

ALLAN ANDRESSON LIMA PEREIRA

**Impacto da parada completa do tratamento de primeira-linha de
pacientes com câncer colorretal metastático:
revisão sistemática e meta-análise de estudos randomizados**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de: Oncologia

Orientadora: Dra. Rachel Simões Pimenta Riechelmann

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011.
A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Pereira, Allan Andresson Lima

Impacto da parada completa do tratamento de primeira-linha de pacientes com
câncer colorretal metastático : revisão sistemática e meta-análise de estudos
randomizados / Allan Andresson Lima Pereira. -- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Oncologia.

Orientadora: Rachel Simões Pimenta Riechelmann.

Descritores: 1.Neoplasias colorretais 2.Metástase neoplásica 3.Quimioterapia de
manutenção 4.Sobrevida 5.Revisão 6.Metanálise

USP/FM/DBD-295/15

DEDICATÓRIA

Aos meus pais

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, pelo amor, pelo especial cuidado com minha educação e pelo esforço constante e imensurável em moldar meu caráter.

À Dra. Rachel P. Riechelmann, oncologista e pesquisadora do Grupo de Tumores Gastrointestinais, Chefe da Pesquisa Clínica do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP-FMUSP) e minha orientadora neste trabalho, pela amizade, pelo acolhimento e pela confiança em mim depositada. Tem sido exemplo e inspiração de dedicação profissional.

À Dra. Juliana Florinda de Mendonça Rêgo, por todo estímulo e apoio dado no início dessa jornada.

Aos demais coautores da publicação que este projeto resultou: Prof. Dr. Paulo M. Hoff (Professor Titular da disciplina de Oncologia do Departamento de Radiologia e Oncologia da FMUSP e Diretor Geral do ICESP-FMUSP), Dr. Rodrigo Ramela Munhoz (contemporâneo de residência médica e amigo) e Dr. André Deeke Sasse (médico assistente no Hospital das Clínicas e professor do curso de pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas), pelas valiosas contribuições.

Ao Dr. Gilberto de Castro Júnior, Professor Colaborador da Disciplina de Oncologia do Departamento de Radiologia e Oncologia da FMUSP e oncologista e pesquisador do ICESP (onde chefia a área de Oncologia Torácica e Câncer de Cabeça e Pescoço), pela amizade e pelo prazer do convívio e aprendizado quase diários que ajudaram a moldar o profissional que sou hoje.

À Dra. Carolina Ribeiro Chaves de Gouveia, pela ajuda nos momentos finais da tese.

Ao Dr. Jorge Sabbaga, oncologista e pesquisador do ICESP (onde chefia o Grupo de Tumores Gastrointestinais) e ao Dr. Fabrício Ferreira Coelho, cirurgião e professor colaborador da FMUSP, pelas valiosas sugestões oferecidas durante processo de qualificação desta tese.

Aos mestres e colegas do Hospital Sírio-Libanês e do Instituto do Câncer do estado de São Paulo, bem como aos colegas residentes destas instituições.

A todos os professores que tive ao longo da vida. Com a ajuda de todos, cheguei até aqui.

E aos amigos que, mesmo distantes, sempre estão na torcida, enviando votos de sucesso e vibrando comigo a cada (pequena ou grande) conquista.

A presente tese está de acordo com:

- 1- *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver) para citação das referências.
- 2- Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011
- 3- Denominação Comum Brasileira para nomenclatura de medicamentos. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Pela resolução 19/2011, publicada no Diário Oficial da União em 09 de maio de 2011 (disponível em www.anvisa.gov.br).
- 4- *Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions*
- 5- PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*
- 6- AMSTAR - *a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews*
- 7- Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Siglas e Abreviaturas

Lista de Tabelas

Lista de Gráficos

Lista de Figuras

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Tratamento de primeira linha atual do CCRm	4
1.2	Papel da terapia intermitente no CCR (<i>stop-and-go</i>)	9
1.3	Férias de tratamento no CCRm	11
1.4	Racional e Justificativa do estudo	13
2	OBJETIVOS	15
3	MÉTODOS	17
3.1	Local	18
3.2	Desenho do estudo	18
3.3	Pergunta da Pesquisa	18
3.4	Critérios de inclusão	19
3.5	Desfechos	20
3.6	Métodos de busca	21
3.7	Seleção dos estudos e coleta dos dados	22
3.8	Avaliação do risco de vieses	23
3.9	Análise dos dados	23
4	RESULTADOS	27
4.1	Resultados da busca	28
4.2	Estudos incluídos	29
4.3	Risco de vieses dos estudos incluídos.	30
4.4	Estudos excluídos	35
4.5	Desfechos	35
5.	DISCUSSÃO	44

6 CONCLUSÕES	50
7 ANEXOS	52
7.1 – Anexo A: Escala de qualidade e risco de viés (Jadad)	53
7.2 – Anexo B - Acrônimo PICOS	55
7.2 – Anexo C: Tabela 9 - Relação das publicações excluídas.	56
8 REFERÊNCIAS	68
Apêndice	

LISTAS

SIGLAS E ABREVIATURAS

5-FU	5-fluoruracil
5-FU/LV	5-fluoruracil + Leucovorin
AIO	<i>Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie</i>
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology Meetings</i> (Sociedade Americana de Oncologia clínica)
BEV	bevacizumabe
CAP	Capecitabina
CAPOX	Esquema de quimioterapia: capecitabina + oxaliplatina
CAPOX-B	Capecitabina + oxaliplatina + bevacizumabe
CENTRAL	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CCR	Câncer colorretal
CCRm	Câncer colorretal metastático
CONSORT	<i>Consolidated Standards Of Reporting Trials</i>
CPCNP	Carcinoma pulmonar de células não pequenas
CTC	<i>Common Toxicity Criteria</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DE	Doença estável
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> (ácido desoxirribonucleico)
EC	Estadio clínico
EGFR	<i>epidermal growth factor receptor</i> (receptor de fator de crescimento epidérmico)
EMBASE	Base de dados eletrônica da editora Elsevier
Emtree	Descritores de assunto do EMBASE
ESMO	<i>European Society For Medical Oncology</i> (Sociedade Europeia de Oncologia)
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> (Organização Europeia para Pesquisas no Tratamento do Câncer)
FOLFIRI	Esquema de quimioterapia: 5-fu infusional + irinotecano
FOLFOX4	Esquema de quimioterapia: 5-fu infusional + oxaliplatina

FOLFOX6	Esquema de quimioterapia: 5-fu infusional + oxaliplatina
FoP	<i>Fear of Progression</i>
HADS	<i>Hospital Anxiety And Depression Scale</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
I ²	Teste de Inconsistência de Higgins
ICESP	Instituto Do Câncer Do Estado De São Paulo
KRAS	<i>Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog</i>
IFL	Esquema de quimioterapia: 5-fluoruracil em bolus + irinotecano
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LV	Leucovorin
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
mFOLFOX6	Esquema de quimioterapia: FOLFOX6 sem bolus de 5-FU no dia 2.
MRC	Medical Research Council
NCI	National Cancer Institute
NCI-CTC	<i>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events</i>
NI	Não informado
NR	Não reportado
NRAS	<i>Neuroblastoma Ras Viral (V-Ras) Oncogene Homologproject</i>
OVID	Plataforma de acesso para base de dados disponibilizada via assinatura da editora Wolkers Kluwer Health
PICO(S)	população, intervenção, controle ou comparação e, do inglês, <i>outcome</i> ou desfecho e <i>study type</i> ou tipo do estudo
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyse</i>
PUBMED	Serviço da biblioteca nacional de medicina dos Estados Unidos para acesso gratuito ao MEDLINE
QOL	Qualidade de vida (<i>Quality of Life</i>)
QLQ-C30	<i>Quality of Life Questionnaire Core 30 Items</i>
QLQ-CR29	<i>Quality of Life Questionnaire in Patients With Colorectal cancer 29 items</i>
QT	Quimioterapia
RAS	Avaliação do <i>status</i> mutacional nos exons 2, 3, e 4 do KRAS e do NRAS

RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> (Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos)
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology End Results Reports</i>
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
TFE	Tempo até a falha da estratégia
TLP	Tempo livre de progressão
TPP	Tempo para progressão
TR	Taxa de resposta
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> (Fator de Crescimento do Endotélio Vascular)
VS	<i>Versus</i>
XELOX	Esquema de quimioterapia: O mesmo que CAPOX.

TABELAS

Tabela 1 - Estudos de fase III que avaliaram a adição de bevacizumabe à quimioterapia de primeira linha.....	6
Tabela 2 - Estudos de fase III que avaliaram a adição de cetuximabe ou panitumumabe à quimioterapia de primeira linha	8
Tabela 3 - Estudos com diferentes formas de tratamento intermitente em pacientes com CCRm -	10
Tabela 4 - Componentes da pergunta de pesquisa, seguindo-se o anagrama PICO(S)	19
Tabela 5 - Estudos incluídos	29
Tabela 6 - Detalhes dos estudos incluídos	31
Tabela 7 - Risco de vieses dos estudos incluídos (de acordo com a escala de Jadad).....	33
Tabela 8 - Qualidade de vida e principais toxicidades reportadas.....	43
Tabela 9 - Relação das publicações excluídas.....	56

FIGURA E GRÁFICOS

Figura 1 -	Resultados da pesquisa dos estudos potencialmente elegíveis (fluxograma PRISMA)	28
Gráfico 1 -	Análise de SG incluindo 3.061 pacientes.....	36
Gráfico 2 -	Análise de SG de estudos com baixo risco de viés (2744 pacientes).....	37
Gráfico 3 -	Análises de subgrupos de acordo com o uso de bevacizumabe	37
Gráfico 4 -	Análises de subgrupos de acordo com momento da aleatorização.....	38
Gráfico 5 -	Gráfico de funil - subgrupos de acordo com momento da aleatorização	39
Gráfico 6 -	Análise de sensibilidade - subgrupos de acordo com momento da aleatorização.....	40

RESUMO

Pereira AAL. *Impacto da parada completa do tratamento de primeira-linha de pacientes com câncer colorretal metastático: revisão sistemática e meta-análise de estudos randomizados* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade São Paulo; 2015.

Introdução: A duração da quimioterapia de primeira linha e seu impacto na sobrevida global dos pacientes com câncer colorretal metastático (CCRm) são controversos e, até o momento, estudos não conseguiram definir um claro padrão. **Métodos:** Revisão sistemática dos principais bancos de dados da literatura médica (MEDLINE, EMBASE e *Cochrane Central Register of Controlled Trials*), bem como trabalhos apresentados em congressos internacionais de oncologia (Sociedade Americana [ASCO] e Européia de Oncologia Clínica [ESMO]), em busca dos ensaios clínicos aleatorizados que compararam a sobrevida global (SG) dos pacientes com CCRm que receberam quimioterapia de primeira linha de forma contínua até progressão da doença *versus* parada completa de tratamento após um número fixo de ciclos de indução. O desfecho primário foi SG e os desfechos secundários incluíram desfechos de progressão do tipo tempo-para-evento, intervalo livre de quimioterapia, qualidade de vida e toxicidade. Uma meta-análise dos *Hazard Ratios* (HR) reportados para a SG foi realizada. Os estudos incluídos foram avaliados quanto às suas metodologias e análises de subgrupo foram realizadas quando heterogeneidades metodológicas foram encontradas. Análise de sensibilidade foi realizada quanto ao risco de viés, avaliado pela escala de Jadad, e quando teste de inconsistência de Higgins (I^2) maior que 35% (heterogeneidade) foi encontrado. **Resultados:** A busca inicial resultou em 251 ensaios, dos quais 6 foram elegíveis e 5 forneceram dados suficientes para a meta-análise de SG (N = 3.061). A SG dos pacientes que receberam quimioterapia de forma contínua até progressão não foi estatisticamente diferente daqueles para quem foi oferecido parada completa de tratamento (HR = 0,93, IC95% = 0,84-1,03; I^2 = 12%; p = 0,15). Os resultados foram semelhantes quando analisados somente estudos classificados como de boa qualidade bem como nos subgrupos separados quanto ao momento de aleatorização (antes *versus* após terapia de indução) ou quanto ao uso ou não de anticorpo monoclonal. A mediana de intervalo livre de quimioterapia no grupo de parada completa foi de 3,9 meses (3,6 - 4,3 meses). A quimioterapia administrada até a progressão foi associada com mais efeitos adversos e pior qualidade de vida. **Conclusão:** Em comparação com a primeira linha de quimioterapia contínua administrada até progressão de doença, interromper completamente o tratamento não teve impacto negativo sobre a SG dos pacientes com CCRm. Identificação de biomarcadores preditivos poderia ajudar na seleção dos pacientes que provavelmente se beneficiariam de terapia direcionada ao câncer de forma contínua.

Descritores: neoplasias colorretais, metástase neoplásica, quimioterapia de manutenção, sobrevida, metanálise.

SUMMARY

Pereira AAL. *The impact of complete chemotherapy stop on the overall survival of patients with advanced colorectal cancer in first line setting: a meta-analysis of randomized trials* [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade São Paulo”; 2015.

Background: The impact of the duration of chemotherapy on the overall survival of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) is controversial and studies have failed to define a clear standard. **Methods:** We systematically searched medical literature databases (MEDLINE, EMBASE and *Cochrane Central Register of Controlled Trials*), as well as oncology conferences proceedings (American Society of Clinical Oncology [ASCO] and European Society for Medical Oncology [ESMO] annual meetings) for randomized controlled trials (RCT) that compared the overall survival (OS) of mCRC patients who received first-line chemotherapy continuously until disease progression versus those who were offered complete treatment stop after a fixed number of cycles. The primary study endpoint was OS. The secondary endpoints were progression-free survival, chemotherapy-free interval, quality of life and rate of toxicities. A meta-analysis of reported Hazard Ratios for survival was performed. The studies included were evaluated for their methodologies and subgroup analyzes were performed when methodological heterogeneity was found. Sensitivity analysis was performed when relevant heterogeneity was found (defined as $I^2 > 35\%$). **Results:** We retrieved 251 trials, of which 6 were eligible and 5 were included in the pooled analysis of overall survival ($N = 3,061$). The overall survival between continuously delivered chemotherapy and complete stop was not statistically different (HR= 0.93, 95%IC = 0.84 to 1.03; $p=0,15$; $I^2 = 12\%$). The results were similar when we analyzed separately only trials classified as high quality by Jadad scale and according to the following subgroups: trials that performing randomization before versus after induction therapy and according to the use of monoclonal antibody (yes or no). The median chemotherapy free interval in the complete-stop group was 3.9 months (3.6 - 4.3 months). Chemotherapy administered until progression was associated with more adverse effects and impaired quality of life. **Conclusion:** Compared with first-line continuous chemotherapy administered until disease progression, complete treatment stop did not have a detrimental impact on the overall survival of patients with mCRC. Identification of predictive biomarkers could help clinicians to select the patients who would benefit from continuous cancer-directed therapies.

Descriptors: Colorectal Neoplasms, Neoplasm Metastasis, Maintenance Chemotherapy, Survivorship, Meta-analysis.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é uma neoplasia maligna comum. Nos Estados Unidos, estima-se que cerca de 132.700 americanos são diagnosticados com câncer de cólon ou reto anualmente, e que 49.700 morrerão desta doença, a maioria com tumores metastáticos ⁽¹⁾. No Brasil, a estimativa para o ano de 2014, que será válida também para o ano de 2015, aponta para a ocorrência de aproximadamente 33 mil novos casos de CCR, sendo o terceiro mais incidente de forma geral, o terceiro em homens e o segundo em mulheres (desconsiderando câncer de pele do tipo não melanoma) ⁽²⁾. No mundo, CCR é o terceiro tipo de câncer mais comumente diagnosticado em homens e o segundo em mulheres, com mais de 1,2 milhões de novos casos e 608.700 mortes estimadas de terem ocorrido em 2008 ⁽³⁾, muito embora sua taxa de incidência e mortalidade variem ao redor do mundo. As maiores taxas de incidência estão na Austrália e Nova Zelândia, Europa e América do Norte, e as taxas mais baixas são encontradas na África e Sul da Ásia Central ⁽³⁾. Essas diferenças geográficas parecem ser atribuídas a diferenças nas exposições dietéticas e ambientais que são impostas à susceptibilidade genética.

Essa neoplasia é considerada de bom prognóstico se a doença for diagnosticada em estádios iniciais. De acordo com o banco de dados do *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), a sobrevida (doença-específica) estimada em 5 anos pode variar de >95% para o estágio clínico (EC) I até valores ao redor de 30% para EC III ⁽⁴⁾. Entretanto, apesar de um subgrupo de pacientes com doença metastática restrita ao fígado e/ou pulmão, ou que recorreu localmente, ou ainda que se apresenta apenas com doença intra-abdominal possam conseguir intervalos livres de doença prolongados através de tratamento multimodal, a maioria dos pacientes com câncer colorretal metastático (CCRm) são incuráveis, sendo que apenas 20% destes estarão vivos em 5 anos ⁽¹⁾.

Levando-se em consideração diferenças ao redor do globo, a taxa de sobrevida global em cinco anos é de aproximadamente 55% nos países desenvolvidos e 40% nos países em desenvolvimento ⁽²⁾. Os Estados Unidos,

segundo dados coletados do SEER ⁽⁵⁾, sugerem uma sobrevida global em 5 anos de 61%, contemplando todos os estadios. Em contraste com estes dados, as taxas de mortalidade continuam a aumentar em muitos países com recursos e infraestrutura de saúde mais limitados, particularmente na América do Sul e Europa Oriental ⁽⁶⁾. A melhora nas taxas de mortalidade vista em países desenvolvidos pode ser atribuída às campanhas de rastreamento com detecção e remoção de pólipos colônicos, ao diagnóstico da doença em fases iniciais, maior acesso a tratamento, melhoria nos cuidados de suporte, bem como o desenvolvimento de tratamentos mais efetivos, com melhores esquemas de quimioterapia, melhor seleção de candidatos a tratamento adjuvante, inclusão de terapia alvo molecular, e aumento da prática de ressecção de metástases, principalmente hepáticas. Porém, 25% dos indivíduos com CCR já apresentam metástases no momento do diagnóstico e 40 a 50% irão desenvolvê-las ao longo do tempo ⁽¹⁾.

O prognóstico para estes pacientes, embora ruim como já supracitado, sofreu considerável avanço na última década. Dentre os vários fatores provavelmente implicados, como a realização mais precoce do diagnóstico, maior acessibilidade aos cuidados de saúde ou melhora do manejo clínico desses pacientes no decorrer dos anos, a inclusão de novas terapias direcionadas ao câncer também teve papel relevante. Na época em que 5-fluorouracil (5-FU) era o único agente ativo usado no tratamento paliativo desses pacientes, a sobrevida global em ensaios de fase III era geralmente inferior a 12 meses. Meta-análise publicada em 2000 com dados individuais de 866 pacientes de 7 ensaios clínicos já mostrava, naquela época, que o tratamento com quimioterapia paliativa reduzia em 35% o risco de morte ($p < 0,001$) quando comparado a cuidados de suporte apenas ⁽⁷⁾. No momento atual, o tempo mediano de sobrevida aumentou sobremaneira e os pacientes com acesso aos tratamentos modernos rotineiramente vivem mais do que dois anos ⁽⁸⁾.

1.1 Tratamento de primeira linha atual do CCRm

1.1.1 Quimioterapia (QT)

Quimioterapia paliativa baseada em 5-FU e leucovorin (LV), continuada até surgimento de toxicidade limitante ou progressão de doença, foi o tratamento base do CCRm por mais de 4 décadas, oferecendo SG inferiores a 12 meses ⁽⁸⁾. O quimioterápico 5-FU é um análogo da base nitrogenada pirimidínica uracila. Difere desta base pela adição de fluoreto na posição do carbono 5, agindo como uma base pirimidínica falsa, interferindo com a síntese do DNA.

No final dos anos 90, foi introduzida uma nova droga no mercado, denominada irinotecano, um derivado semi-sintético da camptotecina (um alcalóide extraído de vegetais). Irinotecano, e seu metabólito ativo (SN-38), inibem a enzima topoisomerase I. As topoisomerasas são enzimas que mantêm a conformação tridimensional do DNA adequada para continuação do processo de replicação através da indução reversível da quebra da cadeia simples. A inibição da topoisomerase I impede a religação das fitas únicas, com parada de replicação e consequente morte celular. O irinotecano foi indicado inicialmente como monoterapia para o tratamento do câncer colorretal refratário à terapia com 5-FU/LV ou recidivado. Posteriormente, essa droga foi associada ao esquema 5-FU/LV, sendo criado então um novo esquema quimioterápico, conhecido como IFL, trazendo impacto positivo em sobrevida global (14,8 vs 12,6 meses; $p=0,04$) ⁽⁹⁾. Douillard *et al.*, em estudo de fase III, também demonstraram que irinotecano associado ao 5-FU infusional e LV (FOLFIRI) é superior ao 5-FU/LV no tratamento de pacientes com CCRm, sem quimioterapia prévia, com maior tempo mediano para progressão (TPP) (6,7 vs 4,4 meses, $p < 0,001$) e SG (17,4 vs 14,1 meses, $p = 0,031$) ⁽¹⁰⁾.

De forma contemporânea ao irinotecano, surgiu a oxaliplatina, que logo se mostrou efetiva quando associada ao 5-FU/LV. Assim como outros derivados da platina, a oxaliplatina atua sobre o DNA, através da formação de ligações alquil que resultam no surgimento de pontes inter- e intrafilamentos, inibindo a síntese de DNA. Em um estudo de fase III realizado por De Gramont *et al.*, 420 pacientes foram aleatorizados para receber 5-FU infusional e LV em esquema quinzenal vs o mesmo regime com oxaliplatina (FOLFOX4). Houve aumento da sobrevida livre de

progressão (SLP) (6,2 vs 9,0 meses, $p = 0,0001$) e tendência a maior SG (14,7 vs 16,2 meses, $p = 0,12$) a favor da adição de oxaliplatina ⁽¹¹⁾. Quanto a melhor sequência a ser usada, estudo de fase III comparou FOLFIRI vs FOLFOX6 como tratamento de primeira linha, seguido de *crossover* após progressão. Os regimes mostraram eficácia semelhante em termos de resposta (56 vs 54%), SLP (8,5 vs 8,0 meses, $p = 0,26$) e SG (21,5 vs 20,6 meses, $p = 0,99$), confirmando que ambas as sequências são igualmente ativas. Dessa forma, embora apresentem diferente perfil de toxicidade, esses dois regimes possuem eficácia semelhante ⁽¹²⁾.

1.1.2 Terapias alvo

Com o avançar do entendimento biomolecular do adenocarcinoma colorretal e descobertas de alvos moleculares, surgiram anticorpos monoclonais direcionados para tais alvos. Atualmente, as drogas desta classe usadas na terapia de primeira linha são: bevacizumabe, cetuximabe e panitumumabe.

1.1.2.1 Bevacizumabe

Bevacizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que liga-se ao fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), o principal fator envolvido na angiogênese, inibindo desta forma a ligação do VEGF aos seus receptores na superfície das células endoteliais. A neutralização da atividade biológica do VEGF regride a vascularização tumoral, normaliza a vasculatura remanescente do tumor e inibe a formação de novos vasos, inibindo assim o crescimento tumoral. O primeiro estudo de fase III que avaliou a adição de bevacizumabe ao regime IFL em pacientes sem tratamento anterior demonstrou aumento da taxa de resposta (45 vs 35%, $p=0,004$), do tempo livre de progressão (TLP = 10,6 vs 6,2 meses, $p<0,001$) e da SG (20,3 vs 15,6 meses, $p<0,001$), quando comparados ao IFL associado a placebo ⁽¹³⁾. Meta-análise com cinco estudos randomizados (três estudos de fase III e dois estudos de fase II), englobando 3037 pacientes, comparou bevacizumabe + QT vs QT isolada em primeira linha (4 estudos) e segunda linha (1 estudo), mostrando vantagens para a combinação bevacizumabe + QT (5-FU com oxaliplatina [FOLFOX/XELOX] ou irinotecano

[IFL]) em termos de SG (HR: 0.79, IC 95%: 0.69-0,90, p = 0,0005), SLP (HR 0,63, IC 95% 0,49 - 0,81, p = 0.0004) e TR (RR 1,5, IC 95% 1,06 – 2,10, p=0,02) ⁽¹⁴⁾. A tabela 1 sumariza os principais estudos aleatorizados de fase 3 envolvendo bevacizumabe no tratamento paliativo de primeira linha dos pacientes com CCRm.

Tabela 1 – Estudos de fase III que avaliaram a adição de bevacizumabe à quimioterapia de primeira linha

Estudo	Esquema	TR (%)	SLP (meses) P<0,05	SG (meses) *P<0,05
Hurwitz 2004 ⁽¹³⁾	IFL	34,8	6,2	15,6
	IFL + Beva	44,8	10,6	20,3*
NO16966 2008 ⁽¹⁵⁾	XELOX/FOLFOX	49	8	20
	FOLFOX/XELOX + Beva	47	9,4	21,3
Kabbinavar 2008 ⁽¹⁶⁾	5FU bolus	-	-	5,7 - 17,5
	5FU bolus + Beva	-	-	11,2 - 22,6*
AVEX Trial 2013 ⁽¹⁷⁾	Capecitabina	10	5,1	16,8
	Capecitabina + Beva	19	9,1	20,7*
TRIBE Trial 2014 ⁽¹⁸⁾	FOLFIRI + Beva	53	9,7	25,8
	FOLFOXIRI + Beva	65	12,1	31

1.1.2.2 Cetuximabe

Cetuximabe é um anticorpo IgG₁ monoclonal quimérico capaz de se ligar ao receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) com alta afinidade. Esta ligação bloqueia a fosforilação de quinases que ativariam vias de sinalização implicadas no controle da sobrevivência celular, progressão do ciclo celular, angiogênese, migração celular e invasão/metástases celular. Antes mesmo de suas aprovações no tratamento de primeira e segunda linhas do CCRm, tanto cetuximabe quanto panitumumabe (ver adiante) já se mostravam superiores ao melhor cuidado de suporte nos pacientes com KRAS selvagem que falhavam aos regimes baseados em oxaliplatina, irinotecano e 5-FU ^(19, 20). Nesse cenário de pacientes refratários a tratamentos prévios, cetuximabe isoladamente, quando comparado ao melhor cuidado de suporte, já mostrava aumento da SLP (HR= 0,68, IC 95% 0,57 – 0,80, p < 0,001) assim como vantagem

significativa em SG (HR= 0,77; IC 95%: 0,64 – 0,92; p = 0,005) ⁽¹⁹⁾.

Quanto ao seu uso em primeira linha, o estudo de fase III CRYSTAL aleatorizou 1217 pacientes sem tratamento prévio entre FOLFIRI com ou sem cetuximabe. Quando apenas tumores KRAS selvagem (códon 12 e 13 avaliados), foram incluídos nas análises, houve maior impacto nas taxas de resposta (TR) objetiva (57,3 vs 39,7%, p<0,001), na SLP (9,9 vs 8,4 meses; HR=0,696; p=0,0012) e na SG (23,5 vs 20 meses; HR=0,796; p=0,0093) ⁽²¹⁾. Recentemente, análise retrospectiva dos resultados de 367 pacientes que tiveram genotipagem RAS (KRAS éxons 2, 3 e 4 e NRAS éxons 2, 3 e 4) selvagem, mostrou benefícios ainda maiores para o braço FOLFIRI + cetuximabe em SLP (11,4 vs 8,4 meses; HR=0,56; p=0,002), SG (28,4 vs 20,2 meses; HR=0,69; p=0,0024) e TR (66,3 vs 38,6%; p<0,0001) ⁽²²⁾.

1.1.2.3 Panitumumabe

Panitumumabe é um anticorpo IgG₂ monoclonal totalmente humano que também se liga com uma elevada afinidade e especificidade ao EGFR. Teve seu papel no tratamento paliativo de primeira linha no CCRm avaliado no estudo de fase III PRIME, o qual incluiu 1183 pacientes que foram aleatorizados para a combinação FOLFOX4 + panitumumabe vs FOLFOX4. Nos pacientes KRAS selvagem, esse estudo revelou melhora na TR (57 vs 48%; p=0,02) e na SLP (10 vs 8,6 meses, p=0,01), favorecendo os indivíduos que receberam panitumumabe, além de tendência a aumento de SG (23,9 vs 19,7 meses; HR=0,88; p= 0,17) ⁽²³⁾. Análise desse estudo incluindo 512 pacientes com expansão para RAS selvagem mostrou benefício ainda maior a favor da combinação FOLFOX + panitumumabe tanto em SLP (10,1 vs 7,9 meses; p=0,004), como em SG (26 vs 20,2 meses; HR=0,78; p=0,04) ⁽²⁴⁾. A tabela 2 sumariza os principais estudos aleatorizados de fase 3 envolvendo panitumumabe e cetuximabe no tratamento paliativo de primeira linha dos pacientes com CCRm.

Tabela 2 - Estudos de fase III que avaliaram a adição de cetuximabe ou panitumumabe à quimioterapia de primeira linha (KRAS selvagem)

Estudo	TR (%)	SLP (meses)	SG (meses)
Van Cutsem et al. (Crystal) ⁽²¹⁾	57 vs 40	9,9 vs 8,4	24,9 vs 21,0
– FOLFIRI + Cetux vs FOLFIRI	P<0,001	P=0,0012	P=0,0093
Maughan et al. (COIN) ⁽²⁵⁾	64 vs 57	8,6 vs 8,6	17,0 vs 17,9
– Regimes com oxaliplatina + Cetux vs Regimes com Oxaliplatina apenas	P=0,049	P=0,6	P=0,67
NORDIC-VII ⁽²⁶⁾	47 vs 46	7,9 vs 8,7	22 vs 20,1
– FLOX + Cetux vs FLOX	P=0,96	P=0,66	P=0,66
Douillard et al. (PRIME) ⁽²³⁾	57 vs 48	10,0 vs 8,6	23,9 vs 19,7
– FOLFOX4 + Pmab vs FOLFOX4	P=0,02	P=0,01	P=0,03

Alguns estudos compararam os diferentes anticorpos monoclonais entre si no tratamento de primeira linha com resultados conflitantes. O primeiro deles, o estudo de fase III FIRE, aleatorizou 592 pacientes KRAS selvagem para receber FOLFIRI + cetuximabe ou FOLFIRI + bevacizumabe. O estudo foi negativo tanto para o seu desfecho primário, taxa de resposta, mostrando tendência favorável ao braço do cetuximabe, porém sem significância estatística (62 vs 58%; p=0,18), quanto para SLP (aproximadamente 10 meses em ambos os braços; p=0,55). No entanto, foi observado significativo ganho de SG em favor do braço FOLFIRI + cetuximabe (28,7 vs 25 meses; HR=0,77; p=0,017) ⁽²⁷⁾. Em análise complementar feita na população de 400 pacientes RAS selvagem, a SG nos grupos FOLFIRI + cetuximabe e FOLFIRI + bevacizumabe foi de 33,1 vs 25,0 meses respectivamente (HR=0,7; IC95% 0,54 – 0,90; p=0,006) ⁽²⁸⁾. Já o estudo de fase III CALGB/SWOG 80405, com 1.137 pacientes aleatorizados entre cetuximabe vs bevacizumabe, dessa vez associados a FOLFOX (em 73%) ou FOLFIRI (em 27%) conforme escolha do investigador, não mostrou diferença estatisticamente significativa de SG (29,9 cetuximabe vs 29 meses bevacizumabe; HR=0,925) nem SLP (10,4 vs 10,8 meses; HR=1,04), respectivamente para QT + cetuximabe vs QT + bevacizumabe ⁽²⁹⁾. Terapias anti-VEGF vs anti-EGFR também foram comparadas no estudo de fase II randomizado PEAK. Com 285 pacientes KRAS selvagem aleatorizados para mFOLFOX6 + panitumumabe vs mFOLFOX6 + bevacizumabe, não foi encontrada

diferença em seu desfecho primário (SLP 10,9 vs 10,1 meses; HR=0,87; IC95% 0,65 - 1,17; p = 0,353), mas tal qual o estudo FIRE-3, houve diferença estatisticamente significativa em SG (34,2 vs 24,3 meses; HR= 0,62; IC95% 0,44 – 0,89; p=0,009)⁽³⁰⁾. Desse modo, não está clara a existência de superioridade entre os anticorpos monoclonais quando combinados a QT^(27, 29, 30).

Apesar do ritmo acelerado de investigação clínica, a melhor maneira de combinar e a sequência ideal de todas estas drogas para otimizar o tratamento ainda não estão estabelecidas. Ademais, estudos têm demonstrado o benefício da quimioterapia paliativa na sobrevivência global (SG), independentemente da sequência utilizada^(31, 32).

1.2 Papel da terapia intermitente no CCR (*stop-and-go*)

Na literatura, os termos “intermitente”, “férias de tratamento”, “tratamento de manutenção” e “*stop-and-go*” são usados ora como sinônimos, ora para descrever estratégias diferentes. No presente estudo, consideramos "tratamento intermitente" e “*stop-and-go*” como interrupção de parte do tratamento, sendo mantido alguma parte do tratamento original (seja quimioterapia, seja terapia alvo ou ambas), com programação de posterior retorno do tratamento completo (seja no momento da progressão, seja após período previamente estabelecido). Um dos primeiros estudos a avaliar a estratégia de tratamento intermitente e que tem hoje grande aceitação na prática clínica foi OPTIMOX-1. O estudo OPTIMOX-1 randomizou 620 pacientes para serem tratados com FOLFOX4 continuamente vs FOLFOX7 por 6 ciclos, seguido de 5-FU/leucovorin por 12 ciclos ou até progressão com subsequente reintrodução da oxaliplatina⁽³³⁾. Não houve diferença estatisticamente significativa em TR (contínuo 58,5% vs intermitente 59,2%), SLP (contínuo 9,0 meses vs intermitente 8,7 meses - HR= 1,06; IC95%: 0,89 - 1,20; p=0,47) ou SG (contínuo 19,3 meses vs intermitente 21,2 meses - HR = 0,93; IC95%: 0,72 – 1,11; p =0,49), demonstrando que a parada da oxaliplatina não impactou negativamente quanto à eficácia nos principais desfechos estudados. Uma subsequente análise retrospectiva mostrou que a reintrodução da oxaliplatina foi associada a aumento significativo na SG em relação a não reintrodução (HR = 0,56, p= 0,009)⁽³⁴⁾. Além da parada da oxaliplatina, uma série de outras estratégias de tratamento intermitente foram estudadas

(Tabela 1), como a interrupção de todo tratamento com retorno pré-planejado antes da progressão ⁽³⁵⁾, interrupção da quimioterapia e manutenção do agente biológico isoladamente até progressão ^(26, 36, 37), suspensão de parte da quimioterapia com manutenção da fluoropirimidina + agente biológico ⁽³⁸⁾ ou interrupção de parte da quimioterapia e do agente biológico com manutenção da fluoropirimidina isolada até progressão ⁽³⁹⁾.

Tabela 3 – Estudos com diferentes formas de tratamento intermitente em pacientes com CCRm

Estudo	Desenho e tratamentos
NORDIC VII ⁽²⁶⁾	<i>Braço 1</i> FLOX até progressão <i>Braço 2</i> FLOX + cetuximabe até progressão <i>Braço 3</i> FLOX por 16 semanas + cetuximabe continuado isoladamente com retorno de FLOX no momento da progressão
MACRO ⁽³⁶⁾	Indução: CAPOX + bevacizumabe (6 ciclos) Manutenção <i>Braço 1</i> CAPOX-bevacizumabe <i>Braço 2</i> Bevacizumabe isolado até progressão
Yalcin et al. ⁽³⁸⁾	Indução: CAPOX + bevacizumabe (6 ciclos) Manutenção <i>Braço 1</i> CAPOX-bevacizumabe <i>Braço 2</i> Bevacizumabe isolado até progressão
OPTIMOX-3-DREAM ⁽³⁷⁾	<i>Braço 1</i> Indução: mFOLFOX + bevacizumabe (6 ciclos) Manutenção: bevacizumabe + erlotinibe <i>Braço 2</i> Indução: mFOLFOX + bevacizumabe + erlotinibe (6 ciclos) Manutenção: bevacizumabe + erlotinibe <i>Braço 3</i> Indução: CAPOX + bevacizumabe (6 ciclos) Manutenção: bevacizumabe + erlotinibe <i>Braço 4</i> Indução: CAPOX + bevacizumabe + erlotinibe (6 ciclos) Manutenção: bevacizumabe + erlotinibe
GISCAD ⁽³⁵⁾	<i>Braço 1</i> : 5-FU/LV + irinotecano a cada 2 semanas por 2 meses, parando por 2 meses, retornando por 2 meses, e assim sucessivamente até progressão <i>Braço 2</i> : Mesmo regime administrado continuamente até progressão
CONcePT ⁽³⁹⁾	<i>Braço 1</i> mFOLFOX7 até progressão (contínuo) <i>Braço 2</i> mFOLFOX7, alternando a cada 8 ciclos com e sem oxaliplatina (oxaliplatin intermitente)
OPTIMOX-1 ⁽³³⁾	<i>Braço 1</i> FOLFOX4 até progressão (contínuo) <i>Braço 2</i> FOLFOX7 por 6 ciclos, manutenção sem oxaliplatin for 12 ciclos ou progressão, reintrodução de FOLFOX7 (<i>stop-and-go</i>)

Os resultados dos principais ensaios clínicos randomizados que estudaram essas diferentes estratégias de tratamento intermitente foram avaliados em conjunto em meta-análise recente ⁽⁴⁰⁾. Não houve diferença estatisticamente significativa observada entre as estratégias de tratamento contínuo e intermitente (HR = 1,03, IC95% 0,96 - 1,10, p = 0,38).

1.3 Férias de tratamento no CCRm

No contexto do presente estudo, "férias de tratamento" foi definido como um intervalo completamente livre de qualquer tratamento sistêmico direcionado ao câncer, com a interrupção de toda a terapia (quimioterapia e agentes biológicos). A preocupação óbvia que se tem com a oferta de férias de tratamento é o possível efeito deletério que isso teria no controle da doença e, principalmente, na SG dos pacientes. Dois estudos que usaram 5-FU/LV isolado avaliaram o papel de férias de tratamento. O primeiro foi um pequeno estudo prospectivo não aleatorizado de braço único envolvendo 71 pacientes que reportou uma taxa de controle de doença (resposta parcial + doença estável) de 69% quando da reexposição à quimioterapia, sendo o primeiro a sugerir que parar o tratamento após um período de indução e trazê-lo de volta no momento da progressão seria uma conduta aceitável ⁽⁴¹⁾. O segundo estudo, conduzido por Maughan *et al.* ⁽⁴²⁾, avaliou 354 pacientes com câncer colorretal tratados com 5-FU/LV. Aqueles que obtiveram resposta ou estabilização de doença foram randomizados para continuação do tratamento até progressão ou parada com a opção de reiniciar a mesma quimioterapia após progressão. Não houve diferença estatisticamente significativa de SG entre as duas estratégias, com HR tendendo a favorecer o braço em que houve parada completa de tratamento (HR= 0,87, IC95% 0,69–1,09; p=0,23), havendo menos toxicidades ou eventos adversos neste braço.

Outro estudo no qual se avaliou o papel da parada completa de tratamento foi o estudo de não-inferioridade chamado MRC COIN (do inglês *C*ontinuous or *I*ntermittent). Este foi um estudo desenhado para avaliar a eficácia da adição de cetuximabe ao esquema de quimioterapia com oxaliplatina e 5-FU ⁽²⁵⁾, mas também desenhado para avaliar se interromper a quimioterapia era não inferior ao seu uso de forma contínua ⁽⁴³⁾. Foram randomizados 807 pacientes para tratamento com

quimioterapia baseada em oxaliplatina e 5-FU até progressão, toxicidade limitante ou desejo de parada por parte do paciente, e 807 pacientes para tratamento com parada após 12 semanas, sendo suspenso completamente, podendo-se reintroduzi-lo na evidência de progressão. A SG referente à análise por intenção de tratamento foi de 15,8 meses no braço do tratamento contínuo e 14,4 meses no braço de parada completa (HR= 1,084; IC80% 1,008–1,165, ultrapassando o limite de não inferioridade de 1,162). Como esperado, uma menor proporção de pacientes que receberam férias de tratamento experimentaram toxicidades G3/4, como síndrome mão-pé (2% vs 4%, p=0,044) e neuropatia periférica (5 vs 19%, p< 0,001) ⁽⁴³⁾.

O estudo OPTIMOX-2 ⁽⁴⁴⁾, que visou comparar a parada completa de quimioterapia com um braço de manutenção aos moldes do OPTIMOX 1, ou seja, com a parada apenas da oxaliplatina, mostrou tendência, embora não estatisticamente significativa, à menor SG no grupo de descontinuação completa de QT quando comparada à suspensão apenas da oxaliplatina, mantendo-se o 5-FU/LV. Quanto ao seu desfecho primário (duração de controle de doença), houve favorecimento do tratamento contínuo, com 13,1 meses no braço de manutenção de 5-FU/LV vs 9,2 meses no braço da descontinuação completa (HR= 0,71; IC95% 0,51 – 0,99).

O estudo realizado por Alexopoulos *et al.* ⁽⁴⁵⁾, aleatorizou 39 pacientes que receberam 6 ciclos FOLFIRI e tiveram resposta ou doença estável (DE) para continuar com este tratamento até a progressão vs parada completa de tratamento com sua reintrodução após evidência de progressão de doença. Embora não tenha informado seu HR, houve tendência a melhor SG para o braço de tratamento contínuo (21 vs 15 meses).

O estudo CAIRO-3 ⁽⁴⁶⁾ avaliou a manutenção de tratamento com capecitabina e bevacizumabe comparado com a parada completa de tratamento após indução com capecitabina, oxaliplatina e bevacizumabe (CAPOX-B). Os resultados finais do estudo, publicados recentemente, demonstraram tendência de benefício em SG a favor da manutenção SG (21,6 vs 18,1 meses; HR = 0,83; IC95% 0,68 – 1,01), com mediana da segunda SLP (SLP2), objetivo primário do estudo, favorável à manutenção (11,7 vs 8,5 meses; HR=0,63; p<0,0001).

O estudo de não-inferioridade AIO KRK 0207 (47), com 3 braços, também comparou a continuação de fluorpirimidina com bevacizumabe com a parada completa de tratamento. Nesse estudo, após 6 meses de tratamento de indução com a associação de fluorpirimidina + oxaliplatina + bevacizumabe, os pacientes foram aleatorizados para receberem fluorpirimidina + bevacizumabe até progressão *vs* bevacizumabe isolado até progressão *vs* observação (férias de tratamento). O desfecho primário era o "tempo até a falha da estratégia" (TFE), que incluiu o tempo de toda a primeira linha de tratamento, ou seja, até a segunda progressão. No último relatório preliminar, o TFE no fluorpirimidina mais bevacizumabe *vs* parada completa não foi significativamente diferente (6,8 e 6,4 meses, respectivamente, HR 1,27; IC95% 1,00 - 1,62), como também não o foi a SG (23,4 *vs* 23,3 meses, HR = 0,94; IC95% 0,68 – 1,29).

1.4 Racional e Justificativa do Estudo

A maioria dos protocolos estudados para tratamento de primeira linha do CCRm se baseou no conceito de terapia contínua até progressão ou surgimento de efeito adverso limitante. Dessa forma, a partir do diagnóstico, o indivíduo portador de CCRm pode passar a maior parte de sua vida restante continuamente em terapia, trazendo consigo toxicidades cumulativas como a neuropatia periférica induzida pela oxaliplatina ou síndrome mão-pé causado pelo 5-FU, dentre outras. Por exemplo, estima-se que 60% dos pacientes têm a oxaliplatina interrompida antes da progressão de doença devido principalmente à neurotoxicidade⁽⁴⁸⁾. Assim sendo, percebe-se que o tratamento oferecido de forma contínua, com seus inerentes efeitos tóxicos associados, traz impactos negativos na qualidade de vida. Dentre outras possíveis desvantagens, podemos listar um maior número de consultas médicas, necessidade de alteração nos intervalos entre os ciclos, necessidade de ajustes na dose das medicações e despesas. Desse modo, estratégias que minimizam o tempo de tratamento, visando redução de efeitos colaterais e melhora da qualidade de vida, mantendo ao mesmo tempo a duração de sobrevivência, são altamente desejáveis e vêm sendo estudadas.

Embora a maioria dos estudos aleatorizados que avaliaram o impacto da parada completa de tratamento na SG dos pacientes com CCRm sugiram favorecimento do tratamento contínuo até progressão, nenhum deles mostrou diferença estatisticamente significativa para qualquer dos grupos. Em adição aos resultados conflitantes previamente expostos, existe a preocupação de que estes estudos possam não ter tido poder suficiente para detectar diferenças menores, mas clinicamente significativas, entre as estratégias de tratamento avaliadas (tratamento contínuo *vs* férias de tratamento). De fato, alguns estudos optaram calcular o tamanho de sua amostra com base em grandes diferenças, tais como ganhos absolutos de 20% nas taxas de sobrevivência com o tratamento contínuo^(42, 44). Meta-análise previamente citada tentou abordar esse tema como análise de subgrupo⁽⁴⁰⁾. Entretanto, além de não ter contemplado diferenças metodológicas entre os estudos que ofereceram férias de tratamento, não incluiu os estudos mais recentemente apresentados e que usaram tratamento combinado com anticorpo monoclonal na indução.

Para o presente estudo, as seguintes hipóteses foram formuladas:

- A parada completa do tratamento de primeira linha, após determinado número de ciclos de indução, não diminui a SG dos pacientes com CCRm quando comparado ao tratamento oferecido até progressão.
- A parada completa do tratamento de primeiro linha, após determinado número de ciclos de indução, traz menos toxicidades aos pacientes com CCRm do que o tratamento continuado até a progressão.
- A parada completa do tratamento de primeira linha, após determinado número de ciclos de indução, proporciona melhor qualidade de vida aos pacientes com CCRm quando comparado ao tratamento oferecido de forma contínua até progressão.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Através de uma revisão sistemática e avaliação por meta-análise de ensaios clínicos aleatorizados, os objetivos do presente estudo são:

- **Objetivo Primário**

Avaliar o impacto que a parada completa de tratamento oferecida após tratamento de indução na primeira linha tem na SG dos pacientes com CCRm.

- **Objetivos Secundários**

Descrever dados de qualidade de vida, toxicidades e desfechos de progressão dos grupos de cada estudo.

3 MÉTODOS

3 MÉTODOS

3.1 Local

Estudo realizado no Programa de Pós-graduação em Oncologia / Universidade de São Paulo (USP), após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa Local (Apêndice 1).

3.2 Desenho do estudo

Revisão sistemática da literatura seguida de meta-análise de dados publicados proveniente de ensaios clínicos aleatorizados, realizada de acordo com a metodologia do *Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions* ⁽⁴⁹⁾ e de modo a preencher todo os critérios de qualidade da AMSTAR (Apêndice 2) ⁽⁵⁰⁾.

3.3 Pergunta da Pesquisa

A elaboração da pergunta a ser respondida pelo presente estudo foi estruturada segundo os componentes do acrônimo PICO(S) (população, intervenção, controle ou comparação e, do inglês, *outcome* ou desfecho e *study type* ou tipo do estudo), como mostrado na Tabela 4.

Tabela 4 - Componentes da pergunta de pesquisa, seguindo-se o anagrama PICO(S)

Descrição	Abreviação	Componentes da Pergunta
População	P	Pacientes com CCRm iniciando primeira linha paliativa
Intervenção	I	Parada completa de tratamento
Comparação	C	Tratamento contínuo até progressão
Desfecho	O	Sobrevida global
Tipo do estudo	S	Ensaio clínicos aleatorizados

3.4 Critérios de inclusão

Foram elegíveis para a inclusão ensaios clínicos controlados aleatorizados que satisfizessem os seguintes critérios:

3.4.1 Estudos

Ensaio clínico aleatorizado comparando a SG de pacientes com CCRm tratados com intenção paliativa, sem tratamento citotóxico prévio, submetidos a quimioterapia de primeira linha com regimes atualmente aceitos como padrão de tratamento, realizado continuamente até progressão de doença vs parada completa de tratamento após determinado número de ciclos de indução.

3.4.2 Braços dos estudos

Estudos com os seguintes esquemas de tratamento no braço de tratamento contínuo foram passíveis de inclusão:

- 5-FU/LV isolado
- Combinação de fluoropirimidina (5-FU ou capecitabina) com oxaliplatina.
- Combinação de fluoropirimidina (5-FU ou capecitabina) com irinotecano.
- Combinações dos agentes citotóxicos supracitados com anticorpos monoclonais (bevacizumabe, cetuximabe ou panitumumabe).
- Os esquemas supracitados poderiam continuar inalterados até a progressão.
- Os esquemas supracitados poderiam ser substituído, após período de indução, por tratamento citotóxico alternativo (com ou sem anticorpos monoclonais associados).

Estudos com os seguintes tratamentos no braço de tratamento contínuo foram excluídos:

- Uso isolado de anticorpos monoclonais como tratamento alternativo de manutenção após o esquema de indução. Ou seja, com interrupção da quimioterapia (comparação de anticorpo de manutenção vs férias de tratamento).

Estudos com os seguintes tratamentos no braço de parada completa foram excluídos:

- Os ensaios clínicos que, após parada completa do tratamento, o reintroduziu após um período pré-determinado de tempo (e não no momento quando progressão de doença foi detectada).
- Os ensaios clínicos que, embora possam ter interrompido toda a quimioterapia, mativeram anticorpos monoclonais como agente único. Ou seja, que não tiveram um braço de pacientes sem qualquer tratamento (comparação de quimioterapia de manutenção vs anticorpo de manutenção).

3.5 Desfechos

Os desfechos avaliados foram definidos previamente à elaboração da estratégia de busca.

3.5.1 Desfecho primário

- Sobrevida global (SG).

3.5.2 Desfechos secundários

- Desfechos de progressão da primeira-linha de tratamento do tipo tempo-para-evento;
- Intervalo livre de quimioterapia;
- Qualidade de vida;
- Toxicidades.

3.6 Métodos de busca

Por meio de diferentes estratégias de busca, dois revisores realizaram de forma independente uma busca eletrônica nas seguintes bases de dados:

- *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) – 1985 até Novembro de 2014
 - “Intermittent chemotherapy AND Colorectal Cancer”
 - “Chemotherapy maintenance AND colorectal cancer”
- MEDLINE, via Pubmed - 1976 até Maio de 2015.
 - Combinação dos seguintes termos - descritores MeSH (*Medical Subject Headings*) e termos livres: “Maintenance Chemotherapy” OR “intermittent chemotherapy” AND “colorectal neoplasm”; Filtro: “Randomized Controlled Trial”
- EMBASE, via OVID - 1984 até Maio de 2015.
 - Combinação dos seguintes termos - descritores Emtree e termos livres: “Maintenance Chemotherapy” OR “intermittent chemotherapy” AND “colorectal neoplasm”; Filtro: “Randomized Controlled Trial”;
- Anais do Congresso da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (*American Society of Clinical Oncology Meetings*, ASCO) – de Janeiro de 1998 a Junho de 2014.
 - “Intermittent chemotherapy” AND Colorectal Cancer”
 - “Maintenance Chemotherapy AND Colorectal Cancer”
- Anais do Congresso da Sociedade Europeia de Oncologia Clínica (*European Society For Medical Oncology*, ESMO) – de Janeiro de 2007 a Setembro de 2014.
 - Manualmente, pela ausência de uma ferramenta eletrônica de busca adequada.

A busca foi limitada quanto a língua apenas na base de dados EMBASE (trabalhos da língua inglesa). Em adição, os revisores fizeram busca manual ativa pela lista de referências de cada estudo que preencheu critérios de inclusão.

3.7 Seleção dos estudos e coleta dos dados

Dois revisores avaliaram, de modo independente, os resumos de todos os estudos obtidos através das estratégias de busca e selecionaram os ensaios clínicos de acordo com *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) ^(51, 52). Um terceiro revisor foi consultado em caso de desacordo, tanto no que dizia respeito à inclusão de algum estudo quanto na coleta/extração de dados. Estudos publicados apenas como resumos em anais de congressos (*abstracts*) também foram incluídos. Os autores destes estudos foram contatados a fim de fornecer dados relevantes a esta meta-análise, nos casos em que não tenham sido apresentados.

A extração de dados dos ensaios clínicos incluídos foi realizada através de um formulário contendo:

- Nome do estudo
- Autores
- Ano de publicação
- Desenho (superioridade ou não-inferioridade)
- Tamanho da amostra planejada
- População aleatorizada
- Idade mediada da população estudada
- Intervenções (esquemas, duração, doses)
- Esquemas de indução
- Esquemas de manutenção
- Momento da randomização (antes ou depois do tratamento de indução)
- Desfechos primários, com HRs e seus respectivos intervalos de confiança.

- Desfechos secundários, com HRs e seus respectivos intervalos de confiança.
- Duração do tempo de tratamento nos braços de tratamento contínuo.
- Duração do intervalo livre de quimioterapia nos braços de férias de tratamento.
- Proporção de pacientes que receberam tratamento de segunda linha.
- Proporção de pacientes dos braços de férias de tratamento que retornaram a tratar após progressão como planejado.
- Toxicidades graus 3 e 4 e qualidade de vida.
- Duração do seguimento mediano.
- Critérios de inclusão e exclusão, método de aleatorização, cegamento, perda de pacientes, risco de vieses.

3.8 Avaliação do risco de vieses

A qualidade de um estudo relata a extensão em que o estudo minimiza vieses e maximiza a validade interna e externa. Foi demonstrado que quatro das escalas mais usadas para avaliação dos riscos de vieses dos estudos a serem incluídos numa meta-análise (Jadad, Maastricht, Delphi e o método usado pela *Cochrane Collaboration*) possuem boa correlação entre si ⁽⁵³⁾. Todos os ensaios clínicos randomizados que preenchem os critérios de elegibilidade para esta revisão sistemática tiveram sua qualidade metodológica avaliada de forma individual. Dois revisores avaliaram de forma independente o risco de vieses de cada estudo incluído de acordo com critérios sugeridos por Jadad *et al.* (Anexo A) ⁽⁵⁴⁾. Análise de sensibilidade foi realizada excluindo os estudos com alto risco de viés.

3.9 Análise dos dados

A análise dos desfechos de SG foi realizada usando os HRs referentes às análises “por intenção de tratar” (intention to treat) de cada estudo.

3.9.1 Síntese dos dados

Após a coleta dos dados referentes aos desfechos previamente determinados, estes foram sumarizados na forma de gráficos do tipo *forest plot* (meta-análise), criados pelo Review Manager (RevMan 5.1 software - *Cochrane Collaboration Information Management System*).

Para os desfechos nos quais não foi possível realizar a síntese de forma gráfica, os resultados foram apresentados de forma narrativa/descriptiva.

3.9.2 Medidas do tamanho de efeito

Os desfechos do tipo “tempo para o evento” foram comparados através do *hazard ratio* (HR). Os respectivos intervalos de confiança de 95% foram calculados e apresentados da forma de *forest plot*. As linhas horizontais representaram os intervalos de confiança, ie, a variação de valores onde o HR pode ser encontrado em 95% das vezes caso o estudo fosse repetido indefinidamente. Se a linha horizontal tocou ou cruzou a linha central vertical do gráfico, ela indicou que não ocorreu diferença estatística entre os grupos de cada estudo. O ponto central de cada linha horizontal do gráfico representou o HR de cada estudo e seu tamanho indicou o peso relativo de cada um deles no resultado final. O peso é baseado no número de pacientes e no número de eventos, ou seja grandes estudos tem maior peso. A qualidade dos estudos não contribui com o peso. Os HRs subtotal (resultado da análise combinada dos estudos de um subgrupo) ou total (resultado da análise combinada de todos os estudos) foram simbolizados por um diamante sólido com sua largura representando seu IC95%. Medidas de impacto foram estimadas com base no número de pacientes avaliáveis. Quando os dados relatados não foram suficientes, o HR foi estimado indiretamente, aplicando-se tanto o número de eventos reportados quanto o valor de *p* correspondente para as estatísticas de *log-rank*, ou por transcrição de curvas de sobrevivência. Neste caso, as curvas originais de sobrevivência de publicações eletrônicas foram ampliadas, e extração de dados realizada usando uma planilha fornecida por Tierney *et al.* ⁽⁵⁵⁾ Um HR <1,0 favoreceu o grupo de tratamento contínuo, ou seja, indicaria que os pacientes que receberam o tratamento contínuo até progressão da doença tiveram uma menor

probabilidade de sofrer um evento. Para cada estudo selecionamos, se disponível, os HR ajustados para fatores de confusão e também aqueles reportados nas atualizações mais recentes dos estudos.

As análises foram realizadas conforme o modelo de efeitos aleatórios (efeito-randômico, ou do inglês *random effect model*). O modelo de efeitos aleatórios foi escolhido por poder ser utilizado quando o pesquisador combina vários estudos que tem o mesmo objetivo, mas que não foram conduzidos exatamente da mesma maneira. O método de efeitos aleatórios e efeitos fixos proverão resultados idênticos quando não há heterogeneidade entre os estudos, mas caso ela exista, o método de efeitos aleatórios proverá uma estimativa de efeito com menor precisão (isto é, com intervalo de confiança mais largo), sendo uma abordagem mais conservadora e indicada nestes casos. Desse modo, com o uso do modelo de efeitos aleatórios, é possível extrapolar a conclusão final para outras populações semelhantes, o que torna a análise mais abrangente, diferentemente do modelo de efeito fixo.

3.9.3 Investigação de heterogeneidade

A heterogeneidade entre os HR de um mesmo desfecho entre os ensaios clínicos foi avaliada por meio do teste do Qui-quadrado (χ^2) em cada desfecho separadamente e a magnitude dessa heterogeneidade foi avaliada através do teste I^2 , que pode ser interpretado como a porcentagem da variabilidade total que é atribuída à verdadeira heterogeneidade entre os estudos⁽⁵⁶⁾. Higgins *et al.* sugeriram uma escala em que um valor de I^2 próximo a 0% indica não haver heterogeneidade entre os estudos, próximo a 25% baixa heterogeneidade, próximo a 50% indica heterogeneidade moderada e próximo a 75% alta heterogeneidade entre os estudos⁽⁵⁶⁾. Na presente meta-análise definimos que um $I^2 > 35\%$ seria evidência de heterogeneidade suficiente para justificar a realização de análise de sensibilidade excluindo ensaios potencialmente responsáveis pela heterogeneidade com base em fatores clínicos ou metodológicos; neste caso, possíveis explicações foram pesquisadas e indicadas.

O gráfico do funil (em inglês, *funnel plot*), onde se plota o tamanho do efeito (no caso, o HR) no eixo x e o tamanho da amostra no eixo y, é útil para estabelecer a

existência de assimetrias, sendo geralmente usado para avaliação de viés de publicação ⁽⁵⁷⁾. Atualmente, é recomendado que o erro padrão (em ingles *standard error*, ou SE) da estimativa do efeito da intervenção seja plotado no eixo vertical (em escala reversa) ao invés do tamanho de amostra ⁽⁵⁸⁾. Na ausência de viés de publicação, heterogeneidade é uma das possíveis causas de assimetria ⁽⁵⁷⁾. Dessa forma, usamos o gráfico de funil para avaliar e ilustrar heterogeneidades.

3.9.4 Análise de subgrupo

Esta meta-análise incluiu ensaios clínicos que aleatorizaram seus pacientes de forma diferente (antes ou após o tratamento de indução) e ensaios que incluíram ou não uso de anticorpos monoclonais.

Pacientes que permaneceram vivos, responderam ou tiveram estabilização de sua doença durante o período de indução tendem a ter melhores desfechos. A fim de avaliar um potencial viés de seleção, uma análise de subgrupo foi conduzida combinando cada tempo de início de aleatorização separadamente.

Pacientes que receberam tratamento com anticorpos monoclonais poderiam se beneficiar de um maior tempo de controle de doença em relação aos pacientes que receberam apenas terapia citotóxica. Ou, pelo contrário, a adição de terapia alvo poderia agregar maiores toxicidades e impactar de forma detrimental em seus desfechos de sobrevida. A fim de avaliar um potencial viés de seleção, uma análise de subgrupo foi conduzida combinando conforme o uso ou não de anticorpos monoclonais.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Resultado da busca

A busca inicial resultou em 251 potenciais estudos, sendo 48 provenientes da Cochrane (via CENTRAL), 56 do MEDLINE (via PubMed), 108 do EMBASE (via OVID), 28 dos congressos da Sociedade Americana de Oncologia (ASCO) e 11 dos congressos da Sociedade Europeia de Oncologia (ESMO). Nenhum artigo foi resgatado através da busca manual ativa da lista de referências dos artigos selecionados (Figura 1). Após a avaliação dos resumos destes artigos, 6 foram considerados elegíveis e foram lidos na íntegra (Tabela 5). Ao final, 5 ensaios clínicos foram incluídos na meta-análise.

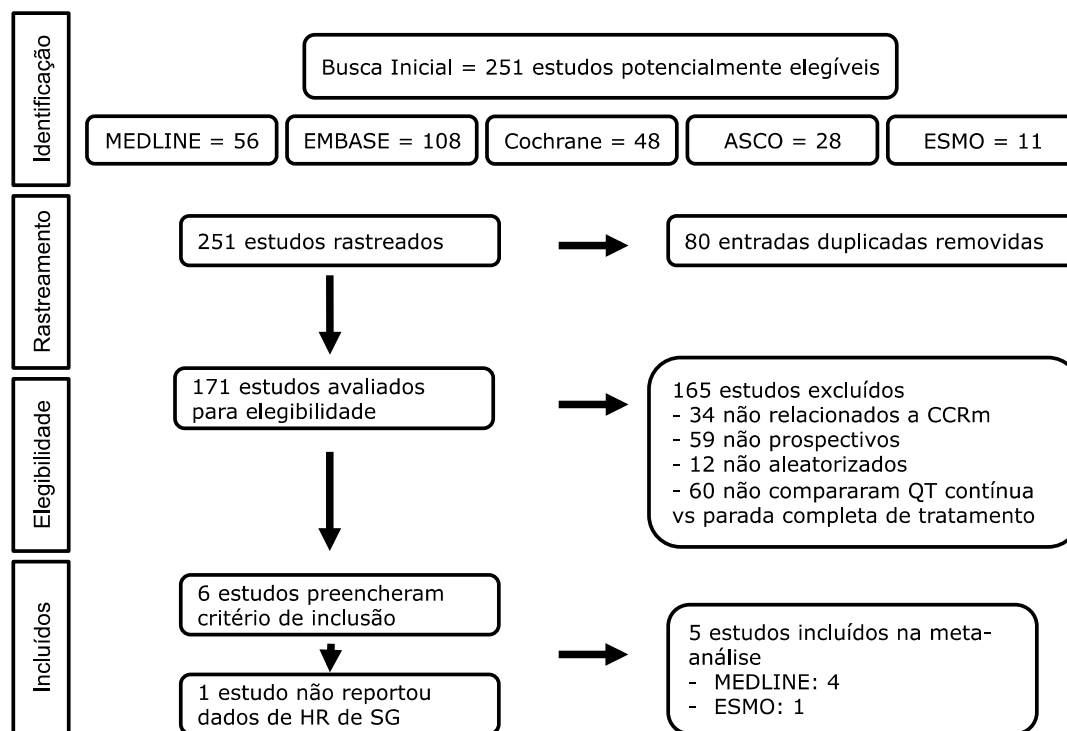


Figura 1 - Resultados da pesquisa dos estudos potencialmente elegíveis (fluxograma PRISMA) - Abreviaturas: ASCO = Sociedade Americana de Oncologia Clínica; ESMO = Sociedade Europeia de Oncologia; CCRm = câncer colorretal metastático

Tabela 5 - Estudos incluídos

Autor	Ano	Título
Maughan ⁽⁴²⁾	2003	<i>Comparison of intermittent and continuous palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: a multicentre randomised trial</i>
Chibaudel ⁽⁴⁴⁾	2009	<i>Can Chemotherapy Be Discontinued in Unresectable Metastatic Colorectal Cancer? The GERCOR OPTIMO2 Study</i>
Alexopoulos ⁽⁴⁵⁾	2006	<i>Continuous versus intermittent chemotherapy in metastatic colorectal cancer</i>
Adams ⁽⁴³⁾	2011	<i>Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial.</i>
Hegewisch-Becker ⁽⁴⁷⁾	2014	<i>Maintenance strategy with Fluoropyrimidines (FP) plus Bevacizumab (Bev), Bev alone or no treatment, following a 24-week first-line induction with FP, Oxaliplatin (Ox) and Bev for patients with metastatic colorectal cancer: Mature data and subgroup analysis of the AIO KRK 0207 Phase III Study</i>
Simkens ⁽⁴⁶⁾	2015	<i>Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group.</i>

4.2 Estudos incluídos

Todos os ensaios clínicos randomizados incluídos compararam o tratamento de primeira linha contínua até progressão da doença com a parada completa de tratamento após um período de quimioterapia de indução que variou de 12 a 24 semanas. No estudo CAIRO-3 ⁽⁴⁶⁾, os investigadores trataram todos os pacientes com 6 ciclos de CAPOX mais bevacizumabe por 18 semanas e, para aqueles que não progrediram, neste ponto, a aleatorização foi realizada para continuar o tratamento sem oxaliplatina ou parada completa. No estudo AIO KRK 0207 ⁽⁴⁷⁾, os pacientes sem progressão de doença após um período de indução de 24 semanas com regimes baseados na associação de fluopirimidina + oxaliplatina + bevacizumabe foram aleatorizados para continuar tratamento com fluoropirimidina + bevacizumabe, bevacizumabe isolado ou parada completa. Em todos os outros estudos, o período de

indução durou 12 semanas ⁽⁴²⁻⁴⁵⁾. Em 2 deles, os pacientes também foram aleatorizados depois da indução ^(42, 45). Já os estudos OPTIMOX-2 (44) e MRC COIN ⁽⁴³⁾ aleatorizaram seus pacientes antes do início da quimioterapia de indução. Quanto ao esquema citotóxico de indução, quatro estudos utilizaram regimes de tratamento baseados na associação de fluoropirimidina com oxaliplatina ^(43, 44, 46, 47), um utilizou FOLFIRI ⁽⁴⁵⁾, um usou fluoropirimidina de forma isolada ⁽⁴²⁾ e dois associaram anticorpo monoclonal à quimioterapia ^(46, 47). Quanto ao desenho do estudo, dois ensaios clínicos utilizaram um desenho de não inferioridade ^(43, 47) e esses mesmos dois estudos tinham originalmente 3 braços (os braços, de ambos os estudos, que mantinham anticorpo monoclonal isolado como terapia de manutenção não foram considerados para análise). Os detalhes dos estudos incluídos encontram-se na Tabela 5.

4.3 Risco de vieses dos estudos incluídos

4.3.1 Cegamento

Todos os estudos possuíram um braço de observação sem o uso de placebo. Desse modo, todos os estudos não somaram pontos para cegamento.

Tabela 6 - Detalhes dos estudos incluídos

Características	Maughan, 2003	Alexopoulos, 2006	Chibaudel, 2009 (OPTIMOX2)	Adams, 2011 (MRC COIN)	Simkens, 2015 (CAIRO 3)	Hegewisch- Becker, 2014 (AIO KRK 0207)
Número de pacientes planejados	420	Não Descrito	200	1614	Não Descrito	Não Descrito
Número de pacientes aleatorizados	354	39	202	1630	558	317 ⁺
Idade – mediana	64 anos	69 anos	67 anos	63 anos	64	65
Desenho do estudo	Superioridade	Superioridade	Superioridade	Não Inferioridade	Superioridade	Não Inferioridade
Regime de quimioterapia inicial (indução)	Infusional 5-FU ou raltitrexed	FOLFIRI	mFOLFOX7	FOLFOX ou CAPOX	CAPOX + Bev	5-FU + Oxaliplatin *+ bev
Tempo do tratamento de indução	12 semanas	12 semanas	12 semanas	12 semanas	18 semanas	24 semanas
Tratamento de manutenção (contínuo)	Igual a indução	Igual a indução	Infusional 5-FU	Igual a indução	Cap + bev	5-FU + bev (ou Bev alone)
Momento da aleatorização	Depois da indução	Depois da indução	Antes da indução	Antes da indução	Depois da indução	Depois da indução
Desfechos primários	SG	SG e TPP	Taxa de controle de doença	SG	SLP2	TFE
Desfechos secundários	SLP, QoL, toxicidade, TR	-	SG, SLP, TR	SLP, Toxicidade, TR, QoL	SG, SLP1, TTP, Toxicidade, TR, QoL	SLP, SG, Toxicidade, QoL
SG mediana: Contínuo vs parada completa	11,3 vs 10,8 meses	21 vs 15 meses	23,8 vs 19,5 meses	15,8 vs 14,4 meses	21,6 vs 18,1 meses	23,4 (e 22,6) vs 23,3 meses
HR para SG (IC95%)	HR= 1,15; IC95% (0,91 – 1,46)	NI	HR= 0,88; IC95% (0,63 – 1,23)	HR= 0,92; IC95% (0,82 – 1,04)	HR= 0,83; IC95% (0,68 – 1,01)	HR= 0,94; IC95% (0,68 – 1,29)

continua

Tabela 6 - Detalhes dos estudos incluídos (conclusão)

Características	Maughan, 2003	Alexopoulos, 2006	Chibaudel, 2009 (OPTIMOX2)	Adams, 2011 (MRC COIN)	Simkens, 2015 (CAIRO 3)	Hegewisch- Becker, 2014 (AIO KRK 0207)
Tempo mediano de progressão à 1ª linha	4,9 vs 3,7 meses	8,0 vs 9,0 meses	13,1 vs 9,2 meses	8,4 vs 7,4 meses	11,7 vs 8,5 meses	6,8 e 6,2 vs 6,4 meses
HR para progressão à 1ª linha (IC95%)	HR= 0,84; IC95% (0,67 – 1,04)	NI	HR= 0,71; IC95% (0,51 – 0,99)	HR= 0,95; IC95% (0,86 – 1,06)	HR= 0,63; IC95% (0,53 – 0,77)	HR= 0,79; IC95% (0,62 – 1,00)
Intervalo Livre de Quimioterapia (grupo de parada completa)	4,3 meses	NI	3,9 meses	3,7 meses	4,1 meses	3,6 meses
Duração do tratamento (grupo contínuo)	3,0 meses	NI	4,8 meses	7,5 meses	8,5 meses	NI
% de pacientes (grupo parada completa) que reiniciaram o tratamento como planejado	37%	NI	79%	64%	60%	45%
% pacientes que receberam terapia de 2ª linha (grupo contínuo)	30%	52%	63%	62%	NI	NI
% pacientes que receberam terapia de 2ª linha (grupo parada completa)	35%	35%	51%	52%	NI	NI
Seguimento mediano	16,8 meses	13 meses	40,7 meses	20,9 (contínuo) e 21,8 meses (parada completa)	48 meses	27 meses

* mFOLFOX6, FOLFOX4 ou CAPOX; † Sem 156 pacientes do braço de Bevacizumabe isolado.

Abreviações: Cap = capecitabina; Bev = bevacizumabe; SG: Sobrevida Global; SLP = sobrevida livre de progressão; SLF = sobrevida livre de falha; TPP = tempo para progressão; TFE = tempo para falha de estratégia; TR = taxa de resposta; QoL= qualidade de vida; NI= Não informado

Tabela 7 - Risco de vieses dos estudos incluídos (de acordo com a escala de Jadad)⁽⁵⁴⁾

Critérios	Avaliação de Qualidade e riscos de vieses					
	Maughan, 2003	Chibaudel, 2009 (OPTIMOX2)	Alexopoulos, 2006	Adams, 2011 (MRC COIN)	Simkens, 2015 (CAIRO 3)	Hegewisch- Becker, 2014 (AIO KRK 0207)
Aleatorização	Adequado	Adequado	Não Descrito	Adequado	Adequado	Não Descrito
Perdas e exclusões	Descrito	Descrito	Descrito	Descrito	Descrito	Descrito
Cegamento	Não houve	Não houve	Não houve	Não houve	Não houve	Não houve
Risco de viés*	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Alto

4.3.2 Aleatorização

Todos os estudos descritos na forma apenas de resumo em anais de congresso ^(45, 47) não descreveram seus métodos de geração da sequência aleatória de modo a fornecer aos seus participantes, de forma adequada, chances iguais de serem alocados em seus respectivos braços de tratamento.

No estudo realizado por Maughan *et al.* ⁽⁴²⁾, os pacientes foram distribuídos aleatoriamente por telefone pelo MRC (*Medical Research Council*) *Clinical Trials Unit*, com processo de minimização, estratificado por regime de quimioterapia e tratamento clínico.

O estudo MRC COIN ⁽⁴³⁾ também aleatorizou seus pacientes através da MRC *Clinical Trials Unit*, usando o método de minimização. Os fatores de minimização foram hospital, status de desempenho da OMS, regime de quimioterapia, quimioterapia adjuvante anterior, metástases hepáticas e metástases peritoneais.

No estudo OPTIMOX-2 ⁽⁴⁴⁾, a distribuição aleatória foi realizada utilizando técnica de minimização, estratificando os pacientes quanto ao performance, centro, número de sítios metastáticos envolvidos, idade, a quimioterapia adjuvante (sim vs não) e nível inicial de fosfatase alcalina.

No estudo CAIRO 3 ⁽⁴⁶⁾, a aleatorização foi feita por técnica de minimização com estratificação de acordo com quimioterapia adjuvante anterior (não vs sim), resposta ao tratamento de indução (doença estável vs resposta parcial ou completa), status de desempenho da OMS (0 vs 1), desidrogenase láctica (concentrações normais vs anormais), e centro de tratamento.

4.3.3 Perdas e exclusões

O estudo AIO KRK 0207 ⁽⁴⁷⁾, disponível apenas na forma de resumo publicado em anais de congresso, não descreveu os participantes que entraram no estudo mas que, por qualquer motivo, não completaram o período de observação ou não foram incluídos na análise.

Estudo realizado por Alexopoulos e colaboradores ⁽⁴⁵⁾, embora também não tenha sido publicado como artigo em revista indexada, descreveu em seu resumo os pacientes excluídos da análise.

Todos os demais estudos ^(42-44, 46) foram publicados e relataram, em seus respectivos diagramas CONSORT, os pacientes excluídos bem como prestaram informações sobre as causas da exclusão.

4.4 Estudos excluídos

Da busca inicial, ao todo, 245 estudos foram excluídos por não preencherem os critérios de inclusão ou por estarem duplicados (presente em mais de um dos bancos de dados). Estudos apresentados e posteriormente publicados ou estudos publicados, mas posteriormente atualizados, foram contabilizados como duplicados. A exclusão dos artigos foi representada de forma sucinta na Figura 1. A lista de estudos excluídos bem como a causa de sua exclusão estão apresentados na Tabela 09 (Anexo C).

4.5 Desfechos

4.5.1 Sobrevida global

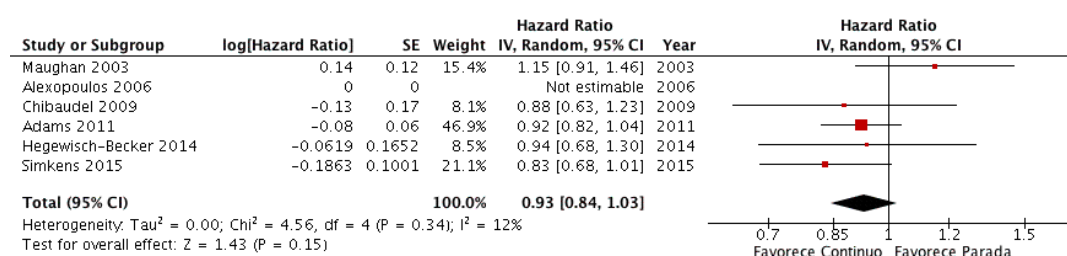
A sobrevida global foi o desfecho primário em três dos seis estudos incluídos ^(42, 43, 45). Quatro ensaios clínicos mediram a SG a partir da data de randomização até a data de morte por qualquer causa ^(42, 43, 46, 47), um estudo não descreveu como sua SG foi calculada ⁽⁴⁵⁾ e outro estudo não explicou partir de que data, se desde a randomização ou se a partir da data do primeiro tratamento, seu desfecho de SG foi medido ⁽⁴⁴⁾.

Seis estudos preencheram os critérios de elegibilidade, num total de 3100 pacientes. Entretanto, um desses estudos, estudo pequeno de 39 pacientes ⁽⁴⁵⁾, não informou o HR para SG nem disponibilizou curvas de sobrevida de onde este dado poderia ter sido extraído. Apesar de nossos esforços em obter essa informação entrando em contato com os autores desse estudo, não recebemos qualquer resposta.

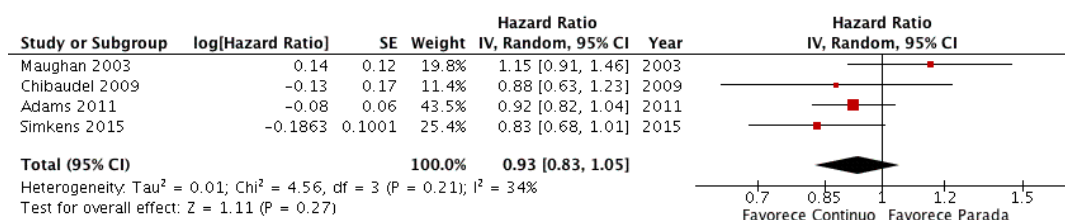
Dessa forma, cinco ensaios clínicos aleatorizados foram incluídos na meta-análise, com um total de 3.061 pacientes.

O estudo MRC COIN ⁽⁴³⁾ reportou um HR de 1,084 favorecendo o grupo tratamento contínuo. Este HR foi ajustado de forma a estar adequado para análise, isto é, considerando um HR 0,92 para parada completa. Da mesma forma, ajustamos o HR do estudo realizado por Maughan *et al.* ⁽⁴²⁾, que originalmente relatou um HR de 0,87 favorecendo intermitente. A sobrevida global dos pacientes que receberam quimioterapia de forma contínua até progressão não foi estatisticamente diferente daqueles para quem foi oferecido parada completa de tratamento (HR = 0,93, IC95% = 0,84-1,03; p = 0,15) com baixa heterogeneidade (I² = 12% - Gráfico 1).

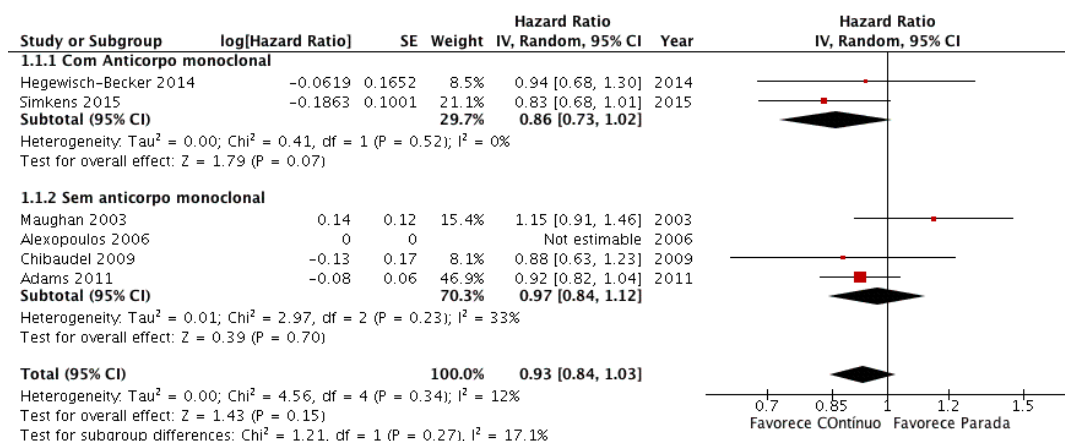
Gráfico 1 – Análise de SG incluindo 3.061 pacientes



Como mostrado na tabela 7, os dois ensaios clínicos disponíveis apenas na forma de resumo apresentado em anais de congresso (*abstracts*) foram classificados como estudos de alto risco de viés. A fim de avaliar se a inclusão de estudos de pior qualidade teria algum impacto, foi realizada nova análise incluindo apenas estudos classificados como portadores de baixo risco de viés. A ausência de diferença estatística entre os grupos se manteve (HR = 0,93, IC95% = 0,83-1,05; p = 0,27) com moderada heterogeneidade (I² = 34% - Gráfico 2).

Gráfico 2 – Análise de SG de estudos com baixo risco de viés (2744 pacientes)**Análises de subgrupos – Uso de anticorpos monoclonais**

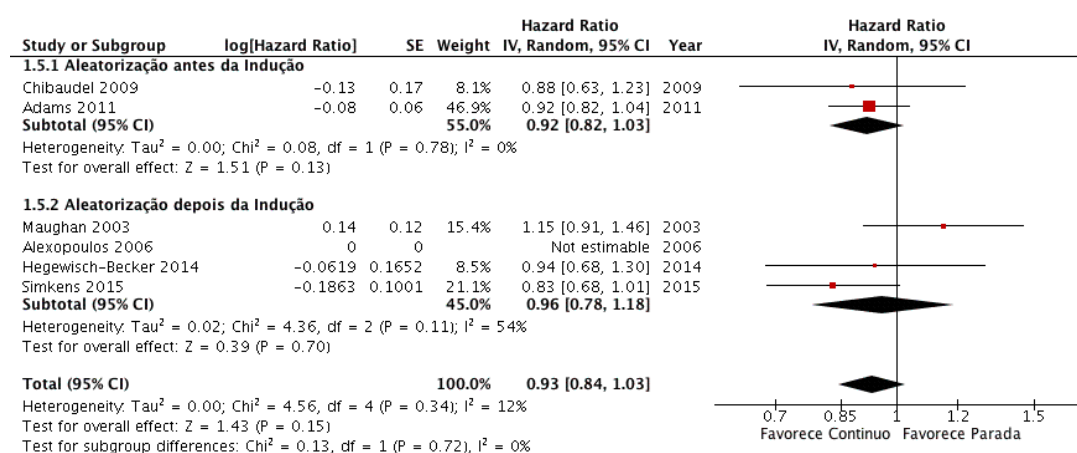
Os ensaios clínicos mais recentes^(46, 47) incluídos nesta meta-análise fizeram uso de bevacizumabe associado ao esquema de quimioterapia. A fim de avaliar um potencial viés de seleção, uma análise de subgrupo conforme o uso ou não de anticorpo monoclonal. Esta análise não mostrou diferença estatisticamente significativa de SG entre tratamento até progressão *vs* parada completa tanto no subgrupo que fez uso de bevacizumabe (HR= 0,86; IC95% = 0,73 - 1,02; p = 0,07), sem evidência de heterogeneidade (I² = 0% - Gráfico 3) quanto no subgrupo que usou apenas terapia citotóxica (HR= 0,97; IC95% = 0,84 - 1,12; p = 0,70), com baixa heterogeneidade (I² = 33% - Gráfico 3).

Gráfico 3 - Análises de subgrupos de acordo com o uso de bevacizumabe

Análises de subgrupos – Momento da aleatorização

O tempo da aleatorização diferiu entre os estudos. Ele se deu desde o início da quimioterapia de indução em dois ensaios clínicos^(43, 44) e após o período da quimioterapia de indução nos outros quatro estudos^(42, 45-47). Como previamente planejado, a fim de avaliar um potencial viés de seleção, uma análise de subgrupo foi conduzida de acordo com o momento de início da aleatorização. A análise do subgrupo dos dois estudos que aleatorizaram os pacientes antes do início do tratamento de indução encontrou resultados semelhantes: HR= 0,92 (IC95% = 0,82 - 1,03; p = 0,13), sem heterogeneidade entre os ensaios ($I^2 = 0\%$ - Gráfico 4). A análise do outro subgrupo, que realizou sua aleatorização após a indução, também não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os braços (HR= 0,96; IC95% = 0,78 - 1,18; p = 0,70), muito embora tenha havido evidência de heterogeneidade neste subgrupo ($I^2 = 54\%$ - Gráfico 4).

Gráfico 4 - Análises de subgrupos de acordo com momento da aleatorização



4.5.2 Análise de sensibilidade

Como se pôde observar nas análises de subgrupos de acordo com momento da aleatorização, no subgrupo que realizou sua aleatorização após a indução foi encontrada alta heterogeneidade ($I^2 = 54\%$ - Gráfico 4), de acordo com nosso ponto de corte previamente definido (35%). Desse modo, foi realizada análise de

sensibilidade para identificar a fonte da heterogeneidade, que se mostrou ser derivada do estudo realizado por Maughan e colaboradores ⁽⁴²⁾, como pode ser observado no Gráfico 5. Este estudo, de fato, foi o único que teve HR tendendo a beneficiar a parada completa de tratamento. Ademais, foi o único que não usou regime de poliquimioterapia na indução. Após sua retirada da análise, o resultado se manteve semelhante no subgrupo (HR = 0,86, IC95%: 0,73 - 1,02), mas agora sem qualquer heterogeneidade (I^2 0%). Com a sua exclusão e avaliando em conjunto com os outros estudos restantes, foi encontrado um resultado para SG favorecendo quimioterapia entregue continuamente até que a progressão de doença no limite da significância estatística (HR = 0,90, IC95%: 0,82-0,99, $p = 0,02$; I^2 0% – Gráfico 6).

Gráfico 5 – Gráfico de funil - subgrupos de acordo com momento da aleatorização

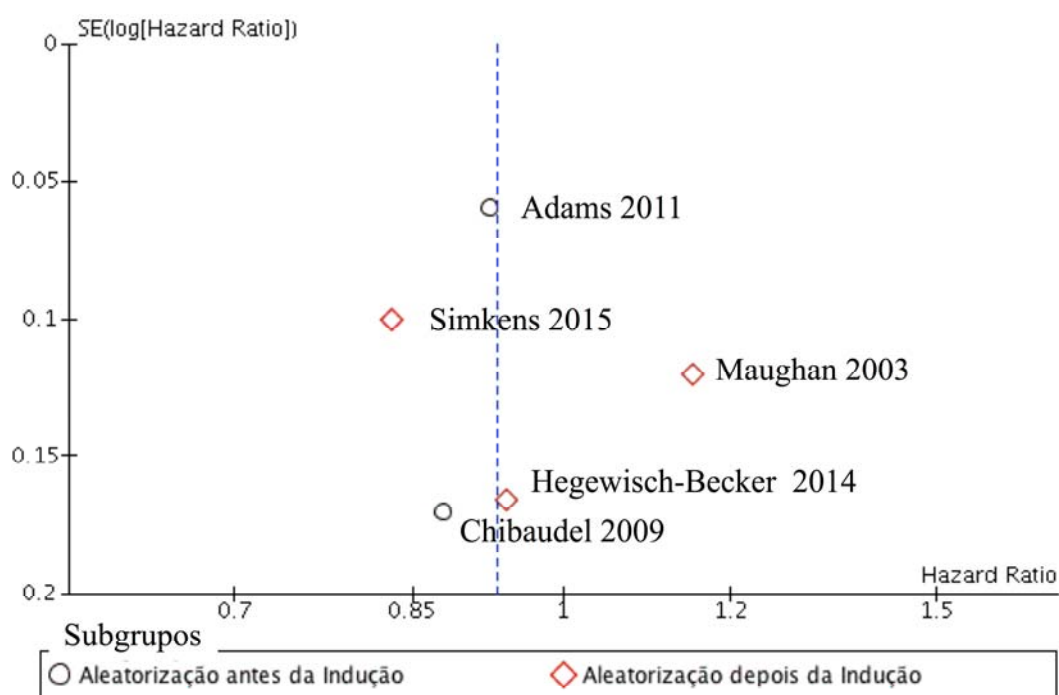
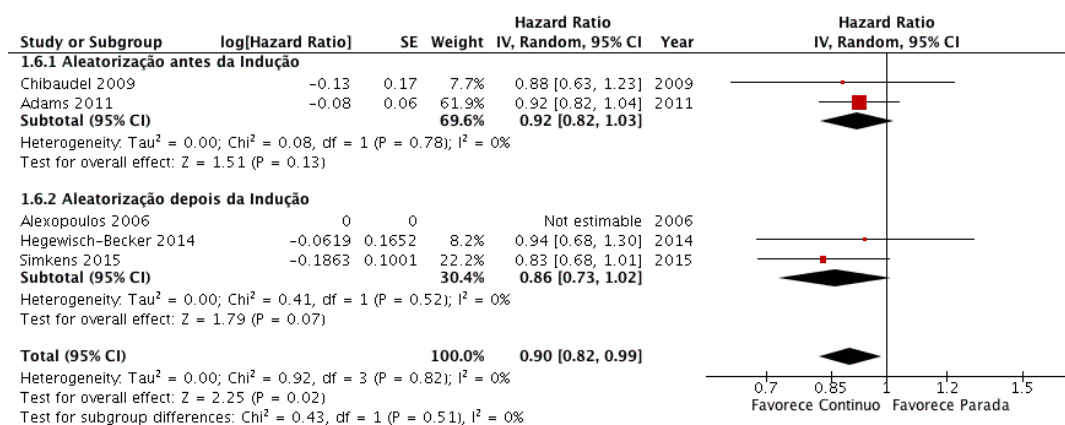


Gráfico 6 – Análise de sensibilidade - subgrupos de acordo com momento da aleatorização



4.5.3 Intervalo livre de Quimioterapia e Desfechos de Progressão

Em todos os estudos incluídos, os pacientes que não tinham progredido após um número fixo de ciclos e que foram aleatorizados para o braço de parada completa de tratamento iniciaram um intervalo livre de quimioterapia que persistiu até evidência de progressão da doença, quando o mesmo tratamento era então reiniciado. O intervalo livre de quimioterapia variou de 3,6 a 4,3 meses entre os estudos. Entretanto, só uma proporção de pacientes aleatorizados para os grupos de parada completa em cada estudo reiniciaram o mesmo regime como previamente planejado: 37% (66 de 178) no estudo realizado por Maughan *et al.* ⁽⁴²⁾, 79% (66 de 108) no OPTIMOX-2 ⁽⁴⁴⁾, 64% (325 de 511) em MRC-COIN ⁽⁴³⁾, 60% (168 de 279) no CAIRO-3 ⁽⁴⁶⁾ e 45% no AIO KRK0207 ⁽⁴⁷⁾ (Tabela 6).

O momento para a avaliação de progressão variou entre os ensaios e, assim, esse desfecho não pôde ser adequadamente agrupado para meta-análise. Quanto a forma de avaliação dos pacientes, no OTIMOX-2 ⁽⁴⁴⁾, a tomografia computadorizada foi realizada dentro de 21 dias da inclusão e avaliações foram repetidas após 8 e 12 semanas, e, a partir de então, em intervalos de 8 semanas. No estudo MRC COIN ⁽⁴³⁾ os pacientes foram avaliados clinicamente pelo menos a cada seis semanas e radiologicamente a cada 12 semanas. No estudo realizado por Maughan *et al.* ⁽⁴²⁾ relatórios de acompanhamento eram requeridos a cada seis semanas e incluiu detalhes sobre o tratamento, sintomas, resposta e progressão. O estudo AIO KRK

0207⁽⁴⁷⁾ avaliou a resposta tumoral e toxicidade a cada 6 semanas. O estudo CAIRO 3 avaliou seus pacientes a cada 3 semanas com imagens a cada 9 semanas, e tal como nos estudos OPTIMOX-2 e MRC COIN, avaliou progressão tumoral de acordo com RECIST 1.0⁽⁵⁹⁾. Um ensaio clínico (Alexopoulos et al.) não descreveu seu cronograma de acompanhamento⁽⁴⁵⁾.

4.5.4 Qualidade de vida (QoL)

Quatro estudos reportaram dados sobre a qualidade de vida^(42, 43, 46, 47) e, porque eles usaram instrumentos diferentes, não fomos capazes de agrupar estatisticamente os resultados (Tabela 5).

No estudo conduzido por Maughan *et al.*⁽⁴²⁾, os pacientes completaram questionários da escala HADS (do inglês, *Hospital Anxiety And Depression Scale*)⁽⁶⁰⁾ e da QLQ C30 (do inglês *Quality of Life C-30*) da EORTC (do inglês, *European Organization for Research Treatment of Cancer*)⁽⁶¹⁾. Nesse estudo, os grupos foram semelhantes em termos de funcionalidade física e saúde em geral.

No estudo MRC COIN⁽⁴³⁾, a qualidade de vida foi avaliada pelo questionário QLQ-C30 e a parada completa de tratamento se mostrou benéfica em termos de auto-percepção de funcionalidade ($p = 0,015$) e funcionamento social ($p = 0,016$).

No estudo AIO KRK 0207, (47) os pacientes foram avaliados usando o QLQ-C30, QLQ-CR29 (módulo colorretal) e uma escala validada denominada FoP (do inglês *Fear Of Progression*) a cada seis semanas, não tendo sido achado diferença entre os braços com qualquer uma dessas métodos.

No CAIRO-3⁽⁴⁶⁾, a qualidade de vida foi avaliada antes da randomização e ao longo do estudo a cada 9 semanas através do questionário QLQ-C30. Houve diferença estatisticamente significativa em favor da parada de tratamento ($p = 0,004$), mas de 4,2 pontos (IC95% 1,5 – 6,8). Entretanto, por estar abaixo do limiar de 10 pontos⁽⁶²⁾ não foi considerado clinicamente relevante.

4.5.5 Toxicidade graus 3 e 4

Quatro ensaios clínicos reportaram dados quanto a toxicidades. No estudo conduzido por Maughan *et al.* ⁽⁴²⁾ os pacientes em tratamento contínuo relataram mais efeitos secundários relacionados à quimioterapia (mucosite oral, desconforto em mãos e pés) do que os pacientes que pararam o tratamento. Houve um paciente que desenvolveu evento adverso fatal relacionado ao tratamento.

No estudo MRC COIN ⁽⁴³⁾, os sintomas foram avaliados durante todo o tratamento com os critérios da *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events* (NCI-CTC versão 3.0). Neutropenia Grau 3 ou pior (12% vs 8%) e neuropatia periférica grau 3 ou pior (27% vs 5%, $p < 0,0001$) foram mais frequentes no grupo de tratamento contínuo. Houve um benefício significativo da parada completa de tratamento em 24 semanas em termos de menos fadiga, boca seca ou mucosite, menos interferência com as atividades diárias, menos náuseas ou vômitos, melhor apetite, menos constipação e menos diarreia ($p < 0,05$ para todos). Parada da quimioterapia completa também foi benéfica em termos de auto-percepção papel funcionamento ($p = 0,015$) e funcionamento social ($p = 0,016$). Dois por cento do total de mortes foram supostamente associadas com a quimioterapia, independentemente do grupo de tratamento.

O estudo OPTIMOX-2 ⁽⁴⁴⁾ mostrou um aumento não significativo em síndrome mão-pé graus 3 e 4 e de trombocitopenia no grupo de tratamento contínuo.

Por último, no estudo CAIRO 3 ⁽⁴⁶⁾, mais pacientes no braço de tratamento contínuo até progressão experimentaram alguma toxicidade grau 3 ou 4 (60 vs 34%, $p < 0,0001$). Neste braço, 23% tiveram síndrome mão-pé grau 3 contra nenhum paciente no grupo de parada completa (23 vs 0%, $p < 0,0001$). Os autores também citam maior incidência de hiperbilirrubinemia grau 3 no braço de tratamento contínuo (5 vs 0%, $p = 0,0016$).

Tabela 8 – Qualidade de vida e principais toxicidades reportadas

Estudo	Braço	Qualidade de vida (QoL)		TOXICIDADES NÃO HEMATOLÓGICAS Graus 3 ou 4 mais comuns					TOXICIDADES HEMATOLÓGICAS Graus 3 ou 4 mais comuns		
		QoL Instrumentos	QoL - Achados	Neuropatia	Síndrome mão-pé	Mucosite	Diarreia	Vômito	Trombocitopenia	Neutropenia	Anemia
Maughan, 2003	Parada completa	HADS, QLQ-C30	Sem diferença. (Pacientes no grupo contínuo com mais EA relacionados à QT)	NR	2%	NR	6%	7%	1%	4%	1%
	Contínuo			NR	4%	NR	10%	5%	1%	2%	5%
Chibaudel, 2009 (OPTIMOX2)	Parada completa	NR	NR	4.9%	0%	1.9%	3.9%	3.9%	3.9%	11.7%	0%
	Contínuo			2.9%	0%	1.0%	3.1%	1.0%	8.2%	21.4%	0%
Alexopoulos, 2006	Parada completa	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	Contínuo			NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Adams, 2011 (MRC COIN)	Parada completa	NCI-CTC, QLQ-C30	Favoreceu Parada completa	5%	3%	1%	10%	4%	3%	8%	3%
	Contínuo			27% (p<0.001)	5%	1%	8%	2%	1%	12% (p=0.03)	1%
Simkens, 2015 (CAIRO 3)	Parada completa	QLQ-C30	Favoreceu Parada completa (mas não clinicamente relevante)	5%	0%	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	Contínuo			10% (p=0,0501)	23% (p<0,0001)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Hegewisch-Becker, 2014 (AIO KRK 0207)	Parada completa	QLQ-C30, QLQ-CR29, Questionário FoP	Sem diferença.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	Contínuo			NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Abreviações: QT= quimioterapia; EA= Efeitos Adversos; FoP = *Fear of Progression*; QLQ-C30 = *Quality of Life Questionnaire Core 30 Items*; QLQ-CR29 = *Quality of Life Questionnaire in Patients With Colorectal 29 items*; NCI-CTC: *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events*

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Na presente meta-análise de ensaios clínicos aleatorizados, não houve diferença significativa na SG dos pacientes tratados na primeira linha com quimioterapia administrada de forma contínua até progressão de doença vs parada completa de tratamento após período inicial de indução. Mesmo quando realizadas análises de subgrupo com base no momento da randomização ou do uso de anticorpo monoclonal, o resultado agrupado de SG permaneceu similar. Notavelmente e como esperado, a parada completa de tratamento pareceu estar associada com menor toxicidade e melhor qualidade de vida. A presente meta-análise é a melhor evidência disponível sobre o impacto da parada completa de tratamento na SG de pacientes com CCRm.

A oferta de férias de tratamento é uma questão pragmática e clinicamente importante que muitas vezes surge durante o tratamento de pacientes com tumores sólidos metastáticos. No câncer da mama e da próstata, por exemplo, o uso de hormonioterapia ou agentes citotóxicos de forma intermitente não têm comprometido a sobrevivência desses pacientes⁽⁶³⁻⁶⁵⁾. No câncer de pulmão não-pequenas células (CPCNP), meta-análise demonstrou que a extensão da quimioterapia para além 4-6 ciclos podem retardar a progressão da doença, mas sem benefício em SG^(66, 67).

Um resultado interessante foi o efeito positivo em SG do tratamento contínuo encontrado em análise de subgrupo. Quando foram incluídos apenas estudos que usaram regimes com poliquimioterapia na indução, foi verificada diferença estatisticamente significativa (Gráfico 6) a favor de tratamento contínuo. Entretanto, este ganho foi marginal (HR = 0,90, IC95%: 0,82-0,99), e clinicamente irrelevante. Portanto, esta sub-análise não altera nossa interpretação global dos dados de que parada completa de tratamento não oferece detrimento aos pacientes com CCRm.

Apesar dos nossos resultados, é importante dizer que o tratamento contínuo resultou numa melhor sobrevivência do ponto de vista numérico, embora não estatisticamente significativo, na maioria dos estudos, e foi associado com uma

tendência a prolongar o tempo para a progressão da doença. É possível que alguns pacientes que pararam quimioterapia tiveram piores resultados porque eles não chegaram a alcançar a máxima resposta tumoral e, portanto, poderiam ter se beneficiado de um tratamento mais prolongado. Além disso, muitos destes pacientes não foram novamente expostos ao tratamento no momento da progressão (37% a 79%)^(42-44, 46, 47). Estudos retrospectivos sugerem que o retratamento com oxaliplatina está associado com ganhos de sobrevivência⁽³⁴⁾. Embora mais de 6 meses de quimioterapia seja aparentemente ineficaz em doentes com CPCNP avançado^(67, 68), o número de ciclos necessário para atingir o máximo benefício de sobrevivência em CCRm ainda é desconhecido. Baseado em nosso estudo, recomendamos que pacientes com CCRm recebam quimioterapia de primeira linha até a resposta máxima, quando então, parada completa possa ser uma alternativa para alguns pacientes com doença mais indolente.

Três dos estudos aqui incluídos mostraram que a interrupção completa da quimioterapia foi associada a menor toxicidade^(42, 43, 46). Desses, os dois estudos que incluíram mais pacientes^(43, 46) mostraram ganhos estatisticamente significativos em qualidade de vida (Tabela 8). O estudo MRC COIN⁽⁴³⁾ também demonstrou que a parada de quimioterapia foi associada com menos visitas ao hospital e com melhores médias nos escores de fadiga, dor, dispneia, perda de apetite e constipação. De forma semelhante, meta-análise envolvendo estudos em CPCNP revelou que o prolongamento do tratamento levou a maior toxicidade com impacto prejudicial na qualidade de vida desses pacientes⁽⁶⁷⁾. Em se tratando de CCRm, mesmo em ensaios clínicos em que os protocolos especificam que o tratamento deva ser administrado até a progressão, muitos pacientes acabam por receber uma pausa no tratamento devido a toxicidade⁽⁶⁹⁾.

Além de agregar maior toxicidade, outra desvantagem do tratamento contínuo até progressão é que o mesmo seja mais oneroso. Embora ainda não haja estudos de custo-efetividade no presente tema, é razoável supor que oferecer ao paciente a opção de férias de tratamento incorra em diminuição dos custos de seu tratamento, custos esses não só envolvendo a prescrição de quimioterapia e terapias-alvo relacionadas, mas também por gerar menos visitas médicas e menor necessidade de manejo de toxicidades.

Cinco ensaios clínicos aleatorizados incluídos nesta meta-análise usaram combinação de fluoropirimidina com oxaliplatina^(43, 44, 46, 47) ou irinotecano⁽⁴⁵⁾ e dois dos seis ensaios incluíram combinação de quimioterapia com um anticorpo monoclonal (bevacizumabe) (Tabela 6)^(46, 47). Considerando que a monoterapia com fluoropirimidina é uma opção ainda atual e aceitável para a terapia de primeira linha de pacientes com CCRm^(31, 70) e que FOLFIRI e FOLFOX são igualmente eficazes neste cenário⁽⁷¹⁾, julgamos que os nossos resultados são aplicáveis para a prática clínica atual.

Estudos recentes têm avaliado a questão se a terapia de manutenção com bevacizumabe^(47, 72, 73) ou cetuximabe de forma isolada⁽²⁶⁾ têm a mesma eficácia que a poliquimioterapia combinada com um destes anticorpos monoclonais dada até a progressão. Uma recente meta-análise de estudos aleatorizados que comparou primeira linha de quimioterapia oferecida de forma contínua *vs* uma variedade de terapias intermitentes para mCRC também não encontrou diferenças estatisticamente significativas em SG que pudessem favorecer a terapia de manutenção⁽⁴⁰⁾. Diferentemente, nossa meta-análise avaliou apenas os ensaios clínicos randomizados que possuíam um braço com parada completa de tratamento. Além disso, incluímos os resultados finais do recém publicado estudo CAIRO-3⁽⁴⁶⁾ como também os resultados maduros de SG do recente estudo AIO KRK 0207⁽⁴⁷⁾.

Nossos resultados têm algumas limitações. Primeiro, dois dos estudos incluídos foram apresentados apenas em forma de resumo em anais de congresso^(45, 47), e um desses, infelizmente, não reportou as curvas de sobrevida ou o HR para SG⁽⁴⁵⁾. Entretanto, o resumo que teve seus dados analisados nesta meta-análise foi bem desenhado, incluiu importante número de pacientes, testou estratégia moderna de tratamento com anticorpo monoclonal, foi conduzido por grupo colaborativo respeitado e foi apresentado oralmente em congresso internacional. Suas informações foram checadas com sua apresentação e diapositivos. Ademais, análise de sensibilidade incluindo apenas estudos de alta qualidade (classificados de acordo com a escala de Jadad), com consequente exclusão dos dois resumos, mostrou resultado semelhante. Segundo, houve uma falta de definição padronizada dos desfechos de progressão em todos os ensaios, o que nos impediu de analisar de forma precisa e não enviesada o tempo médio de progressão ou o intervalo livre de

quimioterapia. Terceiro, utilizamos resultados publicados ao invés de dados individuais dos pacientes. Embora a análise de dados individuais tornem os resultados de uma meta-análise mais precisos ⁽⁷⁴⁾, acreditamos ser pouco provável que isso mudasse nossos resultados, visto que o nosso desfecho primário, SG, é um sólido desfecho, com baixo risco de viés de medição / avaliação. Por último, houve algumas diferenças entre os estudos elegíveis que devem ser pontuadas (Tabela 3) como: desenho do estudo (não-inferioridade vs superioridade e 2 vs 3 braços), o momento da aleatorização (antes x após a indução), duração do tratamento de indução (12 x 18 x 24 meses) e utilização de terapia-alvo. No entanto, apesar dessas diferenças, tivemos o cuidado de realizar análises de subgrupos para as principais delas. Ademais, realizamos análise de sensibilidade quando heterogeneidade foi encontrada.

Muitos pacientes parecem se beneficiar da interrupção completa de quimioterapia. No entanto, a melhor forma de selecionar esses pacientes ainda é desconhecida. Com base em um estudo retrospectivo, um subgrupo de pacientes com CCRm pareceu se beneficiar da parada de quimioterapia: pacientes com contagem de plaquetas normais antes do tratamento e / ou pacientes com nível CEA normal depois de 3 meses de iniciar quimioterapia baseada em oxaliplatina ⁽⁷⁵⁾. Curiosamente, o aumento dos níveis de plaquetas foi previamente reportada como um marcador de pior prognóstico no CCRm ⁽⁷⁶⁾. No estudo MRC COIN ⁽⁴³⁾, os pacientes com níveis elevados de plaquetas antes do início do tratamento tiveram sobrevida substancialmente inferior quando tratados com parada completa de quimioterapia. Em adição, a análise de subgrupo do estudo CAIRO-3 constatou que entre os pacientes com resposta completa ou parcial, a SG mediana no grupo de férias de tratamento foi de 18,8 meses, em comparação com 24,1 meses no grupo de tratamento contínuo ⁽⁴⁶⁾. Estes resultados preliminares sugerem que a resposta do tumor possa ser um *surrogate* para uma estratégia de tratamento contínuo. No entanto, carece de validação prospectiva se trombocitose ou taxa de resposta podem ser usadas como fatores preditivos de benefício de uma das estratégias (férias vs tratamento contínuo).

Assim, de acordo com nossos resultados e com os dados da literatura, sugerimos que os pacientes devam ser tratados até que a resposta máxima seja

alcançada, o que pode vir a ocorrer entre 3 a 6 meses, embora o número de ciclos para alcançar a resposta máxima não tenha sido estabelecido em CCRm; além disso, o número de ciclos de tratamento pode variar de acordo com características clínicas dos pacientes, acesso e perfis tumorais. Após esse ponto, a estratégia de parada completa de tratamento deve ser discutida com os pacientes.

CCRm é uma doença heterogênea, com vários subtipos moleculares identificados ⁽⁷⁷⁾. Estudos sobre o perfil molecular do CCR são cruciais para identificarmos quem são os pacientes que devem receber tratamento até a progressão e quais poderiam se beneficiar de interrupções completas. A recente apresentação da classificação molecular do câncer colorretal ⁽⁷⁷⁾ poderia ser aplicada em espécimes tumorais de pacientes dos estudos CAIRO-3 e AIO KRK 0207, por exemplo, como forma de explorar fatores prognósticos e preditivos de parada completa de tratamento. Além disso, a coleta prospectiva de tecido tumoral como parte de estudos de fase III compreende uma abordagem inteligente para identificar marcadores preditivos em CCRm e ajudar os médicos a adequar o manejo desta doença.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Em conclusão, nós mostramos que, comparado à quimioterapia de primeira linha administrada continuamente até progressão da doença, a parada completa de tratamento não impactou negativamente na SG dos pacientes com CCRm. Na verdade, o tratamento contínuo foi associado com um aumento de toxicidade. Portanto, consideramos fortemente que a oferta de férias de tratamento é uma sólida opção de tratamento a ser considerada.

7 ANEXOS

7 ANEXOS

7.1 Anexo A: Escala de qualidade e risco de viés (Jadad)

A escala de qualidade descrita por JADAD *et al.* ⁽⁵⁴⁾ foi construída por um painel multidisciplinar de seis especialistas, que a resumiram em três itens, diretamente relacionados com a redução de tendenciosidades (validade interna). São eles:

- a) Randomização: o método de geração da sequência aleatória foi considerado apropriado caso tenha permitido a cada participante do estudo ter a mesma chance de receber cada intervenção, e o investigador não tiver podido prever qual seria o próximo tratamento. Métodos de geração da sequência usando data de aniversário, data de admissão, número de registro no hospital, ou alternância entre os grupos foram considerados inadequados.
- b) Mascaramento duplo-cego: um estudo foi considerado duplo-cego se a termo "duplo-cego" é usado. O método foi considerado apropriado se nem o responsável pelo cuidado do paciente e nem o paciente tiveram como identificar o tipo de tratamento dado a cada um, ou, na ausência desta declaração, se o uso de placebos idênticos ou imitações foram mencionados.
- c) Perdas e exclusões: os participantes que entraram no estudo mas não completaram o período de observação ou que não foram incluídos na análise tiveram que ser descritos. O número e as razões para perdas em cada grupo tiveram que ser declarados. Se não houve perdas, isto também teve que ser declarado no artigo. Se não houve descrição de perdas, foi atribuído a nota zero a este item.

Este instrumento de avaliação da qualidade têm duas opções de resposta para as perguntas abaixo: “sim” ou “não”.

1. O estudo foi descrito como aleatório (uso de palavras como "randômico", "aleatório", "randomização")?

1.1 O método foi adequado?

2. O estudo foi descrito como duplo-cego?

2.1 O método foi adequado?

3. Houve descrição das perdas e exclusões?

- Pontuação: cada item (1, 2 e 3) recebe um ponto para a resposta sim ou zero ponto para a resposta não.
- Um ponto adicional é atribuído se, no item 1.1, o método de geração da sequência aleatória foi descrito e foi adequado; no item 2.1, se o método de mascaramento duplo-cego foi descrito e foi adequado.
- Um ponto é deduzido se, na questão 1.1, o método de geração da sequência aleatória foi descrito, mas de maneira inadequada; na questão 2.1, se foi descrito como duplo-cego, mas de maneira inadequada.

Um máximo de cinco pontos pode ser obtido: três pontos para cada “sim”, um ponto adicional para um método adequado de randomização e um ponto adicional para um método adequado de mascaramento. Um estudo foi considerado de má qualidade se ele recebeu dois pontos ou menos.

7.2 – Anexo B - Acrônimo PICO(S)

A fim de orientar a formulação da(s) questão(ões) de uma revisão sistemática, convencionou-se estruturá-la segundo os componentes do acrônimo PICOS, onde cada letra representa um componente da questão, de acordo com os seguintes conceitos:

P – População: especifica qual será a população incluída nos estudos, bem como sua situação clínica. No presente estudo, a população consistiu de pacientes com CCRm irressecável, virgens de tratamento citotóxico prévio.

I – Intervenção: define qual será a intervenção a ser investigada. No presente estudo, a intervenção a ser estudada foi a parada completa de tratamento após o período de indução.

C – Controle: para cada intervenção deve-se estabelecer um comparador ou controle definido. O controle foi tido como a manutenção de qualquer quimioterapia até a progressão de doença.

O – Desfecho: proveniente da palavra em inglês “*outcome*”, define-se qual(is) será(ão) o(s) desfecho(s) investigado(s). O desfecho primário da presente meta-análise foi sobrevida global.

S – Tipo do estudo: a fim de gerar o mais alto nível de evidência, foram escolhidos apenas ensaios clínicos randomizados.

7.3 – Anexo C: Tabela 9 - Relação das publicações excluídas

Autor	Ano	Razão da exclusão	Base de dados
Schmoll HJ	2014	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	PUBMED
Wasan H	2014	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	PUBMED
Kim S	2014	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	PUBMED
Yalcin S	2013	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	PUBMED
Ma BB	2013	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	PUBMED
Johnsson A	2013	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	PUBMED
Kfoury A	2013	Estudo não prospectivo	PUBMED
Todaro M	2013	Estudo não prospectivo	PUBMED
Siu LL	2013	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	PUBMED
Moscetti	2013	Estudo não prospectivo	PUBMED
Fornaro L	2013	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	PUBMED
Ohta K	2013	Estudo não prospectivo	PUBMED
Hong YS	2012	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	PUBMED
Schmoll HJ	2014	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	PUBMED
James RD	2013	Estudo não relacionado com câncer colorretal metastático	PUBMED
Bennouna J	2013	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	PUBMED
Stein A	2012	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	PUBMED
Sastre J	2012	Estudo não prospectivo	PUBMED

continua

7.3 – Anexo C: Tabela 9 - Relação das publicações excluídas (continuação)

Autor	Ano	Razão da exclusão	Base de dados
Schimanski CC	2012	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	PUBMED
Tveit KM	2012	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	PUBMED
Díaz-Rubio E	2012	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	PUBMED
Wolff RA	2012	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	PUBMED
Maughan TS	2011	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	PUBMED
Labianca R	2011	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	PUBMED
Stamenkovic D	2009	Estudo não relacionado com câncer colorretal metastático	PUBMED
Chibaudel B	2009	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	PUBMED
Hirata K	2009	Estudo não relacionado com câncer colorretal metastático	PUBMED
Mandalà M	2009	Estudo não prospectivo	PUBMED
Figer A	2007	Estudo não relacionado com câncer colorretal metastático	PUBMED
Tournigand C	2006	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	PUBMED
Leichman CG	2005	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	PUBMED
Suzuki S	2005	Estudo não prospectivo	PUBMED
Ito K, Nakazato H	2004	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	PUBMED
Gunderson LL	2002	Estudo não relacionado com câncer colorretal metastático	PUBMED
de Gramont A	2000	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	PUBMED
Propper DJ	2000	Estudo não aleatorizado	PUBMED
Van Cutsem E	2000	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	PUBMED

continua

7.3 – Anexo C: Tabela 9 - Relação das publicações excluídas (continuação)

Autor	Ano	Razão da exclusão	Base de dados
Okuno K	1999	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	PUBMED
Maehara Y	1998	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	PUBMED
Carbone PP	1998	Estudo não relacionado com câncer colorretal metastático	PUBMED
Konishi T	1998	Estudo não relacionado com câncer colorretal metastático	PUBMED
Kodaira S	1997	Estudo não relacionado com câncer colorretal metastático	PUBMED
Sugimachi K	1996	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	PUBMED
[No authors listed]	1995	Estudo não relacionado com câncer colorretal metastático	PUBMED
Tono T	1994	Estudo não prospectivo	PUBMED
O'Connell MJ	1994	Estudo não relacionado com câncer colorretal metastático	PUBMED
Laufman LR	1988	Estudo não prospectivo	PUBMED
Ajani JA	1987	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	PUBMED
Clark PI	1987	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	PUBMED
Danjoux CE	1985	Estudo não relacionado com câncer colorretal metastático	PUBMED
Rominger CJ	1985	Estudo não relacionado com câncer colorretal metastático	PUBMED
Baker LH	1976	Estudo não relacionado com câncer colorretal metastático	PUBMED
Yamaguchi A	1994	Estudo não relacionado com câncer colorretal metastático	Cochrane
Tono T	1994	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	Cochrane
[No authors listed]	1995	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	Cochrane
Tsuji Y	1995	Estudo não prospectivo	Cochrane

continua

7.3 – Anexo C: Tabela 9 - Relação das publicações excluídas (continuação)

Autor	Ano	Razão da exclusão	Base de dados
Okuno K	1999	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	Cochrane
Yasuda D	1994	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	Cochrane
Wadler S	1998	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	Cochrane
Wadler S	1990	Estudo não prospectivo	Cochrane
Maughan T	2001	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	Cochrane
Mori K	2000	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	Cochrane
Maughan TS	2003	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	Cochrane
Maughan RS	2001	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	Cochrane
Ito K,	2004	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	Cochrane
Suzuki S	2005	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	Cochrane
Tournigand C,	2006	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	Cochrane
Alexopoulos CG	2006	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (ASCO)	Cochrane
Mandalã M	2009	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	Cochrane
Hirata K	2009	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	Cochrane
Sasaki K	1998	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (ASCO)	Cochrane
Labianca R,	2011	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	Cochrane
Maughan TS	2011	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	Cochrane
Adams RA	2011	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	Cochrane

continua

7.3 – Anexo C: Tabela 9 - Relação das publicações excluídas (continuação)

Autor	Ano	Razão da exclusão	Base de dados
Adams R	2010	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	Cochrane
Tveit KM	2012	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	Cochrane
Ma BBY	2013	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	Cochrane
Rominger CJ	1985	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	Cochrane
Laufman LR	1988	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	Cochrane
Sugimachi K	1996	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	Cochrane
Maehara Y	1998	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	Cochrane
de Gramont A	2000	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	Cochrane
Propper DJ,	2000	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	Cochrane
Tournigand C	2006	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	Cochrane
Maindrault-Goebel F	2006	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	Cochrane
Konishi T	1998	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	Cochrane
Figer A,	2007	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	Cochrane
Chibaudel B	2009	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	Cochrane
Chibaudel B	2009	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	Cochrane
Galal KM	2009	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	Cochrane
Bennouna J	2012	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	Cochrane
Wolff RA	2012	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	Cochrane

continua

7.3 – Anexo C: Tabela 9 - Relação das publicações excluídas (continuação)

Autor	Ano	Razão da exclusão	Base de dados
Schimanski CC	2012	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	Cochrane
Sastre J	2012	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	Cochrane
Hong YS	2012	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	Cochrane
Díaz-Rubio E	2012	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	Cochrane
Johnsson Dr A	2013	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	Cochrane
Rosati G	2013	Estudo não aleatorizado	Cochrane
Waddell T	2011	Estudo não aleatorizado	Cochrane
Yalcin S	2013	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	Cochrane
K. Tveit	2011	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	ASCO
E. Nadal	2005	Estudo não aleatorizado	ASCO
Harpreet Wasan	2012	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	ASCO
R. Adams	2010	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	ASCO
R. Adams	2010	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	ASCO
Copur Mehmet	1999	Estudo não aleatorizado	ASCO
K Sasaki	1998	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	ASCO
Rowe Michelle	1999	Estudo não aleatorizado	ASCO
TS Maughan	2001	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	ASCO
Scott R. Berry	2013	Estudo não aleatorizado	ASCO
Christophe Tournigand	2013	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	ASCO
Ali Murat Tatli	2013	Estudo não aleatorizado	ASCO
Benoit Samson	2013	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	ASCO

continua

7.3 – Anexo C: Tabela 9 - Relação das publicações excluídas (continuação)

Autor	Ano	Razão da exclusão	Base de dados
Takuya Watanabe	2013	Estudo não aleatorizado	ASCO
Fotios Loupakis	2013	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	ASCO
Miriam Koopman	2013	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	ASCO
Naomi Hayashi	2013	Estudo não aleatorizado	ASCO
Scott R. Berry	2014	Estudo não prospectivo	ASCO
Winson Y. Cheung	2014	Estudo não prospectivo	ASCO
Sara Basta	2014	Estudo não prospectivo	ASCO
Tatsuya Ioka	2014	Estudo não relacionado com câncer colorretal metastático	ASCO
Praveen Kumar Tumula	2014	Estudo não prospectivo	ASCO
Todd Michael Bauer	2014	Estudo não relacionado com câncer colorretal metastático	ASCO
Alan P. Venook	2014	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	ASCO
Kuan Rui (Sean) Tan	2014	Estudo não prospectivo	ASCO
Dirk Arnold	2014	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (ESMO)	ASCO
Koeberle	2013	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	ASCO
K.M. Tveit	2010	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	ESMO
C.J.A. Punt	2013	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	ESMO
Naoki Nagata	2013	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	ESMO
H. Hagman	2014	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	ESMO
H. Schmoll	2014	Estudo não prospectivo	ESMO
P. García Alfonso	2014	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	ESMO
J. Quidde	2014	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	ESMO

continua

7.3 – Anexo C: Tabela 9 - Relação das publicações excluídas (continuação)

Autor	Ano	Razão da exclusão	Base de dados
E. Tamburini	2014	Estudo não prospectivo	ESMO
B. Chibaudel	2014	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	ESMO
Koeberle	2014	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	ESMO
Aprile G	2014	Estudo não relacionado com câncer colorretal metastático	EMBASE
Pereira AAL	2014	Estudo não prospectivo	EMBASE
Kasper S	2014	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	EMBASE
Riera-Knorrenschild J	2014	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	EMBASE
Feng Q.-Y.	2014	Estudo não prospectivo	EMBASE
Mathonnet M.	2014	Estudo não prospectivo	EMBASE
Ko Y.J.	2014	Estudo não prospectivo	EMBASE
Wasan H.	2014	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	EMBASE
Schmoll H.-J.	2014	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	EMBASE
Mellas N	2014	Estudo não prospectivo	EMBASE
Scartozzi M.	2014	Estudo não prospectivo	EMBASE
Giampieri R.	2014	Estudo não prospectivo	EMBASE
Loupakis F.	2014	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	EMBASE
Ciunci C.A.	2014	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	EMBASE
Carter N.J.	2014	Estudo não prospectivo	EMBASE
Andrea C.	2014	Estudo não prospectivo	EMBASE
Ugolini G.	2014	Estudo não prospectivo	EMBASE
Aprile G.	2014	Estudo não prospectivo	EMBASE
Custodio A.	2014	Estudo não prospectivo	EMBASE
Hui E.P.	2013	Estudo não prospectivo	EMBASE
Mikhail S.	2013	Estudo não prospectivo	EMBASE

continua

7.3 – Anexo C: Tabela 9 - Relação das publicações excluídas (continuação)

Autor	Ano	Razão da exclusão	Base de dados
Yalcin S.	2013	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	EMBASE
Ma B.B.Y.	2013	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	EMBASE
Rossi L.	2013	Estudo não prospectivo	EMBASE
Tonini G.	2013	Estudo não prospectivo	EMBASE
Gandhi A.K.	2013	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	EMBASE
Brandes A.A.	2013	Estudo não relacionado com câncer colorretal metastático	EMBASE
Cidón E.U.	2013	Estudo não prospectivo	EMBASE
Hansen T.F	2013	Estudo não prospectivo	EMBASE
Johnsson Dr. A.	2013	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	EMBASE
Tran G.	2013	Estudo não prospectivo	EMBASE
Roncolato F.	2013	Estudo não relacionado com câncer colorretal metastático	EMBASE
Karachaliou N.	2013	Estudo não relacionado com câncer colorretal metastático	EMBASE
Callata H.	2013	Estudo não relacionado com câncer colorretal metastático	EMBASE
Siu L.L.	2013	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	EMBASE
Powell J.,	2013	Estudo não prospectivo	EMBASE
Kasper S.	2013	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	EMBASE
-	2013	Estudo não relacionado com câncer colorretal metastático	EMBASE
Shiu K.-K.	2013	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	EMBASE
Stein A.	2013	Estudo não prospectivo	EMBASE
Fakih M.	2013	Estudo não prospectivo	EMBASE
Bennouna J.	2013	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	EMBASE

continua

7.3 – Anexo C: Tabela 9 - Relação das publicações excluídas (continuação)

Autor	Ano	Razão da exclusão	Base de dados
Vokes E.E.	2013	Estudo não relacionado com câncer colorretal metastático	EMBASE
Hong Y.S	2012	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	EMBASE
Pietrantonio F.	2012	Estudo não prospectivo	EMBASE
Díaz-Rubio E.	2012	Estudo não prospectivo	EMBASE
Schimanski C.C.	2012	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	EMBASE
Itamochi H.	2012	Estudo não relacionado com câncer colorretal metastático	EMBASE
Díaz-Rubio E.	2012	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	EMBASE
Wolff R.A	2012	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	EMBASE
Stein A.	2012	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	EMBASE
Smit M.-A.	2012	Estudo não relacionado com câncer colorretal metastático	EMBASE
Manegold C.	2012	Estudo não relacionado com câncer colorretal metastático	EMBASE
Sastre J.	2012	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	EMBASE
-	2012	Estudo não relacionado com câncer colorretal metastático	EMBASE
Heymann D.	2012	Estudo não relacionado com câncer colorretal metastático	EMBASE
Schimanski C.C.	2012	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	EMBASE
Tveit K.M.	2012	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	EMBASE
Schimanski C.C.	2012	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	EMBASE
Turner K.	2012	Estudo não prospectivo	EMBASE
Díaz-Rubio E.	2012	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	EMBASE
Ottaiano A.	2012	Estudo não prospectivo	EMBASE

continua

7.3 – Anexo C: Tabela 9 - Relação das publicações excluídas (continuação)

Autor	Ano	Razão da exclusão	Base de dados
Chibaudel B.	2011	Estudo não prospectivo	EMBASE
Botrel T.E.A.	2011	Estudo não prospectivo	EMBASE
Maughan T.S.	2011	Estudo não prospectivo	EMBASE
Adams R.A.	2011	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	EMBASE
Maughan T.S	2011	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	EMBASE
Shepherd F.A.	2011	Estudo não relacionado com câncer colorretal metastático	EMBASE
Wolff R.A.	2011	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	EMBASE
Labianca R.	2011	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	EMBASE
Langer C.J.	2011	Estudo não relacionado com câncer colorretal metastático	EMBASE
Wolff R.A.	2011	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	EMBASE
Snoeren N.	2010	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	EMBASE
Comella P.	2010	Estudo não prospectivo	EMBASE
Beretta G.D.	2010	Estudo não prospectivo	EMBASE
Chibaudel B.	2010	Estudo não prospectivo	EMBASE
Buckner J.C.	2010	Estudo não relacionado com câncer colorretal metastático	EMBASE
Li Y.H.	2010	Estudo não aleatorizado	EMBASE
Vonkeman H.E.	2010	Estudo não relacionado com câncer colorretal metastático	EMBASE
Chibaudel B.	2009	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	EMBASE
Galal K.M.	2009	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	EMBASE
Mandalà M.	2009	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	EMBASE
Borner M.	2008	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	EMBASE

continua

7.3 – Anexo C: Tabela 9 - Relação das publicações excluídas (conclusão)

Autor	Ano	Razão da exclusão	Base de dados
Vansteenkiste J.	2007	Estudo não relacionado com câncer colorretal metastático	EMBASE
Recchia F.	2007	Estudo não aleatorizado	EMBASE
Read J.A.	2007	Estudo não aleatorizado	EMBASE
Park S.H.	2004	Estudo não aleatorizado	EMBASE
Braun A.H.	2004	Estudo não prospectivo	EMBASE
Ito K.	2004	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	EMBASE
Maughan T.S.	2003	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	EMBASE
Pentheroudakis G.	2002	Estudo não prospectivo	EMBASE
De Gramont A	2000	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	EMBASE
Okuno K.	1999	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	EMBASE
Maehara Y.,	1998	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	EMBASE
Sugimachi K	1996	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	EMBASE
[No authors listed]	1995	Artigo duplicado - publicado em outra base de dados (PUBMED)	EMBASE
Higgins Jr. G.A.	1984	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	EMBASE
Pantziarka P	2014	Estudo não relacionado com câncer colorretal metastático	EMBASE
Koeberle D.	2015	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	EMBASE
Hubbard J.M.	2015	Estudo não prospectivo	EMBASE
Nygren P.	2015	Estudo não prospectivo	EMBASE
Mi K.	2015	Estudo não prospectivo	EMBASE
Martinelli E.	2015	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	EMBASE
Schmoll H.-J.	2015	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	EMBASE
Yalcin S.	2013	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	EMBASE
Schmoll HJ	2013	Não comparou QT contínua vs parada completa de tratamento	EMBASE
Heinemann V	2014	Estudo não prospectivo	EMBASE
Eisterer W.	2014	Estudo não prospectivo	EMBASE

8 REFERÊNCIAS

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):5-29.
2. "Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil 1ed. Rio de Janeiro: Flame; 2014. 124 p.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69-90.
4. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart AK. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. *J Clin Oncol.* 2010;28(2):264-71.
5. Lee BY, Sonnenberg A. Time trends of mortality from colorectal cancer in the United States: a birth-cohort analysis. *JAMA Intern Med.* 2013;173(12):1148-50.
6. Kohler BA, Ward E, McCarthy BJ, Schymura MJ, Ries LA, Ehemann C, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(9):714-36.
7. Simmonds PC. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Colorectal Cancer Collaborative Group. *BMJ.* 2000;321(7260):531-5.
8. Clark J, Grothey A. Systemic chemotherapy for nonoperable metastatic colorectal cancer: Treatment recommendations. 2015 [cited 02/04/2015]. In: UpToDate [Internet]. [cited 02/04/2015]. Available from: <http://www.uptodate.com>
9. 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.
10. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2000;355(9209):1041-7.
11. de Gramont A, Figuer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18(16):2938-47.

12. Tournigand C, Andre 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.
13. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2335-42.
14. Welch S, Spithoff K, Rumble RB, Maroun J, Gastrointestinal Cancer Disease Site G. Bevacizumab combined with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: a systematic review. *Ann Oncol.* 2010;21(6):1152-62.
15. Arkenau HT, Arnold D, Cassidy J, Diaz-Rubio E, Douillard JY, Hochster H, et al. Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Clin Oncol.* 2008;26(36):5910-7.
16. Kabbinavar F, Irl C, Zurlo A, Hurwitz H. Bevacizumab improves the overall and progression-free survival of patients with metastatic colorectal cancer treated with 5-fluorouracil-based regimens irrespective of baseline risk. *Oncology.* 2008;75(3-4):215-23.
17. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1077-85.
18. 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.
19. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcberg JR, Tu D, Au HJ, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2040-8.
20. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(13):1658-64.

21. Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol.* 2011;29(15):2011-9.
22. Ciardiello F, Lenz H-J, Kohne C-H, Heinemann V, Tejpar S, Melezinek I, et al. Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in CRYSTAL study patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) randomized to FOLFIRI with/without cetuximab. *ASCO Meeting Abstracts.* 2014;32(15_suppl):3506.
23. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2014;25(7):1346-55.
24. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(11):1023-34.
25. 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.
26. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, Pfeiffer P, Sorbye H, Pyrhonen S, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol.* 2012;30(15):1755-62.
27. 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.
28. Stintzing S, Modest DP, Fischer von Weikersthal L, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, et al. LBA11Independent radiological evaluation of objective response, early tumor shrinkage, and depth of response in FIRE-3 (AIO KKK-0306) in the final RAS evaluable population. *Ann Oncol.* 2014;25(suppl 4).

29. 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). ASCO Meeting Abstracts. 2014;32(18_suppl):LBA3.
30. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon JL, Hecht JR, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(21):2240-7.
31. 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.
32. 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.
33. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2006;24(3):394-400.
34. 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.
35. Labianca R, Sobrero A, Isa L, Cortesi E, Barni S, Nicoletta D, et al. Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomised 'GISCAD' trial. *Ann Oncol.* 2011;22(5):1236-42.
36. Diaz-Rubio E, Gomez-Espana A, Massuti B, Sastre J, Abad A, Valladares M, et al. First-line XELOX plus bevacizumab followed by XELOX plus bevacizumab or

single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the phase III MACRO TTD study. *Oncologist*. 2012;17(1):15-25.

37. Tournigand C, Samson B, Scheithauer W, Lledo G, Viret F, Andre T, et al. Bevacizumab (Bev) with or without erlotinib as maintenance therapy, following induction first-line chemotherapy plus Bev, in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Efficacy and safety results of the International GERCOR DREAM phase III trial. *ASCO Meeting Abstracts*. 2012;30(18_suppl):LBA3500.

38. Yalcin S, Uslu R, Dane F, Yilmaz U, Zengin N, Buyukunal E, et al. Bevacizumab + capecitabine as maintenance therapy after initial bevacizumab + XELOX treatment in previously untreated patients with metastatic colorectal cancer: phase III 'Stop and Go' study results--a Turkish Oncology Group Trial. *Oncology*. 2013;85(6):328-35.

39. Grothey A, Hart LL, Rowland KM, Ansari RH, Alberts SR, Chowhan NM, et al. Intermittent oxaliplatin (oxali) administration and time-to-treatment-failure (TTF) in metastatic colorectal cancer (mCRC): Final results of the phase III CONcePT trial. *ASCO Meeting Abstracts*. 2008;26(15_suppl):4010.

40. Berry SR, Cosby R, Asmis T, Chan K, Hammad N, Krzyzanowska MK, et al. Continuous versus intermittent chemotherapy strategies in metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2015;26(3):477-85.

41. Hejna M, Kornek GV, Raderer M, Depisch D, Brodowicz T, Fiebigler WC, et al. Reinduction therapy with the same cytostatic regimen in patients with advanced colorectal cancer. *Br J Cancer*. 1998;78(6):760-4.

42. Maughan TS, James RD, Kerr DJ, Ledermann JA, Seymour MT, Topham C, et al. Comparison of intermittent and continuous palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2003;361(9356):457-64.

43. Adams RA, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, Madi A, Fisher D, et al. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(7):642-53.

44. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, Mineur L, Andre T, Bennamoun M, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic

- colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5727-33.
45. Alexopoulos C, Kotsori A. Continuous versus intermittent chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), 2006: 3582.
46. Simkens LH, van Tinteren H, May A, ten Tije AJ, Creemers GJ, Loosveld OJ, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet.* 2015;385(9980):1843-52.
47. Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmuller CA, Killing B, Depenbusch R, Steffens C, et al. Maintenance strategy with Fluoropyrimidines (FP) plus Bevacizumab (Bev), Bev alone or no treatment, following a 24-week first-line induction with FP, Oxaliplatin (Ox) and Bev for patients with metastatic colorectal cancer: Mature data and subgroup analysis of the AIO KRK 0207 Phase III Study. Presented at the ESMO 2014 Congress. *Ann Oncol.* 2014;25 (suppl 4; abstr 4980)(suppl 4).
48. Grothey A. Reintroduction of oxaliplatin: a viable approach to the long-term management of metastatic colorectal cancer. *Oncology.* 2010;79(5-6):389-99.
49. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011] 2011. Available from: <http://www.cochrane-handbook.org>.
50. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007;7:10.
51. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009;339:b2700.
52. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):1006-12.

53. Silva Filho CR, Saconato H, Conterno LO, Marques I, Atallah AN. [Assessment of clinical trial quality and its impact on meta-analyses]. *Rev Saude Publica*. 2005;39(6):865-73.
54. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
55. Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, Burdett S, Sydes MR. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials*. 2007;8:16.
56. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21(11):1539-58.
57. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315(7109):629-34.
58. Sterne JA, Egger M. Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(10):1046-55.
59. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(3):205-16.
60. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70.
61. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365-76.
62. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139-44.
63. Beex L, Rose C, Mouridsen H, Jassem J, Nooij M, Estape J, et al. Continuous versus intermittent tamoxifen versus intermittent/alternated tamoxifen and medroxyprogesterone acetate as first line endocrine treatment in advanced breast cancer: an EORTC phase III study (10863). *Eur J Cancer*. 2006;42(18):3178-85.

-
64. Gennari A, Amadori D, De Lena M, Nanni O, Bruzzi P, Lorusso V, et al. Lack of benefit of maintenance paclitaxel in first-line chemotherapy in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(24):3912-8.
65. Rashid MH, Chaudhary UB. Intermittent androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Oncologist*. 2004;9(3):295-301.
66. Lima JP, dos Santos LV, Sasse EC, Sasse AD. Optimal duration of first-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2009;45(4):601-7.
67. Soon YY, Stockler MR, Askie LM, Boyer MJ. Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*. 2009;27(20):3277-83.
68. Rossi A, Chiodini P, Sun JM, O'Brien ME, von Plessen C, Barata F, et al. Six versus fewer planned cycles of first-line platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1254-62.
69. Saltz LB, Clarke S, Diaz-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.
70. Seymour M. Fluorouracil, oxaliplatin and CPT-11 (irinotecan), use and sequencing (MRC FOCUS): A 2135-patient randomized trial in advanced colorectal cancer (ACRC) — The UK NCRI Colorectal Clinical Studies Group. *J Clin Oncol*. 2005;23(suppl 16S, abstr 3518).
71. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol*. 2005;23(22):4866-75.
72. Tabernero J, Aranda E, Gomez A, Massuti B, Sastre J, Abad A, et al. Phase III study of first-line XELOX plus bevacizumab (BEV) for 6 cycles followed by XELOX plus BEV or single-agent (s/a) BEV as maintenance therapy in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): The MACRO Trial (Spanish Cooperative

Group for the Treatment of Digestive Tumors [TTD]). *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 3501).

73. Tournigand C, Samson B, Scheithauer W, Lledo G, Viret F, Andre T, et al. Bevacizumab (Bev) with or without erlotinib as maintenance therapy, following induction first-line chemotherapy plus Bev, in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Efficacy and safety results of the International GERCOR DREAM phase III trial. 2012 ASCO Annual Meeting: *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr LBA3500[^]); 2012.

74. Stewart LA, Parmar MK. Meta-analysis of the literature or of individual patient data: is there a difference? *Lancet*. 1993;341(8842):418-22.

75. De Gramont A. Selecting for maintenance or stop-and-go strategy in metastatic colorectal cancer. The European Cancer Congress 2013: Abstracts 2013;49 (2_suppl):2222013.

76. Kohne 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.

77. Dienstmann R, Guinney J, Delorenzi M, De Reynies A, Roepman P, Sadanandam A, et al. Colorectal Cancer Subtyping Consortium (CRCSC) identification of a consensus of molecular subtypes. ASCO Meeting Abstracts. 2014;32(15_suppl):3511.

APÊNDICES

APÊNDICES

Apêndice 1: Documento de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa local



CIÊNCIA

O Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em **17.09.14** tomou ciência dos documentos apresentados ao Projeto nº **330/14** intitulado “**The Effect of complete chemotherapy stop on the overall survival of patients with advanced colorectal cancer: A meta-analysis of randomized trials**” apresentado pelo Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – Octavio Frias de Oliveira , e por não haver nenhum óbice ético , **a proposta foi aprovada.**

Pesquisador responsável: Dra. Rachel Simões P. Riechelmann

Pesquisador executante: Allan Anderson de Lima Pereira

CEP-FMUSP, 17 de Setembro de 2014.

Prof. Dr. Roger Chammass
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Apêndice 2: Check list AMSTAR

Table 2: AMSTAR is a measurement tool created to assess the methodological quality of systematic reviews.

<p>1. W as an 'a priori' design provided? The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p>2. W as there duplicate study selection and data extraction? There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p>3. W as a comprehensive literature search performed? At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g. Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p>4. W as the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion? The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p>5. W as a list of studies (included and excluded) provided? A list of included and excluded studies should be provided.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p>6. W ere the characteristics of the included studies provided? In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g. age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p>7. W as the scientific quality of the included studies assessed and documented? 'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p>8. W as the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions? The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p>9. W ere the methods used to combine the findings of studies appropriate? For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e. Chi-squared test for homogeneity, I²). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e. is it sensible to combine?).</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p>10. W as the likelihood of publication bias assessed? An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test).</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p>11. W as the conflict of interest stated? Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable</p>

Apêndice 3 - Publicação em revista indexada

Acta Oncologica, 2015; Early Online: 1–10

informa
healthcare

ORIGINAL ARTICLE

The impact of complete chemotherapy stop on the overall survival of patients with advanced colorectal cancer in first-line setting: A meta-analysis of randomized trials

ALLAN ANDRESSON LIMA PEREIRA¹, JULIANA FLORINDA DE MENDONÇA REGO¹, RODRIGO RAMELA MUNHOZ¹, PAULO MARCELO HOFF¹, ANDRE DEEKE SASSE² & RACHEL P. RIECHELMANN¹

¹Department of Radiology and Oncology, Instituto do Cancer do Estado de Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil and

²Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brazil

ABSTRACT

Background. The impact of the duration of chemotherapy on the overall survival of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) is controversial and studies have failed to define a clear standard.

Methods. We searched medical literature databases and oncology conferences proceedings for randomized controlled trials (RCT) that compared the overall survival of mCRC patients who received continuous first-line chemotherapy until disease progression versus those who were offered complete treatment stop after a fixed number of cycles. Studies including targeted agents were also included. A meta-analysis of reported hazard ratios (HRs) for survival was performed.

Results. We retrieved 240 trials, of which six were eligible and five were included in the pooled analysis of overall survival (N = 3061). The overall survival between continuously delivered chemotherapy and complete stop was not statistically different (HR = 0.93, 95% CI 0.85–1.02; p = 0.12; I² = 5%). The results are similar when we analyzed separately the trials performing randomization before versus after induction therapy. The median chemotherapy free interval in the complete stop group was 3.9 months (3.6–4.3 months). Chemotherapy administered until progression was associated with more adverse effects and impaired quality of life.

Conclusion. Compared with first-line continuous chemotherapy administered until disease progression, complete treatment stop did not have a detrimental impact on the overall survival of patients with mCRC. Identification of predictive biomarkers could help clinicians to select the patients who would benefit from continuous cancer-directed therapies.

Colorectal cancer (CRC) is the fourth most common cause of cancer-related death worldwide [1]. Although a subset of patients with liver- and/or lung-only metastatic disease, local recurrence, or limited intra-abdominal disease can achieve prolonged disease-free intervals by multimodal treatment, most of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) are incurable. Palliative treatment consists of systemic chemotherapy with fluoropyrimidines in monotherapy or in combination with oxaliplatin or irinotecan [2–7], with or without monoclonal antibodies [8–10]. Multiple studies have proved the benefit of the palliative chemotherapy on overall survival (OS), regardless of

sequence used [11,12]. However, optimal treatment duration of chemotherapy is still unknown and interventions to reduce drug-related adverse events and to preserve quality of life are of prime importance. In this context, studies have tested the strategy of intermittent therapy, i.e. allowing patients to enjoy periods of complete chemotherapy cessation. Yet, such studies have failed to define a clear standard and the best treatment schedule is still debatable.

In the stop-and-go approach used in OPTIMOX 1 trial [13], where oxaliplatin-based chemotherapy is delivered for a fixed number of cycles followed by maintenance with fluoropyrimidines until progression,

Correspondence: A. A. L. Pereira, Instituto do Cancer do Estado de São Paulo, Universidade de São Paulo, Avenue Dr Arnaldo, 251, São Paulo 01246-000, Brazil. Tel: + 55 11 3893-2619. Fax: + 55 11 3893 3475. E-mail: allan.pereira.onco@gmail.com

(Received 23 February 2015; accepted 17 April 2015)

ISSN 0284-186X print/ISSN 1651-226X online © 2015 Informa Healthcare
DOI: 10.3109/0284186X.2015.1044022

RIGHTS LINK