

THE LANCET Oncology

Análise Descritiva dor artigo:

Intermittent chemotherapy plus either intermittent or continuous cetuximab for first-line treatment of patients with *KRAS* wild-type advanced colorectal cancer

(COIN-B): a randomised phase 2 trial

Harpreet Wasan MD a, Dr Angela M Meade DPhil b , Richard Adams MD c, Richard Wilson MD d, Cheryl Pugh BSc b, David Fisher MSc b, Benjamin Sydes b, Ayman Madi MD b, Bruce Sizer MB e, Charles Lowdell FRCP a, Gary Middleton MD f, Rachel ButlerBSc g, Prof Richard Kaplan MD b, Prof Tim Maughan MD h, on behalf of the COIN-B investigators

R3 Tamise da Silva Baptista

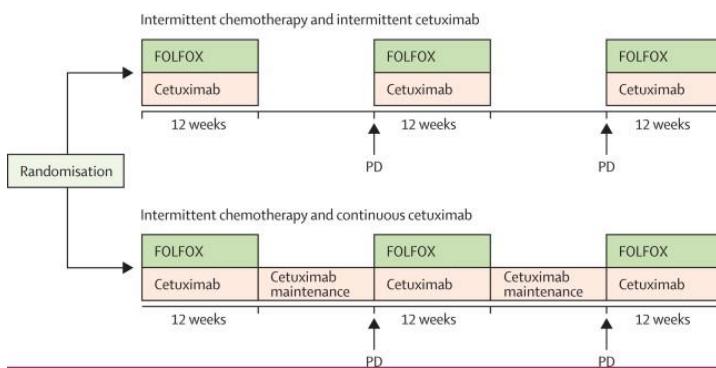
O primeiro e mais importante passo para o tratamento quimioterápico no câncer colorretal metastático inoperável foi a descoberta do fluoracil. Com o decorrer dos anos e estudos realizados se teve a incorporação de outros quimioterápicos como: oxaliplatina, irinotecano e posteriormente as drogas alvos e antiangiogênicas.

Este último grupo de drogas – alvos e antiangiogênicas – surgiu com a descoberta do bevacizumabe seguida com estudos a respeito do cetuximabe e panitumumabe.

O artigo a ser discutido trata – se de um estudo fase II, randomizado, multicêntrico, com análise proveniente de 30 hospitais de paciente maiores de 18 anos, com adenocarcinoma colorretal inoperável e sem tratamento para doença metastática prévia.

Pacientes selecionados foram alocados, para tratamento com quimioterapia (QT) intermitente associado a cetuximabe semanal ou, quimioterapia intermitente associado a cetuximabe semanal e mantido contínuo mesmo após término de QT. O regime quimioterápico proposto baseou-se em FOLFOX (ácido folínico, oxaliplatina, seguida de fluoracil bolus ou infusional), associado ao cetuximabe nos dias 1 e 8, por 12 semanas. Posteriormente os

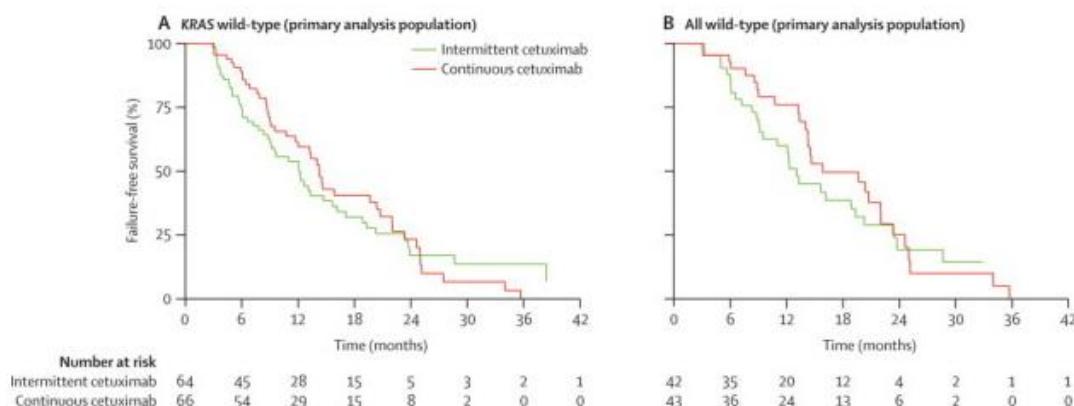
pacientes eram avaliados com exame clínico a cada 6 semanas e exames de imagem a cada 12 semanas.

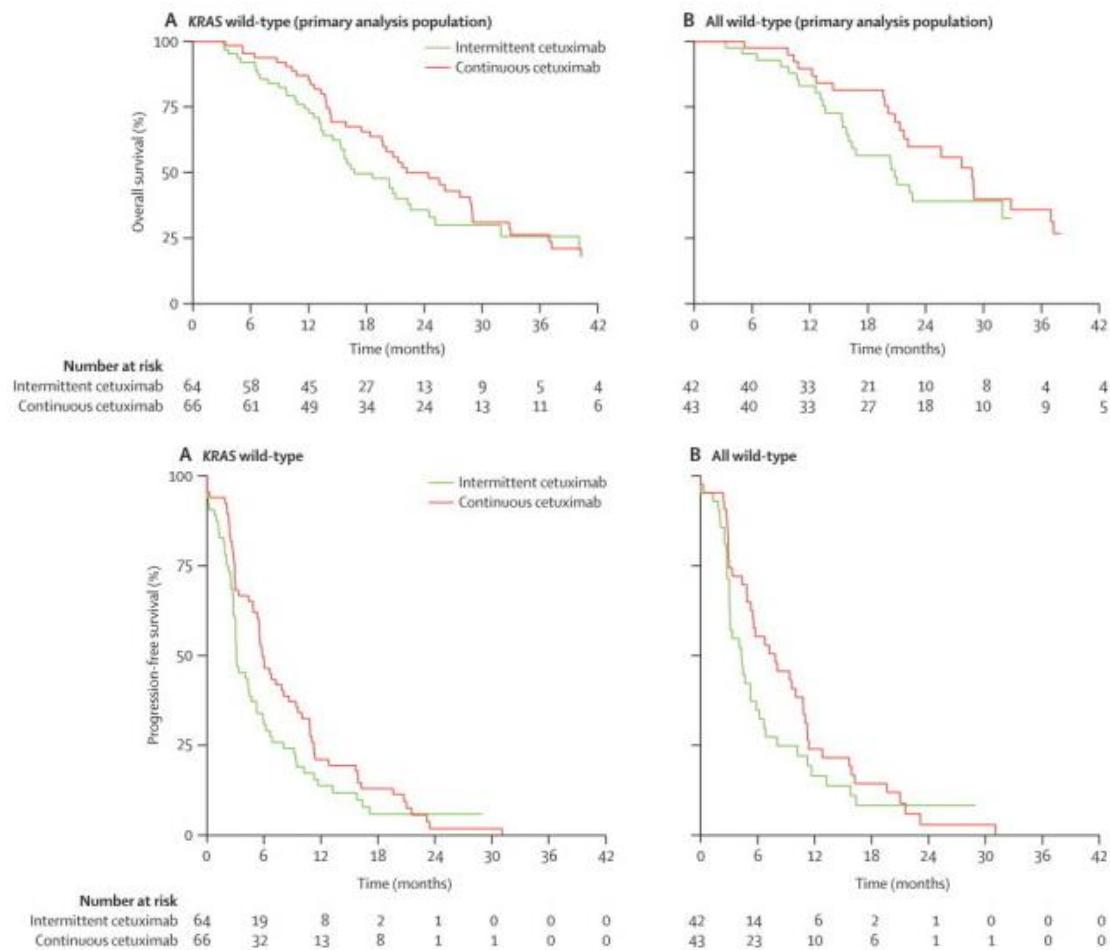


Objetivou – se nesse contexto avaliar sobrevida livre de progressão em 10 meses e como desfechos secundários: segurança na reintrodução do cetuximabe, sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxas de resposta, efeitos adversos e controle da doença em 24 semanas.

O status KRAS foi adicionado ao estudo a partir de janeiro de 2009, visto o desenho do estudo ter sido prévio a identificação da mutação KRAS como fator preditor de resistência ao anticorpo monoclonal de EGFR. Todos os selecionados a partir de janeiro de 2009 eram KRAS wild-type e os demais o status KRAS foi pesquisado também.

Foram selecionados 401 pacientes, dos quais 226 enquadram-se para a pesquisa. Dos pacientes avaliados com KRAS wild type, que preencheu número de 169 pacientes, 78 (46%) receberam cetuximabe intermitente e 91 (54%) contínuo. Destes, 64 do grupo cetuximabe intermitente e 66 do grupo cetuximabe contínuo foram incluídos na análise primária.





Na análise primária, a sobrevida global mediana foi de 16,8 meses (95% CI 14,5—22,6) no grupo de cetuximabe intermitente contra 22,2 meses (18,4-28,9) no grupo de cetuximabe contínuo.

A sobrevida livre de progressão mediana na 12^a semana foi de 3,1 meses (95% IC 2,8-4,7) no grupo de cetuximabe intermitente e 5,8 meses (4,9-8,6) com cetuximabe contínuo.

Na análise de sobrevida livre de progressão cetuximabe intermitente aparenta benefício superior ao contínuo porém esse achado muito provavelmente se dá pelas características individuais dos pacientes, visto que aos 24 meses, melhor controle de doença é visto no grupo do cetuximabe contínuo.

Avaliou –se também que pacientes com mutação no KRAS, NRAS e BRAF tiveram pior prognóstico do que os pacientes wild type para sobrevida

global e falênciá livre de progressão e que os efeitos adversos foram semelhantes nos grupos.

Cetuximab contínuo, por fim, foi associado a uma maior sobrevida livre de progressão, intervalo maior livre de quimioterapia, e mais tempo para a progressão. Este achado deve ser validado em ensaios de fase III, como o próximo estudo FOCUS 4, em que novos tratamentos alvos serão incorporados.

Referências:

Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011; **377**: 2103-2114.

Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; **370**: 143-152.