study of high-dose fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion with or without leucovorin versus bolus fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer: European Organization of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952. **J Clin Oncol**, New York, v. 21, p. 3721-3728, 2006.

LENZ, H.J. *et al.* Activity of cetuximab in patients with colorectal cancer refractory to both irinotecan and oxaliplatin. **J Clin Oncol**, New York, v. 22, p. 3510, 2004.

LEVI, F. *et al.* Oxaliplatin activity against metastatic colorectal cancer: a phase II study of 5-day continuous venous infusion at circadian rhythm modulated rate. **Eur J Cancer**, Aviano, v. 29A, p. 1280-1284, 1993.

LOCKHART, C.; BERLIN, J. The epidermal growth factor receptor as a target for colorectal cancer therapy. **Semin Oncol**, Philadelphia, v. 32, p. 52-60, 2005.

LOKICH, J.J. *et al.* A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma: a Mid-Atlantic Oncology Program Study. **J Clin Oncol**, New York, v. 7, p. 425-432, 1989.

LOKICH, J.J.; MOORE, C.L.; ANDERSON, N.R. Comparison of costs for infusion *versus* bolus chemotherapy administration: analysis of five standard chemotherapy regimens in three common tumors. 1. Model projections for cost based on charges. **Cancer**, New York, v. 78, p. 294-299, 1996a.

LOKICH, J.J.; MOORE, C.L.; ANDERSON, N.R. Comparison of costs for infusion *versus* bolus chemotherapy administration: part two: use of charges versus reimbursement for cost basis. **Cancer**, New York, v. 78, p. 300-303, 1996b.

LYNCH, T.J. *et al.* Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. **N Engl J Med**, Roslindale, v. 350, p. 2129-2139, 2004.

MACHOVER, D. *et al.* Two consecutive phase II studies of oxaliplatin (L-OHP) for treatment of patients with advanced colorectal carcinoma who were resistant to previous treatment with fluoropyrimidines. **Ann Oncol**, Oxford, v. 7, p. 95-98, 1996.

MALIKI, H.J. *et al.* Safety and efficacy of panitumumab monotherapy in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). **Prog Proc Am Soc Clin Oncol**, Orlando, p. 3520, 2005, abstract.

MATHIJISSEN, R.H. *et al.* Clinical pharmacokinetics and metabolism of irinotecan (CPT -11). **Clin Cancer Res**, Edinburgh, v. 7, p. 2182-2194, 2001.

MAYER, R.J. Oral *versus* intravenous fluoropyrimidines for advanced colorectal cancer: by either route, it's all the same. **J Clin Oncol**, New York, v. 19, p. 4093-4096, 2001.

McKAY, J.A. *et al.* Evaluation of the epidermal growth factor receptor (EGFR) in colorectal tumors and lymph node metastasis. **Eur J Cancer**, Aviano, v. 38, p. 2258-2264, 2002.

MEROPOL, N.J. Oral fluoropyrimidines in the treatment of colorectal cancer. **Eur J Cancer**, Aviano, v. 34, p. 1509-1513, 1998.

MEYERHARDT, J.A.; MAYER, R.J. Systemic therapy for colorectal cancer. **N Engl J Med**, Roslindale, v. 352, p. 476-487, 2005.

MOORGHEN, M. *et al.* Epidermal growth factor receptor in colorectal carcinoma. **Anticancer Res**, v. 10, p. 605-611, 1990.

MORONI, M. *et al.* Gene copy number for epidermal growth factor receptor (EGFR) and clinical response to antiEGFR treatment in colorectal cancer: a cohort study. **Lancet Oncol**, London, v. 6, p. 279-286, 2005.

NATIONAL CANCER INSTITUTE: **Common toxicity criteria version 2.0 (CTC)**, 1999. <http://ctep.cancer.gov/reporting/CTC-.html>.

NG, M.; CUNNINGHAM, D. Cetuximab (Erbix) – an emerging targeted therapy for epidermal growth factor receptor-expressing tumors. **Int J Clin Pract**, Oxford, v. 58, p. 970-976, 2004.

PAEZ, J.G. *et al.* EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. **Science**, Washington, v. 304, p. 1497-1500, 2004.

PAO, W. *et al.* EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. **Proc Natl Acad Sci USA**, Washington, v. 101, p. 13306-13311, 2004.

PENTHEROUSDAKIS, G.; TWELVES, C. The rational development of capecitabine from the laboratory to the clinic. **Anticancer Res**, v. 22, p. 3589-3596, 2002.

RAVDIN, P.M. *et al.* Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor – positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: results of a prospective Southwest Oncology Group Study. **J Clin Oncol**, New York, v. 10, p. 1284-1291, 1992.

RAYMOND, E. *et al.* Antitumor activity of oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil and the thymidylate synthase inhibitor AG337 in human colon, breast and ovarian cancers. **Anticancer Drugs**, London, v. 8, p. 876-885, 1997.

RAYMOND, E. *et al.* Cellular and molecular pharmacology of oxaliplatin. **Mol Cancer Ther**, Frankfurt, v. 1, p. 227-235, 2002.

RAYMOND, E. *et al.* Oxaliplatin: mechanism of action and antineoplastic activity. **Semin Oncol**, Philadelphia, v. 25, p. 4-12, 1998.

REAL, F.X. *et al.* Expression of epidermal growth factor receptor in human cultured cells and tissues: relationship to cell lineage and stage of differentiation. **Cancer Res**, Philadelphia, v. 46, p. 4726-4731, 1986.

ROBERT, N. *et al.* Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. **J Clin Oncol**, New York, v. 24, p. 2786-2792, 2006.

ROSS, J.S.; McKENNA, B.J. The HER-2/neu oncogene in tumors of the gastrointestinal tract. **Cancer Invest**, Chicago, v. 19, p. 554-568, 2001.

ROTHENBERG, M.L. *et al.* Mortality associated with irinotecan plus bolus fluorouracil/leucovorin: summary findings of an independent panel. **J Clin Oncol**, New York, v. 19, p. 3801-3807, 2000.

ROTHENBERG, M.L. *et al.* Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. **J Clin Oncol**, New York, v. 21, p. 2059-2069, 2003.

ROUGIER, P. *et al.* Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. **Lancet**, London, v. 352, p. 1407-1412 (*erratum*, **Lancet**, 1998, v. 352, p. 1634), 1998.

SAEKI, T. *et al.* Association of epidermal growth factor related peptides and type I receptor tyrosine kinase with prognosis of human colorectal carcinomas. **Jpn J Clin Oncol**, New York, v. 25, p. 240-249, 1995.

SAKATA, Y. *et al.* Late phase II study of novel oral fluoropyrimidine anti-cancer drug S-1 (1M tegafur-0.4 M gimestat 1M otastat potassium) in advanced gastric patients. **Eur J Cancer**, Aviano, v. 34, p. 1715-1720, 1998.

SALTZ, L. *et al.* Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11 refractory colorectal cancer (CRC) that express epithelial growth factor receptor (EGFR). **Prog Proc Am Soc Clin Oncol**, San Francisco, v. 20, p. 3a, 2001 abstract.

SALTZ, L.B. *et al.* Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. **N Engl J Med**, Roslindale, v. 343, p. 905-914, 2000.

SALTZ, L. *et al.* Needle M. The presence and intensity of the cetuximab-induced acne-like rash predicts increased survival in studies across multiple malignancies. **Prog Proc Am Soc Clin Oncol**, Chicago, v. 22, p. 204a, 2003, abstract.

SALTZ, L.B. *et al.* Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. **J Clin Oncol**, New York, v. 22, p. 1201-1208, 2004.

SALTZ, L.B. *et al.* Randomized phase II trial of cetuximab/ bevacizumab/irinotecan (CBI) versus cetuximab/bevacizumab (CB) in irinotecan refractory colorectal cancer. **Prog Proc Am Soc Clin Oncol**, Orlando, p. 3508, 2005, abstract.

SCARTOZZI, M. *et al.* Epidermal growth factor receptor (EGFR) status in primary colorectal tumors does not correlate with EGFR expression in related metastatic sites: implications for treatment with EGFR-targeted monoclonal antibodies. **J Clin Oncol**, New York, v. 22, p. 4.772-4.778, 2004.

SCHEITHAUER, W. *et al.* Randomized comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. **BMJ**, London, v. 306, p. 752-755, 1993.

SCHROHL, A. *et al.* Tumor Markers: From Laboratory To Clinical Utility. **Mol Cell Proteomics**, Bethesda, v. 2, n. 6, p. 378-387, 2003.

SHEPHERD, N.A.; SARAGA, E.P.; LOVE, S.B. Prognostic factors in colonic cancer. **Histopathology**, Dallas, v. 14, p. 613-620, 1989.

SKIBBER, J.M.; MINSKY, B.D.; HOFF, P.M. Cancer of the colon. Cancers of gastrointestinal tract. *In*: DeVITA, V.T.; HELLMAN, S.; ROSENBERG, S.A. (eds): **Cancer: principles and practice of oncology**, 6th edition. Philadelphia, PA: Lippincott Wilians and Wilkins, p. 1216-1271, 2001.

SLAMON, D.J. *al.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER 2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. **N Engl J Med**, Roslindale, v. 344, p. 783-792, 2005.

SMITH, I.E.; DOWSETT, M. Aromatase Inhibitors in Breast Cancer. **N Engl J Méd**, Roslindale, v. 348, p. 2431-2442, 2003.

SPANO, J.P. *et al.* Impact of EGFR expression on colorectal cancer patient prognosis and survival. **Ann Oncol**, Oxford, v. 16, p. 102-108, 2005.

SPAULDING, D.C.; SPAULDING, B.O. Epidermal growth factor receptor expression and measurement in solid tumors. **Semin Oncol**, Philadelphia, v. 29, suppl 14, p. 45-54, 2002.

SULKES, A.; BENNER, S.E.; CANETTA, R.M. Uracil-ftorafur: an oral fluoropyrimidine active in colorectal cancer. **J Clin Oncol**, New York, v. 16, p. 3461-3475, 1998.

THIRION, P. *et al.* Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis. **J Clin Oncol**, New York, v. 22, p. 3766-3775, 2004.

TOURNIGAND, C. *et al.* FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. **J Clin Oncol**, New York, v. 22, p. 229-237, 2004.

TSUCHIHASHI, Z.; HANNA, N.; JÄNNE, P. Responsiveness to cetuximab without mutations in EGFR. **N Engl J Med**, Roslindale, v. 353, p. 208-209, 2005.

Van CUTSEM, E. *et al.* Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. **J Clin Oncol**, New York, v. 19, p. 4097-4106, 2001.

VENOOK, A. *et al.* Phase III study of irinotecano/5FU/LV (FOLFIRI) or oxaliplatin/5FU/LV (FOLFOX) ± cetuximab for patients with untreated metastatic adenocarcinoma of the colon and rectum (MCR): CALGB 80203 preliminary results. **Prog Proc Am Soc Clin Oncol**, Atlanta, p. 3509, 2006, abstract.

WAKSAL, H.W. Role of an anti-epidermal growth factor receptor in treating cancer. **Cancer Metastasis Rev**, v. 18, p. 427-436, 1999.

WARD, S. *et al.* Clinical and cost-effectiveness of capecitabine and tegafur with uracil for the treatment of metastatic colorectal cancer: systematic review and economic evaluation. **Health Technol Assess**, Seattle, v. 7, p. 1-93, 2003.

WEH, H.J. *et al.* Weekly therapy with folinic acid (FA) and high-dose 5-fluorouracil (5-FU) 24-hour infusion in pretreated patients with metastatic colorectal carcinoma: a multicenter study by the Association of Medical Oncology of the German Cancer Society (AIO). **Ann Oncol**, Oxford, v. 5, p. 233-237, 1994.

WOOD, A.J.J. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. **N Engl J Méd**, Roslindale, v. 339, p. 1609-1618, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO **Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment**. Offset Publication, Geneva, Switzerland, 1979.

YARDEN, Y.; SLIMKOWSKI, M. Untangling the ErbB signaling network. **Nat Rev Mol Cell Biol**; London, v. 2, p. 127-137, 2001.

YASUI, W. *et al.* Expression of epidermal growth factor receptor in human gastric and colonic carcinomas. **Cancer Res**, Philadelphia, v. 48, p. 137-141, 1988.

ZHANG, Z.G.; HARSTRICK, A.; RUSTUM, Y.M. Modulation of fluoropyrimidines: role of dose and schedule of leucovorin administration. **Semin Oncol**, Philadelphia, v. 19, Suppl 3, p. 10-15, 1992.

ANEXOS E APÊNDICE

ANEXO A - Sistema TNM para o estadiamento do câncer colorretal

Tumor primário (T)

Tx: tumor primário não pode ser identificado

Tis: carcinoma *in situ*

T1: tumor invade a submucosa

T2: tumor invade a muscular própria

T3: tumor penetra a muscular própria e invade a subserosa

T4: tumor invade diretamente outros órgãos e estruturas ou perfura o peritônio visceral

Linfonodos (N)

Nx: linfonodos regionais não podem ser acessados

N0: não há metástase linfonodal

N1: metástases em um a três linfonodos regionais

N2: metástases em quatro ou mais linfonodos regionais

Metástases à distância (M)

Mx: presença ou ausência de metástase a distância não pode ser determinada

M0: não há metástases a distância detectadas

M1: há metástases a distância detectadas

ANEXO B – Sistema TNM agrupado para o estadiamento do câncer colorretal

Estádio	Classificação TNM
I	T1-2, N0, M0
II A	T3, N0, M0
II B	T4, N0, M0
III A	T1-2, N1, M0
III B	T3-4, N1, M0
III C	qualquerT, N2, M0
IV	qq T, qqN, M1

Fonte: Greene *et al.* (2002).

ANEXO C – Índice de desempenho pessoal (KARNOFSKY; BUHENAL, 1949)

<u>ESCALA DE KARNOFSKY</u>	
Normal, sem evidência clínica de doença	100
Sintomas menores de doença, mas com atividade física normal.....	90
Atividade normal ao esforço. Alguns sintomas da doença.....	80
Incapaz de realizar trabalho ativo, mas cuida de si próprio.....	70
Requer alguma assistência ocasional, mas cuida de si na maior parte do tempo.....	60
Requer assistência e cuidados médicos na maior parte do tempo.....	50
Incapaz, requer assistência especial todo o tempo.....	40
Completamente incapacitado. Requer hospitalização, mas morte não é iminente.....	30
Bastante doente. Tratamento suportivo contínuo.....	20
Moribundo. Evoluindo para o óbito.....	10
Óbito	0

Fonte: Karnofsky e Burhenal (1949).

ANEXO D – Avaliação do grau de toxicidade (NCI-CTC versão 2.0)

	0	1	2	3	4
Leucócitos células/mm³	≥ 4000	3000-3999	2000-2999	1000-1999	<1000
Plaquetas células/mm³	≥ 100.000	75.000-99.999	50.000-74.999	25.000-49.999	<25.000
Hemoglobina gramas/dL	≥ 11,0	9,5-10,9	8,0-9,4	6,5-7,9	<6,5
Hemorragia	Nenhuma	Petéquias	Perda Moderada	Perda Intensa, requer transfusão	Perda debilitante, tratamento de urgência
Creatinina	LSN	> 1,5 vez LSN	>1,5 a 3 x LSN	> 3 a 6 x LSN	> 6 x LSN
Sintomas constitucionais	Nenhum	Leve	Moderado	Grave	Risco de vida
AST / ALT (x LSN)	LSN	> 2,5 x LSN	>2,5 a 5 x LSN	>5 a 20 x LSN	> 20 x LSN
Fosfatase alcalina (x LSN)	LSN	> 2,5 x LSN	>2,5 a 5 x LSN	>5 a 20 x LSN	> 20 x LSN
Vômitos	Nenhum	1 vez em 24h	2 a 5 em 24h	≥ 6 em 24h, tratamento EV	Nutrição parenteral, hipotensão
Mucosite	Nenhuma	Eritema	Úlceras ≤ 1,5 cm diâmetro	Úlceras ≥ 1,5 cm diâmetro	Necrose ou ulceração grave
Diarreia	Nenhuma	<4 evacuações/dia	4 a 6 evacuações/dia	Requer soroterapia	Hemorragia
Pneumonite	Nenhuma	Sintomas leves	Dispneia de esforço	Dispneia de repouso	Desidratação
Alergia	Nenhuma	Eritema transitório, febre	Broncoespasmo leve, urticária	Broncoespasmo que requer tratamento	Restrito ao leito
Cabelo	Nenhuma	Alopecia mínima	Completa	-	-
SN Central	Nenhuma	Sonolência/confusão leve	Sonolência/confusão moderada	Sonolência/confusão intensa	Coma
Pele	Nenhuma	Eritema sem sintomas	Descamação seca, prurido, eritema <50% da SC	Descamação úmida, ulceração, eritema ≥ 50% da SC	Dermatite generalizada, necrose ou ulceração
Infecção	Nenhuma	Infecção leve	Infecção moderada	Infecção grave	Infecção com sepse e choque
Síndrome mão-pé	Nenhuma	Eritema sem dor	Dor ou edema	Ulceração ou necrose prolongada	-

X LSN – multiplicado pelo limite superior de normalidade, SC – superfície corpórea.

Fonte: National Cancer Institute (1999).

ANEXO E - Critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS) para avaliação de resposta tumoral ao tratamento

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a avaliação do tumor é realizada a partir de exames de imagem, incluindo tomografia computadorizada ou ressonância magnética, para que as lesões sejam mensuradas bidimensionalmente. No exame de imagem basal, são definidos os órgãos que apresentam doença metastática.

As lesões são classificadas como mensuráveis (alvo) e não-mensuráveis (não-alvo).

Lesão mensurável: a lesão tem bordas definidas e pode ser medida corretamente em uma dimensão e na sua perpendicular, cada eixo medindo ≥ 10 mm.

Lesão não-mensurável: todas as outras lesões $<$ que 10 mm. Algumas lesões são sempre consideradas não-mensuráveis, incluindo-se: lesões ósseas, doença leptomeníngea, ascite, derrame pleural ou pericárdico, doença inflamatória da mama, linfangite cutânea ou pulmonar, massas abdominais não confirmadas por métodos de imagem, lesões císticas. Um tumor situado em uma região previamente irradiada é considerado lesão não-mensurável.

Todas as lesões mensuráveis são incluídas até o máximo de cinco por órgão e 10 no total, sendo representativas de todos os órgãos envolvidos. As lesões devem ser selecionadas com base no seu tamanho (lesões com maiores diâmetros) e na aplicabilidade para mensurações nos exames subsequentes. As lesões mensuráveis serão medidas em duas dimensões e o seu tamanho é estimado pela soma do produto do seu maior diâmetro e sua respectiva perpendicular. A soma dos produtos dos diâmetros (SDP) de todas as lesões mensuráveis é calculada para avaliação da resposta ao tratamento. A SDP calculada antes do início do tratamento será a referência para avaliar resposta objetiva, já a progressão é avaliada considerando-se a menor SDP atingida durante todo o período do estudo.

As lesões não-mensuráveis devem ser documentadas como presentes, ausentes ou surgimento de nova lesão. Essas lesões não precisam ser medidas.

Resposta das lesões mensuráveis (alvo)

Resposta completa (RC)	Desaparecimento de todas as lesões-alvo
Resposta parcial (RP)	Redução \geq 50% na SDP das lesões-alvo comparadas à primeira medida, sem evidência de DP
Doença estável (DE)	Redução insuficiente para considerar RP e aumento insuficiente para considerar DP
Doença progressiva (DP)	Aumento \geq 25% na SDP das lesões-alvo quando comparadas à menor SDP no período do estudo

Resposta nas lesões não-mensuráveis (não-alvo)

Resposta completa (RC)	Desaparecimento de todas as lesões não-alvo. Ausência de lesões novas.
Doença estável (DE)	Nenhuma alteração significativa nas lesões não-alvo para classificar como RC ou DP. Ausência de lesões novas.
Doença progressiva (DP)	Surgimento de uma ou mais lesões novas e/ou progressão inequívoca de lesão não-alvo preexistente (piora de ou surgimento de derrame pleural/ pericárdico ou ascite não é considerado progressão radiológica).

Fonte: WHO (1979).

ANEXO F – Pareceres éticos

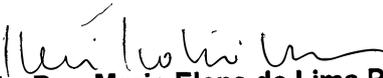
Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

Interessado: Prof. André Márcio Murad
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina -UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou, *ad referendum*, no dia 22 de setembro de 2006, o projeto de pesquisa intitulado **"Estudo multicêntrico de fase II do uso da associação de cetuximab e irinotecano no tratamento do carcinoma colorretal metastático com expressão do receptor do fator de crescimento epitelial (EGFR), após a progressão de doença com o uso do irinotecano"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


p/ **Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia**
Presidente do COEP/UFMG



Belo Horizonte, 11 de maio de 2004

Prezado(a) Dr(a). André Márcio Murad,

Vimos por meio desta informar que a Comissão de Ética em Pesquisa do(a) Hospital Vera Cruz, analisou e aprovou sem restrições, o Projeto intitulado "**ESTUDO ABERTO, NÃO CONTROLADO, MULTICÊNTRICO, FASE II PARA AMÉRICA LATINA COM ERBITUXTM (CETUXIMAB) EM COMBINAÇÃO COM IRINOTECAN EM PACIENTES COM CARCINOMA DE CÔLON E DE RETO METASTÁTICO EXPRESSANDO O RECEPTOR DE FATOR DE CRESCIMENTO EPIDERME (EGFR) E QUE NÃO FORAM BEM-SUCEDIDOS EM REGIME BASEADO EM IRINOTECAN.**" Versão final de 19 de março de 2004, bem como os respectivos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (Teste de EGFR e para participação do Estudo), ambos com versão 2.0 de 26 de abril de 2004.

Informamos também que a Brochura Clínica para Consulta do Investigador versão de 31 de março de 2003 assim como o Memo anexo e todos os INDs (27) submetidos até a presente data (vide lista anexa) foram analisados durante a reunião.

Por se tratar de pesquisa classificada em Área Temática Especial, a mesma será encaminhada a CONEP/MS para apreciação, devendo o pesquisador aguardar a sua aprovação final para que se inicie a execução.

Atenciosamente,


Geraldo Adriano de Oliveira
Secretário da Comissão de Ética em Pesquisa do
Hospital Vera Cruz



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

PARECER Nº 2063/2004

Registro CONEP: 10386 (Este nº deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

Registro CEP: 013/04

Processo nº 25000.079138/2004-02

Projeto de Pesquisa: "Estudo aberto, não controlado, multicêntrico, fase II para América Latina com Erbitux™ (cetuximab) em combinação com irinotecan em pacientes com carcinoma de cólon e de reto metastático expressando o receptor de fator de crescimento da epiderme (EGFR) e que não foram bem-sucedidos em um regime baseado em irinotecan -- LADCI (Estudo de Pré-Licença do Erbitux™ na América Latina)". Protocolo EMR 62202-503, versão final de 19/04/04 e Termo de Consentimento versão 2.2 de 26/07/04.

Pesquisador Responsável: Dr. André Marcio Murad.

Instituição: Hospital Vera Cruz. Belo Horizonte/ MG.

Área Temática Especial: novos fármacos... c/c cooperação estrangeira.

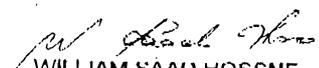
Após análise das respostas às pendências do Parecer CONEP nº 1813/2004, relativo ao projeto de pesquisa em questão, considerou-se que:

- 1 - Quanto ao acesso a prontuários médicos, ressalta-se que não basta a citação dos que teriam acesso, mas deve estar explícito o cumprimento da legislação brasileira
- 2 - O projeto atende aos requisitos fundamentais da Resolução CNS 196/96 e complementares sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos;
- 3 - O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição supracitada

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto com a recomendação 1- acima citada, devendo ser acompanhada pelo CEP, para posterior início da pesquisa.

Situação: Projeto aprovado com recomendação.

Brasília, 05 de outubro de 2004


WILLIAM SAAD HOSSNE
Coordenador da CONEP/CNS/MS

ENVIADO POR:

NO. TEL:

27 OUT. 2004 14:54 P1


AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Diretoria Colegiada - DICOI
 Gerência Geral de Medicamentos - GGMed
 Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisas e Ensaios Clínicos - GEPEC
 Setor de Pesquisa Clínica

CE Nº 00745/2004 -GEPEC/GGMed/ANVISA/M
 RDC 080/2003

Brasília, DF, 26/10/2004

A(o) : Responsável Técnico e/ou Representante Legal

Nome da empresa: Quintiles representando a Merck KgaA

Fax: 011 38680584

Prezado(a) Senhor(a),

Informo a Vossa Senhoria que o projeto de Pesquisa Clínica descrito abaixo foi analisado e aprovado pela equipe técnica da Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaios Clínicos. Considerando que o mesmo está de acordo com a RDC 219/04, bem como com as demais normas que regulamentam a pesquisa em nosso país, autorizamos a sua execução no centro abaixo especificado.

Sendo assim, também informamos que, se aplicável, o referido estudo encontra-se apto a receber o Licenciamento de Importação para que se procedam aos trâmites relacionados à aplicação dos medicamentos/produtos pelo centro de pesquisa.

Processo nº : 25351.086181/04-36

Expediente : 169642-04,4

Protocolo Clínico nº : EMR 62202-503

Histórico :

Estudo aberto, não controlado, multicêntrico, fase II, para América Latina, com Erbitux (Cetuximab) em combinação com Irinotecan em pacientes com carcinoma de cólon e de reto metastático expressando o receptor de fator de crescimento da epiderme (EGFR) e que não forma bem-sucedidos em um regime baseado em Irinotecan.

Fase do Estudo : II**Medicamento ou Produto :** Cetuximab / Irinotecano Tridtratado**Classe Terapêutica :** Antineoplásico**Indicação Clínica :**

carcinoma de cólon e de reto metastático expressando o receptor de fator de crescimento da epiderme (EGFR) e que não forma bem-sucedidos em um regime baseado em Irinotecan.

Local de Realização do Estudo : Hospital Vera Cruz**Investigador :** André Marcio Murad**Patrocinador :** Quintiles representando a Merck KgaA

Atenciosamente,

Paula Frassinetti Guimarães de Sá, PhD
 Consultora Técnica/GEPEC/GGMed

Sérgio de Andrade Nishiolta
 Gerente de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaios Clínicos

APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido para a avaliação do EGFR

INFORMAÇÃO AO PACIENTE E TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA A INVESTIGAÇÃO DO TECIDO DO TUMOR ATRAVÉS DE TESTE DE EXPRESSÃO DO RECEPTOR DE FATOR DE CRESCIMENTO EPITELIAL (EGFR)

Título: estudo aberto, não-controlado, multicêntrico, fase II para América Latina com Erbitux™ (cetuximab) em combinação com irinotecano em pacientes com carcinoma de cólon e de reto metastático expressando o receptor de crescimento epitelial (EGFR) e que não foram bem-sucedidos em regime baseado em irinotecano.

Protocolo: EMR 62 202-503

Patrocinador: Merck KGaA.

Investigador: Dr. André Márcio Murad
Hospital Vera Cruz – Instituto de Oncologia
Rua Paracatu, 759
Belo Horizonte – MG – 30180090
(31) 32901250

Nome do Paciente: _____
Iniciais do Paciente: _____
Número do Paciente: _____

Introdução e objetivo

Você está sendo convidado a participar de um estudo de pesquisa clínica (também chamado estudo clínico) no qual poderá participar no futuro, se desejar. Este estudo, chamado LABEL, é uma pesquisa que está avaliando se o seu tratamento com cetuximab funciona bem quando administrado com irinotecano em pacientes com câncer de cólon/reto avançado (metastático).

Para você poder participar deste estudo, será realizado um teste específico no material que foi coletado do seu tumor. Esse material já coletado serviu para identificar o tipo de tumor que você tem.

Antes que você permita testar uma pequena amostra desse material (células cancerígenas) que já foi coletado para avaliar a sua doença, é importante que você entenda por que e como esse teste será realizado.

Leia atentamente as seguintes informações e discuta-as com amigos, parentes ou seu médico particular, caso deseje. Pergunte se houver algo que não esteja claro ou que você gostaria de obter mais informações. Pense se você deseja ou não participar.

Pedimos sua autorização para testar seu tumor (células cancerígenas) para ver se ele contém uma proteína chamada “receptor de fator de crescimento”. Um fator de crescimento é uma proteína que acelera o crescimento das células pela sua ligação a um receptor na superfície das células. Muitos tumores possuem esse receptor em suas superfícies e parece haver correlação entre o número de receptores e a evolução do câncer. Uma pequena amostra do seu tumor (células cancerígenas) já foi removida quando um teste foi feito para definir (diagnosticar) sua doença. Nós gostaríamos de utilizar essa amostra para testar a presença desse receptor de fator de crescimento específico. Também coletaremos seus dados (data de nascimento, raça e sexo).

Você foi escolhido para participar deste teste porque tem o tipo de câncer que pode conter o receptor de fator de crescimento que está sendo estudado.

Sua participação é voluntária. Você pode decidir participar ou não. Se você decidir participar, receberá esta folha de informações para levar para casa e será solicitada a sua assinatura no termo de consentimento livre e esclarecido. Você receberá uma cópia deste termo assinado e datado para guardar. Se você decidir participar, você tem liberdade para se retirar do estudo a qualquer momento sem precisar se justificar. Isto não afetará, de modo algum, o seu atendimento e tratamento médico atual ou futuro neste hospital.

Seu médico fará algumas perguntas gerais sobre sua história médica e pedirá sua autorização para testar células já retiradas do seu câncer.

Possíveis riscos e benefícios

Não há efeitos colaterais e desvantagem ou risco envolvido em permitir o teste de seu tumor. Não há benefício imediato em ter sua amostra analisada. Mesmo que você não se beneficie pessoalmente, a informação obtida neste teste de expressão do receptor do fator de crescimento específico poderá auxiliar na obtenção de informações sobre o seu tumor para futuros tratamentos. Seu médico informará os resultados do teste da expressão do receptor do fator de crescimento específico quando os resultados finais forem reconhecidos.

No momento, seu câncer não está melhorando com o tratamento que você está recebendo. Se este teste provar que seu tumor expressa o receptor de fator de crescimento específico, você pode ser solicitado a participar de um estudo clínico no qual um tipo diferente de tratamento é utilizado.

Confidencialidade

Caso você seja elegível para o estudo LABEL e decidir participar, seus dados poderão ser analisados pela empresa que patrocina o estudo (Merck KGaA), por autoridades regulatórias e por outras empresas que atuam em nome do patrocinador, com o objetivo de analisar os resultados e verificar se o estudo está sendo conduzido corretamente. Entretanto, seu nome não será revelado fora do hospital, ou seja, você será identificado pelas iniciais do seu nome, por sua data de nascimento e seu número no estudo.

Se desejar participar deste estudo clínico, você estará autorizando, com sua assinatura neste documento, que representantes do patrocinador, autoridades regulatórias e Comitê de Ética local revisem seus registros médicos. Sua permissão é um pré-requisito para a sua participação. Se os resultados dos testes forem publicados, asseguramos a confidencialidade dos dados e particularmente seu nome não será mencionado.

Custos

A Merck KGaA está patrocinando este estudo clínico. Ela pagará pelo teste de expressão do receptor do fator de crescimento específico e você não receberá qualquer remuneração pela realização do teste. Para os gastos relacionados com alimentação e transporte (ônibus e metrô) para as visitas, será fornecido a você vale-refeição e vale-transporte (ônibus e metrô).

Informações adicionais

Você pode fazer perguntas a qualquer momento. Se tiver qualquer problema ou questões a respeito do procedimento do teste de expressão do receptor do fator de crescimento específico do estudo ou de seus direitos na qualidade de paciente, por favor, ligue para o Dr. André Murad no telefone (31) 3290.1250.

O Comitê de Ética desta instituição aprovou o início deste estudo.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu li ou leram para mim todo o conteúdo deste. Compreendo e concordo espontânea e voluntariamente que uma pequena amostra do meu tumor (células cancerígenas) que já foi removida quando um teste foi feito para definir (diagnosticar) minha doença seja utilizada para o teste da presença de um receptor de fator de crescimento específico.

Concordo com este teste porque entendo que se meu tumor (células cancerígenas) expressar esse receptor, eu posso ser selecionado para participar deste estudo clínico.

Qualquer que seja o resultado do teste que foi realizado, eu entendo que minha participação futura neste estudo será voluntária e necessitará de uma nova autorização assinada por mim. Também entendo que este teste não significa que minha participação no estudo esteja garantida.

Concordo que meus dados médicos obtidos a partir deste teste em minha amostra de tumor:

- estejam sendo registrados;
- possam ser enviados ao Laboratório de Patologia indicado pelo patrocinador do estudo para análises científicas em minha identificação (isto é, sem meu nome);
- sejam inspecionados como dados pessoais por representantes autorizados do patrocinador, bem como por autoridades nacionais e internacionais no centro do investigador; isto é feito para verificar os dados e conduta apropriada do estudo.

Entendo que a proteção de meus dados será garantida.

Declaro assinando este documento que concordo com o teste de minha amostra do tumor (células cancerígenas).

A ser completado pelo paciente pessoalmente :

Assinatura do paciente

____/____/____
Data

A ser completado pelo representante legal ou testemunha pessoalmente (se aplicável)

Afirmo que os procedimentos envolvidos neste estudo foram explicados ao paciente _____ nos termos em que ele/ela possa entender e que ele/ela concordou voluntariamente em participar deste estudo.

Nome do Representante Legal ou Testemunha
(se aplicável)

Assinatura do Representante Legal ou Testemunha
(se aplicável)

____/____/____
Data

Grau de parentesco/relação com o paciente: _____

A ser completado pelo investigador que conduz a apresentação do termo de consentimento:

Eu, abaixo assinado, expliquei todos os detalhes relevantes deste estudo para o paciente aqui identificado e/ou representante legal e darei ao mesmo uma cópia assinada e datada deste documento.

Nome do Investigador/Coinvestigador

Assinatura do Investigador/Coinvestigador

Data: ____/____/____

Termo de consentimento livre e esclarecido para a participação no estudo

INFORMAÇÃO AO PACIENTE E TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA A INVESTIGAÇÃO DO TECIDO DO TUMOR ATRAVÉS DE TESTE DE EXPRESSÃO DO RECEPTOR DE FATOR DE CRESCIMENTO EPITELIAL (EGFR)

Título: estudo aberto, não-controlado, multicêntrico, fase II para América Latina com ErbituxTM (cetuximabe) em combinação com irinotecano em pacientes com carcinoma de cólon e de reto metastático expressando o receptor de crescimento epitelial (EGFR) e que não foram bem-sucedidos em um regime baseado em irinotecano.

Protocolo: EMR 62 202-503

Patrocinador: Merck KGaA.

Investigador: Dr. André Márcio Murad
Hospital Vera Cruz – Instituto de Oncologia
Rua Paracatu 759
Belo Horizonte – MG – 30180090
(31) 32901250

Nome do Paciente: _____
Iniciais do Paciente: _____
Número do Paciente: _____

Introdução e objetivo

O estudo LABEL é um estudo clínico que está avaliando se o seu tratamento com cetuximabe (também conhecido como Erbitux) funciona bem quando administrado com irinotecano em pacientes com câncer de cólon/reto avançado (metastático).

Você está sendo convidado a participar de um estudo de pesquisa (também chamado estudo clínico). Antes de decidir se deseja participar, é importante que você entenda por que e como este estudo clínico está sendo realizado. Leia atentamente as seguintes informações e discuta-as com amigos, parentes ou seu médico particular, caso deseje. Pergunte se houver algo que não esteja claro ou sobre o que você gostaria de obter mais informações. Sua decisão de participar deste estudo é voluntária. Isto significa que você é livre para escolher se deseja ou não participar do estudo.

Recentemente, você foi tratado com um medicamento quimioterápico, o irinotecano (também conhecido como Camptosar® ou CPT-11). Infelizmente, descobriu-se que o irinotecano não está funcionando bem para você agora, então você pode ser incluído neste estudo.

O objetivo deste estudo é verificar se o cetuximabe, quando administrado em conjunto com o irinotecano, funciona (se ele pode diminuir o crescimento do seu tumor ou começar a reduzi-lo). Isto será feito adicionando o cetuximabe à dose de

irinotecano que você recebe. O estudo irá durar até que o seu tumor comece a crescer novamente ou até que você peça para interromper o estudo, o que ocorrer primeiro.

Medicações do estudo

O cetuximabe é um anticorpo. Anticorpos são substâncias feitas pelo sistema imunológico do corpo para protegê-lo de invasores externos, como bactérias. O cetuximabe é um anticorpo muito puro produzido em laboratório e feito para ligar-se a um receptor de fator de crescimento em suas células tumorais. Um fator de crescimento é uma proteína que acelera o crescimento das células ligando-se a um receptor na superfície das células. Muitos tumores possuem esses receptores de fator de crescimento em sua superfície. O cetuximabe se liga e bloqueia o receptor de fator de crescimento. Isto pode evitar o aumento do crescimento das células cancerígenas.

Ele pode diminuir ou até interromper o crescimento das células cancerígenas. Se ele pode diminuir o crescimento das células cancerígenas, ele pode ser um tratamento eficiente para o câncer como o seu.

O cetuximabe é administrado por infusão, o que significa que é aplicado por gotejamento em uma veia de seu braço. A dose utilizada é de 400 mg/m² na primeira infusão e depois 250 mg/m² nas semanas seguintes.

O irinotecano é um tratamento quimioterápico já aprovado para o tratamento do câncer como o seu. O irinotecano administrado em conjunto com o cetuximabe pode trazer benefícios para o seu tratamento, mesmo que o irinotecano tenha parado de funcionar contra o seu câncer quando administrado sozinho.

Dados recentes de estudos clínicos menores realizados nos Estados Unidos e na Europa mostraram que um em cada dois pacientes teve algum benefício clínico quando recebeu cetuximabe em conjunto com irinotecano.

Procedimentos do estudo

Durante as três semanas anteriores ao início do estudo, seu médico registrará sua história médica e você fará exame físico completo e uma avaliação será feita para verificar se há alguns fatores especiais que fariam com que você não pudesse participar deste estudo em particular. Seu médico também perguntará quais os medicamentos que você está utilizando e a quais tratamentos para seu câncer você já se submeteu no passado. Ele pedirá uma amostra de seu sangue (\pm 20 mL ou aproximadamente quatro colheres de chá). Além disso, você fará o exame de tomografia computadorizada ou ressonância magnética para avaliar o estágio de seu câncer. Para pacientes mulheres, um teste de gravidez também será realizado para se certificar que você não esteja grávida.

Neste estudo, todos os pacientes receberão o mesmo tratamento, cetuximabe com irinotecano, e você será tratado até que seu tumor comece a crescer novamente ou você não tolere mais a terapia ou que você decida que não quer mais participar do estudo.

O cetuximabe será administrado toda semana, a menos que por um motivo especial seu tratamento seja interrompido. A infusão (gotejamento endovenoso na veia) inicial de cetuximabe levará duas horas no total, no departamento ambulatorial do hospital ou da clínica. Após a infusão, você terá que descansar por uma hora enquanto as enfermeiras se asseguram de que você está bem. Nas visitas seguintes, você precisará ir ao hospital uma vez por semana para receber uma infusão de uma hora de cetuximabe, seguida por uma hora de descanso enquanto você é monitorado.

Se precisar receber irinotecano, isto ocorrerá uma hora após a infusão de cetuximabe, no mesmo intervalo de tempo em que você recebia o irinotecano anteriormente.

Antes da primeira infusão de cetuximabe, você será tratado com um anti-histamínico em injeção ou comprimidos. Isto será feito para reduzir-se a chance de uma possível reação alérgica. Seu médico irá decidir se você também será tratado com anti-histamínico antes das infusões seguintes de cetuximabe. Somente na primeira infusão as medidas de sua pressão sanguínea, temperatura e frequência cardíaca serão tomadas quatro vezes: antes, durante, logo após a infusão e uma hora após a infusão.

Somente nos dias em que você tiver a infusão de irinotecano você terá que tirar uma amostra de sangue antes. A quantidade total de sangue tirado nessas visitas será de aproximadamente 10 mL ou duas colheres de chá.

A cada seis semanas você terá sua saúde avaliada (por meio de uma escala de desempenho), um exame físico será feito e uma amostra de sangue será coletada para uma avaliação de segurança (\pm 20 mL ou aproximadamente quatro colheres de chá). Seu médico também lhe fará algumas perguntas, como, por exemplo, se você foi a seu médico particular, outro hospital ou outro departamento deste hospital entre suas visitas semanais agendadas. Além disso, o andamento de sua doença será verificado por meio da realização de uma tomografia computadorizada ou ressonância magnética (a cada seis semanas).

Ao final do estudo, você fará exame físico completo e será colhida a última amostra de sangue (\pm 20 mL ou aproximadamente quatro colheres de chá) com o objetivo de avaliar como o seu organismo reagiu ao tratamento.

Após o término do tratamento, você será contatado a cada 12 semanas para sabermos informações sobre qual tratamento você está recebendo no momento. Isto será feito independentemente do motivo pelo qual você interrompeu o estudo, então, se você se retirou do estudo, ainda assim iremos contatá-lo, com a sua permissão, para coletar essa informação. Essa informação adicional será utilizada para obtermos mais dados sobre os diferentes tratamentos que os pacientes receberam após este estudo.

População, número de participantes e duração do estudo

Você poderá participar deste estudo porque você tem o tipo de câncer que pode ser ajudado pelo tratamento em estudo. Seu tumor já foi testado e provou

expressar um receptor de fator de crescimento específico (teste positivo) ao qual o cetuximabe se liga.

Aproximadamente 100 pacientes participarão deste estudo, em 15 hospitais, em três países da América Latina (Argentina, Brasil e México). Este estudo clínico terá a duração de 18 meses. Este mesmo estudo está sendo conduzido em 184 centros em oito países da Europa com nome diferente (MABEL).

Riscos e desconfortos

No passado, o cetuximabe foi administrado em conjunto com irinotecano e outros medicamentos quimioterápicos e descobriu-se ser geralmente seguro.

Os efeitos colaterais comuns do cetuximabe são toxicidades na pele (abrangendo basicamente foliculite, acne/espinha e lesões), alergias, fadiga (cansaço), febre, calafrios, distúrbios da unha e inflamações das mucosas (azedo na boca).

Os efeitos colaterais de tratamentos com anticorpos podem incluir dores musculares, ânsia de vômito, vômitos, visão escurecida, diarreia, dores nas juntas, pressão alta ou baixa e falta de ar. Doses mais altas de cetuximabe combinadas com quimioterapia podem ter alguns efeitos colaterais que são desconhecidos.

Se você estiver recebendo irinotecano e cetuximabe juntos, os efeitos colaterais mais comuns podem incluir diarreia, perda de cabelos, ânsia de vômitos, vômito, cólicas no abdome, salivação, sudorese, cansaço, diminuição da contagem das células brancas do sangue (o que pode torná-lo propenso a uma infecção), olhos mareados e distúrbios visuais.

É possível que você desenvolva anticorpos contra o cetuximabe, uma vez que ele é uma proteína desconhecida pelo seu sistema imunológico. Devido a isto, pode ser que você não possa receber tratamentos com anticorpos similares no futuro.

É importante que você informe seu médico da pesquisa sobre quaisquer alterações em sua saúde, se você acredita ou não que elas estejam relacionadas ao medicamento. Você deve contar a seu médico sobre quaisquer mudanças em seu medicamento, tanto naqueles prescritos pelo seu médico particular quanto medicamentos sem receita. Você deve questionar seu médico sempre antes de tomar qualquer medicamento novo e sempre obedecer às suas instruções durante o estudo.

Riscos associados à coleta de sangue

Os efeitos colaterais possíveis da coleta de sangue incluem dor, tontura, manchas roxas ou pequena infecção no local da picada (introdução da agulha). O uso de técnicas de coleta de sangue padrão reduzirá esses efeitos.

Riscos associados à gravidez

Os efeitos que o cetuximabe poderá apresentar sobre o feto são desconhecidos. Se você for do sexo feminino e estiver em idade fértil, você somente poderá participar deste estudo se o resultado de seu teste de gravidez for negativo e se você concordar em não tentar engravidar durante o estudo. Você e seu parceiro devem tomar medidas contraceptivas durante o estudo. Caso você engravide durante o estudo, você deverá informar o seu médico.

Possíveis benefícios

O tratamento que você está recebendo pode ou não beneficiá-lo diretamente. Você receberá um tratamento que poderá evitar que o tumor cresça ou mesmo fazer com que ele diminua. Não há benefícios garantidos ao participar deste estudo. Mesmo que você não obtenha nenhum benefício pessoal deste estudo, a informação obtida pode ajudar no tratamento de outros pacientes com câncer no futuro.

Tratamentos alternativos

Se você não quiser participar deste estudo clínico, receberá um tratamento de acordo com as práticas-padrão deste hospital e o seu atendimento não será de modo algum prejudicado. Seu médico deverá discuti-lo com você.

Novas informações a respeito do estudo

Às vezes, durante o andamento do estudo clínico, novas informações podem se tornar disponíveis sobre o tratamento que está sendo estudado. Se isto acontecer, o seu médico na pesquisa irá informá-lo sobre isso e discutir se você deseja continuar ou não no estudo. Se você decidir se retirar, seu médico informará você sobre o melhor tratamento para a sua saúde. Se decidir continuar no estudo, você será solicitado a assinar um termo de consentimento livre e esclarecido atualizado com as novas informações disponíveis.

Seu médico poderá considerar, com base nessas novas informações, que você seja retirado do estudo para sua própria segurança ou bem-estar. Seu médico lhe explicará os motivos e lhe informará sobre o melhor tratamento para a sua saúde.

Término do estudo

Seu médico discutirá com você os possíveis tratamentos disponíveis ao final do estudo. É possível que o estudo seja encerrado pela Merck KGaA (sede na Alemanha, Darmstadt, com filiais na Argentina, Brasil e México), patrocinadora do estudo. Se isto ocorrer, os motivos lhe serão explicados.

Considerações financeiras

A Merck KGaA está patrocinando este estudo clínico. Você não terá qualquer despesa para participar deste estudo. A medicação do estudo será fornecida sem qualquer custo (gastos) para você ou para o hospital. Todos os exames

solicitados durante o estudo serão realizados sem que isso tenha algum custo (gasto) para você.

Compensação pela sua participação

Pela participação no estudo, você não receberá qualquer forma de recompensa financeira (dinheiro). Para os gastos relacionados com alimentação e transporte (ônibus e metrô) para as visitas do estudo, serão fornecidos a você vale-refeição e vale-transporte.

Compensação por danos

Na eventualidade de sofrer algum dano como resultado direto da medicação ou exames/procedimentos realizados durante o estudo, segundo o plano do estudo, e que necessite de cuidados médicos, você será examinado por seu médico e o tratamento será fornecido. O patrocinador, Merck KGaA, pagará pelos custos razoáveis do tratamento médico necessário por intermédio da Seguradora AXA *Corporate Solutions*, Cologne, Alemanha, com número da apólice de cobertura internacional XDE000 1379LI. Não será feito outro tipo de pagamento ou compensação por esta instituição ou patrocinador do estudo por esse dano.

Caso você tenha sofrido algum dano como resultado da sua participação neste estudo, por favor, converse com o seu médico.

Confidencialidade

Os resultados dos exames realizados serão registrados sem que você seja identificado – você somente será identificado por suas iniciais, data de nascimento e número de paciente – e será enviado ao patrocinador do estudo clínico para análise científica. O registro correto dos dados é particularmente importante para o objetivo da pesquisa, bem como para o melhoramento da segurança do produto. Com o objetivo de verificar os dados, os representantes autorizados do patrocinador do estudo, bem como as autoridades regulatórias e os membros do comitê de ética responsável podem revisar o seu registro médico que se encontra com seu médico. Sua permissão clara é necessária para isto. As pessoas responsáveis pela verificação de dados são comprometidas com a confidencialidade e mantendo as leis de proteção de dados.

Se desejar participar do estudo, você será solicitado a concordar com essa revisão de seu registro médico. Sua permissão é um pré-requisito para a participação no estudo. Se os resultados dos testes forem publicados, asseguramos a confidencialidade dos dados e particularmente seu nome não será mencionado.

Seu médico particular será informado de sua participação no estudo.

Participação voluntária

Sua participação é voluntária. Você pode decidir participar ou não. Se você decidir participar, você receberá esta folha de informações para levar para casa e será solicitado a assinar um termo de consentimento livre e esclarecido. Você receberá uma cópia do termo de consentimento livre e esclarecido assinado para guardar. Se você decidir participar, você tem liberdade para se retirar do estudo a qualquer momento sem precisar se justificar. Isto não afetará, de modo algum, o seu atendimento médico atual ou futuro neste hospital e o tratamento padrão que você recebe. Entretanto, durante o tratamento, se você se retirar do estudo (interromper o tratamento com cetuximabe), você deverá se submeter a um exame cuidadoso feito por seu médico para sua segurança. Seu médico lhe informará sobre outras opções de tratamento.

Informações adicionais

Você pode fazer perguntas a qualquer momento. Se você tiver qualquer problema ou mais questões a respeito do procedimento de seleção do estudo ou de seus direitos na qualidade de paciente, por favor, ligue para o Dr. André Murad no telefone (31) 3290.1250.

O Comitê de Ética desta instituição aprovou o início deste estudo.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Pelo presente declaro que fui informado em detalhes sobre o estudo clínico e que compreendi a informação a mim fornecida. Tive oportunidade suficiente de perguntar sobre mais detalhes deste estudo. As perguntas foram respondidas até que eu me satisfizesse. Tive tempo suficiente para tomar minha decisão em participar do estudo e recebi uma cópia do folheto de informações do paciente e receberei uma cópia deste termo de consentimento assinado.

Também fui informado de que minha participação neste estudo é voluntária. Posso me retirar do estudo a qualquer momento, sem ter que justificar minhas razões para tal e que isto não afetará de maneira alguma o cuidado que recebo como paciente.

Concordo que meus dados médicos obtidos a partir deste teste em minha amostra de tumor:

- estejam sendo registrados;
- possam ser enviados ao Laboratório de Patologia indicado pelo patrocinador do estudo para análises científicas em minha identificação (isto é, sem meu nome);
- sejam inspecionados como dados pessoais por representantes autorizados do patrocinador, bem como por autoridades nacionais e internacionais no centro do investigador; isto é feito para verificar os dados e conduta apropriada do estudo.

Entendo que a proteção de meus dados será garantida.

