

Quimioterapia Adjuvante em Câncer de Cólon

Adjuvant Chemotherapy in Colon Cancer

José Luiz Miranda Guimarães *
Patrícia Moretto**
Bartolomé Soler Diano**
Carlos Augusto Hummes**
Fernanda Costa do Nascimento **

Resumo

A adjuvância no câncer colorretal tem se consolidado nos últimos 10 anos como um tratamento eficaz e efetivo, sobretudo nos pacientes com comprometimento linfonodal. Além disso, novos esquemas de tratamento vêm demonstrando equivalência e superioridade aos esquemas tradicionais. Nos últimos 3 anos, fomos aquinhoados com o surgimento de fluoropirimidinas orais, com a inclusão de oxaliplatina ou irinotecan no regime de duas drogas sem comprometer o perfil de toxicidade, e sobretudo, com a demonstração clara de que a quimioterapia em pacientes idosos realmente consegue obter os mesmos benefícios. Entretanto, nos pacientes EC II, os indícios de benefícios são discutíveis, ensejando uma análise criteriosa e remetendo-nos a um melhor refinamento na escolha dos pacientes. Os autores fazem uma revisão do assunto com ênfase nos estudos publicados até então e fazem considerações a respeito da adjuvância nos pacientes EC II.

Palavras-chave

Câncer de cólon, quimioterapia adjuvante, adjuvância câncer cólon

Abstract

The adjuvant treatment in the colorectal cancer if has consolidated in last the 10 years as an efficient and effective treatment, mainly all in the patients with linfonodal invasion. Moreover, new schedules of treatment come demonstrating to equivalence and superiority to the traditional regimens. In last the 3 years, we were portioned with the sprouting of oral fluoropirimidinas, the inclusion of oxaliplatin or irinotecan in the regimen of two drugs without compromising the toxicidade profile over all and with the clear demonstration of that the chemotherapy in aged patients really obtains to get the same benefits. However, in patients EC II, the indications of benefits are arguable, trying a criteriosa analysis and sending to us one better refinement to it in the choice of the patients. The authors make a revision of the subject with mphasis in the studies published until then and make considerations regarding the adjuvant therapy in patients EC II.

Key words

Colon cancer, adjuvant chemotherapy, adjuvancy in colon cancer

INTRODUÇÃO

A experiência adquirida nos permite afirmar que pacientes com resposta objetiva favorável a quimioterapia sistêmica, segura-

mente se beneficiam em termos de sobrevida global. Ainda hoje, se discute qual a dose ideal a ser empregada e o regime de administração, gerando alguma polêmica. Os regimes de perfusões contínuas de Fluorouracil, apesar destes serem mais onerosos, apresentam uma tendência a induzir resposta maiores, porém a sobrevida global não parece ser consistentemente modificada (1). Algo semelhante ocorre quando da associação de drogas como o Leucovorin. Nenhum esquema demonstra nítida superioridade sobre o outro em termos de sobrevida global, porém analisando-se estudos bem controlados sob a forma de meta-análise, podemos concluir pela superioridade em termos de

* Preceptor Chefe Serviço de Oncologia do Grupo Hospitalar Conceição (Ministério da Saúde). Preceptor Titular do Hospital Santa Rita da ISCMPA Vice-Presidente para Ensino da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Vice-Presidente da Sociedade de Cancerologia do Rio Grande do Sul. Oncologista Clínico - Cancerologista (TECa)

**Médicos residentes do Serviço de Oncologia do Grupo Hospitalar Conceição

resposta, quando observamos a associação Fluorouracil e Leucovorin em pacientes com doença avançada. Entretanto, novamente nos deparamos com um modestíssimo efeito na sobrevida global (2). Mais recentemente, Pascal Piedbois e sua equipe atualizaram os dados de uma revisão sistemática, incluindo 10 novos estudos randomizados e com um tempo de seguimento maior. 3300 pacientes recrutados em 19 estudos randomizados permitiram concluir que a associação das duas drogas foi superior em termos de resposta e sobrevida global (3). Não obstante ao modesto ganho, este esquema terapêutico tornou-se padrão para pacientes com câncer de cólon avançado a partir da última década. Neste mesmo período, novas drogas foram disponibilizadas, como o Irinotecan, a Oxaliplatina e as Fluoropirimidinas orais, trazendo alternativas bastante atraentes para o resgate destes pacientes, bem como a recente introdução de regimes com 3 drogas (triplets) na adjuvância, como o esquema FOLFOX e o esquema FOLFIRI.

REFLEXÃO

Se na doença avançada as respostas obtidas eram modestas, aumentos na taxa de resposta eram inconsistentes com relação aos ganhos em termos de sobrevida global, o que se poderia dizer da adjuvância na década passada? Obviamente, que o "endpoint" a ser considerado nos estudos clínicos de adjuvância é a sobrevida global e, eventualmente, o intervalo livre de doença. Portanto, as dificuldades são maiores (seleção de pacientes, demora do estudo, custos, etc...) e obrigatoriamente devemos analisar estudos bem delineados de fase III, para se ter conclusões adequadas. Entretanto, estudos prospectivos com este delineamento são encontrados apenas para pacientes estadiados como III. Os pacientes estágio II ficam a mercê de uma compilação histórica, ou de dados oriundos de estudos que não foram programados para responder definitivamente se a adjuvância realmente impacta a SV deste grupo de doentes.

Por outro lado, devemos ter a sensibilidade de fazer uma análise judiciosa dos dados disponíveis e tentar construir um raciocínio lógico e consistente com vistas a um posicionamento claro e objetivo quando de uma tomada de uma decisão terapêutica frente ao paciente.

Não podemos desconsiderar benefícios de sobrevida livre de doença, redução de recidivas e tampouco a diminuição do risco de morte relativo, em pacientes que se submetem a um tratamento adjuvante. Outro aspecto a ser considerado, é a demora em agregar avanços terapêuticos, à guisa do aguardo de um estudo ideal ou de um "referendum" institucional. Portanto, o especialista obrigatoriamente deve exercer a boa crítica dos estudos atuais e considerar fortemente a introdução de novas alternativas terapêuticas, quando de uma comprovação consistente, mesmo sustentado por dados e resultados obtidos indiretamente.

A pergunta que se impõe atualmente é:

Estamos autorizados a considerar, de uma vez por todas, o intervalo livre de doença e o risco de recidiva como "endpoints" para adjuvância?

ADJUVÂNCIA NO EC III

O fato de que a maioria das recidivas ocorre em locais distantes como o fígado e pulmão, fez com que a comunidade científica se dispusesse a avaliar um tratamento adjuvante pós-operatório. Em 1976, Li e Ross foram pioneiros em relatar uma melhora nas taxas de cura de câncer de cólon nos EC II e III, com o uso de Fluorouracil (FU) no pós-operatório (4). Dois anos mais tarde, Lawrence publica os resultados de um estudo randomizado com 203 pacientes. O objetivo era avaliar o impacto do FU intraluminal seguido de FU por via venosa após a cirurgia curativa. Nenhum

benefício foi observado (5). Higgins, em 1984, (Veterans Administration Surgical Oncology Group) não encontrou diferenças quanto ao uso adjuvante de FU e Metil-CCNU (5). O Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) randomizou, no pós-operatório, 621 pacientes portadores de câncer de cólon Dukes B2 e C em 3 braços. Um grupo recebeu Metil-CCNU com FU, um segundo grupo recebeu BCG e o restante recebeu BCG, Metil-CCNU e FU. A sobrevida global (SVG) não foi modificada, o mesmo acontecendo com outros estudos conduzido pelo Southwest Oncology Group (SWOG).

Buyse e sua equipe, realizaram uma meta-análise de estudos randomizados na década de 80. Houve uma pequena melhora na SVG, quando o FU foi administrado por 12 meses (7). Na verdade o primeiro grande estudo que demonstrou uma tendência ao benefício de quimioterapia adjuvante, foi o C-01 do National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Program (NSABP). Este estudo envolveu 1166 pacientes que foram randomizados a receber BCG ou FU, metil-CCNU e vincristina, comparando-se com um grupo controle (apenas cirurgia). Houve um benefício do grupo que recebeu quimioterapia adjuvante em termos de SVG e de intervalo livre de doença (8). Verhaegen e Borden, em 1982, relataram os benefícios de Levamisole (LEV) em pacientes portadores desta doença (9), servindo de embasamento para o desenvolvimento de pesquisas clínicas do North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) e da Clínica Mayo nos Estados Unidos. Com um acompanhamento médio de 8 anos, o FU associado ao LEV, utilizados de forma adjuvante, reduziu o número de recidivas e aumentaram a SVG, principalmente nos casos Dukes C (10). Este estudo estimulou o SWOG, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), Clínica Mayo e o próprio NCCTG a conduzir o estudo INT 0035, com o objetivo de esclarecer o real impacto de uma adjuvância nos pacientes Dukes B2. 1296 doentes foram arrolados (325 Dukes B2 e 971 Dukes C), e os resultados preliminares foram divulgados em 1990, com um acompanhamento médio de 3 anos. A conclusão do INT 0035 foi favorável ao uso adjuvante de FU e LEV, reduzindo a recidiva em 41% e reduzindo a mortalidade em 33%, nos pacientes Dukes C. Nos Dukes B2 a adjuvância manteve a vantagem. Os resultados finais foram publicados em 1995, mantendo os mesmos benefícios (11). Baseado nisto, o tratamento com FU e LEV tornou-se o padrão ouro para pacientes estadiados clinicamente como III.

Na realidade, havia controvérsias quanto ao real papel do LEV na associação com FU em pacientes com câncer de cólon. Isto foi levantado pelos resultados do estudo de Cascinu em 1999, quando comparou FU ao FU e LEV, não encontrando benefícios com a associação (12). Charles Moertel (INT 0035), em 1995, fez uma rigorosa análise dos 318 pacientes Dukes B2 que foram acompanhados por 7 anos (13). Especificamente neste grupo, a quimioterapia adjuvante reduziu em 31% as recidivas e em 20% a taxa de mortalidade (excluindo-se óbitos não relacionados ao câncer). Quando avaliamos os dados do INT 0035 e do NCCTG em conjunto, encontramos uma redução da recidiva em 38% ($p=0,02$) com a adjuvância, porém sem impacto na SV. A possível justificativa para este achado deve-se, provavelmente, ao excedente de mortalidade no grupo tratado que não está relacionado ao câncer.

Sem sombra de dúvidas, o benefício do FU foi demonstrado, tanto em doença avançada como na adjuvância. Lógico pensar na possibilidade de maximizar as respostas do FU, seja na intensificação de doses ou na sua modulação. Sustentado em estudos bioquímicos e farmacológicos do Ácido Fólico (AF), publicados na década de 80 (14), a estratégia de potencializar o FU com AF obteve sucesso em pacientes com doença avançada. Logo, esta associação passou a ser explorada em estudos de adjuvância. 1081 pacientes Dukes B e C foram arrolados no estudo C-03 do NSABP, com o objetivo de avaliar o esquema MOF (Lomustina, Vincristina e FU) e FU com AF. Ao cabo de 4 anos após a randomização, a análise revelou 73% de sobrevida

livre de doença (SVLD) para o grupo tratado com FU e AF, bem como 84% de SVG. O braço que recebeu MOF foi de 64% e 77% respectivamente (15). Em 1995, investigadores do International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) reuniram os 1493 doentes (56% Dukes B e 44% Dukes C) de 3 estudos multicêntricos distintos, que receberam FU e AF. A mortalidade foi reduzida em 22% ($p=0,029$), a SVLD em 3 anos foi aumentada de 62% para 71% e a SVG aumentada de 78% para 83%. Os pacientes Dukes B2 obtiveram um aumento de SVLD, porém sem benefícios na SVG (16).

O NCCTG liderado por O'Connell, divulgou o benefício da quimioterapia com FU associado ao AF em pacientes EC II (alto risco) e EC III. 317 pacientes foram randomizados entre quimioterapia e observação pós-operatória. A SVLD ($p=0,01$) e a SVG ($p=0,02$) foram maiores no braço que recebeu quimioterapia (17). O mesmo grupo explorou a associação FU, AF e LEV em pacientes EC II e III e também a sua duração de tratamento (6 meses X 12 meses). Com este delineamento, 891 pacientes foram randomizados em 4 braços de tratamento e avaliados num período de 5 anos. Os resultados sugerem que FU e LEV deve ser administrado por 12 meses, entretanto a combinação de 3 drogas não carece ser administrada por todo este tempo. Quando a quimioterapia foi administrada por 6 meses, o esquema de 3 drogas foi superior em termos de SVG quando comparado ao FU e LEV.

O estudo C-04 do NSABP recrutou 2151 doentes portadores de câncer de cólon Dukes B e C, com o objetivo de comparar o tratamento alternativo de FU e AF (semanal), FU e LEV ou FU, LEV e AF. A associação FU e AF teve uma pequena vantagem em relação a combinação com LEV em termos de SVG e SVLD. Entretanto o acréscimo de LEV nesta combinação não teve nenhum benefício. Estes resultados foram publicados em 1999 (18).

O INT-0089, por sua vez, randomizou 3759 pacientes em 4 grupos de tratamento. O braço A utilizava FU/LEV. Pacientes do braço B usavam o esquema FU/AF (baixas doses), enquanto que o braço C utilizava este mesmo esquema, porém com altas doses de AF. O braço D recebia FU/AF (baixa dose)/LEV. Ao final de 5 anos, constatou-se uma vantagem de SVLD e SVG para o grupo D que recebeu FU/AF (baixa dose)/LEV. Quando se analisou a inclusão de LEV, benefícios não foram constatados, bem como se observou resultados semelhantes no braço com altas doses e baixas dose de AF (19).

O estudo C-05 do NSABP interessou-se em detectar um possível benefício com a associação de um modificador de resposta biológica (Interferon) ao esquema FU/AF. Mais de 2000 pacientes foram recrutados para a randomização, e ao final de 4 anos não se observou melhora na SVLD e SVG, exceto por uma maior toxicidade no grupo que recebeu Interferon.

Com o surgimento de novas moléculas como o Irinotecan, Oxaliplatina, UFT e Capecitabine, o armamentário terapêutico se tornou mais atraente. Na doença avançada, estas drogas demonstraram resultados bastante interessantes (20, 21, 23). Isto consequentemente seduziu várias equipes a formatar estudos de adjuvância que contemplassem estas novas drogas.

O North American Intergroup Study conduziu um estudo (CALGB C-89803) que compara o regime de Roswell Park com o regime de Saltz para mais de 1200 pacientes EC III. Os resultados foram negativos para segurança e eficácia, tendo sido fechado precocemente em função da taxa de mortalidade relacionada com a toxicidade, observada em 2,2% no grupo que recebeu o esquema Irinotecan + FU + AF. Não houve benefício para a inclusão de Irinotecan (22). Nesta mesma linha, estudos de fase III estão sendo conduzidos na Europa, como o Pan European Trials in Adjuvant Colorectal Cancer (PETACC - 3/V307): estudo que compara FU e AF infusional com ou sem Irinotecan e o "ACCORD STUDY" que compara FU e AF infu-

sional com ou sem Irinotecan em pacientes EC III de alto risco.

Mais recentemente, Thierry André publicou os resultados de um estudo fase III que comparou Oxaliplatina, FU e AF com FU e AF em 2246 pacientes EC II e III. Este estudo, denominado de "MOSAIC", demonstrou a superioridade do regime de 3 drogas. Houve um aumento significativo da SVLD em 3 anos com o regime de 3 drogas (71,8% x 65,5%, $p < 0,01$) e uma redução de 23% do risco de recidiva. Houve benefício em todos os subgrupos prognósticos como sexo, idade, estadiamento, etc... No que se refere à segurança, a inclusão de Oxaliplatina proporcionou 12% de neutropenia grau 4, porém a neutropenia febril e a sépsis ocorreram em menos de 2% dos casos. Aproximadamente 12% dos casos desenvolveram neuropatia periférica grau 3, sendo que após um ano de tratamento esta percentagem caiu para 1% (24).

O NSABP está conduzindo 2 estudos em adjuvância. O NSABP C-07 que compara o regime de Roswell Park (FU + AF) com o esquema FLOX (FU + AF + Oxaliplatina) em pacientes EC II e III, sendo estratificados pelo número de linfonodos regionais e o NSABP C-08, que randomiza pacientes EC II e III para o esquema FOLFOX 6 ou FOLFOX 6 associado ao Bevacizumab por 1 ano. Aguardam-se os resultados e conclusões destes estudos. Outros agentes vem sendo intensamente explorados em câncer colorretal, dentre eles o SU5416, bem como vacinas.

De posse destes dados, podemos concluir que o regime padrão para a adjuvância em pacientes EC III é o regime FOLFOX 4.

Para fins didáticos, as conquistas obtidas nos últimos 20 anos podem ser resumidas como se segue:

Quadro 1

1976 - Li e Ross relatam melhora nas taxas de cura com QT baseada em FU após a cirurgia
1988 - Meta-análise de Buysse mostra tendência de melhora na SVG com a QT adjuvante
1988 - NSABP C-01 mostra melhora na SVG e SVLD com QT adjuvante
1995 - INT 0035 demonstra benefícios da QT adjuvante no EC III em SVG e SVLD no EC II apenas benefício em SVLD
FU + Levamisole por 12 meses se torna o padrão ouro
1995- IMPACT demonstra benefício em termos de SVLD para EC II
1997 - NCCTG demonstra que 6 meses de adjuvância é o suficiente
1998 - INT 0089 demonstra que FU e Leucovorin em baixas doses é o padrão
1999 - NSABP C-04 demonstra que o Levamisole não é importante
1999 - Mamounas (meta-análise NSABP C-01, 02, 03 e 04) demonstra benefício da adjuvância p/ EC II
2004 - Estudo MOSAIC demonstrando que o padrão é o regime FOLFOX4
2004 - Estudo X-ACT demonstra que FU + AF pode ser substituído por Capecitabine
2004 - Meta-análise de Figueiredo demonstrando benefício da adjuvância p/ EC II de alto risco
2004 - ASCO recomenda adjuvância para EC II de alto risco

PERSPECTIVAS PARA O EC III

O leque que se abre é bastante promissor. Podemos imaginar, com sólidas razões para isto, a substituição de Fluorouracil e Leucovorin pela Capecitabine. Sheithauer publicou os resultados de segurança do estudo X-ACT (estudo de fase III multi-institucional envolvendo 164 centros com 1987 pacientes Dukes C). Os pacientes foram randomizados para receber 24 semanas de Capecitabine (1250 mg/m²/dia VO por 14 dias a cada 21 dias) ou FU (425 mg/m² IV em bolus D1 a D5) + Leucovorin (20 mg/m²/dia IV D1 a D5) repetidos a cada 28 dias. Os resul-

tados favoreceram ao braço da Capecitabine, no que concerne ao perfil de toxicidade (25).

Jim Cassidy, recentemente torna público os resultados de eficácia do Estudo X-ACT, onde a Capecitabine é, no mínimo, equivalente ao regime da Clínica Mayo em termos de SVLD. A SV livre de recidiva foi superior com o uso da Capecitabine, e a análise multivariada demonstrou uma redução de 20% do risco de recidiva ou morte pela doença, quando comparado esquema da Clínica Mayo (26).

Jean Yves Douillard faz a análise farmacoeconômica do estudo X-ACT, demonstrando benefícios do esquema XELOX (27).

Avançando ainda, os resultados de um estudo de fase III foram apresentados em Viena, por ocasião do Congresso Europeu de Oncologia Médica (ESMO). Este estudo comparou a Capecitabine associada a Oxaliplatina (CAPOX) com Fluorouracil, Leucovorin e Oxaliplatina (FUFOX). Hendrik Arkenau, demonstrou uma eficácia comparável e um melhor perfil de toxicidade para o grupo de pacientes com doença metastática que recebeu o esquema CAPOX (28).

Não é difícil de se imaginar que a associação Fluorouracil/Leucovorin está dando seus últimos acordes. Não há mais dúvidas da equivalência, do perfil de segurança, da comodidade posológica e da eficácia da Capecitabine. Vários estudos de fase II em doença avançada (Van Custem, Grothey, Makatsoris, Carreca), têm demonstrado de forma bastante sólida que a associação Oxaliplatina e Capecitabine proporciona resultados, no mínimo, comparáveis ao esquema FOLFOX. Um estudo de fase II conduzido pelo grupo Espanhol, liderado por Javier Sastre, demonstrou que o regime XELOX proporcionou 55% de resposta objetiva, em pacientes com doença metastática, com um perfil de toxicidade bastante aceitável. Outra opção, é a associação de Capecitabine e Irinotecan (XELIRI) que tem proporcionado resultados semelhantes.

Avançando numa perspectiva bastante realista, podemos imaginar que um regime de adjuvância com Capecitabine e Oxaliplatina (CAPOX ou XELOX) seja agregado rapidamente ao arsenal terapêutico.

Obviamente que a proposta do esquema CAPOX ou XELOX para adjuvância em pacientes EC III, é apenas um exercício intelectual e que não encontra uma cabal sustentação científica no presente momento. Entretanto, cremos piamente que a tendência é bastante forte em considerar este regime como o padrão-ouro nos próximos anos.

Indo mais além, não devemos ignorar a possível inclusão de anticorpos monoclonais direcionados a receptores VEGF e EGFR, que vêm demonstrando uma efetividade em doença avançada. É certo que ainda temos muito que percorrer. A grande questão a ser respondida no futuro será: Qual o impacto farmacoeconômico? Quantas vidas serão salvas e a que custo, com uma estratégia desta manigude?

Neste cenário, Charles Blanke do SWOG coordenará um estudo de fase III (SWOG-S0303) que irá comparar FOLFOX4 com CAPOX, com ou sem Bevacizumab em ambos os braços, em pacientes com tumor metastático ou localmente avançado. O desenho deste estudo permitirá avaliar o real papel da inclusão de Bevacizumab em ambos os regimes de tratamento num universo de 2200 pacientes. Os resultados deste estudo certamente servirão de base para considerar ou não, o uso de drogas alvo numa estratégia de adjuvância.

Quadro 2 Estudos de adjuvância

Estudo	Esquema
NSABP-07	Bolus semanal 5-FU/LV oxaliplatina EC II e III
MOSAIC	Infusional 5-FU/LV oxaliplatina EC II e III
PETACC-2	Bolus 5-FU/LV X infusional 5-FU/LV EC III
PETACC-3	Infusão ou bolus 5-FU/LV CPT-11 EC III
PETACC-4	Cirurgia X 5-FU/LV CPT-11 EC II
Francês FFCD/FNCLCC	LV/5-FU2 X LV/5-FU2 CPT-11 EC III N2
NSABP-06	UFT/LV X Mayo EC II e III
QUASAR-2	Capecitabine X Esquema Mayo CPT-11
X-ACT NSABP-08	Capecitabine X bolus 5-FU/LV EC III FOLFOX + ou - Bevacizumab EC II e III
NCCTG-N0147	Adjuvância com ou sem Cetuximab EC III
PETACC-5	Celecoxib com ou sem FU/LV EC III

CPT-11-irinotecan

FFCDFNCLCC- Fondation Français de Cancerologie Digestive/Federation of the French Cancer Centres 5-FU5-fluorouracil; Lvlucovorin

MOSAIC - Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-FU-LV in the Adjuvant Treatment of Cancer

NSABP - National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

PETACC - Pan-European Trial for Adjuvant Treatment of Colon Cancer

QUASAR - Quick and Simple and Reliable

UFTtegafur; X-ACTXeloda-Adjuvant Chemotherapy.

ADJUVÂNCIA NO ESTADIO II

A falta de dados sólidos e incontestes do uso de tratamento adjuvante em pacientes Dukes B, tem gerado polêmica, até mesmo entre os especialistas. Na verdade, o único estudo que avaliou pacientes Dukes B2 individualmente foi o INT- 0035, que falhou em demonstrar benefícios na SVG, apesar de diminuir o índice de recidiva. Em 1999, dois grandes estudos foram publicados, com resultados totalmente contrários.

Os investigadores do IMPACT B2 não conseguiram demonstrar qualquer benefício significativo da quimioterapia adjuvante. Foram agrupados todos os pacientes portadores de câncer de cólon estágio B2, de 5 estudos separados (29).

Por outro lado, Mamounas combinou os resultados dos 4 estudos do NSABP (C-01, C-02, C-03 e C-04) e analisou a utilidade da quimioterapia adjuvante para pacientes estágio II. A análise demonstrou uma redução de 30% na taxa de mortalidade, sem levar em conta a presença ou ausência de fatores prognósticos adversos (30).

Sharlene Gill e sua equipe confirmaram os benefícios da terapia adjuvante quando da análise de 7 estudos randomizados com 3341 pacientes (EC II e III) utilizando-se regressão logística. Os benefícios encontrados para pacientes EC II, foram os mesmos para aqueles com linfonodos comprometidos pela doença quando da cirurgia (310).

Mais recentemente, os resultados do estudo "MOSAIC" nos fornecem dados que podemos considerar consistentes. 40% dos 2246 pacientes recrutados para o estudo "MOSAIC" foram esta-

diados como II de alto risco para a recidiva, e quando se analisa este grupo em especial, o benefício foi claro e sólido para o uso de quimioterapia adjuvante com o regime FOLFOX 4. Entretanto há de se considerar que o tempo de seguimento de 3 anos ainda é relativamente curto para o ECII, razão pela qual nos remete a uma observação cuidadosa. Neste particular convém lembrar que numa reunião de "experts", os resultados deste estudo foram aceitos para o EC III, ou seja, houve a validação da sobrevida livre de doença e do risco de recidiva em 3 anos, como preditor para a sobrevida global. Portanto, será que não podemos validar estes mesmos achados para pacientes EC II, visto que todos os subgrupos analisados obtiveram os mesmos benefícios, conforme veremos mais adiante?

Tamas Hickish, analisou especificamente o subgrupo de pacientes EC II do estudo "MOSAIC", e apresentou os resultados em novembro passado, por ocasião do Congresso Europeu (ESMO 2004). 451 pacientes receberam o esquema FOLFOX e 448 o esquema FU + AF. Ambos os grupos foram bem balanceados em suas características e 63,4% e 64,7%, respectivamente apresentavam pelo menos um fator prognóstico adverso. Os fatores prognósticos adversos estudados foram: histologia indiferenciada, obstrução intestinal, invasão vascular, perfuração tumoral, tumor T4 e menos de 10 linfonodos examinados. No global, estes pacientes se beneficiaram através de uma redução do risco relativo de recidiva de 20%, quando foram tratados com o esquema FOLFOX (32).

Diante destes achados, nos parece extremamente recomendável propor adjuvância a este subgrupo de pacientes. Se ainda não detectamos um nítido aumento de sobrevida com o tratamento adjuvante, não podemos desconsiderar a diminuição do risco de recidiva em 3 anos detectado pelo estudo "MOSAIC". Se ainda não temos um estudo definitivo, não podemos desconsiderar as meta-análises de que dispomos.

Uma recente revisão sistemática Canadense conduzida por Alvaro Figueiredo e publicada em junho deste ano, demonstra claramente os benefícios da adjuvância em pacientes de alto risco (33). Os resultados desta revisão impulsionaram a Sociedade Americana de Oncologia Clínica a realizar um painel sobre o tema, acabando por considerar e recomendar a quimioterapia adjuvante para pacientes de alto risco (lesões T4, histologia indiferenciada, número insuficiente de linfonodos recuperados e perfuração) (34).

Outro argumento importante é a inclusão de regimes de tratamento mais efetivos e eficazes, onde na doença avançada demonstraram superioridade inquestionável, proporcionando sobrevidas de 2 anos de excelente qualidade, algo que não se observa com esquemas antigos. Cristophe Tournigand (Hôpital Saint Antoine - Paris), em comunicação pessoal, propõe quimioterapia adjuvante a todos os pacientes EC II de alto risco, em função de que a comunidade oncológica francesa não mais questiona os dados do estudo "MOSAIC".

É lógico que a grande discussão deverá se assentar na caracterização de quais os pacientes EC II que não se beneficiarão de quimioterapia adjuvante, ou quais os pacientes que realmente terão ganhos com esta estratégia. Vários fatores prognósticos desfavoráveis foram identificados neste estágio clínico, que indicam um maior índice de recidiva, como por exemplo: perfuração, obstrução, idade avançada e histologia dentre outros. Na seara molecular, podemos identificar pacientes que possuem características especiais e que apresentam uma história evolutiva bastante peculiar. Um exemplo é a perda de heterozigidade do cromossomo 18q, a instabilidade microsatélite e a mutação do gene para receptor tipo II (TGF- β 1).

A perda de heterozigidade se configura como um fator prognóstico adverso, visto que numa análise dos estudos do Intergroup (0035 e 0089) observou-se uma chance de SV em 5

anos de 50%, enquanto aqueles doentes que não apresentavam esta alteração a SV era de 69% (35).

Por outro lado, a instabilidade microsatélite parece ser um fator preditivo benéfico. Pacientes que apresentam esta alteração a SV em 8 anos foi de 77%, enquanto pacientes que não apresentavam esta característica a SV observada foi de 66% (36).

O estudo PETACC 4 (EORTC 40012), coordenado por Phillippe Rougier, foi ativado em junho deste ano, e se destina especificamente a pacientes EC II. É um estudo de fase III que randomiza pacientes para seguimento apenas ou para receber quimioterapia com FU + Irinotecan, associado ou não a AF.

Do nosso ponto de vista, pacientes EC II de alto risco devem ser encorajados a receber tratamento adjuvante com o esquema FOLFOX 4. Não nos parece ético e razoável, ocultar dos pacientes os resultados do Estudo MOSAIC.

PERSPECTIVAS PARA O EC II

Evidentemente que uma vez definido o regime de adjuvância para pacientes EC III, esta estratégia deverá ser incorporada aos pacientes EC II. Entretanto, o grande dilema é que sabemos, de antemão, que apenas uma parcela deste grupo de doentes é que realmente se beneficiará de uma abordagem sistêmica preventiva. Todos os esforços concentram-se em caracterizar, definitivamente, qual o subgrupo deveremos tratar. Atualmente lança-se mão de critérios morfológicos, de certa forma não muito elegantes, para se propor uma adjuvância. Ainda estamos distantes de ver aplicados, na prática clínica, os conhecimentos de biologia molecular do câncer de cólon. Uma vez estabelecido de forma unânime os fatores prognósticos e preditivos, podemos nos permitir refletir sobre qual seria o verdadeiro impacto de drogas inteligentes (magic bullets). Não há dúvidas sobre a efetividade dos anticorpos monoclonais em outras doenças neoplásicas como linfomas e câncer de mama. Judah Folkman, em 1975, lançou a hipótese de que o crescimento do tumor era dependente da angiogênese. Desde então inúmeras incursões foram feitas tentando provar esta hipótese, entretanto somente em 2003 é que conseguimos correlacionar inibição da angiogênese com a diminuição do tumor.

Na doença metastática, a inclusão de um anticorpo monoclonal humanizado recombinante endereçado ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) proporcionou um avanço terapêutico substancial. Os estudos de Fairozz Kabbinar e mais recentemente o estudo de fase III de Herbert Hurwitz, foram esclarecedores quanto aos benefícios em sobrevida do uso de Bevacizumab associada a quimioterapia sistêmica, em particular ao esquema IFL.

Outro alvo a ser considerado é o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). O Cetuximab (anticorpo monoclonal humanizado) recentemente foi aprovado para doença metastática, seja em combinação com Irinotecan ou isoladamente, proporcionando resultados modestos, porém bastante interessantes. Logo, não seria utopia imaginar que estas drogas possam fazer parte de uma estratégia adjuvante para este grupo de pacientes. Já estão em curso estudos que incluem estas medicações.

Indo mais além, será que a associação de Cetuximab e Bevacizumab com o esquema XELOX não seria a estratégia mais coerente? Obviamente que pelo menos dois fatores limitantes estarão em jogo: perfil de toxicidade e aspectos farmacoeconômicos, como mencionado anteriormente para o EC III.

Para exemplificar, o ECOG espera recrutar 3.000 pacientes com câncer de cólon EC II, que serão estratificados por fatores de risco, onde a partir de então serão randomizados a receber o esquema FOLFOX ou FOLFOX associado a Bevacizumab.

CONCLUSÕES

Não há dúvidas de que temos, atualmente, melhores opções de adjuvância do que o velho esquema Fluorouracil e Leucovorin. Estamos vivenciando um momento ímpar em poder contar com estratégias terapêuticas seguras, eficazes e sobretudo mais cômodas para os nossos pacientes portadores de câncer de cólon. Num cenário de adjuvância, é mandatório optar por tratamentos que não comprometam a qualidade de vida, que detenham um perfil de toxicidade mínimo e, sobretudo, que proporcionem um impacto positivo, seja na sobrevida global, seja no intervalo livre de doença ou no índice de recidiva. Não nos parece razoável e lógico desconsiderar os benefícios da adjuvância para os pacientes EC II de alto risco e, ao mesmo tempo, aceitar os dados do estudo MOSAIC com a quimioterapia para o EC III. Portanto, há de se refletir e adotar uma postura coerente. Se isto não acontecer, provavelmente aguardaremos mais 20 anos para introduzir modificações importantes na nossa prática clínica, à semelhança do que aconteceu com os estudos de Moertel da Clínica Mayo.

REFERÊNCIAS

- 1- Meta-Analysis Group in Cancer: Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:301-308.
- 2- Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project: Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 1992; 10:896-903.
- 3- Piedbois, P et al.: Modulation of Fluorouracil by Leucovorin in Patients With Advanced Colorectal Cancer: Na Updated Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2004; 18: 3766-3775)
- 4- Li MC, Ross ST: Chemoprophylaxis for patients with colorectal cancer: prospective study with five-year follow-up. *JAMA* 1976; 238:2825-2828.
- 5- Lawrence WJr, Terz JJ, Horsley JS, et al.: Chemotherapy as na adjuvant to surgery for colorectal cancer: a follow-up report. *Arch Surg* 1978;113:164-168.
- 6- Higgins GA, Amadeo JH, McElhinney J, et al.: Efficacy of prolonged intermittent therapy with combined 5-fluorouracil and methyl-CCNU following resection for carcinoma of large bowel: a Veterans Administration Surgical Oncology Group report. *Cancer*1984; 53:1-8.
- 7- Buyse M, Zeleniuch A, Chalmers T: Adjuvant therapy of colorectal cancer. *JAMA* 259;3571-3578, 1988.
- 8- Wolmark N, Fisher B, Rockette H, et al.: Postoperative adjuvant chemotherapy or BCG for colon cancer: results from NSABP protocol C-01. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80:30-36.
- 9- Verhaegen H, DeCree J, DeCock, et al.: Levamisole therapy in patients with colon cancer. In *Immunotherapy of Human Cancer*. Edited by Terry W, Rosenberg S. New York: Elsevier 1982; 225-229.
- 10- Laurie JÁ, Moertel CG, Fleming TR, et al.: Surgical adjuvant therapy of large-bowel carcinoma: na evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil: the North Central Cancer Treatment Group and the Mayo Clinic. *J Clin Oncol* 1989; 7:1447-1456.
- 11- Moertel CG, Fleming TR, McDonald JS, et al.: Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med* 1995;122:321-326.
- 12- Cascinu S, Catalano V, Latini G, et al.: A randomized trial of adjuvant therapy of stage III colon cancer: levamisole and 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil alone. *Proc ASCO* 1999; 18;923.
- 13- Moertel CG, Fleming TR, McDonald JS, et al.: Intergroup study of fluorouracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II/Dukes B2 colon cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13:2936-2943.
- 14- Rustum Y, Trave F, Zakrzewski S, et al.: Biochemical and pharmacologic basis for potentiation of 5-fluorouracil action by leucovorin. *Natl Cancer Inst Monogr* 1987; 5:165-170.
- 15- Wolmark N, Rockette H, Fisher B, et al.: The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from NSABP Project protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993; 11:1879-1887.
- 16- International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators: Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995; 345:939-944.
- 17- O'Connell MJ, Mailliard JÁ, Kahn MJ, et al.: Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:246-250.
- 18- Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al.: Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin and levamisole in patients with Dukes B and C carcinoma of the colon: results from NSABP Project C-04. *J Clin Oncol* 1999; 17:3553-3559.
- 19- Haller D, Catalano P, McDonald J, et al.: Fluorouracil (FU), Leucovorin(LV) and Levamisole (LEV) adjuvant therapy for colon cancer: five year final report of INT-0089. *Proc ASCO* 1998; 17:256a.
- 20- Smith RE, Wieand HS, Colangelo L, et al.: UFT/Leucovorin vs 5-FU/Leucovorin in colon cancer. *Oncology* 2000; (supl 9) 14:24-27.
- 21- Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al: Irinotecan plus Fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343:905-914.
- 22- Rothemberg ML, Meropol NJ, Poplin EA, et al.: Mortality associated with irinotecan plus bolus fluorouracil/leucovorin: Summary findings of a independent panel. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3801-07.
- 23- Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al.: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic for colorectal cancer: A multicentre randomized trial. *Lancet* 2000; 355: 1041-47.
- 24- André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al.: Oxaliplatin, Fluorouracil and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343-51.
- 25- Scheithauer W, McKendrick J, Begbie S, et al.: Oral Capecitabine as an Alternative to IV 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer: safety results of a randomized, phase III trial. *Ann Oncol* 2003; 14: 1735-43.

- 26- Cassidy J, Scheithauer W, McKendrick J, et al.: Capecitabine (X) vs bolus 5-FU/Leucovorin (LV) as adjuvant therapy for colon cancer (the X-ACT study): Efficacy results of a phase III trial. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23: 14 (abst 3509)
- 27- Douillard JY, Twelves C, McKendrick J, et al.: Pharmacoeconomic analysis of Capecitabine in the adjuvant setting. Results from the X-ACT trial comparing Capecitabine with 5-FU/LV in patients with Dukes' C colon cancer. Proc ESMO 2004; 15 (abst 274)
- 28- Arkenau HT, Kubicka S, Grall R, et al.: Phase III trial of infusional 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FUFOX) versus capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) as first line treatment of advanced colorectal carcinoma: results of a interim efficacy and safety analysis. Proc ESMO 2004; 15 (abst 272)
- 29- International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators: Efficacy of adjuvant fluoro-uracil and folinic acid in B2 colon cancer. J Clin Oncol 1999; 17:1356-1363.
- 30- Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, et al.: Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes B versus Dukes C colon cancer: results from four NSABP adjuvant studies (C-01, C-02, C- 03 and C-04). J Clin Oncol 1999; 17:1349-1355.
- 31- Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al.: Using a pooled analysis to improve the understanding of adjuvant therapy benefit for colon cancer. J Clin Oncol 2004; 15: 1797-1806.
- 32- Hickish T, Boni C, Navarro M, et al.: Stage II in the MOSAIC trial evaluating Oxaliplatin/5FU/LV as adjuvant treatment of colon cancer: a subpopulation analysis. Proc ESMO 2004; 15 (abst 284)
- 33- Al B. Benson III, Schrag D, Mark R, et al.: American Society of Clinical Oncology Recommendations on Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colon Cancer. J Clin Oncol 2004 22: 3408-3419
- 34- Figueredo A, Charette ML, Maroun J, et al.: Adjuvant Therapy for Stage II Colon Cancer: A Systematic Review From the Cancer Care Ontario Program in Evidence-Based Care's Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. J Clin Oncol 2004; 22: 3395-3407.
- 35- Watanabe T, Wu TT, Catalano PJ, et al.: Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer. N Engl J Med 2001; 344: 1196-1206.
- 36- Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al.: Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. N Engl J Med 2003; 349: 247-57.