



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

FREDERICO LEAL

REGIME FOLFOXIRI NO TRATAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL
METASTÁTICO:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE

CAMPINAS

2017

FREDERICO LEAL

REGIME FOLFOXIRI NO TRATAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL
METASTÁTICO:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Ciências, com área de concentração em Clínica Médica

ORIENTADOR: André Deeke Sasse

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À
VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO
DEFENDIDA PELO ALUNO
FREDERICO LEAL, E ORIENTADO
PELO PROF. DR. ANDRE DEEKE
SASSE

CAMPINAS

2017

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

Ficha catalográfica

Universidade Estadual de Campinas

Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas

Ana Paula de Moraes e Oliveira - CRB 8/8985

Leal, Frederico, 1985-
L473r Regime FOLFOXIRI no tratamento do câncer colorretal metastático : uma
revisão sistemática com meta-análise / Frederico Leal. – Campinas, SP : [s.n.], 2017.

Orientador: André Deeke Sasse.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade
de Ciências Médicas.

1. Oncologia. 2. Neoplasias colorretais. 3. Tratamento farmacológico. I.
Sasse, André Deeke. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: FOLFOXIRI regimen for metastatic colorectal cancer : a systematic
review and meta-analysis

Palavras-chave em inglês:

Oncology

Colorectal neoplasms

Drug therapy

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Mestre em Ciências

Banca examinadora:

André Deeke Sasse [Orientador]

Mariângela Ribeiro Resende

Jorge Sabbaga

Data de defesa: 11-12-2017

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

FREDERICO LEAL

ORIENTADOR: ANDRÉ DEEKE SASSE

MEMBROS:

1. PROF. DR. ANDRÉ DEEKE SASSE

2. PROFA. DRA. MARIÂNGELA RIBEIRO RESENDE

3. PROF. DR. JORGE SABBAGA

Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: DATA DA DEFESA 11/12/2017

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma de seleção de artigos	26
Figura 2: Meta-análise de sobrevida global. Gráfico em caixa e bigode representa os resultados dos estudos individuais, enquanto o gráfico em diamante representa os resultados combinados. “SE” representa erro padrão. “Weight” representa o peso relativo do estudo na meta-análise. “IV” representa inverso da variância. “Random pois se trata de um modelo de efeito randômico. “CI” representa o intervalo de confiança. “df” representa grau de liberdade. Índices Tau ² , Chi ² e I ² representados diretamente.....	29
Figura 3: "Funnel plot" para sobrevida global. Linha pontilhada represa o HR combinado. As circunferências representam os resultados dos estudos individuais. Eixo vertical representa o erro padrão, o eixo horizontal marca o HR.	29
Figura 4: Meta-análise de sobrevida livre de progressão. Gráfico em caixa e bigode representa os resultados dos estudos individuais, enquanto o gráfico em diamante representa os resultados combinados. “SE” representa erro padrão.....	30
Figura 5: Meta-análise de sobrevida livre de progressão incluindo apenas Gruenberger, 2015 e Masi, 2011. Gráfico em caixa e bigode representa os resultados dos estudos individuais, enquanto o gráfico em diamante representa os resultados combinados. “SE” representa erro padrão. “Weight” representa o peso relativo do estudo na meta-análise. “IV” representa inverso da variância. “Random pois se trata de um modelo de efeito randômico. “CI” representa o intervalo de confiança. “df” representa grau de liberdade. Índices Tau ² , Chi ² e I ² representados diretamente. ...	30
Figura 6: Meta-análise de sobrevida livre de progressão incluindo apenas Cremolini, 2015 e Souglakos, 2011. Gráfico em caixa e bigode representa os resultados dos estudos individuais, enquanto o gráfico em diamante representa os resultados combinados. “SE” representa erro padrão. “Weight” representa o peso relativo do estudo na meta-análise. “IV” representa inverso da variância. “Random pois se trata de um modelo de efeito randômico. “CI” representa o intervalo de confiança. “df” representa grau de liberdade. Índices Tau ² , Chi ² e I ² representados diretamente. ...	31
Figura 7: "Funnel plot" para sobrevida livre de progressão. Linha pontilhada represa o HR combinado. As circunferências representam os resultados dos estudos individuais. Eixo vertical representa o erro padrão, o eixo horizontal marca o HR.	32
Figura 8: Meta-análise de taxa de resposta. Gráfico em caixa e bigode representa os resultados dos estudos individuais, enquanto o gráfico em diamante representa os resultados combinados. “SE” representa erro padrão. “Weight” representa o peso relativo do estudo na meta-análise. “IV” representa inverso da variância. “Random pois se trata de um modelo de efeito randômico. “CI” representa o intervalo de confiança. “df” representa grau de liberdade. Índices Tau ² , Chi ² e I ² representados diretamente. ...	32
Figura 9: Meta-análise de taxa de resposta excluindo Cremolini, 2015. Gráfico em caixa e bigode representa os resultados dos estudos individuais, enquanto o gráfico em diamante representa os resultados combinados. “SE” representa erro padrão. “Weight” representa o peso relativo do estudo na meta-análise. “IV” representa inverso da variância. “Random pois se trata de um modelo de efeito randômico. “CI” representa o intervalo de confiança. “df” representa grau de liberdade. Índices Tau ² , Chi ² e I ² representados diretamente.	33

- Figura 10: Meta-análise de taxa de resposta excluindo Gruenberger, 2015. Gráfico em caixa e bigode representa os resultados dos estudos individuais, enquanto o gráfico em diamante representa os resultados combinados. “SE” representa erro padrão. “Weight” representa o peso relativo do estudo na meta-análise. “IV” representa inverso da variância. “Random pois se trata de um modelo de efeito randômico. “CI” representa o intervalo de confiança. “df” representa grau de liberdade. Índices Tau², Chi² e I² representados diretamente. 33
- Figura 11: Meta-análise de taxa de resposta excluindo Mais, 2011. Gráfico em caixa e bigode representa os resultados dos estudos individuais, enquanto o gráfico em diamante representa os resultados combinados. “SE” representa erro padrão. “Weight” representa o peso relativo do estudo na meta-análise. “IV” representa inverso da variância. “Random pois se trata de um modelo de efeito randômico. “CI” representa o intervalo de confiança. “df” representa grau de liberdade. Índices Tau², Chi² e I² representados diretamente. 34
- Figura 12: Meta-análise de taxa de resposta excluindo Souglakos, 2006. Gráfico em caixa e bigode representa os resultados dos estudos individuais, enquanto o gráfico em diamante representa os resultados combinados. “SE” representa erro padrão. “Weight” representa o peso relativo do estudo na meta-análise. “IV” representa inverso da variância. “Random pois se trata de um modelo de efeito randômico. “CI” representa o intervalo de confiança. “df” representa grau de liberdade. Índices Tau², Chi² e I² representados diretamente. 34
- Figura 13: Meta-análise de taxa de resposta incluindo apenas Gruenberger, 2015 e Masi, 2011. Gráfico em caixa e bigode representa os resultados dos estudos individuais, enquanto o gráfico em diamante representa os resultados combinados. “SE” representa erro padrão. “Weight” representa o peso relativo do estudo na meta-análise. “IV” representa inverso da variância. “Random pois se trata de um modelo de efeito randômico. “CI” representa o intervalo de confiança. “df” representa grau de liberdade. Índices Tau², Chi² e I² representados diretamente. 34
- Figura 14: Meta análise de taxa de resposta incluindo apenas Cremolini, 2015 e Souglakos, 2006. Gráfico em caixa e bigode representa os resultados dos estudos individuais, enquanto o gráfico em diamante representa os resultados combinados. “SE” representa erro padrão. “Weight” representa o peso relativo do estudo na meta-análise. “IV” representa inverso da variância. “Random pois se trata de um modelo de efeito randômico. “CI” representa o intervalo de confiança. “df” representa grau de liberdade. Índices Tau², Chi² e I² representados diretamente. 35
- Figura 15: "Funnel plot" para taxa de resposta. Linha pontilhada represa o OR combinado. As circunferências representam os resultados dos estudos individuais. Eixo vertical representa o erro padrão, o eixo horizontal marca o OR. 35
- Figura 16: Meta-análise de incidência de náusea e vômitos graus 3 e 4. Gráfico em caixa e bigode representa os resultados dos estudos individuais, enquanto o gráfico em diamante representa os resultados combinados. “SE” representa erro padrão. “Weight” representa o peso relativo do estudo na meta-análise. “IV” representa inverso da variância. “Random pois se trata de um modelo de efeito randômico. “CI” representa o intervalo de confiança. “df” representa grau de liberdade. Índices Tau², Chi² e I² representados diretamente. 37
- Figura 17: Meta-análise de incidência de neurotoxicidade graus 3 e 4. Gráfico em caixa e bigode representa os resultados dos estudos individuais, enquanto o gráfico em

diamante representa os resultados combinados. “SE” representa erro padrão. “Weight” representa o peso relativo do estudo na meta-análise. “IV” representa inverso da variância. “Random pois se trata de um modelo de efeito randômico. “CI” representa o intervalo de confiança. “df” representa grau de liberdade. Índices Tau², Chi² e I² representados diretamente.38

Figura 18: Meta-análise de incidência de neutropenia graus 3 e 4. Gráfico em caixa e bigode representa os resultados dos estudos individuais, enquanto o gráfico em diamante representa os resultados combinados. “SE” representa erro padrão. “Weight” representa o peso relativo do estudo na meta-análise. “IV” representa inverso da variância. “Random pois se trata de um modelo de efeito randômico. “CI” representa o intervalo de confiança. “df” representa grau de liberdade. Índices Tau², Chi² e I² representados diretamente.39

Figura 19: Meta-análise de incidência de neutropenia febril. Gráfico em caixa e bigode representa os resultados dos estudos individuais, enquanto o gráfico em diamante representa os resultados combinados. “SE” representa erro padrão. “Weight” representa o peso relativo do estudo na meta-análise. “IV” representa inverso da variância. “Random pois se trata de um modelo de efeito randômico. “CI” representa o intervalo de confiança. “df” representa grau de liberdade. Índices Tau², Chi² e I² representados diretamente.40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características dos estudos: descrição da randomização e do patrocínio.....	27
Tabela 2: Características dos estudos: método estatístico	27
Tabela 3: Características dos estudos: descrição do braço experimental, do braço controle, e do perfil de pacientes incluídos quanto a ressecabilidade de suas metástases.....	28
Tabela 4: Número de pacientes incluídos e analisados em cada braço de cada estudo.....	28
Tabela 5: Risco relativo para cada toxicidade em cada estudo, comparando o braço experimental com o braço controle	36
Tabela 6: Número absoluto e relativo da incidência de náusea e vômitos graus 3 e 4 em cada braço de cada estudo	36
Tabela 7: Número absoluto e relativo da incidência de neurotoxicidade graus 3 e 4 em cada braço de cada estudo	37
Tabela 8: Número absoluto e relativo da incidência de neutropenia graus 3 e 4 em cada braço de cada estudo	38
Tabela 9: Número absoluto e relativo da incidência de neutropenia febril graus 3 e 4 em cada braço de cada estudo	39

LISTA DE ABREVIATURAS

5-FU – 5-fluorouracil

ASCO – Sociedade Americana de Oncologia Clínica

CCRm – Câncer colorretal metastático

df – “degrees of freedom” (grau de Liberdade)

EGFR – Receptor do fator de crescimento epitelial

FOLFIRI – 5-fluorouracil infusional, leucovorin e irinotecano

FOLFOX – 5-fluorouracil infusional, leucovorin, oxaliplatina

FOLFOXIRI – 5-fluorouracil infusional, leucovorin, oxaliplatina e irinotecano

HR – “Hazard ratio”

IC – Intervalo de confiança

ITT – “Intention to treat”

IV – Inverso da variância

OR – “Odds ratio”

SE – Erro padrão

SG – Sobrevida global

SLD – Sobrevida livre de doença

SLP – Sobrevida livre de progressão

TR – Taxa de resposta

VEGF – Fator de crescimento vascular endotelial

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	IMPORTÂNCIA DO CÂNCER COLORRETAL.....	12
1.2	COMPORTAMENTO CLÍNICO DO CCRM.....	12
1.3	RESSECÇÃO CIRÚRGICA DE METÁSTASES.....	13
1.4	QUIMIOTERAPIA CITOTÓXICA: FLUOROPIRIMIDINAS	14
1.5	QUIMIOTERAPIA CITOTÓXICA: IRINOTECANO E OXALIPLATINA	15
1.6	TERAPIA ALVO	16
1.7	ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO E O ESQUEMA FOLFOXIRI.....	16
2	OBJETIVOS	18
2.1	OBJETIVO GERAL.....	18
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
3	HIPÓTESE.....	19
4	MÉTODOS.....	20
4.1	PRINCÍPIOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	20
4.2	ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	20
4.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	20
4.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	21
4.5	EXTRAÇÃO DE DADOS	21
4.6	AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS INDIVIDUALMENTE.....	22
4.7	SÍNTESE DE RESULTADOS E META-ANÁLISE	23
4.8	AVALIAÇÃO DE HETEROGENEIDADE E DE VIESES ENTRE OS ESTUDOS	25
5	RESULTADOS.....	26
5.1	ESTUDOS ENCONTRADOS	26
5.2	CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS	26
5.3	RISCO DE VIESES NOS ESTUDOS INDIVIDUALMENTE.....	28
5.4	META-ANÁLISE: SOBREVIDA GLOBAL	28
5.5	META-ANÁLISE: SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO	30
5.6	META-ANÁLISE: TAXA DE RESPOSTA.....	32
5.7	TOXICIDADE: VISÃO GERAL.....	35
5.7.1	Toxicidade: Náusea e Vômito	36
5.7.2	Toxicidade: Neurotoxicidade.....	37
5.7.3	Toxicidade: Neutropenia	38
5.7.4	Toxicidade: Neutropenia Febril	39
6	DISCUSSÃO	41
6.1	BENEFÍCIO OBSERVADO.....	41
6.2	HETEROGENEIDADE ENTRE ESTUDOS	42
6.3	TOXICIDADE	43
6.4	ASSOCIAÇÃO COM ANTICORPOS MONOCLONAIS.....	45
6.5	PAPEL DO B-RAF	46
7	CONCLUSÃO	47
	REFERÊNCIAS	48

1 INTRODUÇÃO

1.1 IMPORTÂNCIA DO CÂNCER COLORRETAL

O câncer colorretal é uma das neoplasias com maior incidência e mortalidade no mundo(1-5). No Brasil, temos uma estimativa de 34 280 casos novos de câncer colorretal para o ano de 2016 de acordo com o Instituto Nacional do Câncer(6).

O prognóstico do câncer colorretal é heterogêneo, variando conforme o Estadio ao diagnóstico, dentre outros fatores(3, 7). Para neoplasias de estágio I, o prognóstico é excelente, com sobrevida global (SG) em 5 anos maior que 90%. Para o estágio II, a SG em 5 anos é maior que 70%. Já os pacientes diagnosticados em estágio III tem um risco de recidiva mais alto, com 44 a 65% de SG em 5 anos(3, 8). No estágio IV, que é a doença metastática, o prognóstico é reservado, sendo que poucos pacientes podem ser curados. (9).

Apesar de ainda ser uma doença grave e raramente curável, o prognóstico do câncer colorretal metastático (CCRm) melhorou significativamente nas últimas décadas dada uma série de avanços em seu tratamento(10, 11). Na década de 1980 a sobrevida global mediana para portadores de CCRm variava entre 6 e 12 meses. Atualmente, observamos uma SG em 5 anos de cerca de 20%, com SG mediana variando entre 24 e 30 meses (de acordo com dados de estudos randomizados)(9, 12-14) ou 18 e 24 meses (de acordo com bases de dados populacionais)(11, 13-15). Diversos fatores contribuíram para essa melhora no prognóstico da doença, dentre os quais destacamos avanços nos esquemas de quimioterapia antineoplásica, o surgimento de drogas-alvo, e o tratamento cirúrgico do CCRm(12, 14-16). Outro fator que pode levar a um aparente aumento de SG e SLP (neste caso sem uma real melhora do prognóstico) é a migração de estadiamento, ou seja, pacientes que de outra forma seriam classificados como um Estadio mais precoce acabam sendo estadiados como metastáticos devido a disponibilidade de exames de imagem com maior acurácia e/ou ressecções cirúrgicas mais extensas(17).

1.2 COMPORTAMENTO CLÍNICO DO CCRM

Sabe-se que o CCRm é uma doença heterogênea, o que exige uma abordagem multidisciplinar para o estabelecimento do melhor plano terapêutico para cada paciente(18). Vários fatores são sabidamente prognósticos, mas ainda há desafios para oferecer um tratamento individualizado de acordo com tais fatores.

O número de sítios de metástase é um fator importante de mau prognóstico no CCRm(18, 19). Pacientes portadores de metástases exclusivamente hepáticas ou pulmonares tem um prognóstico significativamente melhor que aqueles com lesões em outros sítios(20). A presença de carcinomatose peritoneal é um marcador de mau prognóstico, bem como o acometimento de múltiplos órgãos pela neoplasia(21).

O sítio primário do CCRm também tem impacto prognóstico. Neoplasias oriundas do cólon direito demonstram um curso clínico mais agressivo que aquelas originárias do cólon esquerdo ou do reto(22, 23). Um estudo recente demonstrou que esse comportamento mais agressivo implica em um risco de morte aumentado quando comparado ao CCRm de cólon esquerdo ou reto(22).

Vários fatores moleculares também já foram descritos como importantes para a avaliação prognóstica do CCRm. Neoplasias com mutações nos genes da família RAS, em particular K-RAS ou N-RAS, apresentam um prognóstico pior(24). Também está descrito um pior prognóstico para os tumores com mutações no gene B-RAF(24, 25). Como as mutações neste último gene são mais frequentes no cólon direito, é provável que isso explique pelo menos em parte o pior prognóstico dos CCRm oriundos dessa região(26).

Além de fatores intrínsecos a neoplasia, fatores clínicos de cada paciente são importantes para a avaliação prognóstica e plano terapêutico. Pacientes de boa performance tem uma expectativa de vida superior aos de performance ruim ou limítrofe(27). Comorbidades também podem afetar as possibilidades de tratamento e consequentemente levar a um prognóstico pior(28).

1.3 RESSECÇÃO CIRÚRGICA DE METÁSTASES

A possibilidade de ressecção de metástases hepáticas do CCRm modificou o plano terapêutico e o prognóstico para muitos pacientes. Sabe-se que os pacientes cujas metástases hepáticas foram completamente ressecadas apresentam um prognóstico significativamente melhor que o dos demais portadores de CCRm, com uma SG mediana de cerca de 5 anos e uma sobrevida livre de doença (SLD) aos 5 anos de cerca de 20%(10-13, 15, 16, 19, 29). Diante desses dados, as técnicas cirúrgicas para ressecção de metástases hepáticas de CCRm evoluíram consideravelmente nas últimas décadas, com a utilização de ressecções extensas e hipertrofia lobar para viabilizá-las(30, 31).

O papel do tratamento cirúrgico nos pacientes com CCRm com lesões em outros órgãos que não o fígado é mais incerto. Há evidência de benefício da ressecção de metástases

pulmonares, porém os pacientes submetidos a este procedimento apresentam um prognóstico mais reservado que aqueles com metástases hepáticas exclusivas(32-34).

Também importante é o papel da peritonectomia com quimioterapia intraperitoneal hipertérmica para os pacientes com carcinomatose peritoneal por CCRm. Tal abordagem resultou em um aumento significativo de SG para portadores de metástases exclusivamente peritoneais(35), mas não há evidência para sua utilização em pacientes com lesões concomitantes em outros sítios (36).

Em alguns casos, um paciente com metástases inicialmente consideradas irresssecáveis pode ter essa condição modificada após algum tempo de tratamento com quimioterapia(11, 37). De acordo com uma análise, 12,5% do total de pacientes com CCRm com metástases hepáticas irresssecáveis acabam sendo convertidos para um status de metástases ressecáveis após 3 a 6 meses de quimioterapia baseada em fluoropirimidinas(38).

Dessa forma, todos os pacientes com CCRm devem ser avaliados por uma equipe cirúrgica para considerar a possibilidade de ressecção de metástases, e mesmo aqueles inicialmente considerados como portadores de lesões irresssecáveis devem ser reavaliados após 3 a 6 meses de quimioterapia dada a possibilidade de conversão(10, 11, 20, 38).

1.4 QUIMIOTERAPIA CITOTÓXICA: FLUOROPIRIMIDINAS

A quimioterapia baseada em fluoropirimidinas é a base do tratamento sistêmico de pacientes portadores de CCRm(14, 39). As fluoropirimidinas são agentes da classe dos antimetabólitos, e agem ocupando o sítio das bases nitrogenadas pirimídicas ao interagir com a enzima timidilato sintetase. A síntese de ácidos nucleicos fica assim deficiente, dificultando a duplicação de material genético e a proliferação celular(40, 41).

Para os pacientes com metástases ressecáveis a quimioterapia é importante antes e/ou após o tratamento cirúrgico, pois há evidências de que aumenta a SLD(42, 43). Para pacientes com metástases potencialmente irresssecáveis, um tratamento com quimioterapia pode levar a conversão para ressecabilidade, conforme previamente descrito.

Para os pacientes com metástases irresssecáveis ou metástases em múltiplos sítios, o controle sistêmico da doença com quimioterapia é a única alternativa possível(9, 14). Embora seja considerada uma terapêutica de intuito paliativo, a quimioterapia baseada em fluoropirimidinas resulta em aumento significativo de sobrevida livre de progressão (SLP), taxa de resposta (TR), melhora dos sintomas, qualidade de vida e sobrevida global para os portadores de CCRm(14). Em raros casos, uma resposta completa e duradoura pode ser

alcançada (9). Dessa forma, tais pacientes devem ser tratados até refratariedade da doença ou toxicidade inaceitável, sem uma quantidade pré-determinada de ciclos (9, 44).

A fluoropirimidina mais estudada no tratamento do CCRm é o 5-fluorouracil (5-FU). Regimes baseados em 5-FU têm sido usados no tratamento do CCRm desde os anos 1970, com resultados variados(40). O uso de 5-FU infusional, comparado ao 5-FU em bôlus, resulta em melhores TR e SLP, com uma possível vantagem em SG(45-48). Também o perfil de efeitos adversos foi distinto, com maior mielotoxicidade para os esquemas em bôlus. O tratamento com 5-FU em bôlus, por sua vez, tem sua eficácia aumentada quando associado ao uso de tetrahidrofolato (leucovorin), pois a disponibilidade deste cofator aumenta a interação entre o 5-FU e a enzima timidilato sintetase(49). Estudos posteriores testaram o uso combinado de 5-FU em bôlus associado ao leucovorin seguido por 5-FU infusional, com resultados encorajadores(45).

A capecitabina é outra fluoropirimidina utilizada no tratamento do CCRm. Este medicamento, ingerido por via oral, é uma pró-droga: é transformado em 5-FU no meio intracelular(40). Vários estudos sugerem uma eficácia semelhante entre a capecitabina e o 5-FU infusional, porém com efeitos adversos diferentes: enquanto a primeira provoca mais diarreia e síndrome mão-pé, o segundo está mais associado com mielotoxicidade(40, 50, 51).

Tegafur e seus derivados (como o S-1) são outras drogas da classe das fluoropirimidinas. Estudos realizados no Japão demonstraram atividade dessas drogas contra o CCRm, porém poucos estudos foram realizados com estes medicamentos no Ocidente(52, 53). Há evidências de que a população ocidental sofre efeitos adversos mais graves que os experimentados pelos asiáticos quando exposta ao tegafur(54). Por este motivo, essa droga não é disponível nos países ocidentais.

1.5 QUIMIOTERAPIA CITOTÓXICA: IRINOTECANO E OXALIPLATINA

Após o desenvolvimento das fluoropirimidinas, outras drogas também demonstraram atividade contra o CCRm. Dentre elas, o irinotecano(55, 56) e a oxaliplatina(57) são as mais usadas na prática clínica. O Irinotecano é um inibidor da topoisomerase da família das camptotecinas(58), enquanto a oxaliplatina um agente antineoplásico derivado da platina(59).

Estudos prospectivos randomizados demonstraram superioridade em termos de SG, SLP e TR para esquemas incluindo irinotecano ou oxaliplatina, sempre em associação com uma fluoropirimidina(55, 57). Tais drogas podem ser combinadas com o 5-FU em bôlus,

5-FU infusional ou capecitabina, embora a combinação de irinotecano com capecitabina tenha sido bastante criticada dada a sua importante toxicidade gastrointestinal(60).

A associação entre fluoropirimidina e oxaliplatina mostrou um benefício em SLD para pacientes com metástases hepáticas ressecáveis(42), de maneira análogo ao que acontece na quimioterapia adjuvante para o carcinoma colorretal não metastático ressecado(61, 62). A exemplo do que acontece no contexto não metastático(56), não há evidências de benefício de tratamento com irinotecano para pacientes com doença metastática completamente ressecada(63).

1.6 TERAPIA ALVO

Nas últimas décadas, vários agentes biológicos foram desenvolvidos para o tratamento do CCRm. Dentre eles, os que até hoje apresentam melhor evidência de benefício são os anticorpos monoclonais cetuximab e panitumumab, ambos contra o receptor do fator de crescimento epitelial (EGFR), e o anticorpo bevacizumab, direcionado contra o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF)(14, 64).

Vários estudos randomizados demonstraram um benefício em SLP para a associação de bevacizumab à quimioterapia citotóxica, mas seu impacto em SG permanece duvidoso(60, 65). Quanto aos anticorpos anti-EGFR, também há um benefício importante em TR e SLP, com possível impacto em SG. Para estes agentes, no entanto, tal benefício acontece apenas para os pacientes portadores de neoplasias sem mutações nos genes da família RAS (K-RAS e N-RAS), sendo que para os demais o efeito destes anticorpos pode ser deletério(66-68).

1.7 ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO E O ESQUEMA FOLFOXIRI

Dispondo de várias drogas citotóxicas e agentes biológicos, elaborar um plano terapêutico para um paciente portador de CCRm se torna uma tarefa de personalização do tratamento, que deve levar em consideração as características biológicas do tumor, a apresentação clínica da neoplasia, performance, comorbidades e desejo do paciente(14).

Para os pacientes de boa performance, a estratégia padrão é iniciar o tratamento com uma fluoropirimidina associada a oxaliplatina ou a irinotecano. Pode-se também associar um anticorpo monoclonal nesta primeira linha de tratamento, mas a associação de dois anticorpos simultaneamente é deletéria. Se o tumor for negativo para mutações nos genes da

família RAS, tanto um anticorpo anti-EGFR como um anti-VEGF são boas opções. Para os tumores com mutações no RAS, apenas o anti-VEGF é ativo. Ao longo do tratamento, o paciente pode ser reavaliado quanto a possibilidade de ressecção cirúrgica das lesões(14, 19, 42, 64, 69-71).

Após a falha da primeira linha de quimioterapia, uma segunda linha deve ser indicada se a performance permitir. Normalmente se indica manter a fluoropirimidina e trocar a outra droga citotóxica (irinotecano por oxaliplatina, ou vice-versa)(71). Há estudos demonstrando benefício de se manter o bevacizumab como tratamento antiangiogênico na segunda linha(72). Não se sabe se um benefício semelhante pode ser obtido com a manutenção de um anticorpo anti-EGFR.

Nenhum estudo mostrou vantagem em termos de SLP ou SG favorecendo usar a oxaliplatina na primeira linha e o Irinotecano na segunda, nem tampouco se conhece algum benefício da estratégia inversa(70, 71). É importante notar, no entanto, que as duas drogas têm perfis de toxicidade diferentes, o que pode levar a preferência por uma ou outra de acordo com o perfil do paciente.

Uma terceira estratégia, sugerida por alguns estudos recentes, é o tratamento em primeira linha com três drogas, denominado esquema FOLFOXIRI(37, 69, 73). Possíveis vantagens dessa abordagem são uma maior taxa de resposta (levando a uma maior chance de conversão para ressecabilidade) e maior SLP, que poderiam resultar em melhor SG. Possíveis desvantagens são o aumento da toxicidade e a falta de opções que restariam para a segunda linha de tratamento.

Alguns estudos demonstraram uma superioridade do FOLFOXIRI sobre as demais estratégias em termos de SLP e TR, mas os resultados em termos de SG foram heterogêneos entre os ensaios clínicos(37, 69, 73-78). Como há várias críticas a toxicidade provocada por este esquema quimioterápico, permanece controverso se ele deve ser considerado o padrão ouro na primeira linha de tratamento do CCRm ou se se trata de uma estratégia agressiva a ser reservada apenas para os pacientes que precisam de uma TR mais importante (por exemplo pacientes com lesões potencialmente ressecáveis e que estejam buscando uma conversão para ressecabilidade). Se a vantagem em SLP e TR se traduz em um impacto na SG, o esquema FOLFOXIRI deve ser considerado um padrão ouro para portadores de CCRm com boa performance, mas se tal benefício não for confirmado, este agressivo esquema deve ser reservado para os pacientes com perfil descrito acima(73).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a eficácia do esquema FOLFOXIRI no tratamento do CCRm, utilizando dados publicados na literatura médica

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar se o tratamento com FOLFOXIRI, comparado com outros esquemas, resulta em ganho de SG; e mensurar a dimensão deste ganho.
 2. Determinar se o tratamento com FOLFOXIRI resulta em ganho de SLP. Mensurar a dimensão deste ganho.
 3. Determinar se o tratamento com FOLFOXIRI implica em aumento da TR, e mensurar essa taxa.
- a) Comparar a toxicidade do FOLFOXIRI com a dos demais esquemas. Avaliar o tipo, grau, e frequência dessas toxicidades.

3 HIPÓTESE

Nossa hipótese é de que o tratamento com FOLFOXIRI aumenta a sobrevida global dos pacientes portadores de CCRm com uma toxicidade aceitável. Nossa hipótese nula é de que não haveria diferença em SG entre os pacientes tratados com FOLFOXIRI e aqueles tratados com outros esquemas.

4 MÉTODOS

4.1 PRINCÍPIOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA

Esta revisão sistemática foi feita de acordo com a declaração PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), que orienta esse tipo de estudo científico(79, 80). Todos os itens listados na PRISMA foram checados ao longo do estudo.

4.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Realizamos uma busca sistemática na literatura médica. Para isso utilizamos as seguintes bases de dados eletrônicas: Pubmed/MEDLINE, EMBASE, LILACS, ClinicalTrials.gov, a Biblioteca Cochrane, e resumos dos anais da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO).

A busca era por artigos que reportassem resultados de estudos prospectivos randomizados comparando o esquema FOLFOXIRI com outros esquemas de quimioterapia para portadores de CCRm. Para tanto, utilizamos a seguinte estratégia de busca:

“Random* AND ((folfoxiri OR (oxaliplatin AND irinotecan)) AND (colon OR rectal OR colorectal))”

Não utilizamos o acrônimo “FOLFOXIRI” na estratégia de busca para aumentar a sensibilidade desta, dado que esquemas semelhantes poderiam receber nomenclaturas diferentes.

A busca foi realizada por dois pesquisadores de forma independente. Cada um fez sua relação de trabalhos incluídos e excluídos, e dos motivos da exclusão destes últimos.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

1. Apenas estudos com pacientes portadores de CCRm foram incluídos
2. Os pacientes poderiam ter metástases em qualquer número de sítios e qualquer sítio.
3. O tumor primário poderia ou não ter sido ressecado.
4. Apenas estudos com pacientes adultos foram incluídos. Qualquer sexo, etnia ou nacionalidade seriam permitidos.

5. Um dos braços do estudo teria que obrigatoriamente o esquema FOLFOXIRI ou então um esquema semelhante utilizando três drogas: uma fluoropirimidina (5-FU ou capecitabina), o irinotecano e a oxaliplatina.
6. O outro braço do estudo (considerado braço controle) poderia ser qualquer esquema usado no tratamento do CCRm, desde que não usasse a associação de três drogas descritas para o braço intervenção e usasse uma fluoropirimidina.
7. Um anticorpo monoclonal poderia ser incluído no tratamento, desde que fosse o mesmo anticorpo no braço FOLFOXIRI e no braço controle.
8. Os desfechos de interesse eram SG, SLP, TR e toxicidade. Logo os estudos deviam apresentar dados a respeito de pelo menos um desses desfechos.
9. Apenas estudos prospectivos e randomizados eram permitidos.
10. Estudos com mais de dois braços seriam aceitos, desde que fosse possível uma comparação apenas entre o braço FOLFOXIRI e o braço controle.
11. Os estudos poderiam ou não ser duplo-cego.

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

1. Estudos com pacientes com outras neoplasias que não CCRm
2. Estudos com pacientes cujas metástases foram ressecadas (metástases potencialmente ressecáveis seriam aceitas)
3. Estudos de revisão
4. Estudos sem resultados publicados

4.5 EXTRAÇÃO DE DADOS

A extração foi feita pelos mesmos dois pesquisadores responsáveis pela seleção dos estudos. Números relevantes para análise dos dados foram obtidos dos próprios artigos publicados. Não procuramos dados de pacientes individuais.

Como SG consideramos o tempo da randomização até a morte por qualquer causa. Para SLP, consideramos o tempo da randomização até morte por qualquer causa ou progressão da neoplasia. Para TR, consideramos a soma entre os pacientes que obtiveram uma resposta completa ao tratamento e os que tingiram resposta parcial. Para toxicidade, consideramos como positiva as toxicidades Grau 3 ou 4 pela OMS(81).

Para os desfechos dicotômicos, que são a TR e a toxicidade, o número de maior interesse é a razão de chance ou “odds ratio” (OR). Esse número expressa a razão entre a chance de um evento (no caso, a resposta do tumor ao tratamento ou a existência de um efeito adverso) ocorrer no grupo intervenção e a chance de o mesmo evento acontecer no braço controle(82, 83). Quando fornecido pelo texto dos artigos, o OR foi assumido como verdadeiro. Quando a publicação não esclarecia o OR, nós o calculamos a partir dos dados fornecidos. O OR é obtido por meio da seguinte fórmula:

$$OR = [PG1 / (1-PG1)] / [PG2 / (1 - PG2)]$$

Onde PG1 representa a frequência de eventos no braço intervenção e PG2 essa mesma frequência no braço controle.

Para os desfechos do tipo tempo-até-evento, isto é, desfechos que em algum momento serão experimentados por todos os pacientes, porém não necessariamente na mesma taxa de ocorrência, utilizamos como medida o “hazard ratio” (HR). Esse número representa a relação entre as taxas de ocorrência de um evento (morte para o caso da SG e morte ou progressão de doença para o caso da SLP) no braço intervenção e no braço controle(83, 84). Por ser uma razão entre taxas, o HR reflete a proporcionalidade entre os eventos num braço e no outro ao longo do tempo. De acordo com o método de regressão proporcional de Cox, o HR pode ser expresso pela seguinte fórmula:

$$HR = [h_0(t) \exp(\sum \beta_i x_i^*)] / [h_0(t) \exp(\sum \beta_i x_i)] = \exp[\sum \beta_i (x_i^* - x_i)]$$

Onde h_0 é a probabilidade de o paciente não ter tido o evento até o tempo t ; x_i é o número de ventos observados menos o esperado para este tempo, β é o inverso da variância nesse tempo t (83, 84). Planejamos que nos casos em que o HR não fosse descrito pelo autor, nós calcularíamos a partir da curva de Kaplan-Meier fornecida pelos artigos utilizando uma planilha de Microsoft Excel desenvolvida para essa finalidade(83).

4.6 AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS INDIVIDUALMENTE

Avaliamos cada estudo individualmente quanto às suas características e seus potenciais vieses(85). Extraímos de cada estudo as seguintes informações:

1. Autor e ano de publicação
2. Se o estudo era multicêntrico ou feito em centro único
3. Se a randomização era centralizada ou não
4. Se o estudo era duplo-cego ou não
5. Qual era exatamente o tratamento oferecido no braço FOLFOXIRI (se havia alguma variação no esquema de quimioterapia e se havia adição de anticorpo monoclonal)
6. Qual era exatamente o tratamento oferecido no braço controle (qual esquema de quimioterapia utilizado e se havia adição de anticorpo monoclonal)
7. Se o estudo incluía pacientes com metástases ressecáveis, irresssecáveis ou ambas
8. Se o estudo limitava o número de sítio de metástases, ou se incluía apenas um ou alguns sítios de metástases específicos
9. Se o financiamento do estudo foi público, privado ou misto; e também qual o papel da fonte financiadora no desenho do estudo
10. Se o estudo descreveu os pacientes que perderam seguimento ou deixaram de participar
11. Se o estudo descrevia um erro alfa e erro beta antes de iniciar o recrutamento
12. Se as análises estatísticas do estudo foram feitas com base na “intention to treat” (ITT), isto é, com base no braço para o qual o paciente foi randomizado, independentemente de ter ou não recebido o tratamento pré-especificado
13. Qual o número de pacientes randomizados para cada um dos braços do estudo
14. Qual o número de pacientes efetivamente analisados em cada um dos braços do estudo

A partir dos itens descritos acima, criamos tabelas em Microsoft Excel para comparar os estudos encontrados e avalia-los criticamente.

4.7 SÍNTESE DE RESULTADOS E META-ANÁLISE

Realizamos uma meta-análises a partir dos dados extraídos dos estudos usando o software RevMan 5.1, desenvolvido para essa finalidade pela Colaboração Cochrane. Consideramos possível uma significativa heterogeneidade entre as populações incluídas em cada estudo, já que nossos critérios de inclusão permitiam metástases em sítios diferentes,

número diferente de sítios, status de ressecabilidade variável, e diversos possíveis esquemas como braço controle. Por este motivo, escolhemos um modelo de efeito randômico ao fazer a análise estatística dos resultados(82, 83, 85, 86).

O modelo de efeito randômico, ao contrário do modelo de efeito fixo, não pressupõe que o efeito do tratamento seja idêntico em todos os estudos. Ele supõe, no entanto, que os efeitos observados em cada estudo formarão uma distribuição, logo ainda será possível fazer uma estimativa do centro de tal distribuição, que é o efeito do tratamento obtido após a síntese dos dados. Usando esse modelo, nós diminuimos a sensibilidade da nossa meta-análise (o intervalo de confiança para o efeito tende a ser maior que num modelo de efeito fixo) mas diminuimos o risco de obter um resultado final com heterogeneidade elevada, o qual tornaria questionável a validade da meta-análise. Outra consequência do uso de um modelo randômico é o aumento relativo do peso de estudos pequenos, que geralmente tem um impacto menor quando se utiliza um modelo de efeito fixo(82, 85-88).

Para o cálculo do OR combinado (para os desfechos dicotômicos) e do HR combinado (para os desfechos tempo-até evento) utilizamos o método da variância inversa genérica, que calcula o peso de cada estudo sobre o efeito combinado. Segue as fórmulas para OR e HR, respectivamente:

$$\text{Ln(OR)} = \sum w_i \text{Ln(OR)}_i / \sum w_i$$

$$\text{Ln(HR)} = \sum w_i \text{Ln(HR)}_i / \sum w_i$$

Sendo que w é o inverso da variância de cada estudo, ponderada pelo índice τ^2 que mede a inconsistência entre os estudos(86).

Apresentamos os resultados das meta-análises realizadas na forma de gráficos em floresta (“forrest plots”). Quadrados a esquerda da linha central do gráfico representam uma razão (OR ou HR) menor do que 1, enquanto o lado direito representa valores acima da unidade. O resultado de cada estudo se localiza no centro do quadrado referente aquele estudo, e as linhas horizontais refletem o intervalo de confiança de 95% para aquele estudo. Os resultados combinados são representados pelo diamante na porção inferior do gráfico, para o qual também a linha vertical central representa a unidade e a extensão do diamante o intervalo de confiança de 95%(82).

4.8 AVALIAÇÃO DE HETEROGENEIDADE E DE VIESES ENTRE OS ESTUDOS

Calculamos o índice I^2 para cada desfecho avaliado, e usamos esse índice como medida da heterogeneidade entre os estudos. Esse índice mede o percentual da variância final que pode ser atribuído a inconsistências entre os estudos, de acordo com a seguinte fórmula:

$$I^2 = \text{tau}^2 / V$$

Onde tau^2 é o índice de inconsistência entre os estudos previamente calculado e V é a variância obtida pela combinação dos dados(87). Estabelecemos que para cada meta-análise realizada, um índice I^2 acima de 50% seria considerado alto e justificaria uma reticência quanto a validade da meta-análise e uma necessidade maior de considerar cada estudo individualmente. Diante de um índice I^2 entre 30 e 50%, consideramos a meta-análise ainda consistente, mas com necessidade de avaliação cautelosa para motivos eu expliquem a heterogeneidade observada. Consideramos meta-análises com I^2 inferior a 30% como consistentes e de pouca heterogeneidade(87).

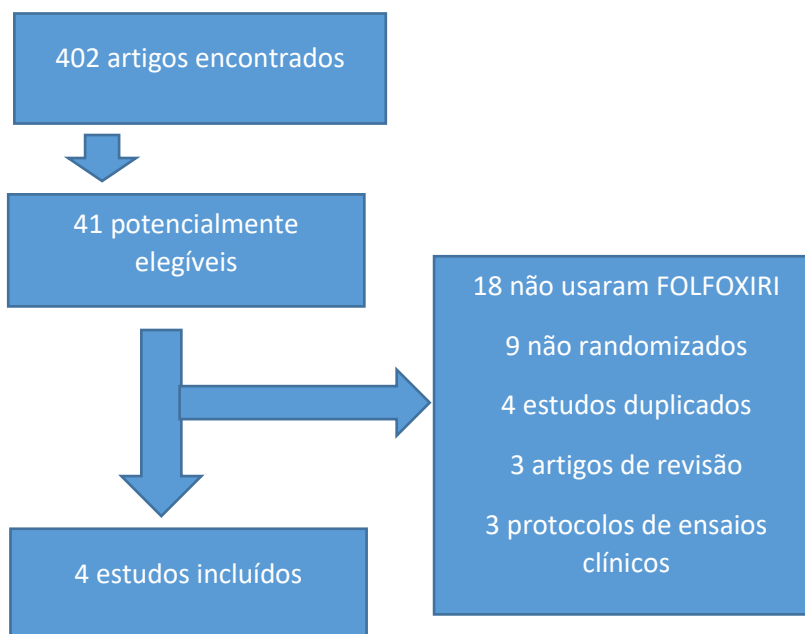
Avaliamos possíveis vieses de publicação por meio de gráficos em funil. Nesse tipo de gráfico, o centro do funil representa o resultado dos dados combinados (meta-análise), e os pontos representam os resultados de cada estudo individual. Estudos com maior peso ficam mais próximos ao ângulo do funil. Uma eventual assimetria nesse tipo de gráfico (mais estudos, principalmente estudos pequenos, em um lado do funil do que no outro) sugere um viés de publicação(89).

5 RESULTADOS

5.1 ESTUDOS ENCONTRADOS

Nossa estratégia de busca resultou em um total de 402 e dois artigos encontrados. A maioria deles claramente não atendia aos nossos critérios de inclusão, de modo que 41 foram selecionados para análise detalhada. Destes, 18 foram excluídos por não incluir o esquema FOLFOXIRI (nem outro esquema similar)(90-107); 9 foram excluídos por se tratarem de estudos não-randomizados(75, 108-115); 4 por serem estudos com dados duplicados de outros artigos(74, 116-118); 3 por serem artigos de revisão(119-121); e outros três por serem protocolos de ensaios clínicos sem nenhum resultado publicado ainda(122-124). Dessa forma, restaram quatro estudos para serem incluídos em nossas meta-análises(37, 69, 78, 125), conforme ilustra a Figura 1.

Figura 1: Fluxograma de seleção de artigos



5.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Os estudos foram publicados entre 2006 e 2015. Todos os quatro foram estudos com randomização centralizada e multicêntricos, mas nenhum dos estudos era duplo cego. Um estudo tinha patrocínio exclusivamente privado enquanto dois tinham financiamento exclusivamente público, e o quarto teve financiamento misto, conforme demonstra a tabela 1.

Tabela 1: Características dos estudos: descrição da randomização e do patrocínio

<i>Autor</i>	Ano	Estudo Randomizado	Alocação Centralizada	Duplo-cego	Multicêntrico	Patrocínio
<i>Cremolini</i>	2015	Sim	Sim	Não	Sim	Ambos
<i>Gruenberger</i>	2015	Sim	Sim	Não	Sim	Privado
<i>Masi</i>	2011	Sim	Sim	Não	Sim	Público
<i>Souglakos</i>	2006	Sim	Sim	Não	Sim	Public

Todos os estudos tinham um plano claro de análise estatística, com erros alfa e beta previamente especificados; perdas de seguimento descritas e análise por ITT, conforme demonstra tabela 2.

Tabela 2: Características dos estudos: método estatístico

<i>Autor</i>	Ano	Perdas de Seguimento Descritas	Erro Alfa Pré-especificado	Erro Beta Pré-especificado	Análise “intention-to-treat”
<i>Cremolini</i>	2015	Sim	Sim	Sim	Sim
<i>Gruenberger</i>	2015	Sim	Sim	Sim	Sim
<i>Masi</i>	2011	Sim	Sim	Sim	Sim
<i>Souglakos</i>	2006	Sim	Sim	Sim	Sim

As características dos pacientes incluídos não foram homogêneas entre os estudos. Apenas um estudo (GRUENBERGER et al, 2015) incluiu paciente com metástases exclusivamente hepáticas, enquanto os outros não fizeram restrições quanto aos sítios de doença. Todos os estudos incluíram apenas pacientes com lesões consideradas irresssecáveis.

Os tratamentos escolhidos também apresentaram alguma heterogeneidade. Dois estudos usaram o anticorpo antiangiogênico bevacizumab. Como essa droga foi usada igualmente no braço FOLFOXIRI e no braço controle, isso não representou um problema para inclusão em nossas meta-análises. Os outros dois estudos não fizeram uso de nenhum anticorpo. Dessa forma, observamos que nenhum estudo optou por testar anticorpos monoclonais anti-EGFR. Apenas um estudo escolheu um esquema contendo 5-FU infusional e oxaliplatina (FOLFOX) como braço controle: os outros três estudos usaram o esquema FOLFIRI (5-FU infusional associado a irinotecano) como esquema do braço controle. A tabela 3 resume as características dos pacientes incluídos e dos esquemas utilizados por cada estudo.

Tabela 3: Características dos estudos: descrição do braço experimental, do braço controle, e do perfil de pacientes incluídos quanto a ressecabilidade de suas metástases.

<i>Autor</i>	Ano	Braço Experimental	Braço Controle	Ressecável / Irressecável / Ambos
<i>Cremolini</i>	2015	FOLFOXIRI + bevacizumab	FOLFIRI + bevacizumab	Irressecável
<i>Gruenberger</i>	2015	FOLFOXIRI + bevacizumab	FOLFOX + bevacizumab	Irressecável (fígado apenas)
<i>Masi</i>	2011	FOLFOXIRI	FOLFIRI	Irressecável
<i>Souglakos</i>	2006	FOLFOXIRI	FOLFIRI	Irressecável

O número de pacientes incluídos foi heterogêneo entre os estudos, conforme mostra a tabela 4.

Tabela 4: Número de pacientes incluídos e analisados em cada braço de cada estudo

<i>Autor</i>	N randomizados controle	N randomizados experimental	N randomizados total	N analisados controle	N analisados experimental	N analisados total
<i>Cremolini</i>	256	252	508	256	252	508
<i>Gruenberger</i>	39	41	80	39	41	80
<i>Masi</i>	122	122	244	122	122	244
<i>Souglakos</i>	147	138	285	146	137	283

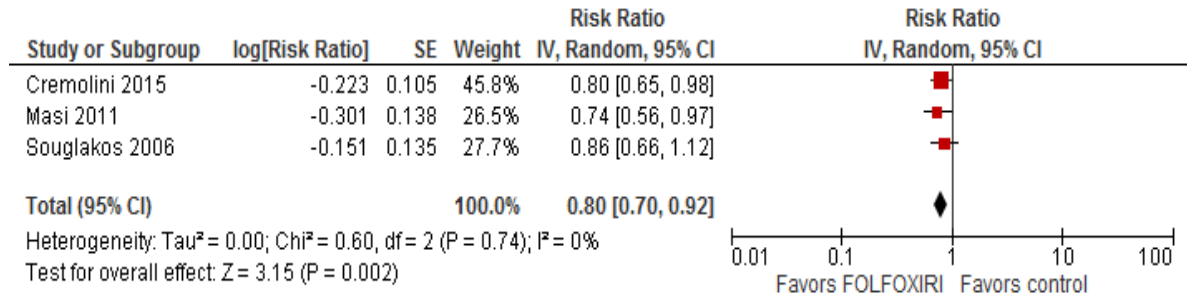
5.3 RISCO DE VIESES NOS ESTUDOS INDIVIDUALMENTE

Não encontramos causas para vieses nos estudos incluídos, já que todos foram centralmente randomizados e apresentaram um plano de análise estatística claro. O estudo de Gruenberger et al incluiu um pequeno número de pacientes, o que diminui seu poder estatístico, mas não compromete sua inclusão na meta-análise.

5.4 META-ANÁLISE: SOBREVIDA GLOBAL

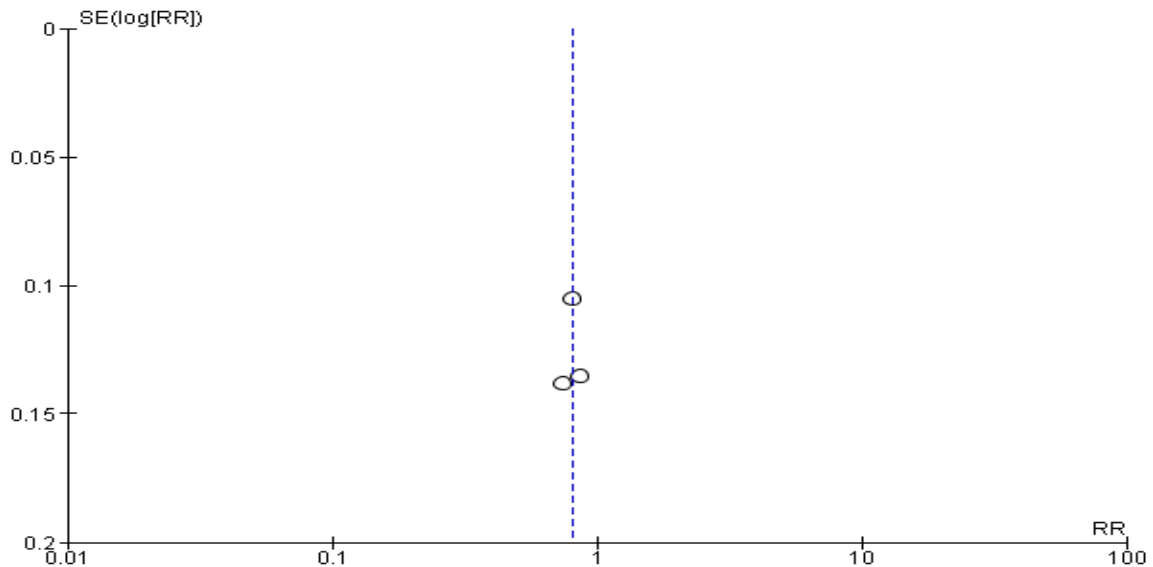
Três estudos forneceram dados de SG (o estudo de Gruenberger et al não fizeram análises para este desfecho). Os dados combinados dos três trabalhos mostram um benefício em SG favorecendo o braço FOLFOXIRI (HR 0,80; IC 95% 0,70-0,92); sem heterogeneidade entre os estudos ($I^2 = 0\%$). A Figura 2 ilustra essa meta-análise.

Figura 2: Meta análise de sobrevida global. Gráfico em caixa e bigode representa os resultados dos estudos individuais, enquanto o gráfico em diamante representa os resultados combinados. “SE” representa erro padrão. “Weight” representa o peso relativo do estudo na meta-análise. “IV” representa inverso da variância. “Random” pois se trata de um modelo de efeito randômico. “CI” representa o intervalo de confiança. “df” representa grau de liberdade. Índices Tau^2 , Chi^2 e I^2 representados diretamente.



A análise do gráfico em funil não sugere viés de publicação para este desfecho: pode-se observar o estudo maior (Cremolini et al) alinhado com o resultado combinado, e os dois estudos menores distribuídos de maneira aproximadamente simétrica, conforme mostra a figura 3.

Figura 3: "Funnel plot" para sobrevida global. Linha pontilhada represa o HR combinado. As circunferências representam os resultados dos estudos individuais. Eixo vertical representa o erro padrão, o eixo horizontal marca o HR.



5.5 META-ANÁLISE: SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO

Quatro estudos reportaram resultados em SLP. Os dados combinados extraídos deles demonstram um benefício estatisticamente significativo favorecendo o braço FOLFOXIRI (HR 0,68; IC 95% 0,55-0,85) mas com importante heterogeneidade ($I^2 = 64\%$). A figura 4 demonstra estes resultados.

Figura 4: Meta-análise de sobrevida livre de progressão. Gráfico em caixa e bigode representa os resultados dos estudos individuais, enquanto o gráfico em diamante representa os resultados combinados. “SE” representa erro padrão.

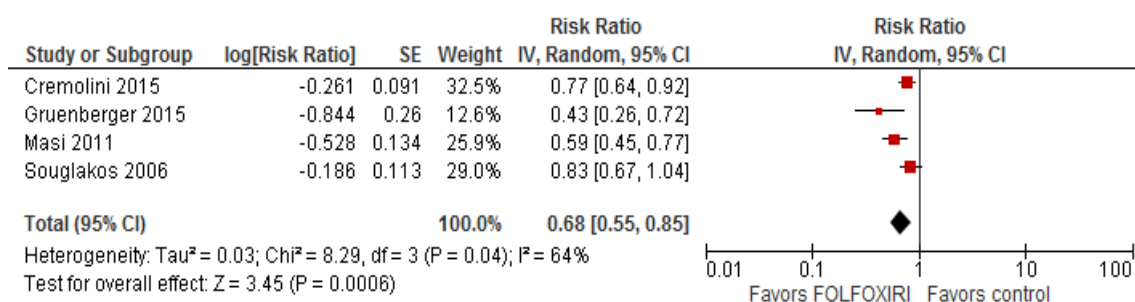
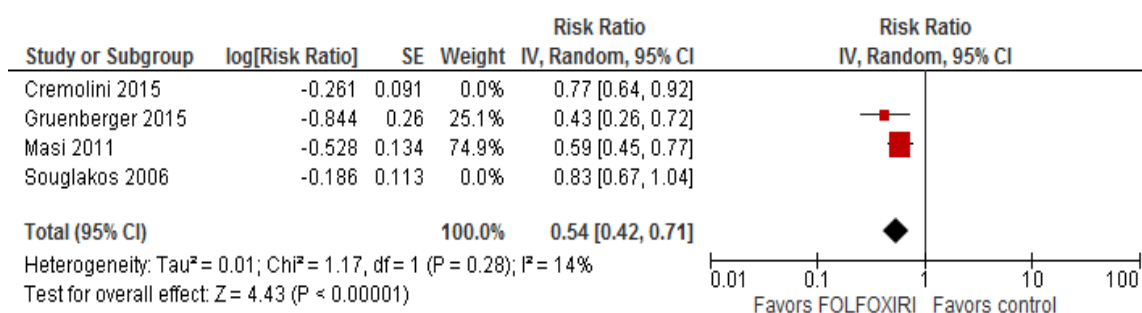


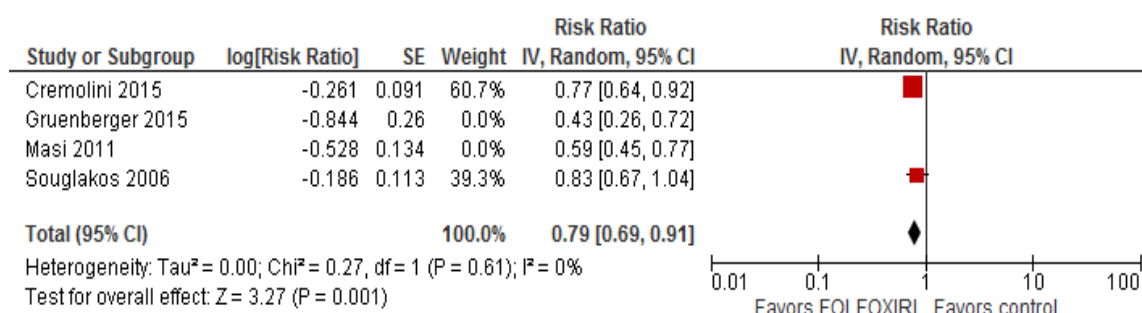
Figura 5: Meta-análise de sobrevida livre de progressão incluindo apenas Gruenberger, 2015 e Masi, 2011. Gráfico em caixa e bigode representa os resultados dos estudos individuais, enquanto o gráfico em diamante representa os resultados combinados. “SE” representa erro padrão. “Weight” representa o peso relativo do estudo na meta-análise. “IV” representa inverso da variância. “Random pois se trata de um modelo de efeito randômico. “CI” representa o intervalo de confiança. “df” representa grau de liberdade. Índices τ^2 , χ^2 e I^2 representados diretamente.



“Weight” representa o peso relativo do estudo na meta-análise. “IV” representa inverso da variância. “Random pois se trata de um modelo de efeito randômico. “CI” representa o intervalo de confiança. “df” representa grau de liberdade. Índices τ^2 , χ^2 e I^2 representados diretamente. Investigamos possíveis causas para essa heterogeneidade. O resultado combinado dos estudos de Cremolini e Souglakos não demonstra heterogeneidade

($I^2 = 0\%$). De maneira similar, há pouca heterogeneidade entre os estudos de Masi e de Gruenberger ($I^2 = 14\%$). Essas análises estão demonstradas nas figuras 5 e 6 respectivamente.

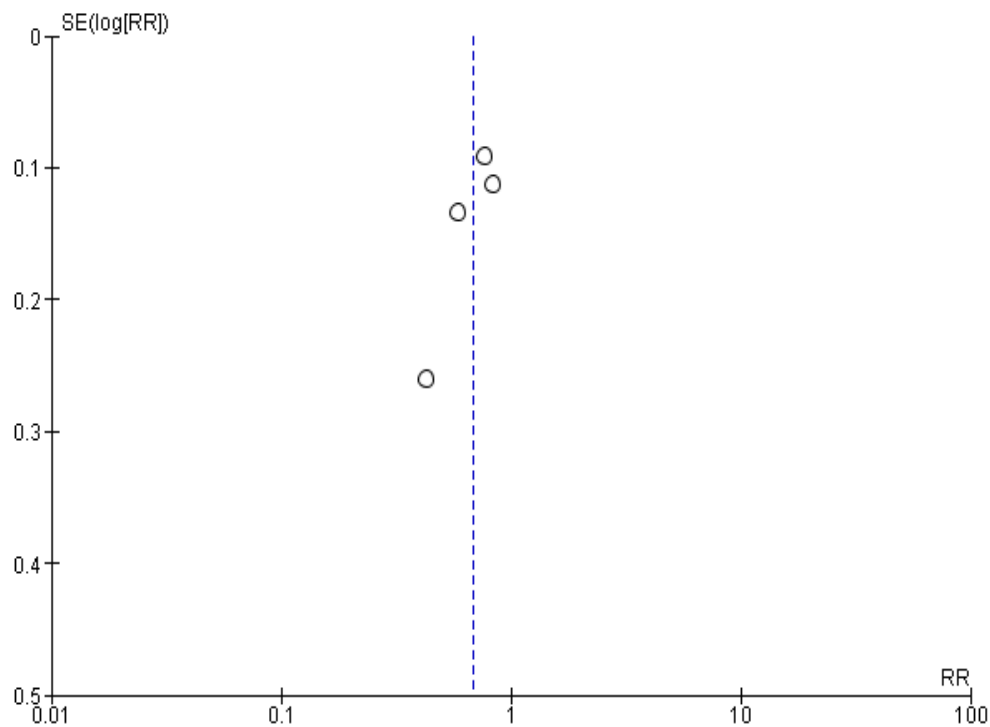
Figura 6: Meta-análise de sobrevida livre de progressão incluindo apenas Cremolini, 2015 e Souglakos, 2011. Gráfico em caixa e bigode representa os resultados dos estudos individuais, enquanto o gráfico em diamante representa os resultados combinados. “SE” representa erro padrão. “Weight” representa o peso relativo do estudo na meta-análise. “IV” representa inverso da variância. “Random pois se trata de um modelo de efeito randômico. “CI” representa o intervalo de confiança. “df” representa grau de liberdade. Índices Tau^2 , Chi^2 e I^2 representados diretamente.



Os estudos de Masi e de Gruenberger são os dois menores dentre os quatro encontrados. O trabalho de Gruenberger também se diferencia dos outros três por ser o único que utilizou como braço controle o esquema FOLFOX (enquanto os outros três preferiram FOLFIRI) e também por ser o único que incluiu pacientes com metástases exclusivamente hepáticas (os outros três estudos não limitaram os sítios de metástases permitidos). Já o estudo de Masi tem características semelhantes às dos estudos de Souglakos e Cremolini.

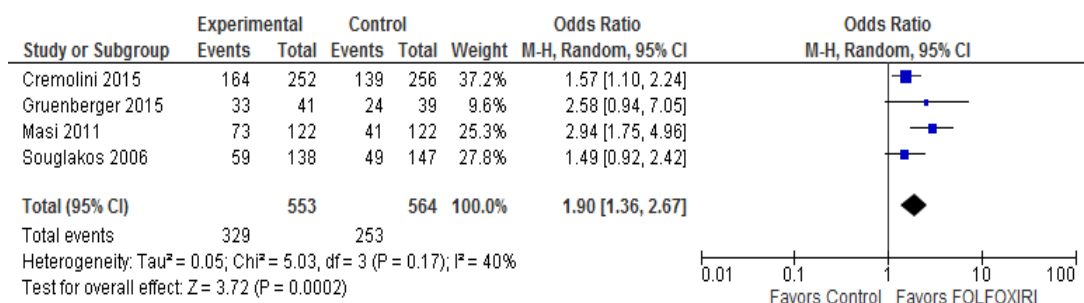
A análise em gráfico de funil (demonstrada na figura 7) sugere um possível viés de publicação. Temos o estudo de Cremolini, com maior peso, localizado no centro próximo a linha do HR combinado, mas os estudos menores se distribuem assimetricamente com maior presença a esquerda no gráfico (maior benefício para o FOLFOXIRI), levantando a hipótese da existência de um ou mais estudos pequenos não publicados e que se localizariam do lado direito do gráfico (menor benefício para o FOLFOXIRI).

Figura 7: "Funnel plot" para sobrevida livre de progressão. Linha pontilhada represa o HR combinado. As circunferências representam os resultados dos estudos individuais. Eixo vertical representa o erro padrão, o eixo horizontal marca o HR.



5.6 META-ANÁLISE: TAXA DE RESPOSTA

Figura 8: Meta-análise de taxa de resposta. Gráfico em caixa e bigode representa os resultados dos estudos individuais, enquanto o gráfico em diamante representa os resultados combinados. “SE” representa erro padrão. “Weight” representa o peso relativo do estudo na meta-análise. “IV” representa inverso da variância. “Random” pois se trata de um modelo de efeito randômico. “CI” representa o intervalo de confiança. “df” representa grau de liberdade. Índices τ^2 , χ^2 e I^2 representados diretamente.



Na análise dos dados combinados, observamos uma taxa de resposta maior no braço FOLFOXIRI do que no controle, com OR 1,9 (IC 95% 1,36-2,67). A figura 8 ilustra esse benefício.

Houve uma heterogeneidade moderada para este desfecho ($I^2 = 40\%$). O estudo de Masi foi o principal responsável por essa inconsistência, já que após sua exclusão a heterogeneidade desapareceu ($I^2 = 0\%$); enquanto a exclusão de qualquer outro estudo levou a um aumento de heterogeneidade na meta-análise. Mais uma vez, porém, pudemos observar uma consistência entre os estudos de Masi e de Gruenberger ($I^2 = 0\%$) e também entre Souglakos e Cremolini ($I^2 = 0\%$). Análises com os resultados combinados para cada combinação de dois ou três estudos podem ser vistas nas figuras 9, 10, 11, 12, 13 e 14.

Figura 9: Meta-análise de taxa de resposta excluindo Cremolini, 2015. Gráfico em caixa e bigode representa os resultados dos estudos individuais, enquanto o gráfico em diamante representa os resultados combinados. “SE” representa erro padrão. “Weight” representa o peso relativo do estudo na meta-análise. “IV” representa inverso da variância. “Random” pois se trata de um modelo de efeito randômico. “CI” representa o intervalo de confiança. “df” representa grau de liberdade. Índices Tau², Chi² e I² representados diretamente.

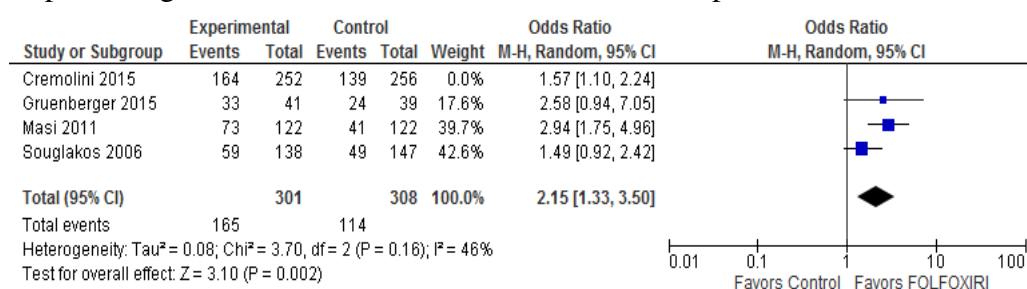


Figura 10: Meta-análise de taxa de resposta excluindo Gruenberger, 2015. Gráfico em caixa e bigode representa os resultados dos estudos individuais, enquanto o gráfico em diamante representa os resultados combinados. “SE” representa erro padrão. “Weight” representa o peso relativo do estudo na meta-análise. “IV” representa inverso da variância. “Random” pois se trata de um modelo de efeito randômico. “CI” representa o intervalo de confiança. “df” representa grau de liberdade. Índices Tau², Chi² e I² representados diretamente.

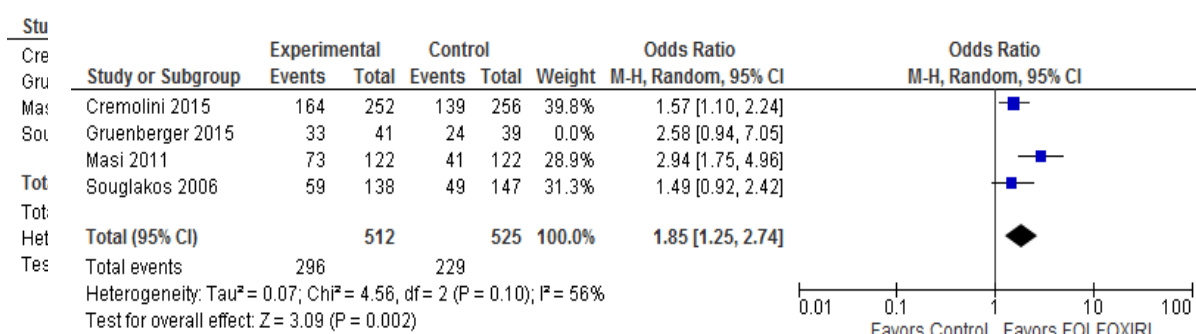


Figura 11: Meta-análise de taxa de resposta excluindo Mais, 2011. Gráfico em caixa e bigode representa os resultados dos estudos individuais, enquanto o gráfico em diamante representa os resultados combinados. “SE” representa erro padrão. “Weight” representa o peso relativo do estudo na meta-análise. “IV” representa inverso da variância. “Random pois se trata de um modelo de efeito randômico. “CI” representa o intervalo de confiança. “df” representa grau de liberdade. Índices Tau², Chi² e I² representados diretamente.

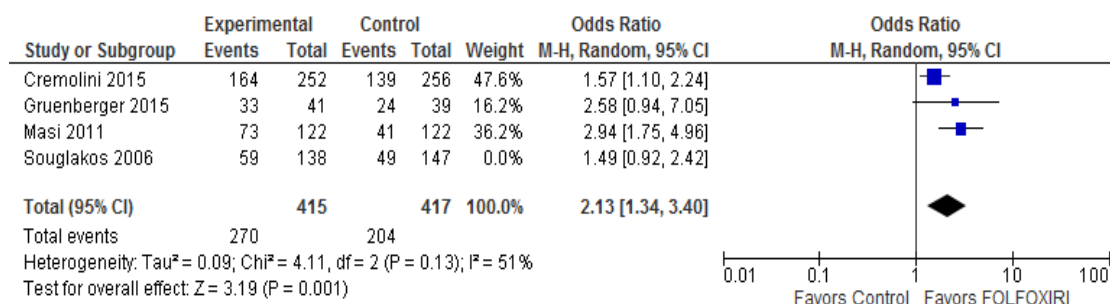


Figura 12: Meta-análise de taxa de resposta excluindo Souglakos, 2006. Gráfico em caixa e bigode representa os resultados dos estudos individuais, enquanto o gráfico em diamante representa os resultados combinados. “SE” representa erro padrão. “Weight” representa o peso relativo do estudo na meta-análise. “IV” representa inverso da variância. “Random pois se trata de um modelo de efeito randômico. “CI” representa o intervalo de confiança. “df” representa grau de liberdade. Índices Tau², Chi² e I² representados diretamente.

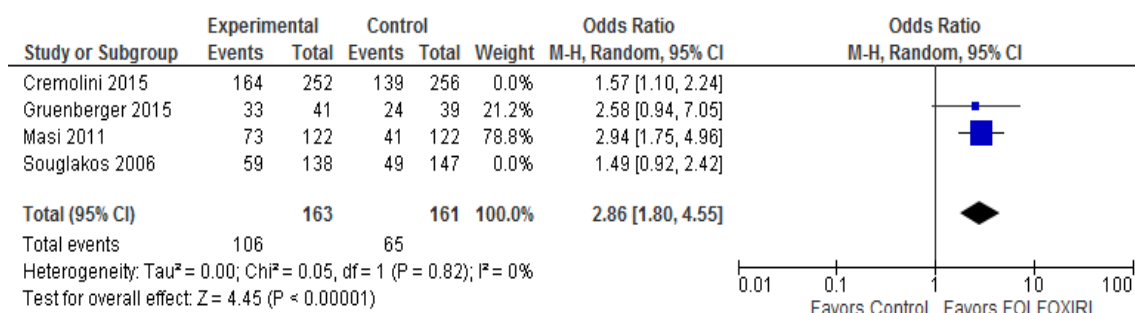


Figura 13: Meta-análise de taxa de resposta incluindo apenas Gruenberger, 2015 e Masi, 2011. Gráfico em caixa e bigode representa os resultados dos estudos individuais, enquanto o gráfico em diamante representa os resultados combinados. “SE” representa erro padrão. “Weight” representa o peso relativo do estudo na meta-análise. “IV” representa inverso da variância. “Random pois se trata de um modelo de efeito randômico. “CI” representa o intervalo de confiança. “df” representa grau de liberdade. Índices Tau², Chi² e I² representados diretamente.

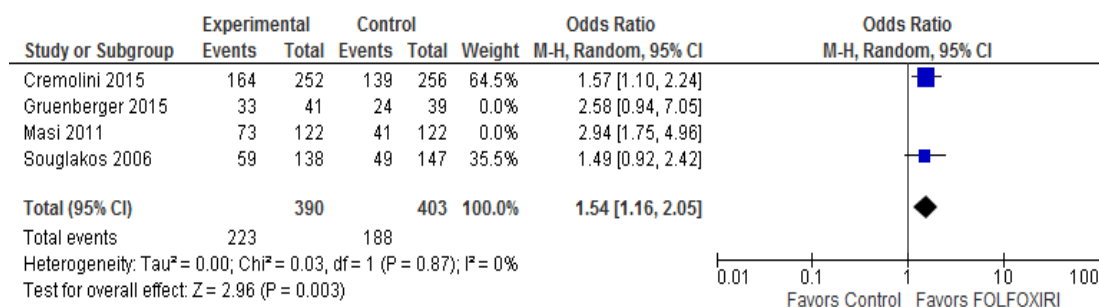
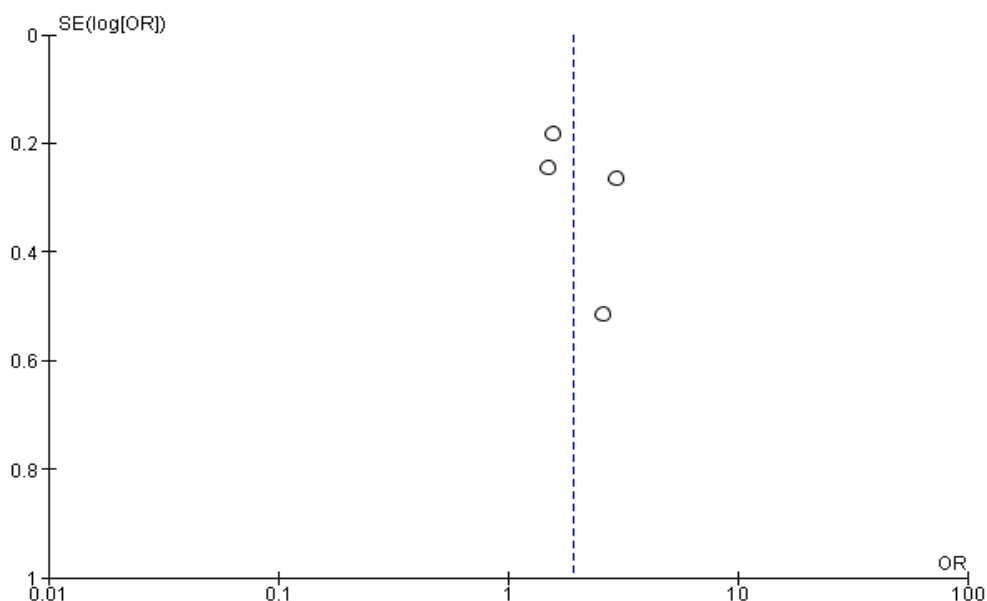


Figura 14: Meta análise de taxa de resposta incluindo apenas Cremolini, 2015 e Souglakos, 2006. Gráfico em caixa e bigode representa os resultados dos estudos individuais, enquanto o gráfico em diamante representa os resultados combinados. “SE” representa erro padrão. “Weight” representa o peso relativo do estudo na meta-análise. “IV” representa inverso da variância. “Random pois se trata de um modelo de efeito randômico. “CI” representa o intervalo de confiança. “df” representa grau de liberdade. Índices Tau², Chi² e I² representados diretamente.

A análise do gráfico em funil, a exemplo do que aconteceu para SLP, sugere um possível viés de publicação. Seriam esperados estudos pequenos mostrando um benefício menor para o FOLFOXIRI (a esquerda do gráfico) como é evidenciado pela assimetria visível na figura 15.

Figura 15: "Funnel plot" para taxa de resposta. Linha pontilhada represa o OR combinado. As circunferências representam os resultados dos estudos individuais. Eixo vertical representa o erro padrão, o eixo horizontal marca o OR.



5.7 TOXICIDADE: VISÃO GERAL

Os pacientes alocados para o braço FOLFOXIRI experimentaram mais toxicidade Grau 3 ou 4 da OMS. Houve um aumento sem significância estatística para náusea, vômito, e neutropenia febril; um aumento estatisticamente significativo para neutropenia e um aumento muito importante e estatisticamente significativo na incidência de neurotoxicidade, como demonstra a tabela 5.

Tabela 5: Risco relativo para cada toxicidade em cada estudo, comparando o braço experimental com o braço controle

<i>Autor, ano</i>	Neutropenia	Neutropenia Febril	Náusea e Vômito	Neurotoxicidade
<i>Cremolini, 2015</i>	3.83	1.39	1.28	29.92
<i>Gruenberger, 2015</i>	1.90	1.67	9.21	2.93
<i>Mais, 2011</i>	2.59	1.53	4.21	7.18
<i>Souglakos, 2006</i>	1.38	1.84	0.91	19.21
<i>Razão Combinada (95% IC)</i>	2.33 (1.41-3.87)	1.53 (0.93-2.51)	1.93 (0.79-4.72)	11.34 (2.58-49.84)

Outras formas de toxicidade, tais como anemia, diarreia, linfopenia e reações imunes também aconteceram, porém com incidência baixa em ambos os braços dificultando uma análise estatística.

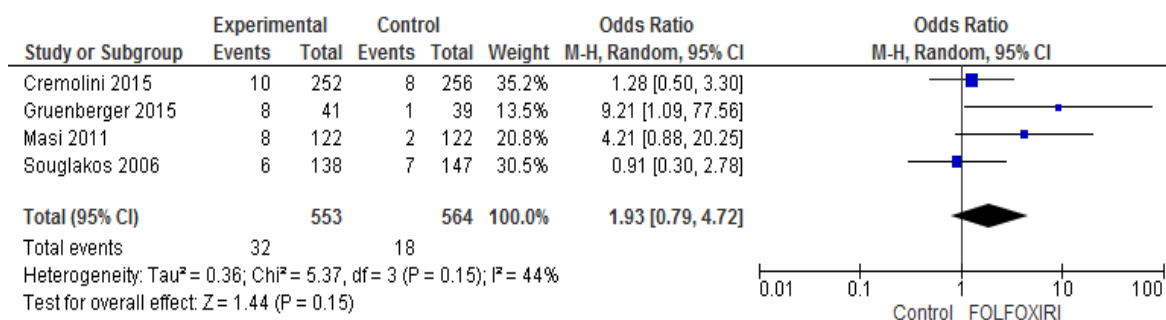
5.7.1 Toxicidade: Náusea e Vômito

A incidência de náusea e vômito foi baixa (menor que 5%) na maioria dos estudos, tanto para o braço FOLFOXIRI como para o braço controle. A exceção foi o estudo de Gruenberger et al, no qual se observa uma incidência de 19,51% no braço FOLFOXIRI, significativamente maior que a observada no braço controle ($p = 0,04$). Observa-se uma heterogeneidade significativa ($I^2 = 44\%$) para este efeito adverso. Esses dados são demonstrados na tabela 6 e figura 16.

Tabela 6: Número absoluto e relativo da incidência de náusea e vômitos graus 3 e 4 em cada braço de cada estudo

<i>Autor</i>	Eventos Experimental	N avaliado experimental	Taxa de Eventos Experimental (%)	Eventos Controle	N Avaliados Controle	Taxa de Eventos Controle (%)
<i>Cremolini</i>	10	252	3,97	8	256	3,13
<i>Gruenberger</i>	8	41	19,51	1	39	2,56
<i>Masi</i>	8	122	6,56	2	122	1,64
<i>Souglakos</i>	6	138	4,35	7	147	4,76

Figura 16: Meta-análise de incidência de náusea e vômitos graus 3 e 4. Gráfico em caixa e bigode representa os resultados dos estudos individuais, enquanto o gráfico em diamante representa os resultados combinados. “SE” representa erro padrão. “Weight” representa o peso relativo do estudo na meta-análise. “IV” representa inverso da variância. “Random” pois se trata de um modelo de efeito randômico. “CI” representa o intervalo de confiança. “df” representa grau de liberdade. Índices Tau², Chi² e I² representados diretamente.



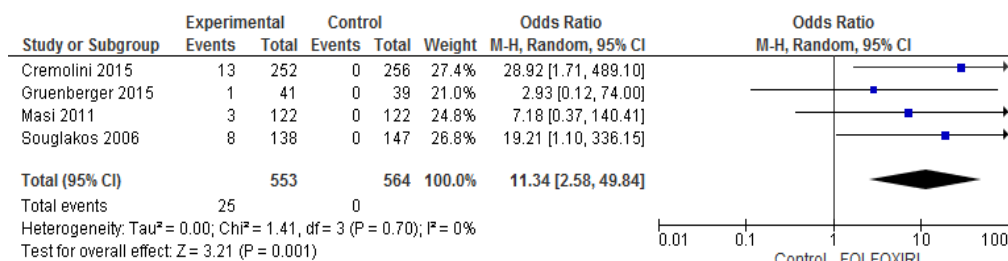
5.7.2 Toxicidade: Neurotoxicidade

A neurotoxicidade foi maior no braço FOLFOXIRI em todos os quatro estudos, embora só tenha atingido significância estatística nos trabalhos de Souglakos e de Gruenberger. Não houve heterogeneidade entre os estudos, sendo que em nenhum deles ocorreu neurotoxicidade no braço controle e nos braço FOLFOXIRI a incidência variou entre 2% e 6%. Esses dados são demonstrados na tabela 7 e figura 17.

Tabela 7: Número absoluto e relativo da incidência de neurotoxicidade graus 3 e 4 em cada braço de cada estudo

Autor	Eventos Experimental	N Avaliados Experimental	Taxa de Eventos Experimental (%)	Eventos Controle	N Avaliados Controle	Taxa de Eventos Controle (%)
<i>Cremolini</i>	13	252	5,16	0	256	0
<i>Gruenberger</i>	1	41	2,44	0	39	0
<i>Masi</i>	3	122	2,46	0	122	0
<i>Souglakos</i>	8	138	5,80	0	147	0

Figura 17: Meta-análise de incidência de neurotoxicidade graus 3 e 4. Gráfico em caixa e bigode representa os resultados dos estudos individuais, enquanto o gráfico em diamante representa os resultados combinados. “SE” representa erro padrão. “Weight” representa o peso relativo do estudo na meta-análise. “IV” representa inverso da variância. “Random” pois se trata de um modelo de efeito randômico. “CI” representa o intervalo de confiança. “df” representa grau de liberdade. Índices Tau², Chi² e I² representados diretamente.



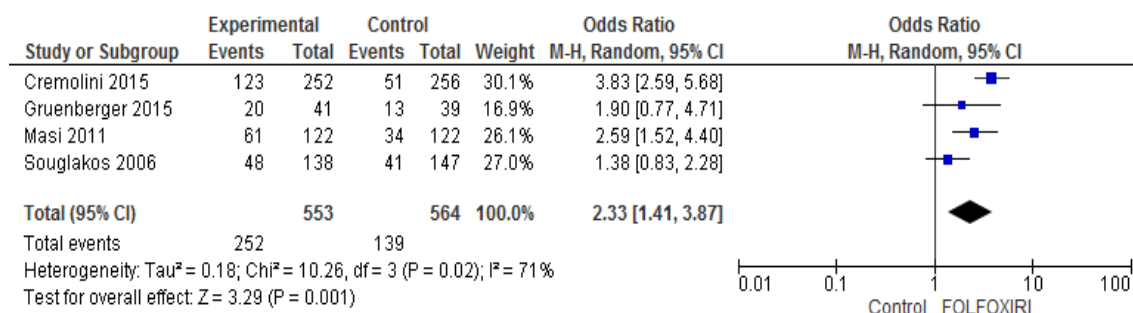
5.7.3 Toxicidade: Neutropenia

A incidência de neutropenia foi significativamente maior no braço FOLFOXIRI do que no braço controle em todos os estudos exceto o de Souglakos, e mesmo neste observa-se uma maior incidência ainda que sem significância estatística. Observa-se importante heterogeneidade entre os estudos para esse efeito adverso (I² = 71%). A incidência desse efeito adverso foi importante em ambos os braços, variando entre 35% e 50% no braço FOLFOXIRI e entre 20% e 33% no braço controle. Dados disponíveis na tabela 8 e figura 18.

Tabela 8: Número absoluto e relativo da incidência de neutropenia graus 3 e 4 em cada braço de cada estudo

Autor	Eventos Experimental	N Avaliados Experimental	Taxa de Eventos Experimental (%)	Eventos Controle	N Avaliados Controle	Taxa de Eventos Controle (%)
Cremolini	123	252	48,81	51	256	19,92
Gruenberger	20	41	48,78	13	39	33,33
Masi	61	122	50,00	34	122	27,87
Souglakos	48	138	34,78	41	147	27,89

Figura 18: Meta-análise de incidência de neutropenia graus 3 e 4. Gráfico em caixa e bigode representa os resultados dos estudos individuais, enquanto o gráfico em diamante representa os resultados combinados. “SE” representa erro padrão. “Weight” representa o peso relativo do estudo na meta-análise. “IV” representa inverso da variância. “Random” pois se trata de um modelo de efeito randômico. “CI” representa o intervalo de confiança. “df” representa grau de liberdade. Índices Tau², Chi² e I² representados diretamente.



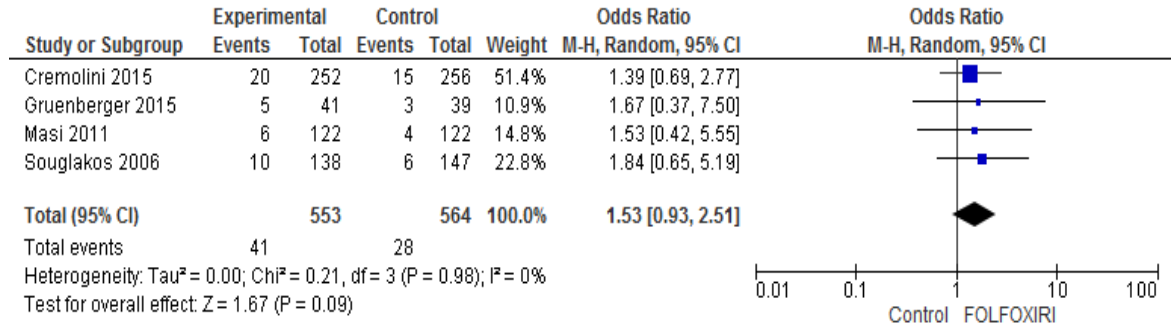
5.7.4 Toxicidade: Neutropenia Febril

A incidência de neutropenia febril foi relativamente baixa em ambos os braços em todos os estudos, variando entre 3% e 8% no braço controle e entre 5% e 12% no braço FOLFOXIRI. Os dados combinados (disponíveis na tabela 9 e figura 19) mostram um aumento dessa toxicidade no braço FOLFOXIRI, mas sem significância estatística.

Tabela 9: Número absoluto e relativo da incidência de neutropenia febril graus 3 e 4 em cada braço de cada estudo

Autor	Eventos Experimental	N Avaliados Experimental	Taxa de Eventos Experimental (%)	Eventos Controle	N Avaliados Controle	Taxa de Eventos Controle (%)
<i>Cremolini</i>	20	252	7,94	15	256	5,86
<i>Gruenberger</i>	5	41	12,20	3	39	7,69
<i>Masi</i>	6	122	4,92	4	122	3,28
<i>Souglakos</i>	10	138	7,25	6	147	4,08

Figura 19: Meta-análise de incidência de neutropenia febril. Gráfico em caixa e bigode representa os resultados dos estudos individuais, enquanto o gráfico em diamante representa os resultados combinados. “SE” representa erro padrão. “Weight” representa o peso relativo do estudo na meta-análise. “IV” representa inverso da variância. “Random pois se trata de um modelo de efeito randômico. “CI” representa o intervalo de confiança. “df” representa grau de liberdade. Índices Tau^2 , Chi^2 e I^2 representados diretamente.



6 DISCUSSÃO

6.1 BENEFÍCIO OBSERVADO

Nossa revisão sistemática mostra um benefício estatisticamente significativo favorecendo o braço FOLFOXIRI em termos de SG, SLP e TR. Esse benefício veio às custas de um aumento significativo em termos de toxicidade, mas a incidência de efeitos adversos potencialmente graves (neutropenia febril e neurotoxicidade) foi relativamente baixa em ambos os braços, de modo que a toxicidade pode ser considerada manejável(77).

O benefício em SG foi consistente entre os estudos, estatisticamente significativo na análise dos dados combinados, e com uma redução do risco de morte da ordem de 20% pode ser considerado clinicamente significativo. Diante disso, o esquema FOLFOXIRI pode ser considerado uma opção terapêutica para os pacientes portadores de CCRm, dado que há a possibilidade de oferecer uma sobrevida mais longa com este esquema. No entanto, é importante observar que o aumento de toxicidade, embora manejável na maioria dos casos, pode impactar na qualidade de vida de alguns pacientes, particularmente os portadores de comorbidades ou dotados de uma performance limítrofe. Além disso, sabe-se que pacientes idosos, mesmo os com boa performance, tem um risco maior de desenvolver neurotoxicidade secundária a oxaliplatina(118, 126), logo o esquema FOLFOXIRI deve ser oferecido com muita cautela para esta população.

O aumento da SLP e da TR eram esperados. Esquemas quimioterápicos mais agressivos tendem a resultar em uma maior chance de redução da massa tumoral e controle da doença por mais tempo. Se a melhora em SLP com FOLFOXIRI não tivesse se traduzido num aumento de SG, seria questionável o benefício deste esquema, pois nesse caso poderia se obter uma SG semelhante oferecendo oxaliplatina e irinotecano de forma sequencial ao invés de simultânea, resultando num tempo de vida semelhante com qualidade de vida superior graças a menor toxicidade. No entanto, a redução em 32% do risco de progressão ou morte obtida com o FOLFOXIRI se traduziu sim em um aumento de SG, conforme descrito acima. Dessa forma, o tratamento sequencial não pode ser considerado equivalente em eficácia ao tratamento com FOLFOXIRI.

Ao mesmo tempo, o aumento de TR pode ser benéfico para os pacientes com uma doença potencialmente ressecável. Pacientes com lesões metastáticas extensas em fígado podem, caso obtenham uma resposta a quimioterapia, serem submetidos a uma ressecção das metástases, conforme discutido na introdução deste trabalho. Dessa forma, um aumento de TR

potencialmente significa mais pacientes com perspectiva de serem submetidos a ressecção das metástases(127). No entanto, todos os estudos encontrados em nossa revisão sistemática incluíram apenas pacientes com metástases irressecáveis, e o uso do esquema FOLFOXIRI como terapia de conversão para ressecabilidade não pôde ser avaliado aqui. Além da TR, a profundidade da resposta, ou seja, o grau em que o volume tumoral é reduzido após o tratamento sistêmico, também pode influir na taxa de conversão para ressecabilidade. Nenhum estudo encontrado avaliou profundidade de resposta com um desfecho. Diante desses fatos, ainda que possamos supor que um aumento de TR implique numa maior probabilidade de conversão, não é possível dizer com os dados aqui obtidos que o tratamento com esquema FOLFOXIRI resulta em maior ressecção de metástases.

Da mesma forma, nossos dados não contemplam o tratamento de pacientes com CCRm com lesões hepáticas ressecáveis. O uso de quimioterapia peri-operatória com 5-FU e oxaliplatina se mostrou benéfico para estes pacientes(42), mas não há evidência de benefício para o uso de irinotecano neste contexto(63). De forma interessante, o tratamento adjuvante com irinotecano também não traz benefícios aos pacientes com carcinoma colorretal não-metastático ressecado(56). Dessa forma, a literatura médica até aqui não apoia o uso de irinotecano em pacientes com lesões ressecadas, portanto também não há papel para o esquema FOLFOXIRI nesse contexto.

6.2 HETEROGENEIDADE ENTRE ESTUDOS

Houve heterogeneidade significativa para os resultados em SLP e TR, mas não para SG. Há várias possíveis explicações para essas inconsistências observadas. Em primeiro lugar, a análise dos gráficos em funil sugere um possível viés de publicação, levantando a hipótese de haverem estudos pequenos e negativos ou com resultados pouco convincentes) que não tenham tido seus resultados publicados. No entanto, mesmo excluindo os dados do estudo de Gruenberger, que foi tanto o menor estudo como aquele que demonstrou o benefício mais pronunciado favorecendo o braço FOLFOXIRI, ainda assim haveria um benefício estatisticamente significativo para o grupo intervenção. Portanto, é muito pouco provável que o benefício observado se deve exclusiva ou majoritariamente a um eventual viés de publicação.

Ao mesmo tempo, a heterogeneidade pode ser explicada em parte por diferenças entre os critérios de elegibilidade. O estudo de Gruenberger foi o único a incluir pacientes com lesões exclusivamente hepáticas, portanto se trata de um estudo com uma população de

prognóstico em tese mais favorável. Além disso, esse foi o único estudo que utilizou como braço controle um esquema com oxaliplatina (FOLFOX) ao invés de irinotecano. É bem verdade que a literatura médica mostra que não há diferenças significativas em iniciar a primeira linha de quimioterapia paliativa para CCRm com oxaliplatina ou com irinotecano(71), mas mesmo assim, dada a possibilidade de efeitos adversos diferentes, diferenças no braço controle podem resultar em heterogeneidade no resultado final.

Ainda, dois estudos usaram o anticorpo monoclonal bevacizumab, enquanto outros dois não usaram qualquer anticorpo. O uso do anticorpo se deu de forma semelhante nos dois braços destes dois estudos, portanto não poderia justificar por si só o benefício observado. No entanto, há evidências de que o benefício adicional conferido pelo tratamento com antiangiogênicos no CCRm pode ser diferente dependendo do esquema de quimioterapia citotóxica ao qual o anticorpo é associado. Há mais evidências de benefício do tratamento com anticorpos monoclonais quando associados ao uso de irinotecano do que quando associados a oxaliplatina(128), o que poderia explicar em parte a inconsistência observada nos estudos aqui avaliados.

6.3 TOXICIDADE

Como era esperado, a toxicidade foi maior nos pacientes tratados com o esquema FOLFOXIRI. Neurotoxicidade e neutropenia foram as toxicidades com aumentos significativos em sua incidência.

O aumento de neurotoxicidade foi importante, principalmente o observado nos três estudos que compararam FOLFOXIRI com FOLFIRI, já que a oxaliplatina é uma droga bastante associada a neurotoxicidade, ao contrário do irinotecano e do 5-FU(59, 70). Apesar disso, a incidência desses eventos foi relativamente baixa em termos absolutos, variando entre 2% e 6%. A neurotoxicidade por oxaliplatina pode implicar em um prejuízo clinicamente importante em termos de qualidade de vida, dado que as atividades diárias podem ser limitadas por esse efeito adverso. Pacientes idosos tem um risco maior de experimentar toxicidade neuronal. Embora exista uma tendência de melhora dos sintomas com a suspensão do uso da droga, a neurotoxicidade por oxaliplatina não é sempre reversível. Há alguma evidência de que o tratamento com antidepressivos, em especial duloxetina, possa melhorar os sintomas dessa neurotoxicidade(129), mas essas recomendações são baseadas em estudos pequenos e não há um consenso quanto a melhor maneira de lidar com este efeito adverso. Por este motivo, deve-se sempre levar em consideração o risco de neurotoxicidade ao

recomendar o esquema FOLFOXIRI para um paciente portador de CCRm. O risco de neurotoxicidade deve ser monitorado cautelosamente, principalmente em pacientes idosos. A suspensão temporária ou definitiva da oxaliplatina pode ser necessária em muitos casos(57, 59, 118).

O aumento de neutropenia também foi importante, embora não tenha resultado num aumento estatisticamente significativo na incidência de neutropenia febril. A neutropenia febril é uma condição ameaçadora à vida e a principal complicação infecciosa de quimioterapia(130, 131). O benefício de um tratamento com quimioterapia citotóxica, em especial no contexto de quimioterapia paliativa, deve ser sempre pesado contra o risco de infecções graves. Esquemas quimioterápicos como o FOLFOXIRI implicam em risco mais elevado de neutropenia e suas complicações. Apesar de não ter havido uma diferença estatisticamente significativa entre o braço FOLFOXIRI e o braço controle, a incidência entre 5% e 12% merece atenção. O uso profilático de estimuladores de colônia de granulócitos é recomendável para os pacientes recebendo tratamentos com risco de neutropenia febril maior ou igual a 20%(131), logo não seria recomendado para os pacientes tratados com o esquema FOLFOXIRI a partir dos dados atuais. Apesar disso, é importante monitorar esses pacientes com hemograma com frequência para evitar uma complicação temida como essa.

Náusea e vômito são eventos adversos frequentes com muitos esquemas de quimioterapia, e sua incidência com o esquema FOLFOXIRI variou entre 4% e 30%. Dessa forma, podemos dizer que o FOLFOXIRI está associado a um moderado risco de náusea e vômitos(132, 133). Medidas de profilaxia e tratamento da náusea e vômito induzido por quimioterapia estão especificadas em diretrizes internacionais, as quais devem ser rigorosamente aplicadas para os pacientes tratados com o esquema FOLFOXIRI(132, 133).

Em resumo, apesar de clinicamente importantes, as toxicidades observadas com o esquema FOLFOXIRI estão dentro do esperado para um esquema agressivo de quimioterapia. Não há dúvidas de que é necessário ter cautela ao prescrever este esquema nem de que ele não seja uma estratégia apropriada para pacientes de performance ruim, mas as toxicidades observadas podem ser manejadas na maioria dos pacientes e não justificam deixar de oferecer um tratamento com benefícios em termos de sobrevida global para os pacientes de boa performance

6.4 ASSOCIAÇÃO COM ANTICORPOS MONOCLONAIS

Como descrito acima, a associação de anticorpos monoclonais proporciona benefícios em termos de SLP para os pacientes portadores de CCRm tratados com quimioterapia citotóxica. O anticorpo antiangiogênico bevacizumab foi associado ao esquema FOLFOXIRI (e também ao braço controle) em dois dos quatro estudos encontrados. Os efeitos adversos nos estudos que incluíram bevacizumab foram semelhantes aos observados nos demais estudos, sugerindo que a associação de bevacizumab ao esquema FOLFOXIRI é segura e factível.

Nenhum estudo avaliou a possibilidade de tratamento com FOLFOXIRI associado a anticorpos monoclonais anti-EGFR para pacientes portadores de CCRm com gene RAS selvagem. Há evidências de que para essa população específica, o tratamento com anticorpos anti-EGFR possa ser superior aos anticorpos antiangiogênicos(134, 135). Por outro lado, um estudo importante não mostrou diferenças entre os resultados obtidos com um ou outro anticorpo(136). É possível que uma seleção mais específica de pacientes é quem seja beneficiada mais por anticorpos anti-EGFR do que por bevacizumab. Nos primeiros trabalhos apenas as mutações no gene K-RAS eram consideradas para excluir o tratamento com anticorpos anti-EGFR. Mais recentemente, descobriu-se que mutações em outros genes da família RAS, em particular o gene N-RAS, também conferem resistência ao tratamento anti-EGFR(137, 138), o que levou a formulação da hipótese de que, para portadores de CCRm com todos os genes da família RAS selvagem, o tratamento com anti-EGFR poderia ser superior.

Os dois estudos aqui avaliados que usaram anticorpos monoclonais mostraram a superioridade do esquema FOLFOXIRI com bevacizumab sobre FOLFOX ou FOLFIRI associados ao mesmo anticorpo. Não sabemos se, para portadores de CCRm com RAS selvagem, a mesma diferença seria observada se comparado ao esquema FOLFIRI com cetuximab. Também não sabemos se a associação entre o esquema FOLFOXIRI com cetuximab seria eficiente e segura. O estudo MACBETH mostrou uma TR de aproximadamente 70% e uma toxicidade aceitável, mas trata-se de um estudo relativamente pequeno (72 pacientes completaram tratamento), não randomizado, e que realizou apenas um curto período de tratamento, com objetivo de maximizar resposta para possível ressecção(139). Diante disso, a associação entre o esquema FOLFOXIRI e os anticorpos anti-EGFR ainda deve ser considerada experimental.

6.5 PAPEL DO B-RAF

A importância de mutações no gene B-RAF no CCRm tem sido investigada. Sabe-se que mutações ativadores do gene B-RAF implicam em maior agressividade da neoplasia e pior prognóstico no CCRm(68, 69, 137). Diante disso, há um esforço para tentar incorporar a avaliação do status B-RAF como um elemento a mais a se considerar ao traçar o plano terapêutico para esses pacientes.

É possível que esquemas de quimioterapia mais intensivos, como o FOLFOXIRI, sejam particularmente benéficos para pacientes portadores de neoplasias com características biológicas mais agressivas. Uma análise de subgrupo do estudo TRIBE(127) mostra que para os portadores de CCRm com mutação do B-RAF tiveram um prognóstico pior tanto no braço FOLFOXIRI como no braço controle, mas houve um benefício com redução da mortalidade relativa em 44% no braço FOLFOXIRI. No entanto, não houve significância estatística essa interação entre o status B-RAF e o efeito benéfico do FOLFOXIRI, talvez por tamanho amostral insuficiente. De maneira interessante, também não houve interação entre o benefício deste tratamento e o status RAS.

Dessa forma, embora o status B-RAF seja um marcador prognóstico importante, seu papel preditivo ainda está em investigação. Mais estudos são necessários antes que o teste de B-RAF deva ser rotineiramente recomendado como ferramenta de decisão terapêutica.

7 CONCLUSÃO

Diante dos dados combinados reportados em nossa meta-análise, podemos concluir que o esquema FOLFOXIRI, comparado a outros esquemas de quimioterapia, propicia um benefício significativo em SG, SLP e TR. Esse benefício vem à custa de um aumento da toxicidade, mas os efeitos adversos podem ser manejados na maioria dos casos. Apesar de certa heterogeneidade entre os estudos, o benefício observado é consistente e não parece limitado a um subgrupo específico de pacientes. Mais estudos são necessários para investigar a associação do esquema FOLFOXIRI com terapias alvo, e também para estabelecer marcadores preditivos de resposta e benefício.

REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. **Ann Oncol.** 2007;18(3):581-92.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **Int J Cancer.** 2015;136(5):E359-86.
3. Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. **Clin Colon Rectal Surg.** 2009;22(4):191-7.
4. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RG, Barzi A, et al. Colorectal cancer statistics, 2017. **CA Cancer J Clin.** 2017.
5. Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, Edwards BK. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, **Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Oncologist.** 2007;12(1):20-37.
6. Coordenação INdCJAGdS, Vigilância dPe. **Estimativa 2016:** incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro: INCA, 2015. 2015.
7. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. **J Natl Cancer Inst.** 2004;96(19):1420-5.
8. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. **J Clin Oncol.** 2003;21(15):2912-9.
9. Ferrarotto R, Pathak P, Maru D, Agarwal A, Overman M, Hoff PM, et al. Durable complete responses in metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy alone. **Clin Colorectal Cancer.** 2011;10(3):178-82.
10. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. **Association Française de Chirurgie. Cancer.** 1996;77(7):1254-62.
11. Adam R, Avisar E, Ariche A, Giachetti S, Azoulay D, Castaing D, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. **Ann Surg Oncol.** 2001;8(4):347-53.

12. Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, O'Rourke T, John TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. **Ann Surg.** 2008;247(1):125-35.
13. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. **J Clin Oncol.** 2009;27(22):3677-83.
14. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. **N Engl J Med.** 2005;352(5):476-87.
15. Rosen SA, Buell JF, Yoshida A, Kazsuba S, Hurst R, Michelassi F, et al. Initial presentation with stage IV colorectal cancer: how aggressive should we be? **Arch Surg.** 2000;135(5):530-4; discussion 4-5.
16. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsri R, Schulick RD, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. **Ann Surg.** 2002;235(6):759-66.
17. Gatta G, Capocaccia R, Sant M, Bell CM, Coebergh JW, Damhuis RA, et al. Understanding variations in survival for colorectal cancer in Europe: a EURO CARE high resolution study. **Gut.** 2000;47(4):533-8.
18. Köhne CH, Cunningham D, Di Costanzo F, Glimelius B, Blijham G, Aranda E, et al. Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. **Ann Oncol.** 2002;13(2):308-17.
19. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, Raab HR, Weitz J, Lordick F, et al. Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study). **Ann Oncol.** 2014;25(5):1018-25.
20. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T, et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. **Ann Surg.** 2000;231(4):487-99.
21. Thomassen I, van Gestel YR, Lemmens VE, de Hingh IH. Incidence, prognosis, and treatment options for patients with synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal origin. **Dis Colon Rectum.** 2013;56(12):1373-80.
22. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, Ghidini M, Turati L, Dallera P, et al. **Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis.** *JAMA Oncol.* 2016.

23. Brungs D, Aghmesheh M, de Souza P, Ng W, Chua W, Carolan M, et al. Sidedness is prognostic in locoregional colon cancer: an analysis of 9509 Australian patients. **BMC Cancer**. 2017;17(1):251.
24. Richman SD, Seymour MT, Chambers P, Elliott F, Daly CL, Meade AM, et al. KRAS and BRAF mutations in advanced colorectal cancer are associated with poor prognosis but do not preclude benefit from oxaliplatin or irinotecan: results from the MRC FOCUS trial. **J Clin Oncol**. 2009;27(35):5931-7.
25. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, Yan P, Fiocca R, Klingbiel D, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. **J Clin Oncol**. 2010;28(3):466-74.
26. Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang ZQ, Lieu CH, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. **Cancer**. 2011;117(20):4623-32.
27. Mormont MC, Waterhouse J, Bleuzen P, Giacchetti S, Jami A, Bogdan A, et al. Marked 24-h rest/activity rhythms are associated with better quality of life, better response, and longer survival in patients with metastatic colorectal cancer and good performance status. **Clin Cancer Res**. 2000;6(8):3038-45.
28. De Marco MF, Janssen-Heijnen ML, van der Heijden LH, Coebergh JW. Comorbidity and colorectal cancer according to subsite and stage: a population-based study. **Eur J Cancer**. 2000;36(1):95-9.
29. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. **Br J Cancer**. 2006;94(7):982-99.
30. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. **Ann Surg**. 2012;255(3):405-14.
31. Narita M, Oussoultzoglou E, Ikai I, Bachellier P, Jaeck D. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. **Ann Surg**. 2012;256(3):e7-8; author reply e16-7.
32. Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series. **Ann Thorac Surg**. 2007;84(1):324-38.
33. Treasure T. Pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: weak evidence and no randomised trials. **Eur J Cardiothorac Surg**. 2008;33(2):300-2.

34. Gonzalez M, Poncet A, Combescure C, Robert J, Ris HB, Gervaz P. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. **Ann Surg Oncol.** 2013;20(2):572-9.
35. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. **J Clin Oncol.** 2003;21(20):3737-43.
36. Sugarbaker PH, Jablonski KA. Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. **Ann Surg.** 1995;221(2):124-32.
37. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, García Alfonso P, Rivoire M, Mudan S, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. **Ann Oncol.** 2015;26(4):702-8.
38. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. **Ann Surg.** 2004;240(4):644-57; discussion 57-8.
39. Simmonds PC. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Colorectal Cancer Collaborative Group. **BMJ.** 2000;321(7260):531-5.
40. Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. **Nat Rev Cancer.** 2003;3(5):330-8.
41. Wilson PM, Danenberg PV, Johnston PG, Lenz HJ, Ladner RD. Standing the test of time: targeting thymidylate biosynthesis in cancer therapy. **Nat Rev Clin Oncol.** 2014;11(5):282-98.
42. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. **Lancet Oncol.** 2013;14(12):1208-15.
43. Portier G, Elias D, Bouche O, Rougier P, Bosset JF, Saric J, et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. **J Clin Oncol.** 2006;24(31):4976-82.
44. Braun MS, Seymour MT. Balancing the efficacy and toxicity of chemotherapy in colorectal cancer. **Ther Adv Med Oncol.** 2011;3(1):43-52.

45. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouché O, Etienne PL, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. **J Clin Oncol.** 1997;15(2):808-15.
46. Lokich JJ, Ahlgren JD, Gullo JJ, Philips JA, Fryer JG. 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.** 1989;7(4):425-32.
47. Seifert P, Baker LH, Reed ML, Vaitkevicius VK. Comparison of continuously infused 5-fluorouracil with bolus injection in treatment of patients with colorectal adenocarcinoma. **Cancer.** 1975;36(1):123-8.
48. Piedbois P, Rougier P, Buyse M, Pignon J, Ryan L, Hansen R, et al. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. **J Clin Oncol.** 1998;16(1):301-8.
49. Petrelli N, Douglass HO, Herrera L, Russell D, Stablein DM, Bruckner HW, et al. The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. Gastrointestinal Tumor Study Group. **J Clin Oncol.** 1989;7(10):1419-26.
50. Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc 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.** 2001;19(8):2282-92.
51. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, 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.** 2001;19(21):4097-106.
52. Ohtsu A, Baba H, Sakata Y, Mitachi Y, Horikoshi N, Sugimachi K, et al. Phase II study of S-1, a novel oral fluorophyrimidine derivative, in patients with metastatic colorectal carcinoma. S-1 Cooperative Colorectal Carcinoma Study Group. **Br J Cancer.** 2000;83(2):141-5.
53. Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR, Eisenberg P, Davidson N, Harper P, 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.** 2002;20(17):3605-16.
54. Comets E, Ikeda K, Hoff P, Fumoleau P, Wanders J, Tanigawara Y. Comparison of the pharmacokinetics of S-1, an oral anticancer agent, in Western and Japanese patients. **J Pharmacokinet Pharmacodyn.** 2003;30(4):257-83.

55. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. **N Engl J Med.** 2000;343(13):905-14.
56. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, Barone C, Aranda E, Nordlinger B, et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. **J Clin Oncol.** 2009;27(19):3117-25.
57. Maindrault-Goebel F, Louvet C, André T, Carola E, Lotz JP, Molitor JL, et al. Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX6). GERCOR. **Eur J Cancer.** 1999;35(9):1338-42.
58. Liu LF, Desai SD, Li TK, Mao Y, Sun M, Sim SP. Mechanism of action of camptothecin. **Ann N Y Acad Sci.** 2000;922:1-10.
59. Raymond E, Faivre S, Woynarowski JM, Chaney SG. Oxaliplatin: mechanism of action and antineoplastic activity. **Semin Oncol.** 1998;25(2 Suppl 5):4-12.
60. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. **J Clin Oncol.** 2007;25(30):4779-86.
61. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. **J Clin Oncol.** 2009;27(19):3109-16.
62. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. **J Clin Oncol.** 2007;25(16):2198-204.
63. Ychou M, Hohenberger W, Thezenas S, Navarro M, Maurel J, Bokemeyer C, et al. A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastases from colorectal cancer. **Ann Oncol.** 2009;20(12):1964-70.
64. Heinemann V, Douillard JY, Ducreux M, Peeters M. Targeted therapy in metastatic colorectal cancer -- an example of personalised medicine in action. **Cancer Treat Rev.** 2013;39(6):592-601.
65. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in

metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. **J Clin Oncol.** 2008;26(12):2013-9.

66. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, 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(9783):2103-14.

67. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. **N Engl J Med.** 2009;360(14):1408-17.

68. Hsu HC, Thiam TK, Lu YJ, Yeh CY, Tsai WS, You JF, et al. Mutations of KRAS/NRAS/BRAF predict cetuximab resistance in metastatic colorectal cancer patients. **Oncotarget.** 2016;7(16):22257-70.

69. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. **Lancet Oncol.** 2015;16(13):1306-15.

70. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, Topham C, James R, Gwyther SJ, 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(9582):143-52.

71. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. **J Clin Oncol.** 2004;22(2):229-37.

72. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. **Lancet Oncol.** 2013;14(1):29-37.

73. Nipp RD, Ryan DP. Should FOLFOXIRI plus bevacizumab Be the standard first-line therapy in metastatic colorectal cancer? **Oncologist.** 2015;20(3):236-8.

74. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. **J Clin Oncol.** 2007;25(13):1670-6.

75. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. **N Engl J Med.** 2014;371(17):1609-18.

76. Masi G, Loupakis F, Salvatore L, Fornaro L, Cremolini C, Cupini S, et al. Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. **Lancet Oncol.** 2010;11(9):845-52.
77. Montagnani F, Chiriatti A, Turrisi G, Francini G, Fiorentini G. A systematic review of FOLFOXIRI chemotherapy for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer: improved efficacy at the cost of increased toxicity. **Colorectal Dis.** 2011;13(8):846-52.
78. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, Polyzos A, Ziras N, Athanasiadis A, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). **Br J Cancer.** 2006;94(6):798-805.
79. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. **J Clin Epidemiol.** 2009;62(10):e1-34.
80. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Int J Surg.** 2010;8(5):336-41.
81. Franklin HR, Simonetti GP, Dubbelman AC, ten Bokkel Huinink WW, Taal BG, Wigbout G, et al. Toxicity grading systems. A comparison between the WHO scoring system and the Common Toxicity Criteria when used for nausea and vomiting. **Ann Oncol.** 1994;5(2):113-7.
82. Fleiss JL. The statistical basis of meta-analysis. **Stat Methods Med Res.** 1993;2(2):121-45.
83. Tierney JF, Stewart LA, Gherzi D, Burdett S, Sydes MR. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. **Trials.** 2007;8:16.
84. Spruance SL, Reid JE, Grace M, Samore M. Hazard ratio in clinical trials. **Antimicrob Agents Chemother.** 2004;48(8):2787-92.
85. Sterne JA, Egger M, Smith GD. Systematic reviews in health care: Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. **BMJ.** 2001;323(7304):101-5.
86. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. **Control Clin Trials.** 1986;7(3):177-88.
87. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. **BMJ.** 2003;327(7414):557-60.

88. Parmar MK, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. **Stat Med.** 1998;17(24):2815-34.
89. Biljana M, Jelena M, Branislav J, Milorad R. Bias in meta-analysis and funnel plot asymmetry. **Stud Health Technol Inform.** 1999;68:323-8.
90. Martin RC, Scoggins CR, Schreeder M, Rilling WS, Laing CJ, Tatum CM, et al. Randomized controlled trial of irinotecan drug-eluting beads with simultaneous FOLFOX and bevacizumab for patients with unresectable colorectal liver-limited metastasis. **Cancer.** 2015;121(20):3649-58.
91. Chibaudel B, Bonnetain F, Tournigand C, de Larauze MH, de Gramont A, Laurent-Puig P, et al. STRATEGIC-1: A multiple-lines, randomized, open-label GERCOR phase III study in patients with unresectable wild-type RAS metastatic colorectal cancer. **BMC Cancer.** 2015;15:496.
92. Iwamoto S, Takahashi T, Tamagawa H, Nakamura M, Munemoto Y, Kato T, et al. FOLFIRI plus bevacizumab as second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer after first-line bevacizumab plus oxaliplatin-based therapy: the randomized phase III EAGLE study. **Ann Oncol.** 2015;26(7):1427-33.
93. Hebbar M, Chibaudel B, André T, Mineur L, Smith D, Louvet C, et al. FOLFOX4 versus sequential dose-dense FOLFOX7 followed by FOLFIRI in patients with resectable metastatic colorectal cancer (MIROX): a pragmatic approach to chemotherapy timing with perioperative or postoperative chemotherapy from an open-label, randomized phase III trial. **Ann Oncol.** 2015;26(2):340-7.
94. Fischer von Weikersthal L, Schalhorn A, Stauch M, Quietzsch D, Maubach PA, Lambert H, et al. Phase III trial of irinotecan plus infusional 5-fluorouracil/folinic acid versus irinotecan plus oxaliplatin as first-line treatment of advanced colorectal cancer. **Eur J Cancer.** 2011;47(2):206-14.
95. Ducreux M, Malka D, Mendiboure J, Etienne PL, Texereau P, Auby D, et al. Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer (FFCD 2000-05): an open-label, randomised, phase 3 trial. **Lancet Oncol.** 2011;12(11):1032-44.
96. Kemeny NE, Melendez FD, Capanu M, Paty PB, Fong Y, Schwartz LH, et al. Conversion to resectability using hepatic artery infusion plus systemic chemotherapy for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. **J Clin Oncol.** 2009;27(21):3465-71.
97. Kim GP, Sargent DJ, Mahoney MR, Rowland KM, Philip PA, Mitchell E, et al. Phase III noninferiority trial comparing irinotecan with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin in patients with advanced colorectal carcinoma previously treated with fluorouracil: N9841. **J Clin Oncol.** 2009;27(17):2848-54.

98. Cunningham D, Sirohi B, Pluzanska A, Utracka-Hutka B, Zaluski J, Glynne-Jones R, et al. Two different first-line 5-fluorouracil regimens with or without oxaliplatin in patients with metastatic colorectal cancer. **Ann Oncol.** 2009;20(2):244-50.
99. Haller DG, Rothenberg ML, Wong AO, Koralewski PM, Miller WH, Bodoky G, et al. Oxaliplatin plus irinotecan compared with irinotecan alone as second-line treatment after single-agent fluoropyrimidine therapy for metastatic colorectal carcinoma. **J Clin Oncol.** 2008;26(28):4544-50.
100. Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. **Lancet.** 2007;370(9582):135-42.
101. Ashley AC, Sargent DJ, Alberts SR, Grothey A, Campbell ME, Morton RF, et al. Updated efficacy and toxicity analysis of irinotecan and oxaliplatin (IROX) : intergroup trial N9741 in first-line treatment of metastatic colorectal cancer. **Cancer.** 2007;110(3):670-7.
102. Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL, et al. Randomised study of sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan and oxaliplatin in advanced colorectal cancer, an interim safety analysis. A Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) phase III study. **Ann Oncol.** 2006;17(10):1523-8.
103. Maroun JA, Jonker D, Seymour L, Goel R, Vincent M, Kocha W, et al. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study--IND.135: Phase I/II study of irinotecan (camptosar), oxaliplatin and raltitrexed (tomudex) (COT) in patients with advanced colorectal cancer. **Eur J Cancer.** 2006;42(2):193-9.
104. Kalofonos HP, Aravantinos G, Kosmidis P, Papakostas P, Economopoulos T, Dimopoulos M, et al. Irinotecan or oxaliplatin combined with leucovorin and 5-fluorouracil as first-line treatment in advanced colorectal cancer: a multicenter, randomized, phase II study. **Ann Oncol.** 2005;16(6):869-77.
105. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, 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.** 2004;22(1):23-30.
106. Chau I, Cunningham D. Adjuvant therapy in colon cancer: current status and future directions. **Cancer Treat Rev.** 2002;28(5):223-36.
107. Bécouarn Y, Gamelin E, Coudert B, Négrier S, Pierga JY, Raoul JL, et al. Randomized multicenter phase II study comparing a combination of fluorouracil and folinic acid and alternating irinotecan and oxaliplatin with oxaliplatin and irinotecan in fluorouracil-pretreated metastatic colorectal cancer patients. **J Clin Oncol.** 2001;19(22):4195-201.

108. Lévi FA, Boige V, Hebbar M, Smith D, Lepère C, Focan C, et al. Conversion to resection of liver metastases from colorectal cancer with hepatic artery infusion of combined chemotherapy and systemic cetuximab in multicenter trial OPTILIV. **Ann Oncol.** 2016;27(2):267-74.
109. Marschner N, Arnold D, Engel E, Hutzschenreuter U, Rauh J, Freier W, et al. Oxaliplatin-based first-line chemotherapy is associated with improved overall survival compared to first-line treatment with irinotecan-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer - Results from a prospective cohort study. **Clin Epidemiol.** 2015;7:295-303.
110. Assenat E, Desseigne F, Thezenas S, Viret F, Mineur L, Kramar A, et al. Cetuximab plus FOLFIRINOX (ERBIRINOX) as first-line treatment for unresectable metastatic colorectal cancer: a phase II trial. **Oncologist.** 2011;16(11):1557-64.
111. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, Kretzschmar A, Michael M, DiBartolomeo M, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. **Ann Oncol.** 2009;20(11):1842-7.
112. Ychou M, Viret F, Kramar A, Desseigne F, Mitry E, Guimbaud R, et al. Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. **Cancer Chemother Pharmacol.** 2008;62(2):195-201.
113. Maniadakis N, Pallis A, Fragoulakis V, Prezerakos P, Georgoulis V. Economic analysis of a multicentre, randomised, phase III trial comparing FOLFOXIRI with FOLFIRI in patients with metastatic colorectal cancer in Greece. **Curr Med Res Opin.** 2007;23(9):2251-7.
114. de Gramont A, Buyse M, Abrahantes JC, Burzykowski T, Quinaux E, Cervantes A, et al. Reintroduction of oxaliplatin is associated with improved survival in advanced colorectal cancer. **J Clin Oncol.** 2007;25(22):3224-9.
115. Falcone A, Masi G, Allegrini G, Danesi R, Pfanner E, Brunetti IM, et al. Biweekly chemotherapy with oxaliplatin, irinotecan, infusional Fluorouracil, and leucovorin: a pilot study in patients with metastatic colorectal cancer. **J Clin Oncol.** 2002;20(19):4006-14.
116. Cremolini C, Loupakis F, Masi G, Lonardi S, Granetto C, Mancini ML, et al. FOLFOXIRI or FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: a propensity score-adjusted analysis from two randomized clinical trials. **Ann Oncol.** 2016;27(5):843-9.
117. Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, Masi G, Sensi E, Schirripa M, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment in BRAF mutant metastatic colorectal cancer. **Eur J Cancer.** 2014;50(1):57-63.

118. Vamvakas L, Athanasiadis A, Karampeazis A, Kakolyris S, Polyzos A, Kouroussis C, et al. Clinical outcome of elderly patients with metastatic colorectal cancer treated with FOLFOXIRI versus FOLFIRI: Subgroup analysis of a randomized phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). **Crit Rev Oncol Hematol**. 2010;76(1):61-70.
119. Bruera G, Ricevuto E. Intensive chemotherapy of metastatic colorectal cancer: weighing between safety and clinical efficacy: Evaluation of Masi G, Loupakis F, Salvatore L, et al. Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:845-52. **Expert Opin Biol Ther**. 2011;11(6):821-4.
120. Hebbar M, Pruvot FR, Romano O, Triboulet JP, de Gramont A. Integration of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in patients with resectable liver metastases from colorectal cancer. **Cancer Treat Rev**. 2009;35(8):668-75.
121. Davies JM, Goldberg RM. First-line therapeutic strategies in metastatic colorectal cancer. **Oncology (Williston Park)**. 2008;22(13):1470-9.
122. Komatsu Y, Ishioka C, Shimada K, Yamada Y, Gamoh M, Sato A, et al. Study protocol of the TRICOLORE trial: a randomized phase III study of oxaliplatin-based chemotherapy versus combination chemotherapy with S-1, irinotecan, and bevacizumab as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. **BMC Cancer**. 2015;15:626.
123. Huiskens J, van Gulik TM, van Lienden KP, Engelbrecht MR, Meijer GA, van Grieken NC, et al. Treatment strategies in colorectal cancer patients with initially unresectable liver-only metastases, a study protocol of the randomised phase 3 CAIRO5 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). **BMC Cancer**. 2015;15:365.
124. Stein A, Glocksztin G, Wienke A, Arnold D, Edelmann T, Hildebrandt B, et al. Treatment with bevacizumab and FOLFOXIRI in patients with advanced colorectal cancer: presentation of two novel trials (CHARTA and PERIMAX) and review of the literature. **BMC Cancer**. 2012;12:356.
125. Masi G, Vasile E, Loupakis F, Cupini S, Fornaro L, Baldi G, et al. Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an updated analysis. **J Natl Cancer Inst**. 2011;103(1):21-30.
126. Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H, de Gramont A, Tournigand C, Andre T, et al. Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer. **J Clin Oncol**. 2006;24(25):4085-91.
127. Cremolini C, Casagrande M, Loupakis F, Aprile G, Bergamo F, Masi G, et al. Efficacy of FOLFOXIRI plus bevacizumab in liver-limited metastatic colorectal cancer: A pooled analysis of clinical studies by Gruppo Oncologico del Nord Ovest. **Eur J Cancer**. 2017;73:74-84.

128. McCormack PL, Keam SJ. Bevacizumab: a review of its use in metastatic colorectal cancer. **Drugs**. 2008;68(4):487-506.
129. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. **JAMA**. 2013;309(13):1359-67.
130. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. **Clin Infect Dis**. 1997;25(3):551-73.
131. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. **Eur J Cancer**. 2011;47(1):8-32.
132. Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. **Ann Oncol**. 2010;21 Suppl 5:v232-43.
133. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Somerfield MR, Lyman GH. Antiemetic Use in Oncology: Updated Guideline Recommendations from ASCO. **Am Soc Clin Oncol Educ Book**. 2012:532-40.
134. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. **Lancet Oncol**. 2014;15(10):1065-75.
135. Stintzing S, Modest DP, Rossius L, Lerch MM, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. **Lancet Oncol**. 2016;17(10):1426-34.
136. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz H-J, Innocenti F, Mahoney MR, O'Neil BH, et al. **CALGB/SWOG 80405**: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). 2014.
137. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilias G, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. **Lancet Oncol**. 2010;11(8):753-62.

138. Van Cutsem E, Lenz HJ, Köhne CH, Heinemann V, Tejpar S, Melezínek I, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. **J Clin Oncol.** 2015;33(7):692-700.
139. Cremolini C, Loupakis F, Salvator L, Lonardi S, Battaglin F, Gamucci T, et al. **Modified FOLFOXIRI plus cetuximab (cet) as induction treatment in unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC) patients (pts):** Preliminary results of the phase II randomized Macbeth trial by GONO group. 2014.