

LUCILA SOARES DA SILVA ROCHA

**Estudo prospectivo observacional dos
efeitos da quimioterapia paliativa em pacientes com
câncer colorretal metastático ou irressecável
com performance status comprometido**

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

Programa de Oncologia

Orientadora: Rachel Simões Pimenta
Riechelmann

São Paulo

2023

LUCILA SOARES DA SILVA ROCHA

**Estudo prospectivo observacional dos
efeitos da quimioterapia paliativa em pacientes com
câncer colorretal metastático ou irressecável
com performance status comprometido**

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

Programa de Oncologia

Orientadora: Rachel Simões Pimenta
Riechelmann

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Rocha, Lucila Soares da Silva

Estudo prospectivo observacional dos efeitos da
quimioterapia paliativa em pacientes com câncer
colorretal metastático ou irressecável com
performance status comprometido / Lucila Soares da
Silva Rocha. -- São Paulo, 2023.

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.Fragilidade
4.Quimioterapia 5.Oxaliplatina 6.Qualidade de vida

USP/FM/DBD-047/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Ao Enzo, Francisco, Ione e Geraldos

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus pela saúde e bem-estar que me permitem cuidar dos pacientes, da minha família e concluir este trabalho.

À minha família, principalmente meus dois filhos pequenos (Enzo e Francisco), meu esposo por tudo e por tanto sempre e minha mãe por me apoiarem nesta caminhada.

Aos mestres (professores, amigos) que me ajudaram em todas as etapas.

Sobretudo aos 29 pacientes incluídos aqui, que mesmo em situação de fragilidade extrema, respondiam: “é para ajudar a medicina a cuidar dos próximos pacientes nas mesmas condições? Quero sim contribuir!”

*Para ser grande, sê inteiro: nada
Teu exagera ou exclui.
Sê todo em cada coisa. Põe
quanto és
No mínimo que fazes.
Assim em cada lago a lua toda
Brilha, porque alta vive.*

Fernando Pessoa

Normatização Adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

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.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo *com List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de Abreviaturas, Símbolos e Siglas.....	x
Lista de Figuras.....	xii
Lista de Tabelas.....	xiii
Resumo.....	xiv
Abstract.....	xvi
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Epidemiologia.....	2
1.2 <i>Performance Status</i>	3
1.3 Qualidade de vida e avaliação de sintomas	7
2 HIPÓTESE.....	10
3 OBJETIVOS.....	12
3.1 Objetivo Primário.....	13
3.2 Objetivos secundários	13
4 DESFECHOS.....	14
4.1 Desfecho primário:	15
4.2 Desfechos secundários	15
5 MATERIAIS E MÉTODOS	17
5.1 Desenho do estudo	18
5.2 Plano de análise e cálculo do tamanho da amostra	19
5.3 Critérios de Inclusão.....	21
5.4 Critérios de Exclusão.....	21
5.5 Desenho do estudo	22
5.6 Tratamento	22
5.7 Redução de dose	24
5.8 Avaliação na Linha de Base.....	25
5.9 Acompanhamento após início do tratamento e avaliação de resposta.....	25
5.10 Instrumentos de avaliação.....	27
5.10.1 Escala de Edmonton revisada (ESAS-r).....	28

5.10.2	European Quality of Life-5 dimensions (EQ-5D).....	30
5.11	Eventos Adversos.....	32
6	RESULTADOS.....	35
6.1	Características dos pacientes	36
6.2	ESAS-r	40
6.3	EQ5D.....	42
6.4	Características do tratamento	43
6.5	Toxicidades	44
6.6	Parâmetros laboratoriais	45
6.7	Resposta	46
6.8	Sobrevida	47
7	DISCUSSÃO.....	54
7.1	Eficácia da poliquimioterapia baseada em oxaliplatina na população frágil ECOG PS 3 e 4.....	55
7.2	Pacientes frágeis e as dificuldades para se determinar fragilidade.....	55
7.3	Qualidade de vida e avaliação de sintomas	57
7.4	Toxicidades	58
7.5	Comorbidades	59
7.6	Tipo de tratamento	60
7.7	Limitações e vieses	61
7.8	Impacto da pandemia mundial da COVID 19 no recrutamento e desfechos deste estudo.....	64
7.9	Sugestão de trabalhos futuros	65
8	CONCLUSÃO	67
9	REFERÊNCIAS	69
10	ANEXOS.....	77
10.1	Anexo 1 - Escala de Edmonton Revisada – ESAS-r	78
10.2	Anexo 2 - European Quality of Life 5 Dimensions – EQ-5D	79
10.3	Anexo 3 - RECIST 1.1 – critérios para resposta radiológica	80
10.4	Anexo 4 - Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP.....	84
10.5	Anexo 5 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	85
10.6	Anexo 6 - Parecer Consubstanciado do CEP FMUSP	91

10.7 Anexo 7 - Parecer Consubstanciado do CEP Fundação Antonio Prudente.....	94
10.8 Anexo 8 - Publicação	98

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

5-FU -	5-fluoruracil
ALT -	Alanina aminotransferase
ASCO -	Sociedade Americana de Oncologia
AST -	Aspartato aminotransferase
CAPOX -	Esquema de quimioterapia composto por oxaliplatina endovenosa associada a capecitabina oral
CCRm -	Câncer colorretal metastático
CEA -	Antígeno Cárcino Embrionário
COVID-19 -	Corona Vírus Disease de 2019 – doença causada pelo Corona Vírus cepa descrita em 2019 e causadora da pandemia mundial
CTCAE -	<i>Comon Terminology Criteria for Adverse Event</i>
D -	Dia de aplicação da quimioterapia – ex D1, D8, D15, D22, D29, D36
DAC -	Doença arterial coronariana
DM -	Diabetes melitus
DPOC -	Doença pulmonar obstrutiva crônica
EAM -	Dispositivos eletrônicos com sistema de monitorização
ECOG -	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR -	Receptor do fator de crescimento epidérmico
EQ5D -	<i>European Quality of Life – 5 dimensions</i>
ESAS-r -	Escala de Edmonton Revisada
FOLFOXIRI -	Esquema de quimioterapia infusional contendo – 5FU, leucovorin, Oxaliplatina e irinotecano
HAS -	Hipertensão arterial sistêmica
ICC -	Insuficiência cardíaca congestiva
ICESP -	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
IMC -	Índice de massa corporal

INCA -	Instituto Nacional do Câncer
ITT -	Avaliação por intenção de tratamento
KPS -	<i>Performance status</i> pela escala de Karnofsky
KRAS -	Oncogene homólogo do vírus Kirsten do sarcoma de rato
MCID -	Diferença mínima clinicamente importante
mFLOX -	Esquema de quimioterapia em bolus contendo 5FU, leucovorin e oxaliplatina
mFOLFOX6 -	Esquema de quimioterapia infusional contendo – 5FU, leucovorin e oxaliplatina
NRAS -	Oncogene da família RAS descrito em cultura de células de neuroblastoma humano
OMS -	Organização Mundial da Saúde
PS -	<i>Performance Status</i>
QALYs -	Anos de vida ajustado por qualidade na avaliação e custo efetividade
QoL -	<i>Quality of life</i> – qualidade de vida
QT -	Quimioterapia
RECIST 1.1 -	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1</i>
TGO -	Transaminase oxalacética – mesmo que AST
TGP -	Transaminase pirúvica – mesmo que ALT
WHO -	Organização Mundial da Saúde (<i>World Health Organization</i>)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Curva de sobrevida Global.....	50
Figura 2 - Sobrevida dos idosos ≥ 60 anos versus não idosos	51
Figura 3 - Sobrevida mediana dos pacientes que iniciaram tratamento em regime ambulatorial versus internação	52
Figura 4 - Sobrevida mediana dos pacientes ECOG PS 3 e 4	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação de <i>performance status</i> pelo ECOG	9
Tabela 2 - Características Demográficas – População geral (n=28).....	38
Tabela 3 - Dados de quimioterapia – População geral (n=28).....	39
Tabela 4 - Avaliação Edmonton (ESASr) – comparação de basal e D22	41
Tabela 5 - Avaliação EQ5D – comparação de basal e D22	42
Tabela 6 - Toxicidade da quimioterapia (n=22) – observados 52 eventos	44
Tabela 7 - Exames laboratoriais – comparação de basal e D22 (excluídas toxicidades grau 3,4 e 5)	45
Tabela 8 - Desfechos – População geral (n=28).....	49

Resumo

Rocha LSS. *Estudo prospectivo observacional dos efeitos da quimioterapia paliativa em pacientes com câncer colorretal metastático ou irressecável com performance status comprometido* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

O câncer colorretal é o segundo mais incidente em homens e mulheres, excluindo-se neoplasias de pele não melanoma e por esta razão é de grande interesse seu estudo em oncologia. Com frequência a neoplasia maligna de cólon e reto se apresenta metastática, irressecável ou recorre desta maneira nos primeiros anos de acompanhamento. Apesar de diversos estudos avaliando tratamento desta neoplasia no cenário metastático com grandes avanços na última década, pouco se sabe, ainda, do benefício de tratamento padrão em pacientes que se apresentam, ao diagnóstico, com performance status (PS) comprometido, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) PS 3 e 4, já que são sistematicamente excluídos dos estudos clínicos. O objetivo do presente estudo é avaliar o benefício do tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático com quimioterapia baseada em oxaliplatina em pacientes frágeis ECOG PS 3 e 4. Trata-se de coorte prospectiva observacional cujo desfecho primário é melhora de sintomas pela escala de sintomas de Edmonton (ESAS-r) quando se compara a situação basal com quarta semana de tratamento, excluindo-se aqueles que apresentaram toxicidades maior ou igual a grau 3, avalia como desfechos secundários qualidade de vida pelo questionário EQ5D, melhora clínica subjetiva, toxicidades, resposta bioquímica, radiológica, melhora de ECOG PS e sobrevida. Apesar de dificuldade em recrutamento não atingindo a amostra calculada, o estudo trouxe os seguintes resultados: todos os pacientes apresentaram queda de 2 pontos no pior sintoma da ESAS-r e, ao excluir aqueles com toxicidade maior ou igual a grau 3, 42,85 % atingiram o desfecho primário de eficácia, porém chama a atenção uma taxa de toxicidade grau 5 (óbito pelo tratamento) de 17,8% muito elevada neste cenário. Os resultados geram reflexões importantes já que pacientes ECOG PS 4 tiveram sobrevida global mediana de 33 dias, contra 98 dias para ECOG PS 3, $p: 0,033$, pacientes internados e com bilirrubina elevada parecem ter menor benefício. Por último chama a atenção a taxa de pacientes que receberam quimioterapia nas últimas duas semanas de vida (25%) e aqueles que receberam nos últimos 30 dias de vida (53,6%). Para qualidade de vida também houve melhora na percepção geral de saúde e no *utility* calculado, sem diferença nos quesitos individuais e com 46% dos pacientes não respondendo a reavaliação da quarta semana por óbito ou piora clínica. Apesar de uma amostra reduzida, pela fragilidade destes pacientes, o estudo levanta a necessidade de se avaliar melhor o benefício de tratamento nesta população já que, apesar do potencial impacto em

sintomas, o tratamento acarreta risco muito elevado de toxicidades e em determinados subgrupos ausência de benefício em sobrevida global.

Descritores: Câncer colorretal; Metástase tumoral; Fragilidade; Quimioterapia; Oxaliplatina.

Abstract

Rocha LSS. *Prospective observational study of the effects of palliative chemotherapy in patients with unresectable or metastatic colorectal cancer with compromised performance status* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

Colorectal cancer is the second most common cancer in both men and women, excluding non-melanoma skin cancers, and is therefore of great interest for study in oncology. The malignant neoplasm of the colon and rectum often presents as metastatic, unresectable, or recurrent in the first few years of follow-up. Despite numerous studies evaluating treatment for this neoplasm in the metastatic scenario with significant advancements in the last decade, limited knowledge about the benefit of standard treatment in patients who present, at diagnosis, with compromised performance status (PS), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) PS 3 and 4, systematically excluded from clinical trials. This study aims to evaluate the benefit of first-line treatment for metastatic colorectal cancer with oxaliplatin-based chemotherapy in fragile ECOG PS 3 and 4 patients. We conducted a prospective observational cohort whose primary outcome is symptom improvement using the Edmonton Symptom Assessment System scale (ESAS-r) when comparing the baseline situation with the fourth week of treatment, excluding those who had toxicity greater than or equal to grade 3, and evaluating the quality of life using the EQ5D questionnaire, subjective clinical improvement, toxicity, biochemical and radiological response, improvement of ECOG PS, and survival as secondary outcomes. Although recruitment was difficult and did not reach the calculated sample, the study had the following results: all patients showed a 2-point decline in the worst symptom of the ESAS-r, excluding those with toxicity greater than or equal to grade 3, 42.85% reached the primary outcome of efficacy. However, the grade 5 toxicity rate of 17.8% (death from treatment) was very high. The results raise relevant considerations since ECOG PS 4 patients had a median overall survival of 33 days, compared to 98 days for ECOG PS 3, $p: 0.033$, patients who were hospitalized and with elevated bilirubin seemed to have less benefit. Finally, the rate of patients receiving chemotherapy in the last two weeks of life (25%) and those who received it in the last 30 days (53.6%) is noteworthy. For the quality of life, there was also an improvement in the overall perception of health, and in the calculated utility, with no difference in individual items, but with 46% of patients not responding to the fourth-week reevaluation due to death or clinical deterioration. Despite a reduced sample, given the fragility of these patients, the study highlights the need better to evaluate the benefit of treatment in this population, as although there is a potential impact on symptoms, the treatment carries a very high risk of toxicity. In specific subgroups, there is no benefit in overall survival.

Descriptors: Colorectal neoplasms; Neoplasm metastasis; Frailty; Chemotherapy; Oxaliplatin.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia

Atualmente, o câncer colorretal é o terceiro em incidência no mundo (responsável por 10% dos novos casos de câncer diagnosticados, equivalente a 1.931.590 novos casos no ano de 2020), e a segunda causa de mortalidade por câncer (9,4 % ou 935.173 mortes) (SUNG, 2021).

No Brasil, excluindo-se os tumores de pele não melanoma, é o segundo mais incidente em homens e mulheres, com respectivamente 21.970 e 23.660 novos casos em estimativa publicada pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) para o ano de 2023 (CÂNCER, 2023).

São considerados fatores de risco câncer colorretal esporádico (sem componente hereditário): dieta hipercalórica, dieta rica em carne vermelha, consumo de carnes maturadas, consumo de gordura saturada, consumo excessivo de álcool, tabagismo, sedentarismo, obesidade e diabetes (DEVITA, 2019).

Aproximadamente 50% dos casos diagnosticados se apresentam com doença metastática, doença não operável, desenvolverão metástases ou recorrência local nos próximos meses ou anos (PIEDBOIS *et al.*, 1998). Nos casos de câncer colorretal metastáticos, a quimioterapia prolonga a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global quando comparada ao suporte clínico exclusivo (SIMMONDS, 2000) e a poliquimioterapia com os regimes mFOLFOX6 (5-Fluoruracil, Leucovorin, Oxaliplatina), FOLFIRI (5-Fluoruracil, Leucovorin, Irinotecano), FOFOXIRI (5-Fluoruracil, Leucovorin, Oxaliplatina, Irinotecano), CAPOX (capecitabina e oxaliplatina) aumenta a taxa de resposta quando comparada com monoquimioterapia com fluoropirimidinas (5-FU, Capecitabina). Pelas maiores taxas de resposta, os

regimes com FOLFOX e FOLFIRI, são as opções de primeira linha para câncer colorretal metastático. Em estudos posteriores, terapias alvo com drogas antiangiogênicas (Bevacizumabe, Aflibercept) e drogas anti-receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) (Panitumumabe, Cetuximabe) também adicionaram ganho de sobrevida global aos esquemas de quimioterapia isolada. No caso das drogas anti-EGFR é necessária a avaliação molecular demonstrando ausência de mutação nos genes da via RAS chamado de status RAS selvagem. Atualmente, a mediana de sobrevida dos pacientes com câncer colorretal metastático pode superar 37 meses em população selecionada (SCHWARTZBERG *et al.*, 2014; YOSHINO *et al.*, 2022). Há grande expectativa de melhora destes resultados em ganho de sobrevida com a associação de drogas alvo, como nos pacientes portadores de tumores com instabilidade de microssatélites que derivam grande benefício da combinação com imunoterapia tanto no contexto de doença localizada como metastática (CERCEK *et al.*, 2022; OVERMAN *et al.*, 2022).

1.2 Performance Status

Performance status (PS) é uma medida que tenta quantificar o bem-estar dos pacientes. No decorrer dos anos, muitas tentativas foram feitas para se encontrar a melhor maneira de classificar e padronizar a condição de saúde dos pacientes oncológicos. A primeira escala de notoriedade, utilizada amplamente, foi a escala de Karnofsky (KPS), criada em 1949 que classificava o paciente em uma escala de zero a 100 % em que zero equivalia ao óbito e 100 % a saúde perfeita, as pontuações se dividiam de 10 em 10%. Em 1982 o Eastern Cooperative Group (ECOG) publicou a escala de performance status de ECOG uma simplificação baseada na antiga escala de Karnofsky e que dividia o performance em 5 categorias em que 0 significava paciente sem restrições ou sintomas relacionados a doença (equivalente ao Karnofsky de 100 e 90%) e 5 correspondia ao Karnofsky de

zero, ou seja, óbito. Esta escala fez parte de iniciativa do grupo ECOG em normatizar e padronizar o relato em suas publicações e incluía classificação de resposta oncológica ao tratamento e, também, uma escala própria de toxicidades, sendo que a de performance status perdura até os dias de hoje sendo critério de inclusão para estudos clínicos, correlacionando-se com resposta, toxicidade e sobrevida em diversos estudos em oncologia (OKEN *et al.*, 1982).

Para inclusão de pacientes nos estudos clínicos de oncologia, é preconizado a mensuração de seu PS, atribuindo-se classificação padronizada internacionalmente conforme ECOG (Tabela 1) (OKEN *et al.*, 1982). Para estudos com CCRm há análises demonstrando que a sobrevida de pacientes com ECOG PS 2 é aproximadamente a metade daquela dos pacientes com ECOG PS 0 ao diagnóstico, com forte correlação independente com desfechos oncológicos (LAVIN *et al.*, 1980; ANDO *et al.*, 2001; KÖHNE *et al.*, 2002; SANOFF *et al.*, 2008). Importante salientar que a redução de PS no paciente oncológico pode ocorrer pelas disfunções orgânicas, dor, caquexia causadas pelo câncer avançado, mas também por outras comorbidades e idade avançada e que, na primeira situação descrita, queda de ECOG PS por grande carga tumoral, estudos consideram que tratamento oncológico pode trazer benefício em melhora de PS e qualidade de vida e que mesmo frágeis eles poderiam tolerar quimioterapia (SCHEITHAUER *et al.*, 1993).

Habitualmente, o recrutamento dos pacientes em protocolos de pesquisa clínica seleciona propositalmente pacientes com ECOG PS 0 e 1 e em raras exceções PS 2, representando menos de 10 % dos pacientes incluídos, já pacientes com performance inferior a 2 (ECOG PS 3 e 4) são sistematicamente excluídos dos estudos e por esta razão o benefício da quimioterapia nestes pacientes com maior fragilidade não está estabelecido. (OKEN *et al.*, 1982; SARGENT *et al.*, 2009; YOUNG *et al.*, 2015).

Apesar da não representatividade dos indivíduos frágeis com ECOG PS 3 e 4 nos estudos clínicos, estes representam um grande desafio na

prática clínica e definir sobre início de tratamento com quimioterapia nesta população é uma decisão complexa em que pesam as escassas evidências sugerindo maior risco de mortalidade, toxicidade e queda de qualidade de vida, em contrapartida a chance de melhora de *performance status*, sintomas e sobrevida global. Outro desafio é optar entre tratamento com monodroga mais leve e com menor potencial de toxicidade versus combinação de quimioterapia com maior chance de resposta global, porém mais tóxico. E, por último, é desafiador definir sobre redução inicial das doses de tratamento e sobre associação de anticorpos monoclonais pelos mesmos motivos citados ponderar aumento de toxicidade contra chance de resposta clínica.

Sargent e colaboradores realizaram uma metanálise reunindo dados individuais de 9 estudos fase III de tratamento de câncer colorretal metastático (CCRm) com vários esquemas de quimioterapia paliativa, avaliando seu benefício em pacientes com ECOG PS 2 (n= 509, correspondendo a 8% dos pacientes incluídos nos estudos). Neste subgrupo de pacientes, a poliquimioterapia ofereceu melhores desfechos quando comparada à monoterapia, porém com menores taxas de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global em comparação com pacientes ECOG PS 0-1 tratados com o mesmo esquema. Além disso, os pacientes ECOG PS 2 tratados tinham maior taxa de eventos adversos graves (Graus 3 e 4) e maior mortalidade em 60 dias por qualquer causa. Contudo, nesta análise, os pacientes ECOG PS 3-4 não foram contemplados (SARGENT *et al.*, 2009).

Apesar de benéfico, o tratamento quimioterápico padrão pode trazer toxicidades em múltiplos sistemas. As toxicidades de repercussão clínica (Graus 3 e 4) mais frequentes segundo análise de Sargent *et al.* foram náusea, vômito, diarreia, mucosite e neutropenia, com maior frequência nos pacientes ECOG PS 2 quando comparados àqueles ECOG PS 0 e 1 (SARGENT *et al.*, 2009). Em um levantamento retrospectivo, Crosara e colaboradores não demonstraram diferença em toxicidades nos pacientes com pior performance tratados com quimioterapia, embora, pela natureza

retrospectiva do estudo, os eventos adversos decorrentes do tratamento possam ter sido subestimados (CROSARA *et al.*, 2015). Além disso, neste grupo de pacientes muitas vezes fica difícil distinguir alguns sintomas relacionados ao CCRm daqueles relacionados a toxicidades desencadeadas pela quimioterapia.

Em revisão sistemática da literatura, evidenciamos poucas publicações abrangendo pacientes com CCRm e baixo *performance status*, principalmente ECOG PS 3 e 4. Desta forma, os resultados também são heterogêneos quanto ao benefício do tratamento neste grupo de pacientes. Alguns manuscritos sugerem que quimioterapia convencional em pacientes com CCRm com ECOG PS 3-4 tem benefício no controle de sintomas, resposta clínica e radiológica, porém sem ganho de sobrevida global (ROCHA; RIECHELMANN, 2018).

No estudo retrospectivo realizado pelo nosso grupo, a sobrevida global de pacientes ECOG PS 3-4 (n=65) submetidos à quimioterapia paliativa (poli ou monoterapia) foi comparada à de pacientes em suporte clínico exclusivo (n= 36), encontrando-se tendência, sem significância estatística, de ganho de sobrevida global a favor do braço tratamento (6,8 m vs 2,3 m p:0,13) (CROSARA TEIXEIRA *et al.*, 2015). Além disso, a população de pior PS não apresentou diferença de toxicidades graus 3 e 4 durante QT de primeira linha comparativamente aos pacientes PS ECOG PS 0-2. Neste mesmo estudo, houve redução inicial de dose de quimioterapia (QT) em primeiro ciclo em 35% dos pacientes com pior PS e cerca de 20% dos mesmos receberam monoterapia baseada em fluorpirimidina. Aproximadamente 50% dos pacientes com ECOG PS 3 e 4 tiveram benefício clínico com a QT, apesar da menor sobrevida quando comparada aos pacientes ECOG PS 0 e 1 (18,4 m vs 6,8 m). Estes resultados de sobrevida global, podem ter sofrido influência do viés de seleção, com pacientes de pior ECOG PS somado a um maior número de comorbidades incluídos no grupo de suporte clínico exclusivo, por exemplo. Além disso, os dados de toxicidade podem ter sido subestimados e não há, no estudo, informações

sobre taxa de resposta e melhora objetiva de sintomas (CROSARA TEIXEIRA *et al.*, 2015).

Outro estudo, realizado no ICESP (Instituto do Câncer de São Paulo) com pacientes ECOG PS maior ou igual a 2, com diversas neoplasias sólidas metastáticas, indicou que performance ECOG PS 3 e 4 e creatinina maior que 1,0 são variáveis independentes associadas a maior chance de óbito em 90 dias após primeira dose de quimioterapia. Novamente, tratava-se de estudo retrospectivos envolvendo 301 pacientes dos quais apenas 41 (13,6%) apresentavam neoplasia de cólon (CAIRES-LIMA *et al.*, 2018).

No grupo de pacientes, com condição clínica comprometida, o ganho de qualidade de vida e melhora de sintomas se torna relevante e pesa na decisão por início de tratamento, mesmo que não ocorra ganho de sobrevida global significativo. Por outro lado, há a dúvida se os eventos adversos decorrentes do tratamento não poderiam, de certa forma, anular o benefício dada a fragilidade clínica deste grupo.

1.3 Qualidade de vida e avaliação de sintomas

A qualidade de vida é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como “a percepção de um indivíduo sobre a sua posição na vida, no contexto da cultura e dos sistemas de valores em que vive e em relação a seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações” (WHO, 1998) e pode ser avaliada em suas múltiplas dimensões através de questionários validados para a língua nativa dos pacientes que se pretende avaliar. É também definida como a percepção individual do bem-estar físico, mental e social, hoje muito mais ampla e sujeita a subjetividade e que deve ser considerada na decisão de tratamentos, na aprovação de novas medicações e alocação de recursos. A visão do paciente de sua própria condição de saúde é muito valorizada e o impacto dos tratamentos nesta percepção *idem*. Desta forma, as análises de qualidade de vida são cada vez mais

utilizadas e permitem não só a avaliação deste quesito, mas correlação com análises de custo efetividade. Entre as ferramentas de avaliação de qualidade de vida, há o questionário Europeu de qualidade de vida com 5 dimensões (EQ-5D) que utilizamos na presente análise, de acesso gratuito e de fácil aplicação, que será descrito abaixo (Anexo 1).

Além de qualidade de vida, outro forte argumento utilizado na prática clínica para início de tratamento quimioterápico nos pacientes com ECOG PS 3-4, é a tentativa de controle de sintomas que pode resultar em melhora do PS. Para avaliar o controle de sintomas pode-se empregar diversas escalas, entre elas, a Escala de Sintomas de Edmonton revisada (ESAS-r), também pormenorizada abaixo (Anexo 2).

Conforme exposto, os riscos e benefícios de quimioterapia em pacientes com ECOG PS 3-4, não foram avaliados por grandes estudos prospectivos. Além disso, não há evidência de que quimioterapia (mono ou poliquimioterapia) tenha impacto em sobrevida global nestes pacientes (CROSARA TEIXEIRA *et al.*, 2015). No Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), pacientes frágeis com CCRm são tratados com quimioterapia, de forma semelhante àqueles com ECOG PS 0 ou 1, ou recebem cuidados de suporte exclusivos (CROSARA TEIXEIRA *et al.*, 2015). Considerando que pacientes ECOG PS 3-4 fazem parte da prática clínica e a baixa evidência científica para motivar ou contraindicar seu tratamento, propomos estudo não controlado prospectivo observacional para avaliação dos desfechos desta população específica quando tratada com poliquimioterapia baseada em oxaliplatina (1ª linha de quimioterapia padrão em nossa instituição).

Tabela 1 – Classificação de *performance status* pelo ECOG

Grau	Definição
0	Consegue realizar todas as atividades normais sem restrições. (KPS: 100 e 90)
1	Restrição em atividades fisicamente extenuantes, mas consegue andar e realizar trabalhos. (KPS: 80-70)
2	Consegue andar e cuidar de si mesmo, mas não consegue realizar nenhum trabalho. Fica em pé e acordado mais de 50% do tempo. (KPS: 60-50)
3	Capaz de cuidar de si mesmo apenas limitadamente; confinado à cama ou cadeira mais de 50% do tempo enquanto acordado. (KPS: 40-30)
4	Completamente incapacitado; não consegue realizar qualquer cuidado pessoal. Totalmente confinado à cama ou cadeira (KPS: 20-10).
5	Óbito (KPS: 0)

LEGENDA: ECOG: Eastern Cooperative Group – *Adaptado de: Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982; 5:649; KPS – Karnofsky performance status*

2 Hipótese

2 HIPÓTESE

A quimioterapia paliativa baseada em oxaliplatina melhora sintomas, estado geral e sobrevida global em pacientes com CCRm com *performance status* comprometido (ECOG PS 3-4).

3 Objetivos

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Primário

Avaliar efeito da quimioterapia paliativa em primeira linha baseada em oxaliplatina (com esquemas mFLOX, mFOLFOX 6, CAPOX ou FOFOXIRI) nos pacientes com CCRm com ECOG PS 3-4 nos sintomas associados à doença e no estado geral.

3.2 Objetivos Secundários

Avaliar efeitos adversos relacionados ao uso da quimioterapia nos pacientes com CCRm ECOG PS 3-4.

Avaliar sobrevida global com uso de quimioterapia nos pacientes com CCRm ECOG PS 3-4.

Avaliar resposta clínica, e laboratorial dos pacientes com CCRm ECOG PS 3-4 submetidos à quimioterapia.

Avaliar impacto da quimioterapia na qualidade de vida dos indivíduos com CCRm ECOG PS 3-4 submetidos à quimioterapia.

4 Desfechos

4 DESFECHOS

4.1 Desfecho Primário

O desfecho primário era melhora de pelo menos 2 pontos no pior sintoma pela ESAS-r entre as avaliações no D0 de quimioterapia e a reavaliação com 4 semanas. Desde que não apresentasse toxicidades grau 3, 4 ou 5.

4.2 Desfechos Secundários

Os desfechos secundários foram:

- Ocorrência de toxicidades/ eventos adversos, classificados pelos critérios do CTCAE 4.0.
- Sobrevida global, considerada como tempo decorrido entre inclusão no estudo e óbito por qualquer causa.
- Ocorrência de resposta a saber: clínica (melhora de estado geral, dos sinais clínicos de disfunção orgânica, dor, dispneia entre outros sintomas relatados na linha de base que motivaram início do tratamento), radiológica (avaliada pelo *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* critério (RECIST 1.1) naqueles pacientes em que as imagens de reestadiamento estivessem disponíveis), laboratorial (melhora de parâmetros laboratoriais de disfunções orgânicas por exemplo queda de níveis de bilirrubina, além de resposta bioquímica com queda dos níveis do antígeno cárcino embrionário – CEA).

- Avaliação de qualidade de vida, mensurada através do questionário EQ-5D, utilizando-se avaliação de *utilities*.
- Melhora de ECOG PS entre avaliação na linha de base e na avaliação na quarta semana de tratamento, bem como nos acompanhamentos ambulatoriais subsequentes.

5 Materiais e Métodos

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Desenho do estudo

Trata-se de estudo analítico observacional em coorte prospectiva, que avalia desfechos de pacientes com CCRm cujo tratamento quimioterápico baseado em oxaliplatina foi definido pelo médico assistente antes de sua inclusão no estudo.

A partir da inclusão, não houve interferência no tratamento, dose inicial e redução, bem como na solicitação de exames laboratoriais e imagens de reestadiamento. Os pacientes eram acompanhados de maneira observacional quanto às toxicidades, resposta subjetiva e melhora de ECOG PS, a única intervenção era a aplicação das ferramentas de avaliação de sintomas (ESASr) e de qualidade de vida (EQ-5D) antes do início do tratamento e na quarta semana de quimioterapia (D22 +/- 7 dias).

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMUSP sob o número CAEE 142/14 em 15 de julho de 2015. Uma modificação no projeto foi sugerida após a matrícula no programa de doutorado com inclusão de avaliação de qualidade de vida, esta incorporação foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMUSP em 23 de maio de 2017. (Anexo 4)

Em dezembro de 2018 foi aprovada emenda para inclusão do hospital AC Camargo Cancer Center como centro co-participante com intuito de aumentar recrutamento.

Todos os pacientes antes de inclusão foram orientados e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 5). Foi adequado um TCLE específico para pacientes incluídos no AC Camargo Cancer Center.

5.2 Plano de análise e cálculo do tamanho da amostra

Para cálculo do tamanho da amostra utilizamos o modelo de Simon (optimal design). Este modelo pode ser usado para estudos pilotos ou para novos regimes nos quais a toxicidade seja um desfecho de interesse. No estudo em questão, apesar de não ser um regime novo de tratamento, a avaliação dos desfechos do tratamento convencional neste subgrupo de maior fragilidade é inédito (IVANOVA; 2014).

Estipulamos que benefício clínico seria considerado quando ocorresse melhora, comparativamente à situação basal, de pelo menos 2 pontos no pior sintoma avaliado pela ESAS-r na quarta semana de tratamento (mais ou menos 7 dias) e sem ocorrência de toxicidade de grau igual ou superior a 3. Estimamos que o tratamento seria ineficaz se 10% ou menos dos pacientes apresentassem benefício clínico. Consideramos o valor de 10% uma vez que em estudos clínicos mostram que placebo ou melhor suporte clínico podem levar a melhora de sintomas em percentual maior de pacientes: com resposta de 0-21% para melhora de dor ou redução de necessidade de analgésicos, 8-27% dos pacientes com melhora de apetite, 7-17% ganho de peso e 6-14% com melhora de performance status. Pelo exposto consideramos melhora de menos de 10% com quimioterapia um benefício insignificante frente às potenciais toxicidades e riscos, assemelhando-se à melhora de sintomas obtida em estudos que utilizam o braço placebo como controle (CHVETZOFF; TANNOCK, 2003). Consideraremos o estudo positivo se atingirmos o desfecho primário de melhora de pelo menos 2 pontos na ESAS-r em pelo menos 25% dos pacientes incluídos.

O modelo é executado em duas etapas. Considerando hipótese nula de 10% de melhora clínica será testada contra uma alternativa unicaudada. No primeiro estágio, 18 pacientes seriam avaliados, se houvesse 2 repostas ou menos nestes 18 pacientes o estudo deveria ser interrompido. Por outro lado, caso a resposta fosse maior 25% outros pacientes deveriam ser

recrutados para um total de 43 pacientes incluídos. A hipótese nula será rejeitada se 8 ($r+1$) ou mais respostas forem observadas em 43 pacientes. Este desenho almeja um erro tipo 1 de 5% e poder de 80% quando a taxa de melhora de sintomas verdadeira for de 25%.

Estatística descritiva foi utilizada para reportar os resultados das variáveis categóricas e contínuas. Devido ao pequeno número de pacientes todas as variáveis foram expostas como mediana (valor mínimo-valor máximo). As variáveis tempo-para-o-evento foram relatadas em medianas e curvas de Kaplan Meyer. Os graus de toxicidade foram tabulados e o número de pacientes que descontinuaram o tratamento devido à toxicidade foi apresentado.

Análises de eficácia e toxicidade foram realizadas por intenção de tratamento (ITT), ou seja, o paciente deveria ter recebido pelo menos uma dose de cada droga, 5FU, leucovorin e oxaliplatina.

Para análise de subgrupo as variáveis contínuas foram avaliadas com teste de Mann-Whitney ou Willcoxon quando pareadas e as variáveis categóricas foram comparadas pelos testes de Chi-Quadrado de Pearson ou Exato de Fisher. Foram avaliados os seguintes subgrupos: pacientes com melhora de ECOG PS; com melhora da somatória da ESAS-r, aqueles com óbito em menos de 28 dias; aqueles que realizaram apenas uma aplicação de quimioterapia, idosos com idade maior ou igual a 60 anos e ECOG PS 3 versus 4.

As sobrevidas quando avaliadas nas curvas de Kaplan Meier foram descritas em medianas comparadas utilizando-se o teste log rank.

As análises estatísticas e gráficos foram realizados nos programas SPSS 20 (SPSS Inc., Chicago, IL) e GraphPad Prism 6 (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA). As diferenças observadas foram consideradas estatisticamente significativas quando o teste de comparação empregado apresentasse $p < 0,05$.

5.3 Critérios de Inclusão

- Diagnóstico histológico de adenocarcinoma colorretal metastático ou localmente avançado virgem de tratamento de primeira linha paliativa;
- Idade acima de 18 anos;
- Escala de performance ECOG PS 3 a 4 definido pelos investigadores e médico assistente do paciente. Aqui, vale salientar que, no ICESP, no formulário eletrônico do prontuário preenchido a cada consulta ambulatorial do paciente, há um campo fixo, padronizado em que consta a classificação de ECOG e que necessitava estar preenchido para registro e liberação da consulta médica e que além de fácil classificação os médicos assistentes do ICESP já eram treinados de rotina a classificar o performance do paciente pelo ECOG;
- Que iniciariam poliquimioterapia paliativa de primeira linha baseada em oxaliplatina (mFLOX, FOLFOX, CAPOX ou FOLFOXIRI);
- Pacientes que fossem capazes de compreender a natureza do estudo e o Termo de consentimento livre e esclarecido, que deverá ser assinado pelo paciente ou seu representante legal;
- Paciente capaz de compreender os questionários de sintomas e de qualidade de vida, lúcido e orientado.

5.4 Critérios de Exclusão

- Pacientes que participaram de outros protocolos com drogas experimentais;

- O principal motivo para a não inclusão de pacientes na pesquisa foi comprometimento tão intenso de *performance status* do paciente que por sintomas relacionados ao câncer (encefalopatia hepática, delirium) ou efeito colateral das medicações utilizadas (opióides, benzodiazepínicos), eram incapazes de responder aos questionários de sintomas e qualidade de vida.

5.5 Desenho do estudo

Avaliamos os sintomas dos indivíduos incluídos em situação basal (dentro de 1 semana do início da quimioterapia), e após 21 dias da primeira dose, quarta semana do tratamento (janela +/- 7 dias). Para avaliação dos sintomas aplicamos a escala de Edmonton revisada (ESAS-r). Para avaliação de qualidade de vida aplicamos no mesmo momento a escala *European Quality of Life-5 dimensions* (EQ-5D). Destacamos que a avaliação de qualidade de vida foi incluída após reanálise do estudo, a partir de maio de 2017, assim, parte dos indivíduos não possui esta avaliação.

A sobrevida global foi definida como intervalo de tempo entre a primeira infusão de quimioterapia até o óbito por qualquer causa. A avaliação de ECOG PS foi realizada a cada visita durante toda a primeira linha de tratamento. O ECOG PS inicial foi avaliado por dois examinadores, o médico responsável pelo paciente que indicou o tratamento com quimioterapia e um dos médicos envolvidos no estudo que aplicou os questionários de sintoma e qualidade de vida.

5.6 Tratamento

O esquema FLOX modificado (mFLOX) é o tratamento de primeira linha para CCRm segundo protocolo institucional no ICESP. Chamado de modificado por utilizar menor dose de leucovorin que o esquema padrão.

Consiste em 5-fluoruracil 500 mg/m² + Leucovorin 20 mg/m² em bolus semanalmente nos dias 1, 8, 15, 22, 29, e 36 do tratamento e oxaliplatina em bolus 85 mg/m² antes do 5FU e leucovorin nos dias 1, 15, e 29 do tratamento seguido de 2 semanas de descanso. Quanto as principais toxicidades descritas para este esquema: diarreia, mucosite, neuropatia e hematológica (neutropenia e plaquetopenia) (NEBULONI *et al.*, 2013). A adoção deste esquema como padrão na instituição se deve ao fato de ser administrado em bolus dispensando uso de infusor e, portanto, trazendo facilidade de aplicação e menor custo, já avaliado em estudo de custo efetividade descrito (NEBULONI *et al.*, 2013).

Em casos selecionados, após discussão em reunião multidisciplinar, poderia ser adotado, em pacientes internados (pela possibilidade de uso de esquema infusional em ambiente de internação) e muito sintomáticos, esquemas baseados em oxaliplatina com 5FU infusional a saber FOLFOX6 ou FOLFOXIRI. E com a inclusão do Hospital AC Camargo como centro coparticipante incluímos também a possibilidade de uso de esquema com fluorpirimidina oral chamado CAPOX.

No caso de FOLFOXIRI o esquema se constitui de Irinotecano 165 mg/m² no dia 1; oxaliplatina 85 mg/m² no dia 1; Leucovorin 400 mg/m² no dia 1; 5- Fluoruracil 400 mg/m² em bolus no dia 1 seguido de 2400 mg/m² por 46 horas em infusão contínua; a cada 2 semanas. Com relação as principais toxicidades descritas destacam-se náusea, vômitos, diarreia, mucosite, neuropatia, astenia, trombocitopenia, anemia e neutropenia, com casos de neutropenia febril (FALCONE *et al.*, 2007).

Já o esquema mFOLFOX6 constitui-se de: Oxaliplatina 85 mg/m² no dia 1; Leucovorin 400 mg/m² no dia 1; 5- Fluoruracil 400 mg/m² em bolus no dia 1 seguido de 2400 mg/m² por 46 horas em infusão contínua; a cada 2 semanas. Principais toxicidades descritas: náuseas ou vômitos, mucosite, diarreia, neuropatia, síndrome mão pé, fadiga, infecção, redução da contagem de glóbulos brancos e plaquetas (HOCHSTER *et al.*, 2008).

O esquema CAPOX constitui combinação de oxaliplatina 130 mg/m² no D1 endovenoso, associado à capecitabina oral 1000 mg/m² por dose (2 vezes ao dia) por 14 dias em ciclos de 21 dias. As principais toxicidades se assemelham muito ao esquema mFOLFOX6 porém com uma incidência maior de síndrome mão pé (HOCHSTER *et al.*, 2008).

Com relação ao tratamento, importante mencionar a imparcialidade dos autores desta pesquisa na indicação do início do tratamento, do esquema escolhido bem como a dose utilizada, todos estes quesitos eram definidos a critério do médico assistente responsável pelo paciente. Os autores do presente trabalho só tinham contato com paciente abordando-o para participação no estudo após indicação do início de quimioterapia baseada em oxaliplatina pelo médico assistente.

Pelo protocolo institucional drogas anti-VEGF não são padrão e anti EGFR ficam reservadas para tratamento de terceira linha nos pacientes RAS-selvagem

5.7 Redução de dose

Redução de dose em ciclo inicial em até 20% costuma ser usual neste cenário de ECOG PS mais comprometido, também ficava a critério do médico assistente. Em caso de esquemas infusionais, quando há comprometimento de *performance status*, é comum omissão de bolus de 5-FU que consideramos para finalidade de cálculo como redução de 15% de dose.

5.8 Avaliação na Linha de Base

Os pacientes eram submetidos à avaliação basal, conforme protocolo institucional.

- Dentro de 3 dias da primeira dose de tratamento: Histórico médico, sítios de metástase do câncer colorretal, histórico de outras doenças (ativas e resolvidas), medicamentos em uso e dados demográficos gerais. Exame físico completo, índice de desempenho ECOG PS, peso corporal e altura, sintomas referidos pelo paciente, ESAS-r e EQ-5D. A avaliação de ECOG PS a cada consulta é protocolar no ICESP e precisa ser atualizado no prontuário eletrônico em campo estruturado a cada consulta antes da liberação da informação o que reduz a classificação equivocada e a perda de informação.
- Exames pré-quimioterapia dentro de 3-7 dias: hemograma, função renal, função hepática (TGO, TGP, bilirrubinas), CEA. Estes exames fazem parte da rotina no tratamento de CCRm com esquema mFLOX, porém não interferimos na solicitação destes.
- Os pacientes antes de início de tratamento eram submetidos a tomografia computadorizada (ou ressonância nuclear magnética, se aplicável) de abdômen, pelve e tórax. Conforme protocolo institucional.

5.9 Acompanhamento após início do tratamento e avaliação de resposta

Os pacientes retornavam para avaliação clínica conforme orientação do médico assistente e protocolo institucional, o que habitualmente coincidia com as datas que precediam a infusão de oxaliplatina para o regime mFLOX

ambulatorial (D1, D15, D29). A aderência também era avaliada de acordo com comparecimento ao setor de quimioterapia para aplicação da medicação e nas consultas. Nas consultas o paciente era submetido:

- Exame físico completo, medição de sinais vitais, medição do peso e altura; atualização de ECOG PS;
- Avaliação de sintomas que poderiam estar relacionados à progressão da doença, avaliação da aderência e da toxicidade ao tratamento era feita pelo médico assistente e coletado em prontuário a cada consulta. O paciente também era questionado sobre toxicidades e sintomas na avaliação de quatro semanas com equipe do estudo para reaplicação de questionário;
- Avaliação laboratorial: hemograma, creatinina, ureia. Outros exames, a critério médico;
- Na quarta semana do tratamento (D22 +/- 7 dias) o paciente era novamente avaliado pelo investigador com revisão de ECOG PS, resposta clínica, toxicidades e aplicação de nova escala de sintomas de Edmonton e EQ-5D. Como paciente que recebeu mFOLFOX6 seria submetido a nova aplicação em 2 semanas estabelecemos avaliação de desfechos por questionários na semana 4 +/- 1 semana. Importante destacar que no caso de regime mFLOX o paciente poderia ser avaliado no D22 ou D29 mas sempre antes de dose de oxaliplatina, já que na semana pós oxaliplatina (imediatamente pós D1, D15 e D29) os sintomas decorrentes de toxicidades da quimioterapia costumavam estar mais exacerbados;
- Avaliação com exames de imagem era realizada a cada, aproximadamente, 8-12 semanas de quimioterapia, até progressão de doença ou óbito, mas com relação à solicitação e realização de imagens não havia interferência dos investigadores, a frequência e data dos exames radiológicos era definida de acordo com a orientação do médico assistente. Para a avaliação

de resposta tumoral, utilizamos os critérios de RECIST 1.1 (apêndice 3) (EISENHAUER et al., 2009), estas imagens não eram laudadas com critérios de RECIST 1.1, os investigadores avaliavam imagens e laudos e quando havia dúvida sobre progressão ou avaliação consultavam o radiologista responsável pelo laudo. Pacientes com suspeita de progressão de doença clínica ou elevação de CEA poderiam realizar tomografias em intervalo menor para avaliar progressão de doença, também a critério do oncologista assistente;

- Coletamos, ainda, dados sobre sinais clínicos de resposta e dosagem de marcadores tumorais;
- Aqueles pacientes que progrediam ou apresentavam toxicidade inaceitável, necessitando suspensão do tratamento eram seguidos pelo investigador até o óbito, para registro de sobrevida global.

5.10 Instrumentos de avaliação

Ambos os questionários utilizados neste trabalho são disponibilizados de forma gratuita para aplicação em população com a finalidade de pesquisa acadêmica ou de uso clínico por exemplo em ambiente de cuidados paliativos e não foi necessário pagamento por eles. Ambos já foram traduzidos e validados para língua portuguesa do Brasil e tiveram suas propriedades psicométricas avaliadas e confirmadas.

Para participação o paciente apesar de frágil, não poderia ter comprometimento do nível de consciência, deveria estar lúcido, orientado e capaz de verbalizar sobre seus sintomas.

Quanto a aplicação dos questionários: após assinatura do TCLE pelo paciente, antes do início da quimioterapia e na quarta semana de tratamento (+/- 7 dias) o paciente recebia 3 folhas impressas que continham

os questionários a serem respondidos na ordem que se segue: 1) a escala de sintomas de Edmonton (ESAS-r), 2) EQ5D e 3) a escala de estado de saúde – régua numérica do questionário EQ5D. O paciente era orientado por um dos médicos membros da equipe desta pesquisa, treinados e familiarizados com os instrumentos, alertados sobre potenciais pontos de maior dúvida, como na ESAS-r, em que um dos itens é “bem-estar” cuja pontuação poderia ficar confusa já que quanto mais alta a pontuação menor o bem-estar. Após orientação era deixado à vontade para autopreenchimento do questionário e, em caso de dúvidas, o profissional estaria ao seu lado para orientação. Nos casos em que, por condições clínicas, o paciente conseguia entender e verbalizar, mas não preencher o instrumento, o preenchimento era feito pelo profissional, na presença de uma testemunha em geral o acompanhante do paciente e as respostas anotadas no formulário após confirmação do paciente. Por último nas situações em que o paciente evoluiu com piora clínica expressiva, sonolência, sedação paliativa ou qualquer outro cenário com comprometimento do nível de consciência, confusão mental ou déficit neurológico importante a reavaliação com questionários era omitida uma vez que sintomas e qualidade de vida deveriam ser reportados pelo próprio paciente. Mesmo não respondendo à quarta semana, os dados destes pacientes eram computados para os demais desfechos de qualidade de vida, toxicidades, ECOG PS, entre outros.

5.10.1 Escala de Edmonton revisada (ESAS-r)

A escala de Edmonton (ESAS) foi criada em 1990, por Bruera, *et al* na cidade canadense de Edmonton com o objetivo de avaliar sintomas em pacientes com câncer avançado em cuidados paliativos.

Em 2011, Watanabe *et al* revisaram a escala e os possíveis quesitos que geravam dúvidas durante o preenchimento e publicaram, após validação, uma versão revisada, amplamente utilizada (ESAS-r) (WATANABE *et al.*, 2011).

A ESAS-r avalia nove sintomas físicos e psicológicos, a saber: dor; atividade; náusea; depressão; ansiedade; sonolência; apetite; bem-estar; falta de ar e apresenta a opção de adicionar um décimo sintoma objetivo, à escolha do paciente, por exemplo, obstipação intestinal, prurido, soluço, vertigem, confusão, entre outros conforme demonstrado (Anexo 2), que também é graduado em escala analógica visual, porém este último não é contabilizado na somatória de pontos para interpretação de resultados.

A ESAS-r apresenta leitura simples, rapidez e facilidade de preenchimento e análise baseada em escala analógica visual o que aumenta a adesão ao seu preenchimento e a torna um instrumento acurado para avaliação de sintomas em meio ao contexto de subjetividade que envolve o paciente em cuidados paliativos e o controle de sintomas relacionados à doença. O tempo médio para preenchimento é de 2,2 minutos (WATANABE *et al.*, 2011).

Esta escala foi traduzida e adaptada para o português do Brasil em 2013, versão utilizada para avaliação dos pacientes no presente estudo (Anexo 1) (MONTEIRO; ALMEIDA; KRUSE, 2013).

O questionário foi sempre aplicado na presença do profissional de saúde treinado que fornecia as orientações básicas, principalmente aquelas relacionadas aos pontos capazes de gerar mais dúvida, porém o próprio paciente preenchia suas notas na escala analógica. Era orientado a preencher como se sentia com relação a estes quesitos nas últimas 24 horas. Excepcionalmente, nos casos em que o paciente estivesse impossibilitado de completar o questionário, por debilidade física mas sem comprometimento de nível de consciência e grau de orientação, ele era auxiliado pelo profissional na presença também do acompanhante, ditando sua pontuação para cada sintoma a qual o profissional repetia confirmava antes de anotação (BRUERA *et al.*, 1991).

A magnitude de variação considerada como clinicamente relevante nos quesitos da ESAS-r ainda é discutível. A diferença mínima clinicamente importante (MCID) é definida como a menor mudança requerida para

impactar no bem-estar do paciente. Conhecer este valor é importante para determinar quando as flutuações dos sintomas são verdadeiramente relevantes e definir se há necessidade ou não de modificação/manutenção do tratamento instituído. Em estudo publicado por Bedard e colaboradores, em aplicações subsequentes da ESAS-r, uma queda de pontuação por quesito de 1,1 – 1,8 unidades, a depender do sintoma avaliado, era considerado como clinicamente relevante. Já mudanças de 0,3 – 0,5 unidades resultavam muitas vezes em sintomas estáveis e para piora de sintomas o valor do aumento era de 1,7 – 2,2 unidades a depender do item avaliado (BEDARD *et al.*, 2013). Como o objetivo do nosso estudo é avaliar melhora de sintomas com uso de quimioterapia paliativa, acreditamos que redução de duas unidades no pior quesito avaliado pelo paciente se traduzirá em benefício clínico do tratamento aos moldes da referência mencionada e, portanto, modificação de pontuação com redução de 2 unidades no pior sintoma constitui nosso desfecho primário, desde que, concomitantemente, o paciente não tenha apresentado toxicidade maior ou igual a grau 3 relacionada a quimioterapia. Estudos que comparavam a avaliação de pontuação individual por sintomas versus a somatória de pontos nas 9 categorias (neste caso não é contabilizado o décimo sintoma adicional livre), mostra que a primeira forma apresenta maior sensibilidade para detecção de mudanças de sintomas clinicamente significante (NEKOLAICHUK *et al.*, 1999).

5.10.2 European Quality of Life-5 dimensions (EQ-5D)

A ferramenta EQ-5D (Anexo 2) é um questionário para avaliação de qualidade de vida com tradução e validação para o português do Brasil. Trata-se de questionário de fácil compreensão e rápida execução, nele são avaliados 5 fatores relacionados à saúde a saber: mobilidade; cuidados pessoais; atividades habituais; dor/mal-estar; ansiedade/depressão. Cada um desses quesitos é avaliado em três níveis conforme segue: sem problemas, alguns problemas ou problemas extremos (por exemplo: dor/

mal-estar: sem dor/mal-estar; alguma dor/mal-estar; dor/mal-estar extremos). Além disso, o EQ-5D inclui uma escala visual analógica (de 0 a 100) em que o sujeito classifica seu estado geral de saúde (Anexo 2).

A ferramenta apresenta 243 possíveis combinações que vão desde 11111 (sem nenhum problema em nenhum dos quesitos) a 33333 (problemas extremos em todos os itens avaliados). Esta ferramenta é amplamente utilizada em avaliações econômicas de custo-benefício compondo o cálculo do escore de QALYs (anos de vida ajustados por qualidade), já incorporado por muito países nas decisões sobre custo efetividade de determinado tratamento. O QALY é um valor único que representa todos os domínios de qualidade de vida avaliados. No presente estudo nos limitamos à avaliação de qualidade de vida (FRYBACK, 2005; SHAW; JOHNSON; COONS, 2005; NATS - INC, 2012; TAKEMOTO *et al.*, 2015).

Cada quesito tem maior ou menor peso a depender da população avaliada, de suas características sócio econômicas, culturais e de escolaridade, bem como de tempo de doença e idade (TAKEMOTO *et al.*, 2015) pois cada indivíduo tem suas preferências e valores para os denominados estados de saúde (*utilities*) que derivam da avaliação pelo EQ-5D, ou seja o quanto bem cada estado é preferido por indivíduos em determinado grupo ou sociedade. Desta maneira, scores com nota 2 no segundo (12111) ou no quinto quesito (11112) resultam em *utilities* distintos respectivamente 0,644 e 0,689. No Brasil a tabela de utilities para o questionário EQ-5D foi desenvolvida pelo grupo QALY Brasil e recomenda-se que se avalie na tabela o valor que corresponde ao estado de saúde do indivíduo, resultando em um valor que varia de zero a um, no qual zero corresponde ao óbito e um ao indivíduo perfeitamente saudável. Utilizamos esta avaliação para comparação da qualidade de vida e estado de saúde ao início do tratamento e após quatro semanas (NATS - INC, 2012).

A avaliação de qualidade de vida pelo EQ-5D foi sugerida em evento da pós-graduação e incluído a partir de maio de 2017 no estudo.

5.11 Eventos Adversos

Um evento adverso para os fins deste protocolo é o aparecimento de (ou piora dos pré-existentes) sinal(is), sintoma(s) ou condição(ões) médica(s) indesejável(is) que ocorra(m) após a assinatura do consentimento livre e esclarecido, mesmo se o evento não for considerado como relacionado ao tratamento. A ocorrência de eventos adversos deve ser obtida por meio de perguntas indiretas feitas ao paciente a cada visita durante o estudo. Os eventos adversos também podem ser detectados quando forem relatados voluntariamente pelo paciente durante ou entre as visitas ou por meio de exame físico, exames laboratoriais ou outras avaliações (NIH, 2010).

As toxicidades em estudos clínicos são internacionalmente padronizadas através dos Critérios terminológicos comuns para eventos adversos (CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events) atualmente na versão 6.0, porém para este estudo, foi utilizada a classificação do CTCAE vigente no momento da submissão do trabalho, que era a versão CTCAE 4.03, datada de 14 de junho de 2010. Esta classificação permite padronização no relato dos eventos adversos, bem como melhor descrição, tratamento dos mesmos e ajuste de doses e medicações de acordo com sua gravidade, o que, em geral, já é descrito no delineamento do protocolo (NIH, 2010).

Sempre que possível cada evento adverso deve ser avaliado para determinar:

1. A gravidade (leve, moderado, grave e ameaça à vida) ou (grau CTCAE 4.03)
2. Sua relação com o tratamento (suspeita / não suspeita)
3. Sua duração (datas inicial e final ou se continuam no exame final)
4. Conduta adotada (nenhuma conduta adotada; ajuste de dosagem da quimioterapia, interrupção temporária da quimioterapia; descontinuação

permanentemente em decorrência de evento adverso; medicação sintomática para controle de efeito adverso; terapia não medicamentosa; hospitalização).

Em geral pelo CTCAE um evento adverso pode ser classificado de 0 a 5, sendo o 5 o mais grave por significar óbito. Os eventos grau 3 e 4 por requererem hospitalização e/ou trazerem risco iminente de vida, são considerados relevantes e podem motivar reduções de dose ou interrupção transitória/ definitiva do tratamento.

Veja descrição abaixo:

- Grau 1 - leve – assintomático ou sintoma leve. Diagnóstico clínico ou por observação somente sem indicação de intervenção.
- Grau 2- moderado, com necessidade de intervenção local, mínima ou não invasiva, limitando as atividades de vida diária instrumentais apropriadas para a idade.
- Grau 3 - grave ou clinicamente significante, mas sem risco iminente de vida, com necessidade de hospitalização ou prolongamento de internação. Deixa paciente incapacitado ou limitado para atividades de vida relacionadas ao autocuidado.
- Grau 4 - consequências com risco de vida e necessidade de intervenção urgente.
- Grau 5 - óbito relacionado ao evento adverso.

No manual do CTCAE há seções dedicadas a cada uma das toxicidades sejam elas laboratoriais ou clínica. Padronizar os relatos de eventos adversos, por exemplo, na ocorrência de diarreia o CTCAE estabelece até 3 evacuações líquidas como G1; 4-6 grau 2 e mais que 7 como grau 3, sendo que, se considerarmos o relato do paciente isoladamente, a tendência é de que considere menos episódios diarreicos como grave o que pode superestimar o evento adverso prejudicando a padronização de avaliação em estudo clínico.

O monitoramento de evento adverso era realizado nas consultas médicas, conforme protocolo institucional durante todo o tratamento. Foram computados para análise os eventos grau 3 e 4 relacionados ao tratamento além de grau 2 intolerável.

Pacientes que apresentassem toxicidade grau 2 intolerável ou grau 3 eram manejados conforme rotina do serviço, ou seja, tinham a dose do tratamento interrompida e/ou reduzida a critério clínico. Já aqueles que necessitassem de internação (toxicidade G4) eram imediatamente identificados pelos investigadores do estudo que monitoravam todos os pacientes. Se não existisse classificação do CTCAE para um evento adverso, era utilizada a classificação de gravidade de leve, moderada, grave e ameaça à vida.

6 Resultados

6 RESULTADOS

De 15 de julho de 2015 a 30 de setembro de 2022, 29 pacientes no total foram abordados, 28 consentiram e foram incluídos. Apenas um paciente foi excluído por ser menor de 18 anos na ocasião (17 anos), um paciente perdeu seguimento, um deles teve seus formulários dos questionários da avaliação de base extraviados em meio a pandemia, mas seus dados de sobrevida e toxicidades foram computados nas análises e todos os incluídos foram seguidos até o óbito. Vinte e sete pacientes foram incluídos no ICESP e apenas uma paciente no AC Camargo Cancer Center (incluído em emenda posterior ao protocolo na tentativa de aumentar recrutamento com aprovação pelo Comitê de Ética da instituição em 18 de dezembro de 2018).

6.1 Características dos pacientes

A idade mediana da população no momento da inclusão foi de 57 anos (23-76), com predomínio do gênero feminino 64,3%. Quanto a localização não houve predomínio de lateralidade com 50% de cólon esquerdo (8 adenocarcinoma de cólon esquerdo e 6 de reto) e 50 % de cólon direito (11 adenocarcinoma de cólon direito, 2 de cólon transversos e 1 de apêndice). Dezesesseis indivíduos (57,14%) realizaram cirurgia antes do momento da inclusão, em sua maioria, para palição de sintomas como obstrução intestinal e 7 receberam quimioterapia e/ou radioterapia previamente à inclusão em contexto adjuvante/ neoadjuvante (25%). Referente ao estadiamento 27 pacientes eram metastáticos e 1 paciente com doença localmente avançada, pélvica de grande volume irrissecável. O sítio mais comum de metástases foi fígado em 22 pacientes (78,6%) (Tabela 2).

Quanto a presença de comorbidades – nenhum paciente apresentava doença renal crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), hepatopatia ou insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Apenas 1 paciente com diagnóstico de doença arterial coronariana (DAC) (3,6%). Hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM) foram as comorbidades mais frequentes com 32,14 % e 25 % respectivamente. Quanto a hábitos prévios – tabagismo estava presente em 18 pacientes (64,28%) e etilismo era menos frequente 7 pacientes (25%) (Tabela 2).

Quanto ao estado nutricional, a mediana de índice de massa corporal (IMC) foi de 21,71 kg/m² (16,49-28,79 kg/m²) porém, apesar de considerada mediana de IMC normal/ eutrófico, os indivíduos eram desnutridos com albumina mediana 2,8 g/dL (1,5-4,4 g/dL), o valor de normalidade para albumina é de pelo menos 3,5 g/dL pela referência do serviço (Tabela 2).

Iniciaram QT em regime de internação 18 pacientes, o que equivale a 64,3% da amostra. O esquema mais frequente foi mFLOX com 21 pacientes (75%) e mFOLFOX6 com 7 pacientes (25%). Não foram incluídos pacientes que receberam FOLFOXIRI ou CAPOX. Quanto a redução inicial de dose de QT, ela ocorreu em 15 pacientes (53,57%), sendo de redução de 20% em 8 pacientes (53%), 15% em 4 pacientes (27%) e 1 paciente com redução de 10% de dose. O motivo mais comum para início de QT foi dor em 21 pacientes (75%), seguido de colestase 5 (17,85%) e obstrução intestinal maligna 5 (17,85%) (Tabela 3).

Sobre as medicações de uso concomitante ao início do tratamento: corticoide em 21 pacientes (75%), opioide 21 em pacientes (75%) e antibioticoterapia 22 (78,57%) (Tabela 2).

O ECOG PS na inclusão era frequentemente 3 (23 pacientes, equivalendo a 82,15%), sendo 5 pacientes ECOG PS 4 (17,85%) (Tabela 2).

Tabela 2 – Características Demográficas – População geral (n=28)

Gênero feminino n (%)	18 (64,3%)
Idade na inclusão (anos)	57 (23-76)
ECOG PS 3 / ECOG PS 4 n (%)	23 (82,14%) / 5 (17,85%)
Radioterapia prévia * n (%)	5 (17,85%)
Quimioterapia prévia* n (%)	5 (17,85%)
IMC (Kg/m ²)	21,71 (16,49-28,79)
Albumina (g/dL)	2,8 (1,5-4,4)
Cirurgia prévia n (%)	16 (57,1)
Medicamentos na inclusão	
Opioide	21 (75%)
Corticoide	21 (75%)
Antibiótico	22 (78,57%)
Localização n (%)	
Cólon Direito	14 (50%)
Cólon esquerdo	14 (50%)
Locais de metástases n (%) – total n=27	
Pulmão	11 (39,3%)
Peritônio	14 (50%)
Fígado	22 (78,5%)
Linfonodo	15 (53,57%)
Outros	21 (75%)
Comorbidades n (%)	
HAS	9 (32,14%)
DM	7 (25%)
Tabagismo	18 (64,28%)
Etilismo	7 (25%)
KRAS n (%)	
Selvagem	3 (10,71%)
Mutado	1 (3,57%)
Desconhecido	20 (71,42%)
Inconclusivo	4 (14,28%)
Proficiência das enzimas de reparo n (%)	
Proficiente	6 (21,43%)
Deficiente	3 (10,71%)
Desconhecido	19 (67,85%)

n- número; ECOG PS – *performance status* pela escala da Eastern Cooperative Oncologic Group; IMC – índice de massa corporal; HAS – Hipertensão arterial sistêmica, DM- Diabetes Mellitus, KRAS- oncogene homólogo do vírus Kirsten do sarcoma de rato. As variáveis foram expostas com número absoluto (percentual) ou mediana (valor mínimo-valor máximo). Houve pacientes que fizeram Quimioterapia e Radioterapia prévias sendo contabilizados em ambos os quesitos

Tabela 3 - Dados de quimioterapia – População geral (n=28)

Início de tratamento internado n (%)	18 (64,3%)
Esquema de QT n (%)	
mFLOX	21 (75%)
mFOLFOX	7 (25%)
Redução de dose no primeiro ciclo n (%)	15 (53,57%)
Redução de 20% mFLOX n (%)	8 (53,3%)
Redução de 15% ou bolus mFOLFOX6 n (%)	6 (40%)
Redução de 10% dose de oxaliplatina n (%)	1 (6,7%)
Motivo de início de tratamento* n (%)	
Dor	21 (75%)
Obstrução intestinal maligna	5 (17,85%)
Injúria renal aguda	2 (7,14%)
Colestase	5 (17,85%)
Outros	20 (71,43%)
QT de segunda linha n (%)	3 (10,71%)

QT – Quimioterapia, mFLOX – Esquema de QT em bolus contendo 5FU, leucovorin e oxaliplatina; mFOLFOX6 – Esquema de QT infusional contendo – 5FU, leucovorin e oxaliplatina. As variáveis foram expostas com número absoluto (percentual). * Alguns pacientes apresentavam mais de 1 motivação para início de tratamento, portanto a somatória é maior que 100 %

6.2 ESAS-r

O desfecho primário correspondente a melhora de 2 pontos no pior sintoma sem ocorrência de toxicidade de grau ≥ 3 na reavaliação da quarta semana foi positivo em 12 dos 28 pacientes incluídos (42,8%).

O escore mediano de Edmonton para cada sintoma, na avaliação pré-tratamento foi: dor 3 (0-10), cansaço 6 (0-10), sonolência 5 (0-10), náusea 2 (0-10), falta de apetite 6 (0-10), dispneia 0 (0-8), depressão 2 (0-10), ansiedade 5 (0-10), bem-estar 6 (0-10), outros 7 (0-10) (Tabela 4).

Na avaliação da quarta semana a mediana dos sintomas foram: dor 2 (0-8), cansaço 3 (0-10), sonolência 3 (0-10), náusea 1 (0-10), falta de apetite 4 (0-10), dispneia 0 (0-8), depressão 2 (0-7), ansiedade 3 (0-7), bem-estar 3 (0-7), outro 3,5 (0-10) (Tabela 4).

Na situação basal, ou seja, no D0 da quimioterapia, foi possível avaliação de 27 pacientes no segundo ponto de avaliação apenas 15 pacientes. Os pacientes que não completaram avaliação da quarta semana (13 no total) haviam falecido (5 indivíduos) ou apresentado deterioração clínica tão relevante que os impedia de responder ao questionário (6 indivíduos), por exemplo, sedação paliativa, transferência ao *hospice* ou em processo ativo de morte e 2 pacientes não responderam por perda definitiva ou transitória de seguimento (Tabela 4). Em análise por intenção de tratamento (ITT) houve melhora estatisticamente significativa apenas no quesito bem-estar com mediana de 6 pontos (0-10) para 3 (0-7), $p: 0,0265$ comparando 0 e 4 semanas respectivamente (Tabela 4).

Ao considerar apenas os 12 pacientes que atingiram o desfecho primário encontramos melhora de sintomas isolados nos seguintes quesitos: ansiedade de 5 (0-10) para 2,5 (0-7), $p: 0,0146$, bem-estar de 6 (0-10) para 3,5 (0-5), $p: 0,0083$, cansaço de 6 (0-10) para 3 (0-8), $p: 0,0215$ e melhora do somatório de pontos de 40 (14-61) para 25 (7-54), $p: 0,0078$. Todos os pacientes avaliados na quarta semana (15) apresentaram queda de pelo

menos 2 pontos no pior sintoma pela escala de Edmonton que consistia no desfecho primário deste estudo, porém 3 apresentavam eventos adversos graves (maior ou igual a grau 3) restando então um total de 12 pacientes que correspondiam ao desfecho primário (42,85%) dos 28 com avaliação de ESAS-r. Se desconsiderarmos aqueles que apresentaram piora de pelo menos 1 ponto em algum sintoma o benefício é menor com apenas 4 pacientes apresentando melhora de 2 pontos no pior sintoma sem piora em outro quesito e sem toxicidade grau 3 ou maior (14,8%).

Quanto a melhora de sintomas considerando-se o somatório dos sintomas, outra maneira utilizada para avaliação de desfechos pela ESAS-r, a mediana foi uma queda de 17 pontos variando desde queda de 38 até aumento em 54 pontos, ressaltando que conforme as regras da aplicação de ESAS-r, o quesito “outro” não é computado. Quatro pacientes pioraram a pontuação total e um apresentou estabilidade (porém todos com melhora de 2 pontos no pior sintoma acompanhada de piora em outros sintomas) (Tabela 4).

Tabela 4 - Avaliação Edmonton (ESASr) – comparação de basal e D22

	Basal – n =27	D22 – n= 15	p
Dor	3(0-10)	2(0-8)	0,6289
Cansaço	6(0-10)	3(0-10)	0,0559
Sonolência	5(0-10)	3(0-10)	0,3669
Náusea	2(0-10)	1(0-10)	0,9551
Apetite	6(0-10)	4(0-10)	0,1279
Dispneia	0(0-8)	0(0-8)	0,5313
Depressão	2(0-10)	2(0-7)	0,5825
Ansiedade	5(0-10)	3(0-7)	0,0884
Bem-estar	6(0-10)	3(0-7)	0,0265
Outros	7(0-10)	3,5(0-10)	0,1328
Somatório	38(13-63)	24(7-67)	0,0515

ESASr – Edmonton Symptom Assessment System. Os diferentes quesitos avaliados no ESASr são adimensionais e foram expostos como mediana (mínimo-máximo). Os grupos foram comparados por teste de Wilcoxon. Foram consideradas diferenças significantes $P \leq 0,05$. Análise por Intenção de tratamento.

6.3 EQ5D

Conforme mencionado anteriormente, a avaliação de qualidade de vida foi adicionada após início do projeto sendo incluída em emenda em 2017. Por esta razão temos avaliação de qualidade de vida para 9 pacientes na primeira semana e de 8 pacientes na semana 4 (Tabela 5).

As pontuações do EQ-5D nas diferentes variáveis nas semanas zero e quatro para cada modalidade avaliada foram respectivamente: mobilidade 2 (2-3) e 1,5 (1-3); cuidados pessoais 2 (1-3) e 1 (1-3); atividades habituais 3 (2-3) e 2 (2-3); dor/ mal-estar 2 (1-3) e 2 (1-2); ansiedade e depressão 2 (1-3) e 2 (1-3); avaliação geral 40 (10-70) e 70 (50-80) sendo que para esta avaliação geral de saúde a diferença pré e pós tratamento foi estatisticamente significativa com p : 0,0156 bem como para avaliação de medida de *utility* que variou entre as semanas zero e quatro de 0,408 (0,023-0,522) para 0,6145 (0,023- 0,704) com p : 0,0156 (Tabela 5).

Tabela 5 - Avaliação EQ5D – comparação de basal e D22

	Basal – n =9	D22 – n= 8	p
Mobilidade	2(2-3)	1,5(1-3)	0,125
Cuidados Pessoais	2(1-3)	1(1-3)	0,25
Atividades habituais	3(2-3)	2(2-3)	0,25
Dor/mal-estar	2(1-3)	2(1-2)	0,25
Ansiedade / depressão	2(1-3)	2(1-3)	0,375
Avaliação geral	40(10-70)	70(50-80)	0,0156
<i>Utilitie</i>	0,408(0,023-0,522)	0,6145(0,023-0,704)	0,0156

Os diferentes quesitos avaliados no EQ5D são adimensionais e foram expostos como mediana (mínimo-máximo). Os grupos foram comparados por teste de Wilcoxon. Foram consideradas diferenças significantes $P \leq 0,05$

6.4 Características do tratamento

A redução de dose no primeiro ciclo do tratamento foi comum entre os indivíduos: ocorrendo em 15 dos 28 tratados (53,6%), com mediana de redução de 20 % (8 pacientes – 53,3%), sendo que em 6 indivíduos (40%) a redução consistiu em suspensão de bolus de 5 Fluoruracil no esquema mFOLFOX6 (computada percentualmente como 15%) ou redução de 15 % nas doses do mFLOX, e 1 paciente (6,7%) teve redução de dose de 10% da oxaliplatina no esquema mFLOX (Tabela 3).

Sete dos 28 pacientes receberam apenas uma dose de quimioterapia (25%). Entre aqueles que receberam mais de uma dose do tratamento (21 indivíduos) a mediana de tempo de tratamento foi de 75,5 dias (15-1652 dias), incluindo 3 pacientes que viveram o suficiente para receber QT de segunda linha (3 pacientes – 10,71%) (Tabela 3). Sobre estes pacientes que sobreviveram por período suficiente para segunda linha de QT não encontramos características que os distinguissem de maneira significativa dos demais, apenas que eram mulheres e ECOG PS 3, não apresentavam bilirrubina elevada mas não diferiram quanto ao esquema de tratamento, início internado ou ambulatorial. Curiosamente a única paciente incluída com doença localmente avançada (sem metástase) teve sobrevida global de 57 dias inferior a mediana de 86 dias.

6.5 Toxicidades

Para análise de toxicidades foram considerados os pacientes que receberam pelo menos 1 dose da quimioterapia (ITT).

Dentre os pacientes avaliados, ocorreram 5 eventos adversos grau 5 (17,9%) a saber: um com colite neutropênica, três com choque séptico por neutropenia febril grave, um com diarreia insuficiência renal e choque (Tabela 6).

Contabilizamos 38 eventos grau 1, 6 eventos grau 2, 2 eventos grau 3 e 1 eventos grau 4. Quatro indivíduos não relataram qualquer efeito colateral e 16 indivíduos apresentaram toxicidade máxima grau 1 (Tabela 6). Os pacientes que tiveram evento grau 3 e 4 foram os mesmos que evoluíram com toxicidade grau 5.

Tabela 6 – Toxicidade da quimioterapia (n=28) – observados 52 eventos

	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5
Anemia	7(25%)	1(3,58%)	1(3,58%)	1(3,58%)	0(0%)
Neutropenia	2(7,15%)	0	0	0	4(14,28%)
Plaquetopenia	2(7,15%)	0	1(3,58%)	0	0
Neuropatia	3(10,72%)	1(3,58%)	0	0	0
Diarreia	6(21,42%)	0	0	0	1(3,57%)
Náusea	7(25%)	3(10,72%)	0	0	0
Vômito	4(14,29%)	1(3,58%)	0	0	0
Inapetência	7(25%)	0	0	0	0

Foram expostos todos os eventos de toxicidades 1-5 de 22 pacientes avaliados. As variáveis foram expostas com número absoluto (percentual).

6.6 Parâmetros laboratoriais

As alterações mais importantes foram medulares com redução de leucócitos, neutrófilo e plaquetas com significância estatística.

Os parâmetros laboratoriais foram de difícil correlação e análise uma vez que pelo protocolo institucional era frequente avaliação de hemograma e função renal e os demais parâmetros coletados de acordo com definição de médico assistente sem interferência do pesquisador (Tabela 7).

Os pacientes com toxicidades grau $\geq 4/5$ foram excluídos porque em sua totalidade faleceram antes da reavaliação de 4 semanas.

Tabela 7 – Exames laboratoriais – comparação de basal e D22

	Basal – n=27	D22 – n= 18	p
CEA (ng/mL)	35,6(1,9-13738)	---	0,8902
Hemoglobina (g/dL)	9,5(6,3-12)	9,45(7,2-12,4)	0,0004
Neutrófilos (/mm ³)	8750(2210-19350)	4600(1300-11000)	0,0067
Leucócitos (/mm ³)	11300(2630-21850)	7200(2300-12550)	0,0066
Plaquetas (x1000/mm ³)	440 (200-785)	279 (116-553)	0,1414
Creatinina (mg/dL)	0,67(0,35-3,13)	0,71(0,35-3,96)	0,8438
Bilirrubina (mg/dL)	0,39(0,08-15,27)	0,45(0,11-0,9)	0,625
ALT (U/L)	20(7-82)	15(6-53)	0,5781
AST (U/L)	37(13-306)	30(20-89)	0,4375
Fosfatase alcalina (U/L)	172(57-1734)	164(118-479)	0,625
GGT (U/L)	249,5(27-1200)	187,5(88-1200)	0,8902

CEA – antígeno carcinoembrionário, ALT – alanina transaminase, AST- aspartato transaminase, GGT – Gama Glutamil Transferase. As variáveis foram expostas com mediana (valor mínimo-valor máximo). As variáveis foram comparadas utilizando-se teste de Wilcoxon. Foram consideradas diferenças significantes $P \leq 0,05$.

6.7 Resposta

Nenhum paciente teve CEA dosado na quarta semana por não fazer parte do protocolo institucional, o CEA era dosado nos momentos de reavaliação por imagem entre 8 e 12 semanas. Porém, com relação ao CEA inicial, a mediana foi de 35,6 ng/mL (1,9-13738) avaliado em 21 dos 28 indivíduos. Onze indivíduos tiveram reavaliação de CEA em outro momento apresentando 7 destes, resposta bioquímica com queda deste marcador (Tabela 7).

Dos indivíduos incluídos 23 apresentavam ECOG PS 3 (82,14%) e 5 ECOG PS 4 (17,86%) (Tabela 2). Na segunda avaliação 5 indivíduos de 22 vivos na quarta semana apresentavam ECOG PS 2 (22,7%), 12 ECOG PS 3 (54,6%) e 5 ECOG PS 4 (22,7%). Assim, 6 indivíduos do total apresentaram melhora de ECOG PS (21,4%), mantiveram ECOG PS inicial 13 (46,4%) e 3 pioraram o performance (10,71%) o que somado aos falecidos que pioraram para ECOG PS 5 teremos um total de 9 pioras (6 óbitos e 3 que pioraram) 32,2%.

Melhora subjetiva foi relatada em 15 pacientes dos 28 pacientes incluídos correspondendo a 53,6%% (Tabela 8).

Por último com relação a resposta radiológica há 15 pacientes analisados, 7 com resposta parcial, 4 com doença estável (controle de doença em 11 pacientes – 39,3 %) e 4 com progressão de doença.

6.8 Sobrevida

Com relação a sobrevida global a mediana foi de 86 dias (6-1736 dias). (Figura 1), em avaliação de subgrupos idosos (idade maior ou igual a 60 anos) 81 dias (7-1736) versus jovens 86 dias (6-313) com $p:0,285$ (Figura 2) e tratamento internado 65 dias (6-409) versus ambulatorial 102 dias (7-1736) $p:0,361$ (Figura 3) não foi encontrada diferença estatisticamente significativa. Com relação ao ECOG PS a mediana de sobrevida do ECOG PS 3 foi de 98 dias (7-1736) e do ECOG PS 4 foi de 33 dias (6-86), $p:0,013$ (Figura 4).

A sobrevida global foi inferior a 4 semanas em 6 pacientes; 5 deles receberam apenas uma dose de quimioterapia. Dois indivíduos sobreviveram mais 28 dias, porém receberam apenas uma infusão de quimioterapia por piora clínica. Dos treze pacientes que não responderam a quarta semana de avaliação: 5 por óbito; 5 por internação em ambiente de terapia intensiva com gravidade clínica que impedia reavaliação de sintomas, um deles por transferência ao Hospice de referência da instituição, uma por não ter comparecido às reavaliações programadas (perda transitória de seguimento e foi a paciente de maior sobrevida do estudo) e outro por perda definitiva de seguimento na instituição.

Considerando-se os 28 pacientes falecidos durante esta avaliação (apenas 1 deles perdeu definitivamente o seguimento, mas óbito foi confirmado por telefone pelo serviço social, apesar de responsável pela informação não saber precisar a data prejudicando cálculo de sobrevida global), 7 receberam quimioterapia nos seus últimos 14 dias de vida (25%) e 15 pacientes receberam QT nos últimos 30 dias de vida (53,6%) (Tabela 8).

Dos pacientes que faleceram antes da 4 semana $n=6$ (até 28 dias da primeira quimioterapia) observava-se maior pontuação para o sintoma dispneia pela ESAS-r 4 (3-8) contra 0 (0-5) $p: 0,001$, comparando aqueles que viveram além de 4 semanas. Apresentavam, ainda, maior nível de bilirrubina total na situação basal 2,23 mg/dL (0,44-15,27) contra 0,32 mg/dL

(0,08 -6,84) $p:0,01$ e conseqüentemente realizavam, com mais frequência, quimioterapia por colestase 3 (50%) contra 2 (9,1%) $p:0,05$. Receberam com mais frequência o tratamento com mFOLFOX6 3 (50% de 6 pacientes) contra 4 (18,2% de 22) $p:0,028$.

Os indivíduos que realizaram infusão de uma única dose de quimioterapia $n= 7$ pacientes apresentavam IMC e albumina menores quando comparado àqueles que receberam mais de 1 dose de tratamento. Para IMC 19,81 Kg/m² (16,49-23,87) contra 22,26 Kg/m² (16,78-28,79) $p:0,048$. Para albumina 1,85 mg/dL (1,5-3,0) contra 2,9 mg/dL (1,6-3,4) $p:0,031$. Aqui importante dizer que 2 destes 7 pacientes viveram além de 4 semanas, porém receberam dose única de quimioterapia por agravamento de condição clínica, sem possibilidade de reinício de tratamento.

Com relação a sobrevida, 89% ($n=25$) estavam vivos em 14 dias; 78,6% ($n=22$) em 30 dias, 64,3% ($n=18$) em 60 dias; 42,8% ($n=12$) em 90 dias, 21,4% ($n=6$) em 180 dias e 2 (7%) pacientes vivos em 1 ano.

Tabela 8 - Desfechos – População geral (n=28)

Sobrevida global mediana (dias)	86 (6-1736)
Suspensão temporária de dose n (%)	8 (28,57%)
Suspensão definitiva n (%)	26 (92,85%)
Toxicidade 3,4 e 5 n (%)	5 (17,9%)
Melhora subjetiva n (%)	15 (53,57%)
QT nos últimos 14 dias n (%)	7 (25%)
QT nos últimos 28 dias n (%)	15 (53,6%)
Motivo de suspensão n (%)*	
Progressão de doença	8 (30,77%)
Piora de performance	7 (26,92%)
Toxicidade	5 (19,23%)
Outros	6 (23,08%)
Causa do óbito n (%)	
Tratamento	5 (17,9%)
Doença	23 (82,1%)
Local do óbito n (%)	
Intrahospitalar	22 (78,6%)
Hospice	6 (21,4%)

As variáveis categóricas foram expostas com número absoluto (percentual), as variáveis contínuas expostas com mediana (valor mínimo-valor máximo). * Alguns apresentavam mais de uma causa para suspensão

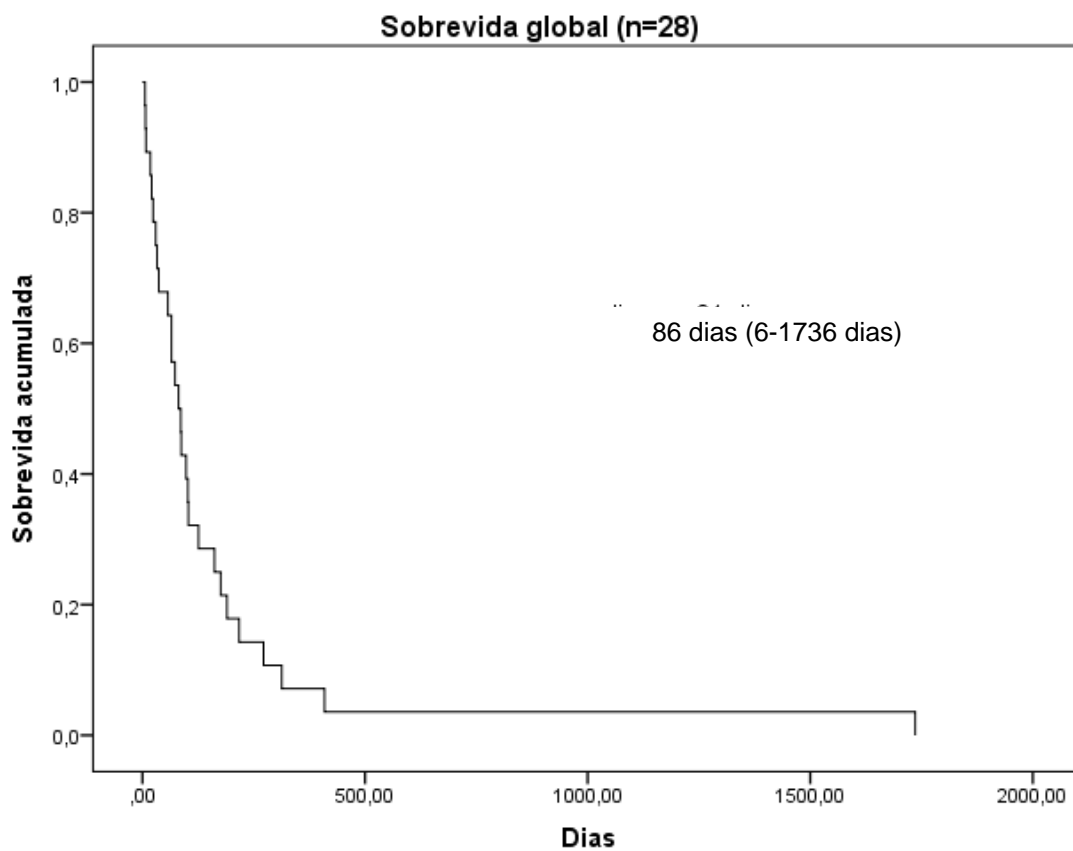


Figura 1 - Curva de Kaplan Meier para sobrevida Global – calculada em mediana

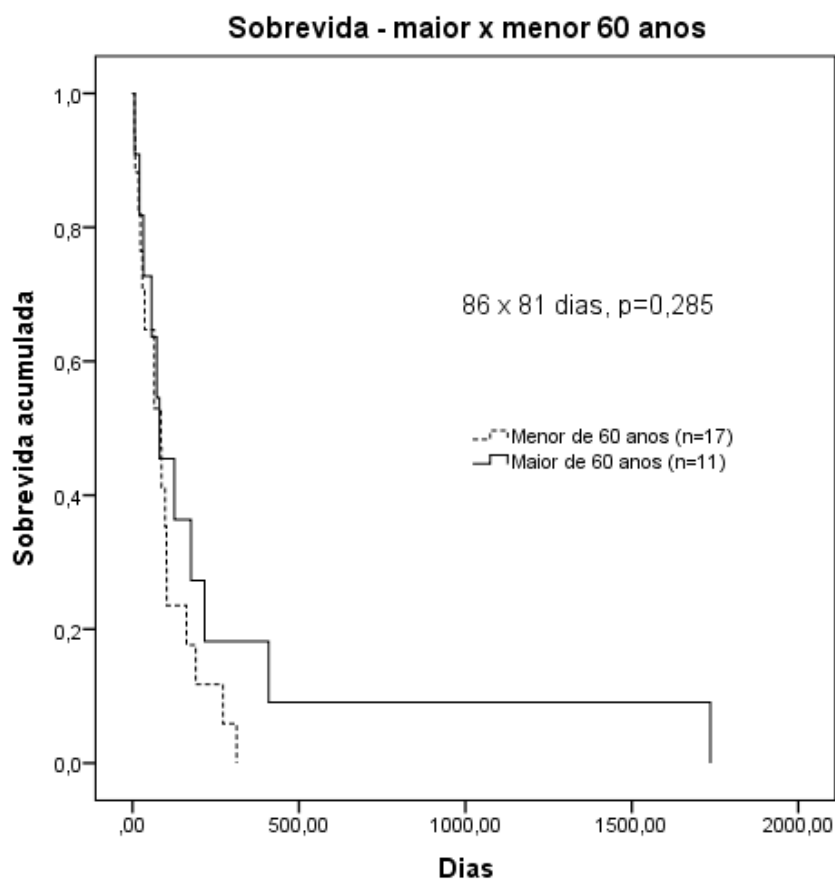


Figura 2 - Curva de Kaplan Meier para Sobrevida global comparando idosos ≥ 60 anos versus não idosos – calculada em mediana comparação pelo método de log rank

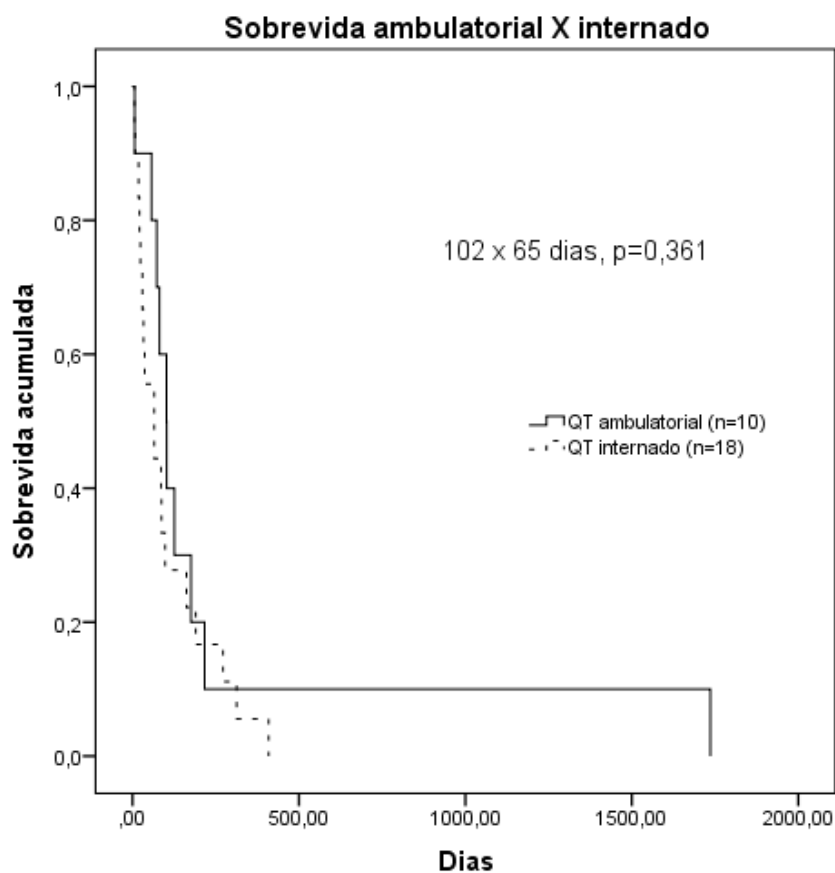


Figura 3 - Curva de Kaplan Meier para Sobrevida global comparando os pacientes que iniciaram tratamento em regime ambulatorial versus internação – sobrevida em mediana e comparação utilizando método de log rank para comparação

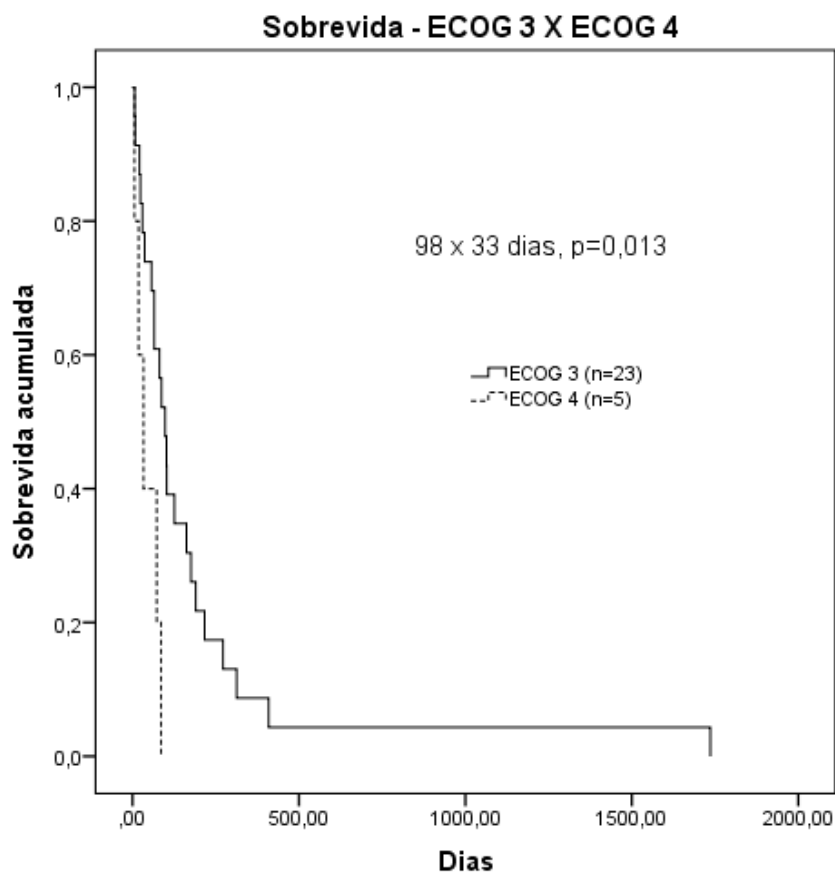


Figura 4 - Curva de Kaplan Meier para Sobrevida global comparando os pacientes ECOG PS 3 e 4 – sobrevida em mediana e comparação utilizando método de log rank para comparação

7 Discussão

7 DISCUSSÃO

7.1 Eficácia da poliquimioterapia baseada em oxaliplatina na população frágil ECOG PS 3 e 4

Este trabalho foi o primeiro a avaliar de maneira prospectiva os efeitos da poliquimioterapia baseada em oxaliplatina em paciente com CCRm e ECOG PS 3 e 4. Os resultados apresentados devem provocar reflexão ao se indicar tratamento em população tão frágil. O dado mais relevante é que, apesar de positivo para seu desfecho primário com melhora de pelo menos 2 pontos no pior sintoma pela ESAS-r, sem toxicidade grau ≥ 3 em 42,85% dos pacientes, quando excluímos os pacientes que tiveram piora de algum sintoma este benefício se reduz a 14,8%. Houve toxicidade grau 5, ou seja, óbito pelo tratamento em 17,9%, um valor maior do que o de beneficiados absolutamente em sintomas (14,8%). Além disso, a sobrevida global mediana foi inferior a 3 meses com um grande percentual recebendo quimioterapia nos últimos dias de vida: 25 % nos últimos 14 dias e 53,6% nos últimos 30 dias, o que é ainda pior em pacientes que se apresentavam em ECOG PS 4, ictéricos ou com dispneia no início do tratamento.

7.2 Pacientes frágeis e as dificuldades para se determinar fragilidade

Realizar trabalho com pacientes ECOG PS 3 e 4 é um grande desafio devido a fragilidade desse grupo (46,5% não conseguiram responder à reavaliação de sintomas na quarta semana por óbito ou deterioração clínica). Soma-se a isso, a dificuldade de randomização (eticamente é muito complexo propor randomização no contexto de pacientes frágeis virgens de

tratamento para doença metastática) e a perspectiva de menor tolerância aos tratamentos. Por outro lado, é um estudo necessário já que estes indivíduos representam grande desafio na prática clínica, não são contemplados nos estudos que respaldam o tratamento e são tratados extrapolando-se os dados dos pacientes em bom *performance status*.

Pela variabilidade de condições que fragilizam um paciente (idade, comorbidades e volume de doença metastática) é muito difícil definir a fragilidade no paciente oncológico. Neste sentido o uso da ferramenta de ECOG PS pode ser criticada. Diversos estudos mostraram grande variação entre resultados quando classificação era feita pelo paciente e entre profissionais de saúde (ANDO *et al.*, 2001). A escolha da ferramenta de triagem e inclusão no estudo foi baseada na ampla utilização desta classificação em estudos clínicos, na comprovação de correlação com desfechos de resposta, tolerância e sobrevida, e por ser uma avaliação padrão e dinâmica obrigatória em todas as consultas dos pacientes na instituição. Como alternativas haveria possibilidade de uso de ferramentas mais complexas de avaliação de fragilidade e câncer como *Palliative Performance Scale (PPS)*, *Escala Palliative Care Screening Tool (PCST)* entre outras, porém de aplicação mais complexa. Considerando que a avaliação de ECOG PS já faz parte da rotina do serviço, além de ser classificação padrão nos estudos clínicos em oncologia optou-se pelo seu uso para rastreio e inclusão de pacientes (LAU *et al.*, 2009; CLARA *et al.*, 2019).

Estudos mais recentes sugerem que o uso de dispositivos eletrônicos com sistema de monitorização (EAM) que medem frequência cardíaca, número de passos, saturação, sono e outros parâmetros, poderia contribuir para avaliação mais realista de nível de atividade e independência do paciente e conseqüentemente uma avaliação mais fidedigna de PS quando combinada à avaliação clínica e classificação tradicional de performance status (KELLY; SHAHROKNI, 2016a). Entretanto estas tecnologias ainda precisam ser mais bem validadas, não são uniformes diferindo em custo e recursos a depender da marca escolhida bem como

com relação à compatibilidade com softwares de análise e estão sujeitas à taxa adesão de cada paciente. Seu uso esbarra, ainda, em questões relacionadas à proteção de dados e privacidade, equivalência, processamento, apresentação e validação dos dados, além do custo. As expectativas sobre estas tecnologias são promissoras podendo impactar em manejo de sintomas, escolha de tratamento e incentivos para medidas de modificação de estilo de vida que impactem nos desfechos oncológicos (KELLY; SHAHROKNI, 2016b).

7.3 Qualidade de vida e avaliação de sintomas

Por se tratar de estudo em uma população frágil com expectativa de sobrevida global reduzida, os desfechos mais palpáveis são alívio de sintomas e a melhoria de qualidade de vida. A avaliação de qualidade de vida estava disponível apenas para 9 pacientes, resultado de emenda submetida e aprovada apenas a partir de maio/2017 após apresentação do projeto na jornada da pós graduação em oncologia. Apesar do pequeno número de avaliações, observou-se diferença estatisticamente significativa nas medidas de *utilities* e do estado de saúde declarado comparando-se semana basal e quarta semana pós tratamento. Não houve impacto significativo nas medidas de cada um dos 5 quesitos. Não houve impacto negativo em qualidade de vida nesta população.

O grau de escolaridade e suporte social pode impactar na interpretação e preenchimento dos questionários, mas não foram parâmetros coletados prospectivamente. Para EQ-5D, por exemplo, na avaliação de QALYS é bem descrito que há impacto cultural e social, pois dependendo da população avaliada determinados parâmetros são mais ou menos valorizados trazendo impactos diferentes na qualidade de vida percebida (TAKEMOTO *et al.*, 2015). Além disso é bem documentada a influência de escolaridade em avaliações de sintomas e qualidade de vida através de

questionários. Não foi possível resgate desta informação retrospectivamente (LIEGL *et al.*, 2019; TAKEMOTO *et al.*, 2015).

A despeito de todos os pacientes tratados que responderam a semana 4 de avaliação de sintomas apresentarem melhora de 2 pontos no ESAS-r (desfecho primário do estudo), alguns destes também apresentavam piora de um ou mais pontos em outros sintomas, refletindo no somatório dos sintomas da ESAS-r, havendo paciente que reduziu o score em 38 pontos até um que piorou em 54 pontos. Neste aspecto, apesar de a avaliação isolada dos sintomas ser mais fidedigna de melhora ou piora quando comparada à somatória de pontos (NEKOLAICHUK *et al.*, 1999) o desfecho de melhora de dois pontos no pior sintoma pela ESAS-r pode subestimar a piora de sintomas causada pelo tratamento. Pelo exposto se desconsiderarmos os pacientes que apresentaram piora de outros quesitos além daqueles que apresentaram toxicidade grave, o benefício absoluto em melhora de sintomas se restringiu a 4 pacientes apenas (14,3%).

Chama a atenção que a principal motivação do médico assistente para início do tratamento foi dor (75%), enquanto na autoavaliação pela ESAS-r o sintoma de maior pontuação foi falta de apetite, sendo dor pontuada com mediana de 3 pontos na avaliação basal. A baixa pontuação no quesito dor provavelmente se correlaciona com a alta frequência de uso de opioides (75%), pois os pacientes que se apresentavam com dor intensa motivando início da QT, já estavam medicados para o sintoma ao responder o questionário.

7.4 Toxicidades

Com relação às toxicidades acreditamos que possam ter sido subestimadas pela gravidade dos pacientes e de seus sintomas na inclusão, resultando, por exemplo, em dificuldade de diferenciar náusea ou fadiga pré-existentes de efeitos adversos. Além disso o fato de as coletas de exames

laboratoriais seguirem o protocolo institucional/ opinião do médico assistente, contribuiu para que algumas toxicidades laboratoriais (ex: hepatite) não fossem flagradas. Mas o dado mais relevante relacionado às toxicidades que não pode deixar de ser destacado é ocorrência de 5 eventos grau 5, ou seja 17,9% dos pacientes faleceram em decorrência do tratamento o que é considerado uma taxa elevada de toxicidade, muito maior do que a observada em estudos com esquemas de grande dose intensidade como FOLFOXIRI que gira em torno de 2-5% (FALCONE *et al.*, 2007).

7.5 Comorbidades

Os pacientes do estudo apresentavam poucas comorbidades, provavelmente motivando o tratamento, mesmo muito fragilizados os sintomas eram decorrentes da doença oncológica avançada e não a problemas de saúde preexistentes. Análises prévias sugerem que aqueles com baixo performance status podem tolerar e até se beneficiar de quimioterapia quando esta queda de PS estiver associada principalmente ao grande volume de doença oncológica com possibilidade de reversão pelo tratamento oncológico e não às comorbidades (SCHEITHAUER *et al.*, 1993; TOURNIGAND *et al.*, 2004).

As comorbidades também podem estar subestimadas pois eram autodeclaradas pelo paciente, por exemplo é frequente negar dislipidemia e questionado sobre medicação estar em uso de estatinas, ou usar anti-hipertensivos e não se declarar hipertenso.

A análise de subgrupos mostra que os idosos incluídos na pesquisa apresentavam melhores condições clínicas em comparação com os pacientes não idosos. Eles tinham menos sintomas, estavam menos frequentemente internados no início da quimioterapia e apesar de terem mais comorbidades, não diferiam em termos de sobrevida. Isso sugere que os médicos escolhem os idosos em melhores condições para receber

poliquimioterapia, enquanto pacientes não idosos com condições mais graves recebem quimioterapia. Isso pode ser influenciado por viés tanto clínicos quanto emocionais.

O uso de opioide, corticoides e mesmo antibióticos na data de início da QT foi muito prevalente, reforçando a carga de sintomas e fragilidade dos pacientes. O uso de antibiótico era frequente pela concomitância de sintomas como obstrução intestinal e biliar que aumentavam o risco de translocação bacteriana e que na vigência de neutropenia secundária a quimioterapia, se correlacionou em grande parte aos eventos adversos grau 5 (óbitos decorrentes de quimioterapia) registrados. Algumas avaliações mais recentes sobre importância da microbiota intestinal em resposta ao tratamento oncológico vem demonstrando impacto negativo de uso concomitante de antibióticos nos desfechos relacionados ao tratamento, mas pela alta prevalência do uso de antibióticos não foi possível a comparação de subgrupos (DAILLÈRE *et al.*, 2020).

7.6 Tipo de tratamento

A escolha pelo esquema de quimioterapia inicial mFLOX e excepcionalmente mFOLFOX6 foi baseada no protocolo institucional do ICESP, onde 96% dos pacientes foram recrutados. No entanto, os dados atuais sugerem a consideração de novas opções de tratamento, como a combinação de quimioterapia com anticorpos anti-VEGF, bem como a testagem de marcadores para tratamento alvo, como o status RAS e a instabilidade de microssatélites em primeira linha. Infelizmente, essas opções ainda não são padronizadas no ICESP devido a questões de custo-efetividade e políticas públicas. De acordo com as publicações recentes, o padrão ouro em primeira linha para pacientes com adenocarcinoma de cólon esquerdo sem mutação RAS é a combinação de quimioterapia com anti-EGFR (neste estudo 1 paciente seria elegível), enquanto que, para aqueles com tumores com instabilidade de microssatélites a imunoterapia é

considerada um tratamento promissor (3 pacientes, 10,7% da amostra seria elegível) (PETRELLI *et al.*, 2017; YOSHINO *et al.*, 2022).

A associação de anti-EGFR pode impactar em eventos adversos, principalmente toxicidades cutâneas e consequentemente em qualidade de vida dos pacientes, apesar de estudos mostrarem globalmente a pontuação nos scores de qualidade de vida não apresentem diferença estatisticamente significativa e ambos os anticorpos monoclonais podem potencializar as toxicidades do tratamento com QT, cujos impactos em população ECOG PS 3 e 4 não foram avaliados (HURWITZ *et al.*, 2004; LÁNG *et al.*, 2013).

Por último com relação à forma de administração de 5FU infusional (mFOLFOX6) versus em bolus no esquema padrão mFLOX: os estudos mostram melhor sobrevida global e taxa de resposta para 5FU infusional quando monodroga, para a combinação com oxaliplatina os desfechos são bastante semelhantes, pesando no caso institucional pela avaliação de custo efetividade a favor do esquema mFLOX (PIEDBOIS *et al.*, 1998; NEBULONI *et al.*, 2013).

7.7 Limitações e vieses

O presente estudo, a despeito de ser prospectivo, apresenta alguns vieses que interferiram em recrutamento e resultados a saber:

Viés de canalização – por se tratar de estudo observacional acompanhando pacientes muito frágeis, para os quais o médico assistente propôs tratamento com quimioterapia baseada em oxaliplatina, mesmo considerando que seja um grupo de pacientes debilitados, estes apresentavam melhores funções orgânicas, menos comorbidades e/ou idade mais jovem para serem eleitos para tratamento sistêmico em detrimento do melhor suporte clínico.

Viés da entrevista/ questionário – por ser estudo de braço único, não cego pacientes e pesquisadores tendem a subestimar as

toxicidades do tratamento e superestimar a melhora de sintomas/*performance status* na esperança de que o tratamento seja mantido, principalmente pela presença do profissional de saúde durante a aplicação do questionário em entrevista face a face. Este efeito da presença do examinador foi discutido como relevante em estudo de Watanabe et al (WATANABE *et al.*, 2011). Um exemplo disto foi a melhora do sintoma depressão, como pior sintoma em ESAS-r em 4 pacientes (23%), mostrando o impacto emocional que o início da quimioterapia trazia aos incluídos.

Viés de citação – No decorrer do estudo, não houve como omitir dos médicos que indicaram o tratamento, o fato de muitos pacientes não conseguirem completar a avaliação de sintomas e de qualidade de vida na quarta semana de tratamento, seja por deterioração clínica importante ou até por óbito, principalmente naqueles pacientes que iniciaram o tratamento em regime de internação, 7 de 13 pacientes que não responderam a semana 4 da avaliação haviam iniciado o tratamento em regime de internação (53,8%). Desta forma, ainda que os resultados parciais do estudo não fossem apresentados, saber que o paciente iniciou quimioterapia e não viveu suficiente para responder a quarta semana da avaliação pode ter desencorajado alguns colegas a indicar o tratamento para os pacientes frágeis subsequentes e dificultado o recrutamento. É de conhecimento público que realização de quimioterapia nos últimos 30 dias de vida do paciente é considerado má prática clínica, em suas recomendações lançadas em 2012, a Sociedade Americana de Oncologia (ASCO), coloca que a quimioterapia em final de vida não contribui para melhoria de qualidade de vida ou prolonga a qualidade de vida além de trazer efeitos colaterais e elevar os custos com cuidados de saúde (TANCREDI *et al.*, 2017). Esta mudança de comportamento de recrutamento se torna mais nítida ao observarmos que os últimos pacientes incluídos apenas 2 não responderam ambas as avaliações de qualidade de vida e eram

todos ECOG PS 3, não se indicou desde maio/2017 nenhuma quimioterapia para paciente com CCRm ECOG PS 4. É considerado boa prática que menos de 10% dos pacientes recebam quimioterapia nos últimos 14 dias de vida e que menos de 2% inicie algum novo esquema de quimioterapia nos últimos 30 dias de vida (EARLE *et al.*, 2005). No presente estudo, 53,6% dos incluídos foram tratados nos seus últimos 30 dias de vida, sendo 25 % tratado nos últimos 14 dias de vida contrariando estas práticas.

Por último, apesar dos vieses randomizar pacientes, nesta situação, geraria dilema ético importante no sentido de tratar pacientes que talvez merecessem cuidados clínicos exclusivos ou subtratar aqueles com performance comprometido pela própria neoplasia que talvez pudessem se beneficiar do tratamento oncológico com chance de resposta clínica. Desenvolver modelo experimental de ECOG PS comprometido pela heterogeneidade de causas (doença, comorbidades, idade) também seria difícil. Pode ser que estudos como este sirvam de estímulo para inclusão dos pacientes mais frágeis, mesmo que em menor número, nos estudos clínicos futuros. A inclusão nos estudos convencionais de parcela de população mais frágil permitiria avaliação das drogas nestes cenário, assim como proposto para a população geriátrica (ASCO, 2018), seria a maneira mais adequada de construir evidencia científica para esta população frágil.

Quanto à falta de informação sobre perfil molecular (status RAS e proficiência de enzimas de reparo) se deve ao fato de serem pacientes recém diagnosticados ainda em primeira linha de quimioterapia. Como pelo protocolo institucional do ICESP, o uso de anti-EGFR fica reservado à terceira linha de tratamento o *status* RAS costuma ser avaliado em momento mais tardio do tratamento, e no caso de instabilidade de microssatélites a solicitação, de rotina, é realizada apenas naqueles pacientes com indicação de adjuvância em estadio II ou para aqueles jovens com histórico familiar suspeito para síndrome hereditária. Avaliação de mutação do gene BRAF não é realizada de rotina.

7.8 Impacto da pandemia mundial da COVID 19 no recrutamento e desfechos deste estudo

Pela definição da Organização Mundial da Saúde (OMS) pandemia diz respeito a uma doença que se alastrou em escala mundial em mais de dois continentes e esta foi a situação vivenciada recentemente, quando em 11 de março de 2020 a infecção pela COVID-19 foi caracterizada como uma pandemia (OPAS, 2020).

Frente ao número crescente de casos de infecção pela COVID-19, pessoas adoecendo com gravidade (33% dos pacientes evoluíam gravemente com insuficiência respiratória, renal, choque séptico e pneumonia grave (WHO, 2020) e leitos, outrora destinados aos mais diversos tratamentos de saúde foram destinados à alocação destes pacientes muitas discussões surgiram sobre como conduzir os pacientes com diagnóstico oncológico recente virgens de tratamento.

O paciente oncológico é por definição considerado como imunossuprimido (seja pelo diagnóstico ou pelo impacto do tratamento na imunidade). Pacientes que receberam tratamento com quimioterapia ou cirurgia até 30 dias antes de se infectar pela COVID-19 apresentava maior risco de eventos graves comparados aos que não tinham tratamento recente (LIANG *et al.*, 2020).

Na crise da COVID-19 3 estratégias essenciais foram determinadas para mitigar o impacto de gravidade nos pacientes oncológicos a saber: 1) adiar tratamento com quimioterapia ou cirurgias eletivos em casos de câncer estáveis; 2) precauções pessoais estritas para pacientes oncológicos e 3) cuidados mais precoces e intensivos naqueles pacientes infectados (LIANG; *et al.*, 2020). Dentro das condições consideradas como exemplos de baixo risco em se adiar (>3 meses) o tratamento oncológico encontrava-se indicações paliativas sem benefício de sobrevida (KUTIKOV *et al.*, 2020).

Todo o exposto impactou sobremaneira no recrutamento do presente estudo baseado principalmente em duas justificativas: a primeira o impacto da pandemia no acesso a saúde, diagnóstico de câncer e tratamento (tanto por recursos de saúde, escassez de vagas e temor do paciente e familiares de acessar o serviço de saúde em meio ao caos do setor acarretando muitos atrasos em diagnóstico) e segundo pela ausência de evidência de benefício de quimioterapia no subgrupo dos pacientes com saúde e performance mais fragilizados (ECOG PS 3-4) somados ao maior risco de falecer pela COVID-19 em uma eventual queda de imunidade provocada pelo tratamento neste contexto.

7.9 Sugestão de trabalhos futuros

Além da inclusão de percentual de pacientes fragilizados em grandes clinical trials de maneira prospectiva outra sugestão seria de realizar uma coorte prospectiva com todos os pacientes com câncer colorretal metastático que iniciaram acompanhamento e tratamento no ICESP e que apresentarem performance comprometido e tentar de maneira prospectiva avaliar qualidade de vida, sintomas, sobrevida e desfechos de todos os que preenchessem critério: câncer colorretal metastático, virgem de tratamento ECOG PS 3 e 4 independente do tratamento instituído (QT com uma droga, QT em combinação, melhor suporte clínico) e segui-los prospectivamente para avaliar desfechos do estudo atual mas com outros braços de comparação.

Opção interessante seria associar um dispositivo eletrônico que avalia grau de independência e performance para avaliar em paralelo o quão fidedigna é esta avaliação de fragilidade e o impacto nos desfechos.

Apesar de não ter drogas alvo padronizadas de primeira linha (anti-EGFR e anti- VEGF) considero o ICESP como excelente centro para estudo futuro uma vez que há uniformidade de opções de tratamento bem como

grande volume de pacientes atendidos e para o melhor suporte clínico há apoio de equipe especializada em cuidados paliativos

8 Conclusão

8 CONCLUSÃO

As principais informações derivadas deste estudo são: apesar de muitas vezes estes pacientes frágeis serem tratados extrapolando dados dos pacientes ECOG PS 0-1 dos estudos clínicos, o benefício clínico e o controle de sintomas são marginais e a melhora de sobrevida não significativa, adicionando risco de toxicidade grave e de óbito pelo tratamento além de má prática clínica em oferecer quimioterapia nas últimas 4 semanas de vida, contrariando o preconizado pelas diretrizes internacionais. Assim, estes resultados podem ajudar, sendo evidência científica para indicação de melhor suporte clínico em detrimento de poliquimioterapia nos pacientes com ECOG PS 3 e 4 e para reforçar a necessidade de avaliação prospectiva do benefício de alternativas com potencial de menor toxicidade neste contexto como monoterapia ou terapias para alvos moleculares.

9 Referências

9 REFERÊNCIAS

ANDO, M.; ANDO, Y.; HASEGAWA, Y.; SHIMOKATA, K.; MINAMI, H.; WAKAI, K.; OHNO, Y.; SAKAI S. Prognostic value of performance status assessed by patients themselves, nurses, and oncologists in advanced non-small cell lung cancer. **Br. J. Cancer**, v. 85, n. 11, p. 1634-1639, Nov 30 2001.

ASCO AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY.. **ASCO Educational Book**. Chicago: ASCO, 2018.

BEDARD, G.; ZENG, L.; ZHANG, L.; LAUZON, N.; HOLDEN, L.; TSO, M.; DANJOUX, C.; BARNES, E.; SHGAL, a.; POORN, M.; CHOW, E. Minimal clinically important differences in the Edmonton symptom assessment system in patients with advanced cancer. **J. Pain Symptom Manage**, v. 46, n. 2, p. 192-200, Aug 2013.

BRUERA, E.; KUEHN, N.; MILLER, M. J.; SELMSER, P.; MacMILLAN, K. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. **J. Palliat. Care**, v. 7, n. 2, p. 6-9, 1991.

CAIRES-LIMA, R.; CAYRES, K.; PROTÁSIO, B.; CAIRES, I.; ANDRADE, J.; ROCHA, L.; TAKAHASHI, T. K.; HOFF, P. M.; CASTRO Jr., G. Palliative chemotherapy outcomes in patients with ECOG-PS higher than 1. **Ecancermedicalscience**, v. 12, p. 831, 2018.

CERCEK, A.; LUMISH, M.; SINOPOLI, J.; WEISS, J.; SHIA, J.; LAMENDOLA-ESSEL, M.; EI DIKA, I. H.; SEGAL, N.; SHCHERBA, M.; SUGARMAN, R.; STADLER, Z.; YAEGER, R.; SMITH, J. J.; ROUSSEAU, B.; ARGILES, G.; PATEL, M.; DESAI, A.; SALTZ, L. B. WIDMAR, M.; IYER, K.; ZHANG, J.; GIANINO, N.; CRANE, C.; ROMESSER, P. B.; PAPPOU, E. P.; PATY, P.; GARCIA-AGUILAR, J.; GONEN, M.; GOLLUB, M.; WEISER, M. R.; SCHALPER, K. A.; DIAZ, L. A. Jr. PD-1 Blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer. **N. Engl. J. Med.**, v. 386, n. 25, p. 2363-2376, Jun 23 2022.

CHVETZOFF, G.; TANNOCK, I. F. Placebo effects in oncology. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 95, n. 1, p. 19-29, Jan 01 2003.

CLARA, M. G. S.; SILVA, V. R.; ALVES, R.; COELHO, M. C. R. The Palliative Care Screening Tool as an instrument for recommending palliative care for older adults. **Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.**, v. 22, n. 5, p. e190143, 2019.

CROSARA TEIXEIRA, M.; MARQUES, D. F.; FERRARI, A. C.; ALVES, M. F.; ALEX, A. K.; SABBAGA, J.; HOFF, P. M.; RIECHELMANN, R. P. The effects of palliative chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients with an ECOG performance status of 3 and 4. **Clin. Colorectal Cancer**, v. 14, n. 1, p. 52-57, Mar 2015.

DAILLÈRE, R.; DEROSA, L.; BONVALET, M.; SEGATA, N.; ROUTY, B.; GARIBOLDI, M.; BUDINSKÁ, E.; De VRIES, I. J. M.; NACCARATI, A. G.; ZITVOGEL, V.; CALDAS, C.; ENGSTRAND, L.; LOILBL, S.; FIESCHI, J.; HEINZERLING, L.; KROEMER, G.; ZITVOGEL, L. Trial watch : the gut microbiota as a tool to boost the clinical efficacy of anticancer immunotherapy. **Oncoimmunology**, v. 9, n. 1, p. 1774298, Jun 03 2020.

DEVITA, V. T. Jr.; LAWRENCE, T. S.; ROSENBERG, S. A. **Cancer: Principles and practice of oncology**. 12^a ed. Wolters Kluwer, 2019.

EARLE, C. C.; NEVILLE, B. A.; LANDRUM, M. B.; SOUZA, J. M.; WEEKS, J. C.; BLOCK, S. D.; GRUNFELD, E.; AYANIAN, J. Z. Evaluating claims-based indicators of the intensity of end-of-life cancer care. **Int. J. Qual. Health Care**, v. 17, n. 6, p. 505-509, Dec 2005.

EISENHAUER, E. A.; THERASSE, P.; BOGAERTS, J.; SCHWARTZ, L. H.; SARGENT, D.; FORD, R.; DANCEY, J.; ARBUCK, S.; GWYTHYR, S.; MOONEY, M.; RUBINSTEIN, L.; SHANKAR, L.; DODD, L.; KAPLAN, R.; LACOMBE, D.; VERWEIJ, J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). **Eur. J. Cancer**, v. 45, n. 2, p. 228-247, Jan 2009.

FALCONE, A.; RICCI, S.; BRUNETTI, I.; PFANNER, E.; ALLEGRINI, G.; BARBARA, C.; CRINÒ, L.; BENEDETTI, G.; EVANGELISTA, W.; FANCHINI, L.; CORTESI, E.; PICONE, V.; VITELLO, S.; CHIARA, S.; GRANETTO, C.; PORCILE, G.; FIORETTO, L.; ORLANDINI, C.; ANDREUCCETTI, M.; MASI, G.; GRUPPO ONCOLOGICO NORD OVEST. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. **J. Clin. Oncol.**, v. 25, n. 13, p. 1670-1676, May 01 2007.

FRYBACK, D. G. A US valuation of the EQ-5D. **Med. Care**, v. 43, n. 3, p. 199-200, Mar 2005.

HOCHSTER, H. S.; HART, L. L.; RAMANATHAN, R. K.; CHILDS, B. H.; HAINSWORTH, J. D.; COHN, A. L.; WONG, L.; FEHRENBACHER, L.; ABUBAKR, Y.; SAIF, M. W.; SCHWARTZBERG, L.; HEDRICK, E. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. **J. Clin. Oncol.**, v. 26, n. 21, p. 3523-3529, Jul 20 2008.

HURWITZ, H.; FEHRENBACHER, L.; NOVOTNY, W.; CARTWRIGHT, T.; HAINSWORTH, J.; HEIM, W.; BERLIN, J.; BARON, A.; GRIFFING, S.; HOLMGREN, E.; FERRARA, N.; FYFE, G.; ROGERS, B.; ROSS, R.; KABBINAVAR, F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. **N. Engl. J. Med.**, v. 350, n. 23, p. 2335-2342, Jun 2004.

INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Brasil - estimativa dos casos novos**. Brasil - estimativa dos casos novos — Português (Brasil) (www.gov.br), p. Estimativa de casos novos de câncer no Brasil para ano de 2023, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/estado-capital/brasil> Acesso em: 09/01/2023.

IVANOVA, A. **UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center: Simon's Two-Stage design**. <http://cancer.unc.edu/biostatistics/program/ivanova/SimonsTwoStageDesign.aspx>. Acesso em: 22/06/2019.

KELLY, C. M.; SHAHROKNI, A. From shelf to bedside-wearable electronic activity monitoring technologies might assist oncologists in functional performance status assessment of older cancer patients. **Clin. Colorectal Cancer**, v. S1533-0028(16)30256-0, Nov 30 2016a.

KELLY, C. M.; SHAHROKNI, A. Moving beyond Karnofsky and ECOG performance status assessments with new technologies. **J. Oncol.**, v. 2016, n. 2016, p. 6186543, 2016b.

KÖHNE, C. H.; CUNNINGHAM, D.; DI COSTANZO, F.; GLIMELIUS, B.; BLIJHAM, G.; ARANDA, E.; SCHEITHAUER, W.; ROUGIER, P.; PALMER, M.; WILS, J.; BARON, B.; PIGNATTI, F.; SCHÖFFSKI, P.; MICHEEL, S.; HECKER, H. 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.**, v. 13, n. 2, p. 308-317, Feb 2002.

KUTIKOV, A.; WEINBERG, D. S.; EDELMAN, M. J.; HORWITZ, E. M.; UZZO, R. G.; FISHER, R. I. A war on two fronts: cancer care in the time of COVID-19. **Ann. Intern. Med.**, v. 172, n. 11, p. 756-758, Jun 02 2020.

LÁNG, I.; KÖHNE, C. H.; FOLPRECHT, G.; ROUGIER, P.; CURRAN, D.; HITRE, E.; SARTORIUS, U.; GRIEBSCH, I.; VAN CUTSEM, E. Quality of life analysis in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer treated first-line with cetuximab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin. **Eur. J. Cancer**, v. 49, n. 2, p. 439-448, Jan 2013.

LAU, F.; MAIDA, V.; DOWNING, M.; LESPERANCE, M.; KARLSON, N.; KUZIEMSKY, C. Use of the Palliative Performance Scale (PPS) for end-of-

life prognostication in a palliative medicine consultation service. **J. Pain Symptom Manage.**, v. 37, n. 6, p. 965-972, Jun 2009.

LAVIN, P.; MITTELMAN, A.; DOUGLASS, H.; ENGSTROM, P.; KLAASEN, D. Survival and response to chemotherapy for advanced colorectal adenocarcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group report. **Cancer**, v. 46, n. 7, p. 1536-1543, Oct 01 1980.

LIANG, W.; GUAN, W.; CHEN, R.; WANG, W.; LI, J.; XU, K.; LI, C.; AI, Q.; LU, W.; LIANG, H.; LI, S.; HE, J. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. **Lancet Oncol.**, v. 21, n. 3, p. 335-337, Mar 2020.

LIEGL, G.; PETERSEN, M. A.; GROENVOLD, M.; AARONSON, N. K.; COSTANTINI, A.; FAYERS, P. M.; HOLZNER, B.; JOHNSON, C. D.; KEMMLER, G.; TOMASZEWSKI, K. A.; WALDMANN, A.; YOUNG, T. E.; ROSE, M.; NOLTE, S.; EORTC QUALITY OF LIFE GROUP. Establishing the European Norm for the health-related quality of life domains of the computer-adaptive test EORTC CAT Core. **Eur. J. Cancer**, v. 107, p. 133-141, Jan 2019.

MONTEIRO, D. R.; ALMEIDA, M. A.; KRUSE, M. H. L. [Translation and cross-cultural adaptation of the Edmonton Symptom Assessment System for use in Palliative Care]. **Rev. Gaucha Enferm.**, v. 34, n. 2, p. 163-171, Jun 2013.

NATS-INC NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SÚDE. Disponível em: http://natsinc.org/wpress/euroqol/?page_id=76

NATS-INC NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE. **Estudo QALYBrasil.** Disponível em: http://natsinc.org/wpress/euroqol/?page_id=767, 2012. Acesso em: 22/06/2019.

NEBULONI, D. R.; MAK, M. P.; SOUZA, F. H.; SARAGIOTTO, D. F.; JÚLIO, T.; DE CASTRO, G. JR.; SABBAGA, J.; HOFF, P. M. Modified FLOX as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer patients in the public health system in Brazil: Effectiveness and cost-utility analysis. **Mol. Clin. Oncol.**, v. 1, n. 1, p. 175-179, Jan 2013.

NEKOLAICHUK, C. L.; MAGUIRE, T. O.; SUAREZ-ALMAZOR, M.; ROGERS, W. T.; BRUERA, E. Assessing the reliability of patient, nurse, and family caregiver symptom ratings in hospitalized advanced cancer patients. **J. Clin. Oncol.**, v. 17, n. 11, p. 3621-3630, Nov 1999.

NIH NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, N. I. O. H. **Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) - v4.03: June 14, 2010.** 2010. Acesso em: 22/06/2019.

OKEN, M. M.; CREECH, R. H.; TORMEY, D. C.; HORTON, J.; DAVIS, T. E.; MCFADDEN, E. T.; CARBONE, P. P. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. **Am. J. Clin. Oncol.**, v. 5, n. 6, p. 649-655, Dec 1982.

OPAS ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Histórico da pandemia de COVID-19.** Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>, 2020. Acesso em: 09/01/2023.

OVERMAN, M. J.; LENZ, H.-J.; ANDRE, T.; AGLIETTA, M.; WONG, M. K.; LUPPI, G.; VAN CUTSEM, E.; McDERMOTT, R. S.; HENDLISZ, A.; CARDIN, D. B.; MORSE, M.; NEYNS, B.; GRAHAM HILL, A.; LIMON, M. L.; GARCIA-ALFONSO, P.; KRISHNAMURTHY, A.; CHEN, F.; ABDULLAEV, S.; SOLEYMANI, S.; LONARDI, S. Nivolumab (NIVO) ± ipilimumab (IPI) in patients (pts) with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Five-year follow-up from CheckMate 142. **Journal of Clinical Oncology**, v. 16_suppl, 40, p. 3510-3510, 2022.

PETRELLI, F.; TOMASELLO, G.; BORGONOVO, K.; GHIDINI, M.; TURATI, L.; DALLERA, P.; PASSALACQUA, R.; SGROI, G.; BARNI, S. Prognostic survival associated with left-sided vs right-sided colon cancer: a systematic review and meta-analysis. **JAMA Oncol.**, v. 3, n. 2, p. 211-219, Feb 01 2017.

PIEDBOIS, P.; ROUGIER, P.; BUYSE, M.; PIGNON, J.; RYAN, L.; HANSEN, R.; ZEE, B.; WEINERMAN, B.; PATER, J.; LEICHMAN, C.; MACDONALD, J.; BENEDETTI, J.; LOKICH, J.; FRYER, J.; BRUFMAN, G.; ISACSON, R.; LAPLANCHE, A.; LEVY, E.; META-ANALYSIS GROUP IN CANCER. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. **J. Clin. Oncol.**, v. 16, n. 1, p. 301-308, Jan 1998.

ROCHA, L. S. D. S.; RIECHELMANN, R. P. Treatment of patients with metastatic colorectal cancer and poor performance status: current evidence and challenges. **Clinics (Sao Paulo)**, v. 73, n. suppl 1, p. e542s, Sep 2018.

SANOFF, H. K.; SARGENT, D. J.; CAMPBELL, M. E.; MORTON, R. F.; FUCHS, C. S.; RAMANATHAN, R. K.; WILLIAMSON, S. K.; FINDLAY, B. P.; PITOT, H. C.; GOLDBERG, R. M. Five-year data and prognostic factor analysis of oxaliplatin and irinotecan combinations for advanced colorectal cancer: N9741. **J. Clin. Oncol.**, v. 26, n. 35, p. 5721-5727, Dec 10 2008.

SARGENT, D. J.; KÖHNE, C. H.; SANOFF, H. K.; BOT, B. M.; SEYMOUR, M. T.; DE GRAMONT, A.; PORSCHE, R.; SALTZ, L. B.; ROUGIER, P.; TOURNIGAND, C.; DOUILLARD, J. Y.; STEPHENS, R. J.; GROTHEY, A.; GOLDBERG, R. M. Pooled safety and efficacy analysis examining the effect

of performance status on outcomes in nine first-line treatment trials using individual data from patients with metastatic colorectal cancer. **J. Clin. Oncol.**, v. 27, n. 12, p. 1948-1955, Apr 2009.

SCHEITHAUER, W.; ROSEN, H.; KORNEK, G. V.; SEBESTA, C.; DEPISCH, D. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. **BMJ.**, v. 306, n. 6880, p. 752-755, Mar 20 1993.

SCHWARTZBERG, L. S.; RIVERA, F.; KARTHAUS, M.; FASOLA, G.; CANON, J. L.; HECHT, J. R.; YU, H.; OLINER, K. S.; GO, W. Y. 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.**, V. 32, n. 21, p. 2240-2247, Jul 20 2014.

SHAW, J. W.; JOHNSON, J. A.; COONS, S. J. US valuation of the EQ-5D health states: development and testing of the D1 valuation model. **Med. Care**, v. 43, n. 3, p. 203-220, Mar 2005.

SIMMONDS, P. C. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Colorectal Cancer Collaborative Group. **BMJ.**, v. 321, n. 7260, p. 531-535, Sep 2000.

SUNG, H.; FERLAY, J.; SIEGEL, R. L.; LAVERSANNE, M.; SOERJOMATARAM, I.; JEMAL, A.; BRAY, F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA Cancer J. Clin.**, v. 71, n. 3, p. 209-249, May 2021.

TAKEMOTO, M. L.; LOPES DA SILVA, N.; RIBEIRO-PEREIRA, A. C.; SCHILITZ, A. O.; SUZUKI, C. Differences in utility scores obtained through Brazilian and UK value sets: a cross-sectional study. **Health Qual. Life Outcomes**, v. 13, p. 119, Aug 2015.

TANCREDI, R.; STEFANI, S.; GERVASO, L.; FREGONI, V.; POOLARY, V.; CEFALI, M.; PIACENTINI G.; RICCARDI A.. End-of-life chemotherapy and adherence to ASCO's Top Five List recommendations: A single-center retrospective review. **Journal of Clinical Oncology.**, v. 35, n. 15, suppl., p. e21509, 2017.

TOURNIGAND, C.; ANDRE, T.; CHIRIVELLA, I.; FIGER, A.; LIEDO, G.; FLESCH, M.; LORENZO R. M.; ACHILE, E.; LANDI, B.; HEBBAR, M. 5-Fluorouracil, folinic acid and oxaliplatin (FOLFOX) in poor prognosis patients with metastatic colorectal cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 22, n. 14, p. 3565, 2004.

WATANABE, S. M.; NEKOLAICHUK, C.; BEAUMONT, C.; JOHNSON, L.; MYERS, J.; STRASSER, F. A multicenter study comparing two numerical versions of the Edmonton Symptom Assessment System in palliative care patients. **J. Pain Symptom Manage.**, v. 41, n. 2, p. 456-468, Feb 2011.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Weekly epidemiological update on COVID-19 - 23 November 2022.** 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---23-november-2022>. Acesso em: 23/11/2022.

WHO WORLD HEALTH ORGANIZATION., **Health Promotion Glossary.** Disponível em: <https://www.who.int/healthpromotion/about/HPR%20Glossary%201998.pdf?ua=1>, 1998. Acesso em: 22/06/2019.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION.. **Coronavirus disease (COVID-19) pandemic.** Disponível em: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=EAlaIqobChMI2K-y_da6_AIVDtORCh1MqQVYEAAAYASAAEgl9b_D_BwE, 2020. Acesso em: 09/01/ 2023.

YOSHINO, T.; WATANABE, J.; SHITARA, K.; YASUI, H.; OHORI, H.; SHIOZAWA, M.; YAMAZAKI, K.; OKI, E.; SATO, T.; NAITOH, T.; KOMATSU, Y.; KATO, T.; HIHARA, M.; SOEDA, J.; YAMAMOTO, K.; AKAGI, K.; OCHIAI, A.; UETAKE, H.; TSUCHIHARA, K.; MURO, K. Panitumumab (PAN) plus mFOLFOX6 versus bevacizumab (BEV) plus mFOLFOX6 as first-line treatment in patients with RAS wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from the phase 3 PARADIGM trial. **Journal of Clinical Oncology**, v. 40, n. 17_suppl, p. LBA1-LBA1, 2022/06/10 2022.

YOUNG, J.; BADGERY-PARKER, T.; DOBBINS, T.; JORGENSEN, M.; GIBBS, P.; FARAGHER, I.; JONES, I. CURROW, D. Comparison of ECOG/WHO performance status and ASA score as a measure of functional status. **J. Pain Symptom Manage.**, v. 49, n. 2, p. 258-264, Feb 2015.

10 Anexos

10 ANEXOS

10.1 Anexo 1: Escala de Edmonton Revisada – ESAS-r

Anexo 01: ESASr Adaptado de: Monteiro DR, Almeida MA, Kruse MHL. Tradução e adaptação transcultural do instrumento Edmonton Symptom Assessment System para uso em cuidados paliativos. Rev Gaúcha Enferm. 2013;34(2):163-171.

Escala de Edmonton revisada

Por favor, circule o número que melhor descreve como você está se sentindo agora.

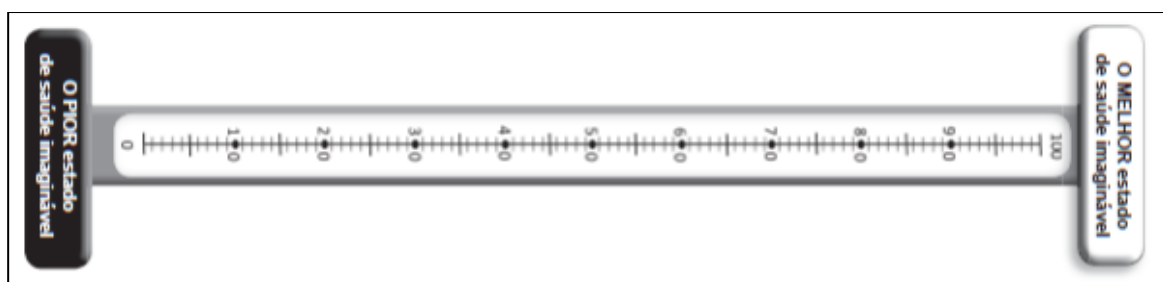
Sem dor	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Pior dor possível
Sem cansaço	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Pior cansaço possível
Cansaço = falta de energia		
Sem sonolência	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Pior sonolência possível
Sonolência = sentir-se com sono		
Sem náusea	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Pior náusea possível
Com apetite	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Pior falta de apetite possível
Sem falta de ar	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Pior falta de ar possível
Sem depressão	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Pior depressão possível
Depressão = sentir-se triste		
Sem ansiedade	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Pior ansiedade possível
Ansiedade = sentir-se nervoso		
Com bem-estar	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Pior mal-estar possível
Bem-estar / Mal-estar = como você se sente em geral		
Sem _____	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Pior _____ possível
Outro problema (por exemplo, prisão de ventre)		

10.2 Anexo 2: European Quality of Life 5 Dimensions - EQ-5D

Mobilidade	
()	1. Não tenho problemas em andar
()	2. Tenho alguns problemas em andar
()	3. Estou limitado a ficar na cama
Cuidados pessoais	
()	1. Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais
()	2. Tenho alguns problemas para me lavar ou me vestir
()	3. Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho
Atividades habituais (ex. trabalho, estudos, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer)	
()	1. Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
()	2. Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
()	3. Sou incapaz de desempenhar as minhas atividades habituais
Dor/Mal-estar	
()	1. Não tenho dores ou mal-estar
()	2. Tenho dores ou mal-estar moderados
()	3. Tenho dores ou mal-estar extremos
Ansiedade/Depressão	
()	1. Não estou ansioso(a) ou deprimido(a)
()	2. Estou moderadamente ansioso(a) ou deprimido(a)
()	3. Estou extremamente ansioso(a) ou deprimido(a)

EQ-5D na versão brasileira, janeiro/2012

Escala Analógica Visual (EAV) EQ-5D na versão brasileira, janeiro/ 2012 – avaliação de estado de saúde



10.3 Anexo 3 - RECIST 1.1 – critérios para resposta radiológica

Os subgrupos que designaram uma categoria de resposta (resposta completa [RC], resposta parcial [RP], doença estável [DE] e progressão de doença [PD]; veja definições abaixo) são todos pacientes que receberam ao menos um ciclo de quimioterapia com esquema mFLOX e tiveram sua doença reavaliada por imagem ou exame físico. Todas as pacientes com uma resposta objetiva de RC ou RP devem ter a resposta confirmada pelo menos 4 semanas após a documentação de resposta inicial.

Taxa de Resposta Radiológica

RECIST

A resposta e a progressão serão avaliadas neste estudo utilizando os novos critérios internacionais propostos pelo comitê RECIST (Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos). Alterações apenas no diâmetro maior (medição unidimensional) de lesões tumorais são utilizadas nos critérios RECIST (EISENHAUER, *et al.*, 2009).

Doença Mensurável. Lesões mensuráveis são definidas como aquelas que podem ser precisamente medidas em ao menos uma dimensão (diâmetro mais longo a ser registrado) como ≥ 10 mm com técnicas convencionais (exames físicos, desde que utilizado paquímetro, TC, RNM) ou como ≥ 5 mm com CT helicoidal de cortes finos (5 mm) ou ainda 20 mm pela radiografia simples de tórax. Todas as medições dos tumores devem ser registradas em milímetros (ou frações decimais de centímetros).

O mesmo método de avaliação e a mesma técnica devem ser utilizados para caracterizar cada lesão identificada e relatada no exame basal e durante o acompanhamento.

Um linfonodo é considerado acometido quando medir pelo menos 15mm em seu menor diâmetro. Durante o acompanhamento apenas o menor diâmetro deverá ser acompanhado, assim como apenas esse menor diâmetro será considerado na somatória das lesões alvo

Lesões clínicas: As lesões clínicas apenas serão consideradas mensuráveis quando forem superficiais e maiores ou iguais a 10 mm (por exemplo, nódulos cutâneos, linfonodos palpáveis). Para o caso de lesões

cutâneas, é recomendada a documentação por meio de fotografia colorida, incluindo uso de paquímetro para avaliar o tamanho da lesão.

TC/ RNM: Tomografia e ressonância nuclear magnética são os melhores métodos reprodutíveis e atualmente disponíveis para medir as lesões alvo selecionadas para avaliação de resposta. TC convencional e RNM devem ser realizadas com cortes de 10 mm ou menos de espessura no corte transversal, de forma contígua. TC helicoidal deve ser realizada utilizando um algoritmo de reconstrução contígua de 5 mm. Isto se aplica ao tórax e abdome.

Doença não mensurável. Linfonodos com menor diâmetro maior ou igual a 10 mm e menor que 15 mm. Além de alterações realmente não mensuráveis como carcinomatose meníngea, ascite, derrame pleural ou pericárdico, linfangite cutânea ou pulmonar, massas abdominais ou organomegalias avaliáveis ao exame físico porém não por exames de imagem e lesões ósseas blásticas.

Lesões Alvo. Todas as lesões mensuráveis até no máximo 5 lesões por órgão e 10 lesões na representação total de todos os órgãos envolvidos devem ser identificadas como lesões alvo e ser registradas e medidas nos exames basais. Lesões alvo devem ser selecionadas com base em seu tamanho (lesões com os diâmetros mais longos) e sua adequação para medições repetidas precisas (por técnicas por imagem ou clinicamente). A soma dos maiores diâmetros (MD) de todas as lesões alvo será calculada e relatada nos exames basais. Esta será utilizada como referência para caracterização da resposta tumoral objetiva. Caso exista > de 10 lesões mensuráveis, aquelas não selecionadas como lesões alvo serão consideradas, juntamente com doenças não mensuráveis, como lesões não alvo. Com relação a lesões ósseas caso apresentem componente de partes moles que se encaixe em critérios de doença mensurável e que possam ser avaliadas pelos métodos de TC ou RNM poderão ser consideradas. O mesmo é verdadeiro para lesões císticas, porém caso existam lesões não císticas no mesmo paciente estas últimas deverão ser preferidas como lesão alvo.

Lesões não alvo. Todas as lesões não mensuráveis (ou locais da doença) além de quaisquer lesões mensuráveis e acima das 10 listadas como *lesões alvo*. As medições não são exigidas, porém essas lesões devem ser especificadas no exame basal e acompanhadas como “presentes”, “ausentes” ou “progressão inequívoca”. Além disso, poderá ser relatado múltiplas lesões não alvo envolvendo determinado órgão como item único do laudo, por exemplo “múltiplas metástases hepáticas”

Todos os pacientes terão sua MELHOR RESPOSTA no estudo classificado conforme resumido abaixo:

Resposta Completa (RC): desaparecimento de todas as evidências clínicas e radiológicas de tumor (alvo ou não alvo), além de confirmação subsequente em ≥ 4 semanas. Os linfonodos deverão ter seu menor eixo menor que 10 mm. Caso um linfonodo tenha sido incluído como lesão alvo a somatória em caso de resposta completa nunca será igual a zero, já que seu menor eixo continuará sendo considerado na análise ainda que menor que 10 mm.

Resposta Parcial (RP): uma redução de ao menos 30% na soma dos diâmetros de lesões alvo, tendo como referência o exame basal, além de confirmação subsequente em ≥ 4 semanas. Mesmo que linfonodo tenha, após resposta seu menor diâmetro menor que 10 mm ele continuará sendo considerado na somatória, caso no exame baseline ele tenha sido utilizado como lesão alvo.

Doença Estável (DE): estado de equilíbrio da doença. Definida quando não há redução suficiente para qualificar como RP nem aumento suficiente para qualificar como PD, documentado pelo menos uma vez ≥ 4 semanas a partir do exame basal, tendo como referencia a menor soma de diâmetros no decorrer do estudo. Mesmo que linfonodo tenha, após resposta seu menor diâmetro menor que 10 mm ele continuará sendo considerado na somatória, caso no exame baseline ele tenha sido utilizado como lesão alvo.

Progressão de Doença (PD): um aumento de ao menos 20% na soma dos diâmetros das lesões alvo medidas tendo como referência a menor

soma de diâmetros registrada desde o início do tratamento. Esse aumento de 20% deve representar pelo menos 5mm. O aparecimento de novas lesões também constituirá progressão de doença. Em circunstâncias excepcionais, progressão evidente de lesões não alvo pode ser aceita como evidência de progressão da doença. Mesmo que linfonodo tenha, após resposta seu menor diâmetro menor que 10 mm ele continuará sendo considerado na somatória, caso no exame baseline ele tenha sido utilizado como lesão alvo.

Considerações especiais:

Lesões que reduzem muito e se tornam muito pequenas para serem medidas: se desaparecem deverão constar no laudo como 0 mm e em caso de tamanho muito reduzido em que o radiologista não se sinta confortável na aferição deverá ser colocada medida padrão de 5mm

Lesões que se separam ou que coalescem: As que se separam deverão ter seus maiores diâmetros somados e as que coalesceram deverão ter seu maior diâmetro medido.

Lesões Alvo	Lesões Não Alvo	Novas Lesões	Resposta Geral	A melhor resposta para esta categoria também exige
RC	RC	Não	RC	Confirmação de ≥ 4 semanas do exame baseline
RC	Não-RC/Não-PD	Não	PR	Confirmação de ≥ 4 semanas do exame baseline
RP	Não-PD	Não	RP	
DE	Não-PD	Não	DE	Documentada ao menos uma vez ≥ 4 semanas a partir dos exames basais
PD	Qualquer	Sim ou Não	PD	Não antes de DE, RP ou RC
Qualquer	PD*	Sim ou Não	PD	
Qualquer	Qualquer	Sim	PD	

* Em circunstâncias excepcionais, progressão evidente de lesões não alvo pode ser aceita como evidência de progressão da doença.

Observação:

Pacientes com uma deterioração clínica significativa que exija descontinuação do tratamento sem evidência objetiva de progressão da doença devem ser qualificados como “*deterioração sintomática – progressão clínica*”. Todos os esforços devem ser feitos para documentar a progressão objetiva mesmo após a descontinuação do tratamento

10.4 Anexo 04 – Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP



APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 15/07/2015, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **142/15** intitulado: “**ESTUDO PROSPECTIVO OBSERVACIONAL DOS EFEITOS DA QUIMIOTERAPIA PALIATIVA EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL METASTÁTICO COM PERFORMANCE STATUS (PS) COMPROMETIDO (ECOG 3 E 4)**” apresentado pelo Instituto do Câncer do Estado de São Paulo

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Rachel Simões Pimenta Riechelman

Pesquisador (a) Executante: Lucila Soares da Silva Rochah

CEP-FMUSP, 15 de Julho de 2015.

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

10.5 Anexo 05 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO:..... Nº:..... APTO:
BAIRRO:..... CIDADE:..... CEP:.....
TELEFONE: DDD (...)
2. RESPONSÁVEL LEGAL:
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.):
DOCUMENTO DE IDENTIDADE:.....SEXO: M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE: CEP:
TELEFONE: DDD (...).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. **TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA** “Estudo prospectivo dos efeitos da quimioterapia paliativa em pacientes com câncer colorretal metastático com performance status comprometido (ECOG 3 e 4)”.
2. **PESQUISADOR:** LUCILA SOARES DA SILVA ROCHA e RACHEL RIECHELMANN
CARGO/FUNÇÃO: Dra Lucila: Médico Assistente grupo de tumores gastrointestinais do ICESP,
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 143049
CARGO/FUNÇÃO: Dra Rachel: Coordenadora de Pesquisa Clínica e Medica Oncologista, INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 98131.
UNIDADE: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo “Octavio Frias de Oliveira” – ICESP
3. **AValiação DO RISCO DA PESQUISA:**
RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO X RISCO MAIOR
4. **DURAÇÃO DA PESQUISA:** 3 ANOS

1 – Desenho do estudo e objetivo(s)

O (a) senhor (a) está sendo convidada para participar deste estudo clínico a ser realizado no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo.

Você tem o diagnóstico de câncer coloretal metastático, isto é, disseminado para outros órgãos do corpo. Além disso, seu performance status, ou seja, sua condição clínica, avaliada pela classificação do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), maior ou igual a 2, está prejudicada, o que significa que a doença interfere de modo significativo com suas atividades de vida diárias, limitando-as de alguma forma, lhe deixando fraco (a).

O tratamento habitual, aqui no ICESP, para casos como o seu, é ou quimioterapia com esquema mFLOX em primeira linha (5-Fluoruracil, leucovorin e oxaliplatina), em casos de pacientes internados esquemas infusionais que contenham oxaliplatina ou melhor suporte clínico possível sem uso de quimioterapia, avaliado de forma individual. Porque você se encontra fraco (a), não sabemos o quanto a quimioterapia pode lhe ajudar nessa situação. Para alguns pacientes a quimioterapia ajuda, melhorando dor, apetite, sintomas causados pelo tumor e ganho de peso.

Neste estudo, para o qual você está sendo convidado (a) a participar de forma voluntária, temos como objetivo avaliar o benefício e as toxicidades da quimioterapia mencionada (mFLOX ou poliquimioterapia infusional baseada em oxaliplatina), em pacientes como você, com performance clínica comprometida.

Portanto, investigaremos o benefício deste tratamento em controlar o tumor e aumentar o tempo de sobrevida no seu caso, bem como as toxicidades decorrentes do seu tratamento. O tratamento continua enquanto o tumor ficar controlado e você se sentir bem. Como este tratamento faz parte da rotina do ICESP, para participar do estudo, você apenas autoriza que coletemos informações do seu prontuário e que responda um questionário sobre como você se sente.

2 – Procedimento do Estudo:

A rotina de exames e consultas é padronizada para pacientes que recebem tratamento com esquema contendo oxaliplatina no ICESP, independente de participação neste estudo.

Todos os pacientes receberão quimioterapia com 5 fluoruracil, leucovorin uma vez por semana por 6 semanas e oxaliplatina a cada 2 semanas também por período de 6 semanas, havendo após este período um intervalo de 2 semanas para

reinício de próximo ciclo, enquanto houver benefício, de acordo com opinião do médico oncologista e com os exames realizados. Os esquemas infusionais mencionados são feitos em regime de internação a partir de discussão em reunião multidisciplinar e de modo geral são realizados em infusão contínua durante 48 horas a cada 15 dias.

A cada 2 semanas (14 dias), antes de cada dose de oxaliplatina, os pacientes passarão em consulta com oncologista para avaliação de sintomas, com exames laboratoriais, e a cada 8 semanas de tratamento, aproximadamente 2 meses, farão exames de tomografia para avaliar o tamanho do tumor. A quimioterapia com 5-fluoracil e leucovorin será administrada em 60 minutos, aqui no ICESP e nos dias em que houver aplicação de oxaliplatina esta duração será de 240 minutos. Estas consultas, os exames de sangue e as tomografias já fazem parte da rotina de tratamento do ICESP e você não fará exames a mais do que estaria já fazendo, caso não participasse desta pesquisa.

Caso o senhor (a) aceite o convite para participar do estudo em questão, é muito importante que fique claro que não há mudança no tratamento. A proposta do presente trabalho é apenas acompanhá-lo, coletando os resultados e dados relacionados ao efeito do tratamento em seus sintomas e no controle do tumor além da aplicação dos questionários descritos a seguir. A única avaliação, que não faz parte da rotina descrita acima, é o preenchimento dos questionários de sintomas e de qualidade de vida a saber: escala de sintomas de Edmonton e Questionário Europeu de Qualidade de Vida (EQ-5D) antes do início da quimioterapia e após 28 dias da primeira dose.

A escala de sintoma de Edmonton revisada consiste em um questionário de rápido preenchimento (demora em média 5-10 minutos) e fácil compreensão, no qual o paciente pontua seus sintomas, atribuindo uma nota que vai de zero a dez (sendo zero o melhor bem estar e dez a pior sensação com relação a determinado sintoma). Serão avaliados os seguintes quesitos: dor; atividade; náusea; depressão; ansiedade; sonolência; apetite; bem estar; e falta de ar; há, ainda, opção de adicionar um décimo sintoma objetivo à escolha do paciente. Caso você não consiga realizar o preenchimento do questionário seu acompanhante ou o médico poderá auxiliá-lo. Esta escala possibilitará a análise de melhora dos sintomas relacionados à doença e ao tratamento.

Já o EQ-5D (Questionário Europeu de Qualidade de Vida), também é de fácil aplicação e compreensão além de rápida aplicação (menor que 5 minutos) e

consiste de uma escala analógica visual em que você classifica seu estado geral de saúde com uma nota de 0-100 e em seguida responde a 5 quesitos a saber : mobilidade, cuidados pessoais, atividades diárias, dor/ mal-estar e depressão, classificando-os em 3 níveis (não tenho nenhum problema, tenho alguma dificuldade, tenho dificuldade extrema).

3 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nas avaliações e medicações rotineiras;

Riscos da coleta de dados e questionário – nenhum.

6 – Benefícios para o participante

A hipótese do estudo é que o esquema de poliquimioterapia baseada em oxaliplatina seja eficaz, com aumento do tempo de sobrevida e com redução do tumor, sem aumento de efeitos colaterais graves. Somente ao final do estudo poderemos concluir sobre a presença de algum benefício no contexto de comprometimento do performance. Caso isso se comprove, é possível que, futuramente, estudos maiores precisem ser realizados antes que se estabeleça o uso deste esquema em população com o desempenho clínico comprometido. Sua participação pode também auxiliar pacientes futuros com a doença igual a sua. O seu benefício em participar será melhor avaliação dos seus sintomas durante o tratamento, através do questionário de sintomas.

7 – Pagamento ao sujeito de pesquisa

A participação deste estudo não trará nenhum custo adicional para você, nenhum tipo de pagamento será feito caso você concorde em participar deste estudo.

8 – Participação voluntária/ Descontinuação do estudo

A participação neste estudo é totalmente voluntária (você decide se quer fazer parte ou não). Mesmo que você decida participar do estudo, você poderá deixá-lo a qualquer momento, sem dar explicações para isto, podendo inclusive recusar a publicação de dados coletados a seu respeito. Caso isso ocorra os médicos não mais coletaram os dados a seu respeito, mas poderão publicar informações não pessoais coletadas antes do cancelamento. Esta decisão não afetará seu tratamento médico futuro de forma alguma.

O médico do estudo também poderá retirá-lo deste estudo se achar que isto é melhor para você, ou no caso de o estudo ser interrompido antes do planejado.

9 – Confidencialidade

Se você optar por participar deste estudo, as informações sobre a sua saúde e o registro de sua participação serão mantidas de maneira confidencial e sigilosa. Os pesquisadores identificarão você através de um número exclusivo e através das iniciais do seu nome (não utilizando seu nome completo).

10 – Garantia de acesso

Dúvidas sobre os procedimentos devem ser dirigidas diretamente aos pesquisadores listados no final deste termo de consentimento.

11 – Assinaturas

Eu confirmo que li o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tive a oportunidade de esclarecer todas minhas dúvidas relacionadas a este estudo. Eu entendo que se eu tiver qualquer dúvida adicional no futuro relacionada ao estudo ou minha participação nele, posso entrar em contato com o telefone 11- 3893-2686.

Através da minha assinatura, eu concordo em participar deste estudo como voluntário. Eu recebi uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Nome do Participante (letra de forma)

Data ____ / ____ / ____

Assinatura do Participante

Nome do Investigador (letra de forma)

Data ____ / ____ / ____

Assinatura do Investigador

Caso que testemunha ou representante legal seja necessário:

Assinatura da testemunha/ representante legal Data / /

Assinatura da testemunha/ representante legal Data / /

Contato com investigadores:
Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
Departamento de Pesquisa Clínica
Av. Dr Arnaldo
São Paulo- SP
Brasil
Telefone- (11) 3893- 2686

Anexo 6 – Parecer Consubstanciado do CEP FMUSP

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Estudo prospectivo observacional dos efeitos da quimioterapia paliativa em pacientes com câncer colorretal metastático com performance status (PS) comprometido (ECOG 3 e 4).

Pesquisador: Rachel Simões Pimenta Riechelmann

Área Temática:

Versão: 6

CAAE: 44520615.0.0000.0065

Instituição Proponente: FUNDACAO FACULDADE DE MEDICINA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.838.471

Apresentação do Projeto:

A presente emenda apresenta a folha de informações básicas da Plataforma Brasil.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo principal deste estudo é avaliar se a quimioterapia paliativa com esquema mFLOX, resulta em melhora de sintomas associados à doença e do estado geral em pacientes com performance status comprometido em 1ª linha de tratamento. Os objetivos secundários incluem avaliação de resposta, de toxicidades (graus 3 e 4) e sobrevida global.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A documentação apresentada não resulta na alteração de riscos e benefícios.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A documentação apresentada relaciona os co-autores e o delineamento do Projeto de Pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A documentação apresentada não resulta na alteração do TCLE.

Recomendações:

Recomenda-se a aprovação do Protocolo de Pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O Protocolo não apresenta pendências éticas.

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU **CEP:** 01.246-903
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 2.838.471

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1196811_E4.pdf	08/08/2018 17:21:47		Aceito
Outros	relatorioparcial.pdf	25/06/2018 13:02:11	Rachel Simões Pimenta Riechelmann	Aceito
Outros	Declaracaoaccamargo.pdf	05/12/2017 09:50:48	Barbara Penna Santos	Aceito
Outros	MemolCESPPesquisa460.docx	23/05/2017 09:52:51	Rachel Simões Pimenta Riechelmann	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEadendomaio2017.doc	23/05/2017 09:52:25	Rachel Simões Pimenta Riechelmann	Aceito
Outros	Memo_151_17_emenda.pdf	15/02/2017 11:36:38	Rachel Simões Pimenta Riechelmann	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetoatual.doc	15/02/2017 11:36:16	Rachel Simões Pimenta Riechelmann	Aceito
Outros	Via do pesquisador.pdf	14/04/2015 16:03:35		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Lucila corrigido .doc	14/04/2015 13:39:27		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_lucila_revisado_dra rachel 250314.doc	14/04/2015 13:38:34		Aceito
Outros	Anexo II.pdf	14/04/2015 13:38:14		Aceito
Outros	Memo 413-15 - Submissão Inicial.pdf	14/04/2015 13:37:42		Aceito
Folha de Rosto	Folha de Rosto.pdf	14/04/2015 13:36:58		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU **CEP:** 01.246-903
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 2.838.471

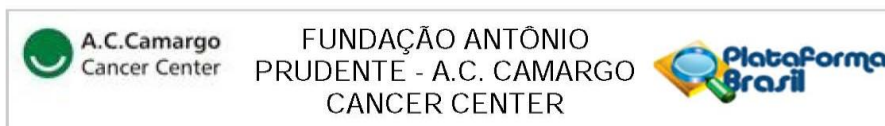
Necessita Apreciação da CONEP:
Não

SAO PAULO, 23 de Agosto de 2018

Assinado por:
Antonio de Padua Mansur
(Coordenador)

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU **CEP:** 01.246-903
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

Anexo 7 – Parecer Consubstanciado do CEP FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE - AC CAMARGO CANCER CENTER



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo prospectivo observacional dos efeitos da quimioterapia paliativa em pacientes com câncer colorretal metastático com performance status (PS) comprometido (ECOG 3 e 4).

Pesquisador: VIRGILIO SOUZA E SILVA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 44520615.0.2001.5432

Instituição Proponente: FUNDACAO ANTONIO PRUDENTE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.073.014

Apresentação do Projeto:

Resposta de pendência em TCLE (versão/data/página).

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo principal deste estudo é avaliar se a quimioterapia paliativa baseada em oxaliplatina (com esquema mFLOX, FOLFOX, CAPOX ou FOFOXIRI), resulta em melhora de sintomas associados à doença e do estado geral em pacientes com performance status comprometido em 1ª linha de tratamento. Os objetivos secundários incluem avaliação de resposta, de toxicidades (graus 3 e 4) e sobrevida global.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Vide parecer anterior.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vide parecer anterior.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

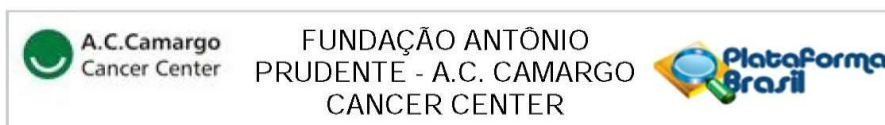
As respostas foram satisfatórias.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As solicitações em relação ao TCLE foram acatadas e agora consta paginação, versão e data.

Nenhuma outra pendência.

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211
Bairro: Liberdade **CEP:** 01.509-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2189-5020 **Fax:** (11)2189-5020 **E-mail:** cep_hcancer@accamargo.org.br



Continuação do Parecer: 3.073.014

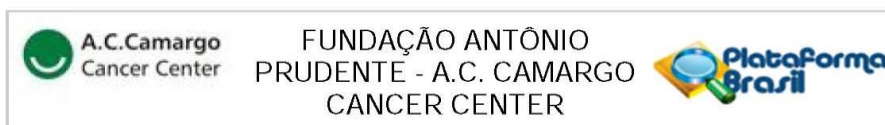
Considerações Finais a critério do CEP:

Nota: Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses a partir desta data em relatório (modelo CEP).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1206712.pdf	05/12/2018 16:12:08		Aceito
Outros	cartarespostaassinadadez.pdf	05/12/2018 16:11:10	VIRGILIO SOUZA E SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEmodversao2.docx	05/12/2018 16:10:42	VIRGILIO SOUZA E SILVA	Aceito
Outros	form_3.JPG	08/11/2018 10:31:28	VIRGILIO SOUZA E SILVA	Aceito
Outros	form_2.JPG	08/11/2018 10:31:15	VIRGILIO SOUZA E SILVA	Aceito
Outros	form_1.JPG	08/11/2018 10:30:48	VIRGILIO SOUZA E SILVA	Aceito
Outros	carta_resposta.JPG	08/11/2018 10:28:50	VIRGILIO SOUZA E SILVA	Aceito
Outros	TCLE_2611_18.pdf	08/11/2018 10:27:42	VIRGILIO SOUZA E SILVA	Aceito
Outros	FORMUliariomod.docx	07/11/2018 15:38:11	VIRGILIO SOUZA E SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoACcamargECOG.doc	07/11/2018 15:37:50	VIRGILIO SOUZA E SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEmod.docx	07/11/2018 15:37:20	VIRGILIO SOUZA E SILVA	Aceito
Outros	formulario_3.JPG	24/09/2018 09:50:15	Sandra Fabiana de Almeida	Aceito
Outros	formulario_2.JPG	24/09/2018 09:50:06	Sandra Fabiana de Almeida	Aceito
Outros	formulario.JPG	24/09/2018 09:49:58	Sandra Fabiana de Almeida	Aceito
Outros	plano_recrutamento.JPG	24/09/2018 09:49:47	Sandra Fabiana de Almeida	Aceito
Outros	cienciaecompr.JPG	24/09/2018 09:42:22	Sandra Fabiana de Almeida	Aceito

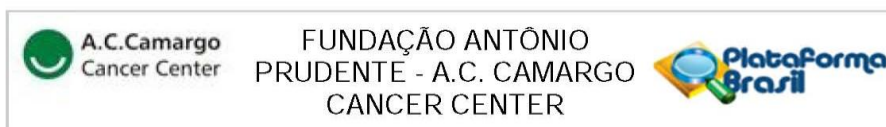
Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211
Bairro: Liberdade **CEP:** 01.509-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2189-5020 **Fax:** (11)2189-5020 **E-mail:** cep_hcancer@accamargo.org.br



Continuação do Parecer: 3.073.014

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	24/09/2018 09:41:54	Sandra Fabiana de Almeida	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoac.doc	24/09/2018 09:12:19	VIRGILIO SOUZA E SILVA	Aceito
Outros	termopesquisador.JPG	24/09/2018 09:10:07	VIRGILIO SOUZA E SILVA	Aceito
Orçamento	orcamento.JPG	24/09/2018 09:09:47	VIRGILIO SOUZA E SILVA	Aceito
Outros	lattespesquisador.JPG	24/09/2018 09:09:35	VIRGILIO SOUZA E SILVA	Aceito
Outros	infraestrutura.JPG	24/09/2018 09:07:42	VIRGILIO SOUZA E SILVA	Aceito
Outros	dados.JPG	24/09/2018 09:06:41	VIRGILIO SOUZA E SILVA	Aceito
Folha de Rosto	FR.pdf	17/09/2018 21:13:16	VIRGILIO SOUZA E SILVA	Aceito
Outros	relatorioparcial.pdf	25/06/2018 13:02:11	Rachel Simões Pimenta Riechermann	Aceito
Outros	Declaracaoaccamargo.pdf	05/12/2017 09:50:48	Bárbara Penna Santos	Aceito
Outros	MemolCESPPesquisa460.docx	23/05/2017 09:52:51	Rachel Simões Pimenta Riechermann	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCL Eadendomaio2017.doc	23/05/2017 09:52:25	Rachel Simões Pimenta Riechermann	Aceito
Outros	Memo_151_17_emenda.pdf	15/02/2017 11:36:38	Rachel Simões Pimenta Riechermann	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetoatual.doc	15/02/2017 11:36:16	Rachel Simões Pimenta Riechermann	Aceito
Outros	Via do pesquisador.pdf	14/04/2015 16:03:35		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Lucila corrigido .doc	14/04/2015 13:39:27		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_lucila_revisado_dra rachel 250314.doc	14/04/2015 13:38:34		Aceito
Outros	Anexo II.pdf	14/04/2015		Aceito

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211
Bairro: Liberdade **CEP:** 01.509-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2189-5020 **Fax:** (11)2189-5020 **E-mail:** cep_hcancer@accamargo.org.br



Continuação do Parecer: 3.073.014

Outros	Anexo II.pdf	13:38:14		Aceito
Outros	Memo 413-15 - Submissão Inicial.pdf	14/04/2015 13:37:42		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 11 de Dezembro de 2018

Assinado por:
Sandra Caires Serrano
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211
Bairro: Liberdade **CEP:** 01.509-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2189-5020 **Fax:** (11)2189-5020 **E-mail:** cep_hcancer@accamargo.org.br

Anexo 8 – Publicação

Rocha LSS, Riechelmann RP. Treatment of patients with metastatic colorectal cancer and poor performance status: current evidence and challenges. Clinics. 2018;73 (Suppl. 1):e542s.



REVIEW ARTICLE

Treatment of patients with metastatic colorectal cancer and poor performance status: current evidence and challenges

Lucila Soares da Silva Rocha,¹ Rachel P. Riechelmann^{II,III,*}

¹Departamento de Radiologia e Oncologia, Instituto do Cancer do Estado de Sao Paulo (ICESP), Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, BR. ^{II}Departamento de Oncologia – AC Camargo Cancer Center, Sao Paulo, BR. ^{III}Programa de Pós-Graduação em Oncologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo, São Paulo, BR.

Rocha LS, Riechelmann RP. Treatment of patients with metastatic colorectal cancer and poor performance status: current evidence and challenges. Clinics. 2018;73(suppl 1):e542s

*Corresponding author. E-mail: rachelri2005@gmail.com

Patients with unresectable metastatic colorectal cancer live for a median of three years when treated with standard therapies. While the evidence guiding cancer-directed treatment of this disease comes from phase III trials that have mostly enrolled patients with good performance status, some patients present with poor clinical conditions. The best treatment for these patients remains to be determined. We performed a systematic review of the treatment outcomes of patients with metastatic colorectal cancer and poor performance status, defined as Eastern Cooperative Oncology Group performance status ≥ 2 . Eligible articles were prospective or retrospective studies or case reports published in English, Portuguese or Spanish. We searched PubMed, EMBASE, LILACS and the Cochrane Library from onset until October 2017 using specific keywords for each search. We found a total of 18 publications, mostly case reports and retrospective studies (14 articles). One was an uncontrolled prospective trial, two were observational studies and one was an individual patient meta-analysis. Although some studies suggested benefits in terms of symptomatic response with standard chemotherapy, with good safety profiles when dose-reduced regimens were administered, a true survival gain could not be demonstrated. The scientific evidence for treating metastatic colorectal cancer patients with poor performance status is scarce, and more studies evaluating treatment for this population are necessary since this condition is not uncommon in clinical practice, particularly in the public healthcare system and developing countries and among destitute populations.

KEYWORDS: Metastatic Colorectal Cancer; Poor Performance; Chemotherapy; Performance; Survival.

■ INTRODUCTION

Nearly 50% of patients with colorectal cancer have metastatic or nonoperable disease at the time of diagnosis or will develop metastasis or a local recurrence in the following months to years (1). For patients with unresectable metastatic disease, the prognosis is bleak, with 5-year survival rates of 5% or less (2). Chemotherapy prolongs progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) compared with best supportive care (BSC) alone (3) or polychemotherapy, specifically with FOLFOX (leucovorin + 5-fluorouracil (5-FU) + oxaliplatin) and FOLFIRI (leucovorin + 5-FU + irinotecan) regimens, increases the response rate compared with

fluoropyrimidine monotherapy, and has become the standard first-line therapy for this disease. Bevacizumab (BEV) and anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibodies have also added survival benefits to chemotherapy alone; the latter is specifically useful in patients whose tumors are RAS wild-type. Currently, the median survival of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) can reach 30 months (4). However, the clinical benefits of various treatments are established in clinical trials that enroll highly selected patients with good performance status (PS), which is often measured using the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) classification. Most patients included in mCRC trials present with ECOG PS 0-1, and only a minimal percentage of those with poor ECOG PS are enrolled. Therefore, there are scarce data to evaluate whether the benefits observed in clinical trials also apply to patients with poor PS. For example, in the landmark FOCUS trial, less than 10% of patients had ECOG PS 2 (5).

Given the lack of robust evidence to guide treatment decisions for mCRC patients with poor ECOG PS, an individual patient data meta-analysis of randomized trials evaluated the outcomes of systemic chemotherapy in patients with ECOG PS 2, which represented 8% of the total sample (6). Patients with ECOG PS 2 experienced a doubled risk of

Copyright © 2018 CLINICS – This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium or format, provided the original work is properly cited.

No potential conflict of interest was reported.

Received for publication on December 28, 2017. Accepted for publication on June 2, 2018

Commemorative Edition: 10 years of ICESP

DOI: 10.6061/clinics/2018/e542s



grade 3/4 treatment-related toxicities and significantly worse outcomes, such as 60-day mortality rate (12% vs. 2.8%), lower response rates (43.8% vs. 32.0%), shorter median PFS (7.6 vs. 4.9 months) and shorter median OS (17.3 vs. 8.5 months) than those with ECOG PS 0-1. However, patients with even worse clinical conditions, such as those with ECOG PS 3-4 have not been represented at all in clinical trials. The results from a retrospective study performed by our group suggested that palliative chemotherapy might benefit mCRC patients with ECOG PS 3-4, as they experienced a low rate of serious adverse events and lived longer than those treated with BSC exclusively (7). However, those findings may reflect selection bias.

Therefore, we have performed a systematic review to assess the evidence for the treatment of mCRC patients with ECOG PS ≥2.

MATERIALS AND METHODS

This was a systematic review of studies that evaluated the treatment outcomes of mCRC patients with poor ECOG/PS ≥2. Eligible publications were clinical trials, prospective or retrospective cohort studies, case-control studies, case reports or population-based studies and pooled analyses. We excluded editorials, commentaries, convention abstracts, literature reviews and articles written in other languages other than English, Portuguese or Spanish.

The PubMed, Embase, Cochrane Library and LILACS databases were searched using the following search terms: (1) ("Colorectal Neoplasms" [Mesh]) AND ((performance [Title] AND status[Title]) OR ECOG[Title]) in PubMed; (2) ('colorectal cancer'/exp OR 'colorectal neoplasms') AND

('chemotherapy'/exp OR chemotherapy) AND 'poor performance' in Embase (ScienceDirect); (3) (tw:("colorectal cancer")) AND (tw:("poor performance")) AND (tw:(chemotherapy)) in LILACS; and (4) "colorectal neoplasms" in the Cochrane Library. All searches were conducted from the inception of each database until October 31st, 2017. Additionally, the reference lists of all the retrieved articles were reviewed to identify additional eligible studies. This strategy was used because, after testing several combinations of key words, this was the search that retrieved the largest number of studies.

It was initially planned to have a third researcher independently extract the data from the studies. However, after selecting the eligible studies, the data were very heterogeneous, and the number of articles was quite small; thus, two investigators evaluated each article and discussed the contents, one investigator extracted the data, and then both discussed and revised all the data. For each eligible paper, the investigators collected information about study design, characteristics of the study population, type of cancer-directed therapy and percentage of poor PS patients and treatment outcomes, such as OS and treatment-related adverse events.

RESULTS

Our initial search revealed 248 articles including 39 from PubMed, 95 from EMBASE, 60 from LILACS and 54 from the Cochrane Library, but only 18 were eligible. The number of studies evaluated and the sequential selection are presented in detail in Figure 1.

Of the selected articles, 11 were retrospective studies (61%), two were case series, two were uncontrolled prospective

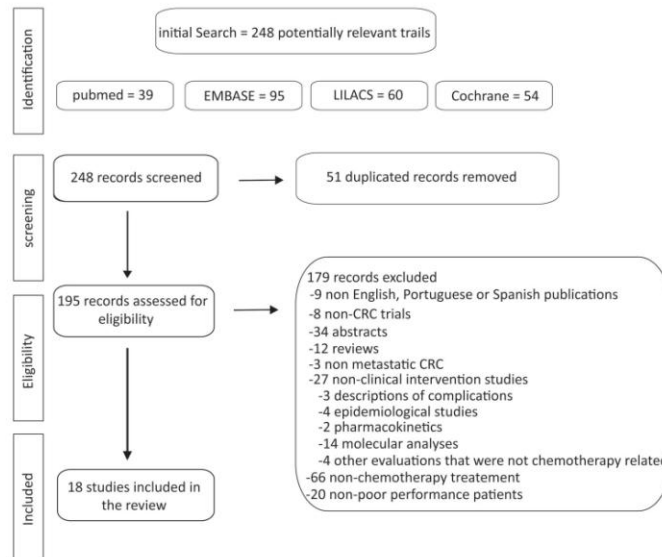


Figure 1 - Flow chart of the search strategy and eligible articles.



Table 1 - Characteristics of studies included.

Reference	Patients (n)	ECOG PS ≥ 2% (n)	Study design	Chemotherapy protocol	Median OS (months)	Results / conclusions
Nikolic-Tomasevic, et al. 2000 (20)	16	25 (4)	Retrospective	Second-line Irinotecan	NR	Partial response, 20%; stable disease, 46.6%
Massacci, et al. 2002 (16)	321	8 (26)	Retrospective	Various	15	Right and transverse colon primary tumors, younger age, ECOG PS ≥ 2, elevated CEA ≥ 5 g/l, site of metastatic disease and progression to first-line CT were associated with short-term survival; the median PFS in all treated in first-line CT = 5 m.
Benavides, et al. 2004 (18)	34	76.5 (26)	Phase II, single-arm	Second- or subsequent-line weekly Irinotecan	8.3	Time to disease progression, 5.5 m (range, 0.9-17.5 m)
Sorbye, et al. 2007 (17)	112	14 (15)	Retrospective	FLURI, FOLFIRI, CAPIRI	First-line - 8.9 Second-line - 20.8	More chance to receive second-line CT in ECOG PS < 2 (OR = 7.5) and alkaline phosphatase < 300 IU/L (OR = 2.5); OS = 1.7 m pts did not receive second-line irinotecan due poor PS; OS = 9.5 m and PFS = 4.1 m after beginning second-line irinotecan-based CT.
Shitara, et al. 2008 (14)	116	27.6 (32)	Retrospective	Various	2.2	32.7% of pts achieved a tumor response, decreased fluid accumulation (ascites and pleural effusion) or decreased in tumor markers; PS improvement = 13.8%
Nannini, et al. 2009 (49)	3	66 (2)	Case series	Metronomic capecitabine	NR	Treatment was well tolerated, and pts achieved long-term disease control for 6 and 15 cycles.
Sargent, et al. 2009 (6)	6286	8.09 (509)	Meta-analysis	Various	8.5	Median PFS = 7.6 vs. 4.9 months (ECOG PS < 2 vs. 2; HR = 1.52); grade > 2 nausea = 8.5% vs. 16.4% (ECOG PS < 2 vs. 2) and vomiting = 7.6% vs. 11.9% (ECOG PS < 2 vs. 2); 60-day all-cause mortality = 2.8% vs. 12.0% (ECOG PS < 2 vs. 2).
Sorbye, et al. 2009 (15)	760	17 (79)	Prospective observational	Various	15.8 (CT) 2.8 (BSC)	36% of pts receiving CT were included in trials, and 32% received BSC alone. Trial-treated pts had a median OS of 21.3 m, and non-trial-treated pts had a median OS of 15.2 m; BSC was used because pts with poor PS had a median OS = 2.1 m, 6 of 8 pts (75%) had clinical/radiological improvement.
Shitara, et al. 2010 (8)	8	87.5 (7)	Case series	FOLFOX + cetuximab	5.2	Median PFS = 6.87 m; ORR = 35% (16 pts) Grade 3-4 toxicities = 13.3-17.8%
Naem, et al. 2013 (12)	45	62.2 (28)	Phase II, single-arm	Capecitabine and bevacizumab	12.7	Disease control rate = 32%; median of 3 previous treatments (range, 2-7); median PFS = 3 m, 105% CI, 2.3-3.7)
Sgouros, et al. 2013 (19)	25	8 (2)	Retrospective	IROX	7	Median PFS = 5.9 vs. 6.1 m (Age < 65 vs. > 65 years) PS had a negative impact on 6 m survival rate = 41%; 77% of the treated inpatients were discharged home, and 72% received further CT.
Jehn, et al. 2014 (11)	497	22.9 (114)	Retrospective	Cetuximab and Irinotecan	NR	Pts with a proxy for poor performance were less likely to receive second-line treatment (HR = 0.82, P < 0.01)
Wheatley-Price, et al. 2014 (21)	199	9 (18)	Retrospective	Various	4.5	CRAS testing was more frequent if pts presented with lung metastases, poor PS, more comorbidities, and mCRC diagnosis after 2009.
Zheng, et al. 2014 (50)	7951	9.3 (742) * proxy for poor PS	Retrospective	5-FU + LV/ROX/IROX + biologics/Oxaliplatin + biologics	ECOG PS 2 = 10.8 ECOG PS 3-4 = 6.8	The median OS was longer in pts with ECOG PS > 2 treated with chemotherapy vs. those treated with BSC alone (6.8 vs. 2.3 months, P = 0.13).
Carter, et al. 2015 (9)	1363	20.1 (274)	Retrospective	NR	17	OS was shorter in pts with ECOG PS 2 than in those with ECOG PS 0-1 (HR = 1.67).
Crosara Teixeira, et al. 2015 (7)	240	58.3 (140)	Retrospective	FLOX, FOLFOX, 5-FU	22.3	Not treated = median of 5 m Treated = median of 20 m
Grande, et al. 2016 (13)	751	14.6 (110)	Retrospective	Various	17	The main reasons that KRAS wt pts did not receive anti-EGFR therapy were poor PS and death.
Ho, et al. 2016 (10)	443	??	Prospective observational	FOLFOX, FOLFIRI	22.3	

ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group, BSC - best supportive care, CAPIRI - capecitabine + irinotecan, CEA - carcinoembryonic antigen, CT - chemotherapy, EGFR - epidermal growth factor receptor, FLURI - 5-FU + Irinotecan, FOLFIRI - 5-FU + Irinotecan + oxaliplatin, FOLFOX - 5-FU + fluorouracil, HR - hazard ratio, IROX - Irinotecan + oxaliplatin, m - months, n - number of patients, NR - not reported, OR - odds ratio, ORR - overall objective response rate, OS - overall survival, PFS - progression-free survival, PS - performance status, pts - patients, wt - wild-type. * proxy for poor performance - hospital bed use; oxygen use; walking aid use or wheel chair use.



trials, two were observational studies and one was an individual patient meta-analysis. Table 1 summarizes the characteristics of the included studies.

Below we present the studies according to type of setting and population, as we tried to group the available evidence in a didactic form.

Bevacizumab and anti-EGFR monoclonal antibodies

A case series of eight patients, most with ECOG PS 2 and one with ECOG PS 3, suggested that a combination of FOLFOX plus cetuximab for patients with RAS wild-type tumors who needed tumor shrinkage to alleviate symptoms related to extensive metastatic disease had clinical benefits. Improvement in ECOG PS, reduced jaundice and ascites, pain relief, resolution of intestinal obstruction and/or objective radiological response occurred in 75% of patients. Their median survival was 5.2 months (range, 2.5-14+ months) (8).

A retrospective study including 20.1% mCRC patients with ECOG PS ≥ 2 , showed that patients with poorer PS and comorbidities were significantly more likely than those with better PS to have their tumors tested for RAS status at diagnosis in an attempt to induce tumor response with anti-EGFR monoclonal antibodies (until 60 days after diagnosis) (9). On the other hand, poor PS was one of the most common reasons for patients with KRAS wild-type tumors not to be treated with anti-EGFR antibodies (10).

Jehn et al. (11) performed a retrospective trial to investigate the combination of irinotecan plus cetuximab in 497 irinotecan-pretreated patients with KRAS wild-type tumors, of whom 22.9% had ECOG PS ≥ 2 . A multivariate analysis evaluating the prognostic influence of age, PS, gender, age at diagnosis, primary location of mCRC, Charlson Comorbidity Index and skin toxicity showed that ECOG PS had a negative impact on PFS (hazard ratio (HR) = 0.61; 95% confidence interval (CI), 0.41-0.89; $P = 0.01$).

In a prospective phase II study of the combination of capecitabine + BEV, in which 62% of a total of 45 mCRC patients had ECOG ≥ 2 , the overall median PFS was 6.87 months (95% CI, 5.1-11.5 months), the overall objective response rate (ORR) was 35%, and the median OS was 12.7 months (95% CI, 6.9-28.2 months); the most frequent grade 3/4 toxicities were diarrhea, fatigue and hand-foot syndrome (12).

Grande et al. (13) performed a retrospective study involving older and/or frail patients and showed that of 78% those who received first-line chemotherapy (31% received isolated 5-FU, 29% received oxaliplatin-based treatment, 35% received an irinotecan-based regimen, and 5% received other chemotherapy regimens), 14.6% presented with ECOG PS ≥ 2 . Among them, those treated with chemotherapy experienced a longer 2-year OS rate (12.8% vs. 8.1%, $P < 0.0001$) than those treated with supportive care alone.

First-line chemotherapy

A pooled analysis of nine clinical trials (including various chemotherapy regimens) with a total of 6,286 mCRC patients treated with first-line chemotherapy was performed of a subgroup of 509 (8%) patients with ECOG PS ≥ 2 . For this subset, the analysis demonstrated that polychemotherapy led to improved outcomes compared with those of monotherapy in terms of PFS (HR = 0.78 for combination vs. monotherapy; 95% CI, 0.62 to 0.98; $P = 0.0001$), OS (HR = 0.79; 95% CI, 0.62 to 0.99; $P = 0.04$) and increased the likelihood of objective response (odds ratio (OR) = 2.85; 95%

CI, 1.61 to 5.02; $P = 0.0003$). Patients with poor PS experienced lower response rates (OR = 0.61; $P = 0.0001$; 43.8% vs. 32%), shorter median PFS (HR = 1.52; $P = 0.0001$; median PFS, 7.6 vs. 4.9 months), and poorer OS (HR = 2.18; $P = 0.0001$; median OS, 17.3 vs. 8.5 months) than those with ECOG PS 0-1 and had an increased risk of grade 3 and 4 toxicities, particularly nausea (8.5% vs. 16.4%, $P = 0.0001$) and vomiting (7.6% vs. 11.9%, $P = 0.006$). Patients with ECOG PS 3-4 were not represented (6).

In a retrospective analysis of gastrointestinal cancer patients with poor PS (32 [27%] were mCRC patients) treated with different chemotherapy regimens, Shitara et al. (14) showed that the proportion of patients who experienced treatment-related mortality was low (0.8%). Despite their deteriorated health conditions, 10 (31.2%) mCRC patients had radiological and/or biochemical response (decrease in carcinoembryonic antigen (CEA) or carbohydrate antigen 19-9 (Ca19.9) levels $\geq 25\%$ of baseline levels after 4 weeks of treatment) and/or clinical benefit defined by improvement in ECOG PS. For all responders ($N = 78$), they found a survival benefit compared with patients without tumor response (median OS, 6 vs. 2.2 months, $P < 0.001$).

Crosara et al. (7) performed a retrospective study of 140 patients with ECOG PS ≥ 2 (58.3% of the total sample) and found a median OS of 18.4 months for patients with ECOG PS 0-1, 10.8 months for those with ECOG PS 2 and 6.8 months for those with ECOG PS 3-4; all patients were treated with first-line oxaliplatin and/or 5-FU regimens. Although the findings were not statistically significant, this study still suggested that patients with ECOG PS 3-4 treated with chemotherapy presented prolonged median OS compared with those treated with BSC alone (6.8 vs. 2.3 months, respectively). They did not find differences in term of toxicities between the ECOG PS 3-4 group treated with chemotherapy vs. those who received BSC exclusively, but 40% of patients with ECOG PS 3-4 initially received dose-reduced chemotherapy.

A prospective observational trial analyzed the outcomes of mCRC patients who were included in clinical trials vs. those who were not, and 17% of the patients who were not included in clinical trials had poor PS. Of all patients, 36% were included in a clinical trial, and 32% received BSC alone; the most common reason for this treatment option was poor PS in 54% of patients, the presence of comorbidities in 14%, declination of treatment in 13%, very old age in 13% and other causes in 6%. Clinical trial patients presented prolonged OS (21.3 months) compared with patients treated with combination chemotherapy outside of a clinical trial (OS = 15.2 months) (15).

In a multivariate analysis performed as part of a retrospective study by Massacesi et al. (16), ECOG PS ≥ 2 (8.1% of the sample) was associated with short-term survival (defined as ≤ 6 months) and initial progression after first-line 5-FU-based chemotherapy regimens (OR = 3.42; 95% CI, 1.48-7.89; $P = 0.015$).

Second- and subsequent-line therapy

Sorbye et al. (17) followed 112 patients after initial treatment with oxaliplatin-based regimens and observed that 47% of them did not receive second-line treatment with irinotecan-based chemotherapy. The main cause of this lack of second-line treatment was poor PS as defined by ECOG PS 2-4 in 59% of patients, which led to a median OS after first-line progression of 1.7 months.



In a retrospective trial involving 140 mCRC patients with ECOG ≥ 2 conducted by our group, thirty-seven (35%) received subsequent lines of chemotherapy, mostly based on irinotecan and fluoropyrimidine, suggesting that some patients derived sufficient benefit from first-line chemotherapy to be well enough to receive subsequent lines of treatment. Unfortunately, we were unable to evaluate the benefits of targeted anti-EGFR agents, which are reserved as a third-line treatment as per institutional protocol, because few patients with ECOG PS 3-4 lived long enough to receive third-line treatment (7).

A prospective trial conducted in two Spanish centers included patients with poor PS and tumors that were primarily resistant to 5-FU who received weekly second-line irinotecan. Considering the 26 mCRC patients with ECOG PS ≥ 2 (76.5% of the sample), 20.6% (95% CI, 6.3-34.9%) experienced tumor response, and 38.2% of patients had stable disease. The median OS was 8.3 months (95% CI, 1.7-1.69), and the most frequent grade 3/4 toxicities were neutropenia in 11 patients (32.4%) and diarrhea in 10 patients (29.4%) (18).

In another retrospective study of 25 patients, 8% had ECOG PS ≥ 2 . Investigators evaluated the efficacy of IROX (irinotecan + oxaliplatin) in pretreated mCRC patients (median of 3 previous treatments [range, 2 to 7]), demonstrating an overall median OS of 7 months (95% CI, 6.2-7.8 months) and a disease control rate of 32%, without differentiating between patients with good *vs.* poor PS (19).

A case series including 4 patients (25%) with ECOG PS ≥ 2 treated with second-line irinotecan monotherapy demonstrated an overall partial response in 20% of patients and stable disease in 46.6%; 25% died within 30 days of beginning treatment (20).

Hospitalized patients

In a retrospective trial of 199 inpatients with advanced incurable cancers of whom 18 (9%) had mCRC, palliative chemotherapy was administered in all the included patients, and 77% had improved symptoms and were discharged from hospital; 72% even received further chemotherapy, but their median survival was 4.5 months. This study did not present the results separately for mCRC patients (21).

■ DISCUSSION

Even though some patients with mCRC present with a deteriorated PS in clinical practice, the best treatment for these patients remains unknown. In a previous retrospective study performed by our group, 27% of mCRC patients treated in a large public cancer center had ECOG PS 3-4 at the time the first-line treatment decision was made (7). Here, we present our findings of a systematic review of the literature to answer the pragmatic clinical question of how to treat these patients with poor PS. Despite the relevance of this topic, only a few studies, with most being retrospective cohort studies or case series, have evaluated the treatment outcomes of mCRC patients with poor ECOG PS. However, some studies have suggested treatment-associated benefits, such as radiological and/or symptomatic improvement, prolonged OS and low risk of grade 3/4 toxicities with dose-reduced therapies.

In 2012, the American Society of Clinical Oncology published their top five recommendations to improve cancer care and reduce costs, the first being "Do not use cancer-directed therapy for patients with solid tumors who have the following

characteristics: low performance status (3 or 4), no benefit from prior evidence-based interventions, not eligible for a clinical trial, and with no strong evidence supporting the clinical value of further anticancer treatment" (22). However, we think the ECOG PS is a somewhat unrefined classification as it does not reflect the subtle aspects of clinical evaluation. For example, some patients without (or with a few) comorbid illnesses may have ECOG PS 3 or 4 that is exclusively induced by metastatic disease. In this scenario, tumor shrinkage may improve symptoms, for example, in patients with extensive bone metastases and/or medullary compression from a chemosensitive tumor. In this situation, oncologists must decide to either follow the evidence and/or expert guidelines that recommend BSC alone or risk treating patients without knowing the likelihood of treatment benefits. Additionally, patients may have poor PS due to chronic physical limitations or disabilities that do not necessarily pose risks to clinical trial participation, such as stable neurological sequelae from polio or stroke. Certainly, the treatment outcomes vary considerably in patients who are frail due to oncologic disease *vs.* those who are frail because of comorbidities, severe organ dysfunction or advanced age, even though all these clinical conditions imply poor ECOG PS. Indeed, some studies included in this systematic review reported tumor shrinkage and even improvement in cancer-associated symptoms with standard chemotherapy. Therefore, we strongly advocate that the ECOG PS scale alone should not be used exclusively to guide treatment decisions. In these situations, other scales can help to make treatment decisions, such as the Edmonton Symptom Assessment System (ESAS) (23), which summarizes symptom burden, the Palliative Performance Scale (24), the prognostic Charlson Comorbidity Index (25), and scales that predict the probability of severe toxicities due to chemotherapy. (21,26) Last but not least, clinical judgment should prevail when the scientific evidence is lacking.

Even though combination chemotherapy improves response rates and, in some cases, disease-related symptoms compared with monotherapy in mCRC patients, those with poor PS have not been included in trials evaluating the combination of fluoropyrimidine with either oxaliplatin or irinotecan (27-31), and patients with ECOG PS ≥ 3 are systematically excluded from the main second- and third-line trials for CRC treatment (19,32-39). We have data from patients with good PS that shows that de-escalation of chemotherapy (40) or even complete cessation of chemotherapy does not compromise OS, while it preserves quality of life (41). Additionally, the safety and benefits from adding BEV or anti-EGFR agents to standard chemotherapy in patients with poor ECOG PS are unknown because few patients with ECOG PS 2 and none with an ECOG PS 3-4 have been enrolled in phase III trials with these anticancer agents. Due to the paucity of evidence-based information to guide treatments for patients with poor PS, community oncologists make decisions based on clinical experience or intuition. Although reduction in dose intensity of treatment is a common alternative in clinical practice when dealing with frail patients, there are no data to demonstrate that reduced doses provide the same benefit as full dose regimens. Some authors have suggested that in the frailest patients, a lower dose of chemotherapy should be considered for the first cycle, and if this is well tolerated, a subsequent dose escalation may be tested (12). In our institutional retrospective study, patients with poor PS did not develop significantly more grade 3/4 toxicities



probably because most of them were managed with initial dose reduction (7).

Additionally, because only 2-4% of patients with metastatic neoplasia are enrolled in clinical trials, which is much lower than the recommended rate of 10-15% (15), the overwhelming scientific evidence does not reflect the realities experienced by community oncologists. In that sense, trials that include relevant subsets of the cancer population must be conducted, *e.g.*, trials including patients with poor PS, elderly, HIV-positive individuals, and those with chronic kidney disease. In developing countries and in poor populations, the external validity of clinical trials may be even more problematic because late diagnosis and precarious access to a healthcare system often leads to patients presenting with more advanced disease, ultimately culminating in more patients with compromised PS at the time of presentation.

Forty percent of elderly patients with newly diagnosed colorectal cancer present with poor PS due to cancer complications or comorbidities (42). Consequently, data from studies with elderly patients are often extrapolated to nonelderly frail patients (ECOG PS \geq 2) (12). Several studies involving elderly mCRC patients have demonstrated that fluoropyrimidine (5-FU or capecitabine) used in isolation or in combination with BEV provides prolonged median PFS, encouraging response rates and acceptable toxicities (12,43,44). While these findings provide the rationale for treating fragile patients with "more gentle" regimens, they should not be used alone to guide therapy in mCRC patients with poor ECOG PS.

Another important aspect that should be considered when deciding treatment strategies for mCRC patients with poor PS is the efficacy of the available therapies. While there is the generally accepted concept that performing chemotherapy during the last 30 days of a patient's life is not a good clinical practice (45), tumor subtype and chemosensitivity certainly influence patient outcomes and the indications for treatment. For example, a retrospective study showed that inpatients with clinical stage III ovarian cancer treated with platinum-based chemotherapy achieved median survival of 21 months (46). Additionally, with the modernization of cancer therapies and new drugs that lead to high response and low toxicity rates, oncologists should better evaluate the risk-benefit ratio of treating patients with poor PS, such as those whose tumors have DNA mismatch repair-deficient (dMMR)/microsatellite instability-high (MSI-H) and are very likely to benefit from immunotherapy (47,48).

A major limitation of the ability our systematic review to reach a conclusion on this topic was the small number of studies included and their limited quality. Additionally, because poor PS is sometimes evaluated as a secondary or even exploratory endpoints, we may have missed some studies in our search. Searching for Portuguese, English and Spanish articles may have led us to miss data from studies from developing countries where patients have limited access to healthcare and probably a high number of fragile patients are treated. Nevertheless, given the clear lack of research on mCRC patients with poor PS, we do not think that the inclusion of any unintentionally missed studies would have changed the overall picture of our systematic review.

In this systematic review we show that there are very few studies involving mCRC patients with poor PS, principally those with ECOG PS 3-4, which implies that these patients are systematically excluded from clinical trials. While some studies have suggested benefits in terms of symptomatic

responses with standard chemotherapy, a true survival gain could not be demonstrated. Larger prospective epidemiological database studies are needed to elucidate whether and which patients with poor PS can benefit from treatment with palliative chemotherapy or from new targeted therapies and immunotherapy. Regarding clinical trials, we advocate that more flexible eligibility criteria be used and at least a limited number of patients with poor PS, especially those with poor ECOG PS and good organ function but with symptomatic burden, be included. Following the same logic, studies should separately analyze impaired PS due to active comorbidities, the sequelae of previous but stable disease and organ failure due to oncological disease.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

RP Riechelmann: concept and design, data selection, data interpretation, manuscript writing and final approval. Rocha L: data selection, data collection, data interpretation, manuscript writing and final approval.

REFERENCES

- Piedbois P, Rougier P, Buyse M, Pignon J, Ryan L, Hansen R, et al. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):301-8. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.1998.16.1.301>.
- Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2001;19(8):2282-92. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2001.19.8.2282>.
- Simmonds PC. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Colorectal Cancer Collaborative Group. BMJ.* 2000;321(7260):531-5. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.321.7260.531>.
- Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, Innocenti F, Fruth B, Meyerhardt JA, et al. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;317(23):2392-401. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.7105>.
- Seymour MT, Maughan JS, 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. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61087-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61087-3).
- Sargent DJ, Köhne CH, Sanoff HK, Bot BM, Seymour MT, de Gramont A, et al. Pooled safety and efficacy analysis examining the effect of performance status on outcomes in nine first-line treatment trials using individual data from patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(12):1948-55. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.20.2879>.
- Crosara Teixeira M, Marques DE, Ferrari AC, Alves ME, Alex AK, Sabbaga J, et al. The effects of palliative chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients with an ECOG performance status of 3 and 4. *Clin Colorectal Cancer.* 2015;14(1):52-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2014.09.010>.
- Shitara K, Yokota T, Takahari D, Shibata T, Sato Y, Tajika M, et al. Cetuximab plus FOLFOX for Patients with Metastatic Colorectal Cancer with Poor Performance Status and/or Severe Tumor-Related Complications. *Case Rep Oncol.* 2010;3(2):282-6. <http://dx.doi.org/10.1159/000319474>.
- Cartier GC, Landsman-Blumberg PB, Johnson BH, Juneau P, Nicol SJ, Li L, et al. KRAS testing of patients with metastatic colorectal cancer in a community-based oncology setting: a retrospective database analysis. *J Exp Clin Cancer Res.* 2015;34:29. <http://dx.doi.org/10.1186/s13046-015-0146-5>.
- Ho MY, Renouf DJ, Cheung WY, Lim HJ, Speers CH, Zhou C, et al. Patterns of practice with third-line anti-EGFR antibody for metastatic colorectal cancer. *Curr Oncol.* 2016;23(5):329-33. <http://dx.doi.org/10.3747/co.23.3030>.
- Jehn CF, Böning L, Kröning H, Pezzutto A, Lüftner D. Influence of comorbidity, age and performance status on treatment efficacy and safety of cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory elderly patients with metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2014;50(7):1269-75. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2014.01.005>.
- Naeim A, Ward PR, Wang HJ, Dichmann R, Liem AK, Chan D, et al. A phase II trial of frontline capecitabine and bevacizumab in poor performance status and/or elderly patients with metastatic colorectal cancer. *J Geriatr Oncol.* 2013;4(4):302-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgo.2013.05.001>.



13. Grande R, Natoli C, Ciancola F, Gemma D, Pellegrino A, Pavese L, et al. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer Patients ≥ 75 Years Old in Clinical Practice: A Multicenter Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0157751. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0157751>.
14. Shitara K, Mumakata M, Kasai M, Muto O, Sakata Y. Prolongation of survival and improvement in performance status following palliative chemotherapy in gastrointestinal cancer patients with a poor performance status. *Oncology*. 2008;74(3-4):135-42. <http://dx.doi.org/10.1159/000151360>.
15. Sørbye H, Pfeiffer P, Cavalli-Björkman N, Qvortrup C, Holsen MH, Wentzel-Larsen T, et al. Clinical trial enrollment, patient characteristics, and survival differences in prospectively registered metastatic colorectal cancer patients. *Cancer*. 2009;115(20):4679-87. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.24527>.
16. Massaccesi C, Pistilli B, Valeri M, Lippe P, Rocchi MB, Cellerino R, et al. Predictors of short-term survival and progression to chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer treated with 5-fluorouracil-based regimens. *Am J Clin Oncol*. 2002;25(2):140-8. <http://dx.doi.org/10.1097/0000421-200204000-00008>.
17. Sørbye H, Berglund A, Tveit KM, Ogreid D, Wanderås EH, Wentzel-Larsen T, et al. Secondary treatment and predictive factors for second-line chemotherapy after first-line oxaliplatin-based therapy in metastatic colorectal cancer. *Acta Oncol*. 2007;46(7):982-8. <http://dx.doi.org/10.1080/02841860701261568>.
18. Benavides M, García-Alfonso P, Cobo M, Muñoz-Martín A, Gil-Calle S, Carabantes F, et al. Weekly irinotecan (CPT-11) in 5-FU heavily pretreated and poor-performance-status patients with advanced colorectal cancer. *Med Oncol*. 2004;21(3):255-62. <http://dx.doi.org/10.1385/MO.21.3.255>.
19. Sgouros J, Aravatinos G, Dragasis S, Koutsoumas K, Antoniou G, Belchiri M, et al. Reintroduction of irinotecan and oxaliplatin as a combination (IROX regimen) in heavily pretreated colorectal cancer patients - A single-center experience. *Forum Clin Oncol*. 2013; 4(3):13-18.
20. Nikolic-Tomasovic Z, Jelic S, Popov I, Radosavljevic D. Colorectal cancer: dilemmas regarding patient selection and toxicity prediction. *J Chemother*. 2000;12(3):244-51. <http://dx.doi.org/10.1179/jco.2000.12.3.244>.
21. Wheatley-Price P, Ali M, Balchin K, Spencer J, Fitzgibbon E, Cripps C. The role of palliative chemotherapy in hospitalized patients. *Curr Oncol*. 2014;21(4):187-92. <http://dx.doi.org/10.3747/co.21.1989>.
22. Schnipper LE, Smith TJ, Raghavan D, Blayney DW, Ganz PA, Mulvey TM, et al. American Society of Clinical Oncology identifies five key opportunities to improve care and reduce costs: the top five list for oncology. *J Clin Oncol*. 2012;30(14):1715-24. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2012.42.8375>.
23. Chang VT, Hwang SS, Feuerman M. Validation of the Edmonton Symptom Assessment Scale. *Cancer*. 2000;88(9):2164-71. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4142\(200005\)88:9<2164::AID-CNCR324>3.0.CO;2-5](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-4142(200005)88:9<2164::AID-CNCR324>3.0.CO;2-5).
24. Anderson F, Downing GM, Hill J, Casasco L, Lerch N. Palliative performance scale (PPS): a new tool. *J Palliat Care*. 1996;12(1):5-11.
25. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83. [http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8).
26. Köhne CH, Folprecht G, Goldberg RM, Mitry E, Rougier P. Chemotherapy in elderly patients with colorectal cancer. *Oncologist*. 2008;13(4):390-402. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2007-0043>.
27. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L, et al. Initial therapy with FOLFIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(17):1609-18. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1403108>.
28. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFOX) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol*. 2007;25(13):1670-6. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2006.09.0928>.
29. 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. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02034-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02034-1).
30. Tourmignand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004;22(2):229-37. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2004.05.113>.
31. 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. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2000.18.16.2938>.
32. Cunningham D, Pyrhönen S, James RD, Punt CJ, Hickish TF, Heikkilä R, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet*. 1998;352(9138):1413-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)02309-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)02309-5).
33. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*. 2007;25(12):1539-44. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2006.09.6305>.
34. Bannoun J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(1):29-37. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70477-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70477-1).
35. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen J, Prausová J, Macarulla T, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):3499-506. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2012.42.8201>.
36. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, et al. Ramucicromab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(5):499-508. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70127-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70127-0).
37. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9863):303-12. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61900-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61900-X).
38. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1408-17. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0805019>.
39. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(20):1909-19. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1414325>.
40. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, Mineur L, André T, Bennamoun M, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OP/TIMOX2 Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(34):5727-33. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.23.4344>.
41. Pereira AA, Rego JE, Munhoz RR, Hoff PM, Sasse AD, Riechelmann RP. 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. *Acta Oncol*. 2015;54(10):1737-46. <http://dx.doi.org/10.3109/0284186X.2015.1044022>.
42. Gallego R, Sanchez N, Maurer J. Chemotherapy for elderly patients with advanced colorectal carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2006;6(5):795-800. <http://dx.doi.org/10.1586/14737140.6.5.795>.
43. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Oqvirk 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. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70154-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70154-2).
44. Price TJ, Zaminio D, Wilson K, Simes RJ, Cassidy J, Van Hazel GA, et al. Bevacizumab is equally effective and no more toxic in elderly patients with advanced colorectal cancer: a subgroup analysis from the AGITG MAX trial: an international randomised controlled trial of Capecitabine, Bevacizumab and Mitomycin C. *Ann Oncol*. 2012;23(6):1531-6. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdr488>.
45. Paccetti P, Paganini G, Oriandi M, Mambriani A, Pennucci MC, Del Freato A, et al. Chemotherapy in the last 30 days of life of advanced cancer patients. *Support Care Cancer*. 2015;23(11):3277-80. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-015-2733-6>.
46. Seifert H, Georgiou A, Alexander H, McLachlan J, Bodla S, Kaye S, et al. Poor performance status (PS) is an indication for an aggressive approach to neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced epithelial ovarian cancer (EOC). *Gynecol Oncol*. 2015;139(2):216-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jygyno.2015.08.015>.
47. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372(26):259-20. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa15096>.
48. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1182-91. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30422-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30422-9).
49. Namini M, Nobili E, Di Cicilia R, Brandi G, Maleddu A, Pantaleo MA, et al. To widen the setting of cancer patients who could benefit from metronomic capecitabine. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009;64(1):189-93. <http://dx.doi.org/10.1007/s00280-009-0930-z>.
50. Zheng Z, Hanna N, Onukwugha E, Reese ES, Seal B, Mullins CD. Does the type of first-line regimens influence the receipt of second-line chemotherapy treatment? An analysis of 3211 metastatic colon cancer patients. *Cancer Med*. 2014;3(1):124-33. <http://dx.doi.org/10.1002/cam4.176>.