

Oxaliplatin versus Irinotecan no câncer colorretal avançado

Thaís Árabe do Prado , Giovanna Volpe Del Bel , Milena Bongiorno Levignali , Uanderson Resende 

RESUMO

O câncer colorretal é uma neoplasia com alta prevalência e letalidade. A razão desse elevado número de mortes é a detecção da doença em estágios metastáticos, de difícil cura e que necessitam de terapia quimioterápica adjuvante ou paliativa. Na atualidade, o principal tratamento quimioterápico dessa neoplasia tem como base as drogas Oxaliplatina ou Irinotecano, isolados ou combinados com outros medicamentos. O objetivo desta revisão sistemática é avaliar se há superioridade do esquema quimioterápico com Irinotecano sobre o regime com Oxaliplatina. Foi realizada a análise de ensaios clínicos randomizados, fase II ou III, nas bases de dados eletrônicas Central e PubMed. Critérios de inclusão: ensaios clínicos randomizados comparando regimes à base de irinotecano ou oxaliplatina como tratamentos de primeira linha para câncer colorretal metastático. O desfecho primário analisado foi a superioridade entre os quimioterápicos sobre a sobrevida global. Os desfechos secundários incluíram sobrevida livre de progressão, taxa de resposta e efeitos colaterais. Registro na PROSPERO: CRD42019130339. Não houve diferença significativa nos 13 estudos sobre a sobrevida dos pacientes. Sobre os efeitos colaterais dos medicamentos, os regimes baseados em irinotecano foram associados a uma alta incidência de neutropenia e diarreia grave. Já os associados com oxaliplatin cursaram com alta incidência de neuropatia sensitiva. Não houve diferença estatisticamente significativa sobre a sobrevida global, sobrevivência livre de progressão e na taxa de resposta quando comparamos os pacientes que receberam oxaliplatina e irinotecano.

Palavras-chave: Colorectal neoplasms, Irinotecan, Oxaliplatin.

1. Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino, São João da Boa Vista, (SP), Brasil



INTRODUÇÃO

O câncer colorretal é a segunda neoplasia de maior incidência na população brasileira, responsável por 18867 óbitos em 2017 no Brasil¹. Em geral, o câncer colorretal é diagnosticado a partir de sinais ou sintomas que ocorrem em estágios localmente avançados ou metastáticos, portanto de prognóstico reservado^{2,3}.

A quimioterapia é a principal forma de tratamento do câncer colorretal avançado, em que a oxaliplatina e/ou irinotecano, associados ou não a outros agentes quimioterápicos, são utilizados como primeira linha de tratamento⁴.

Há muitas controvérsias quanto a eficácia da oxaliplatina comparada ao irinotecano no cenário do câncer colorretal avançado como primeira linha de tratamento quimioterápico. Este estudo tem como objetivo comparar os protocolos de primeira linha de quimioterapia baseados em oxaliplatina *versus* aqueles com irinotecano quanto à sobrevida global, sobrevida livre de progressão da doença, taxa de resposta e os principais efeitos colaterais.

MÉTODO

Estratégia de busca

Foi realizada a busca nas bases de dados eletrônicas *Central Registry of Controlled Trials of the Cochrane Library* (CENTRAL) e PubMed. A última atualização da pesquisa foi realizada em 03 de junho de 2021. Os critérios de inclusão foram os seguintes: ensaios clínicos randomizados, fase II ou III comparando regimes à base de irinotecano ou oxaliplatina como tratamentos de primeira linha para câncer colorretal metastático, não foram utilizados limites de idioma ou data. Os estudos em andamento que não possuíam dados suficientes para análise e os ensaios clínicos não randomizados ou em fase I foram excluídos. Essa revisão possui registro na PROSPERO, com a seguinte identificação: CRD42019130339.

Os termos usados para a busca incluíram: (1) **Rectal (i.e., Rectum, Rectums)**, **Sigmoid (i.e., Sigmoid Colon, Sigmoidal)**, **Colonic (i.e., Colon)**, **Intestinal (i.e., Intestines)**, (2) **Neoplasms (i.e., Cancer, Cancers, Malignancies, Malignancy, Malignant, Neoplasia, Neoplasias,**

Neoplasm, Tumor, Tumors), (3) **Irinotecan (i.e., 7 Ethyl 10 hydroxycamptothecin, 7-Ethyl-10-hydroxycamptothecin, CPT 11, CPT-11, CPT11, Camptosar, Camptothecin 11, Camptothecin-11, Irinotecan Hydrochloride, Irrinotecan, NK012 Compound, SN 38, SN 38 11, SN-38, SN-38-11, SN3811)**, (4) **Oxaliplatin (i.e., Eloxatin, platinum-based chemotherapy drug, 1,2 Diaminocyclohexane Platinum Oxalate, 1,2 Diaminocyclohexane Platinum Oxalate, 1,2-Diamminocyclohexane(trans-1) oxalato platinum(II), ACT 078, ACT-078, ACT078, Cis-oxalato-(trans-I)-1,2-diaminocyclohexane-platinum(II), Eloxatine, L-OHP Cpd, Oxalato-(1,2-cyclohexanediamine)platinum II, Oxaliplatin, (SP-4-2-(1R-trans))-isomer. Oxaliplatin, (SP-4-2-(1S-trans))-isomer, Oxaliplatin, (SP-4-3-(cis))-isomer, Oxaliplatin, Platinum(II)-1,2-cyclohexanediamine Oxalate).**

Seleção dos ensaios clínicos

Os ensaios clínicos foram selecionados pela análise separada de pelo menos dois dos três autores, de forma independente. A seleção ocorreu primeiramente pela análise do título e posteriormente pela análise dos resumos, seguida pela leitura completa do texto. Quinhentos e doze estudos foram encontrados na busca nas bases de dados (n=379 PUBMED, n=133 CENTRAL). Destes, 96 foram excluídos por serem duplicados. Quatrocentos e dezesseis estudos foram análises com base no seu título e resumo, sendo selecionados 49 estudos para a leitura completa, 36 foram excluídos por combinação de drogas não elegíveis ou desfechos não compatíveis. Por fim, 13 estudos foram incluídos nesta revisão sistemática (Figura 1).

Desfechos primários

Avaliar se há superioridade entre os quimioterápicos sobre a sobrevida global.

Desfechos secundários

Avaliar sobrevida livre de progressão da doença, taxa de resposta e os principais efeitos colaterais.

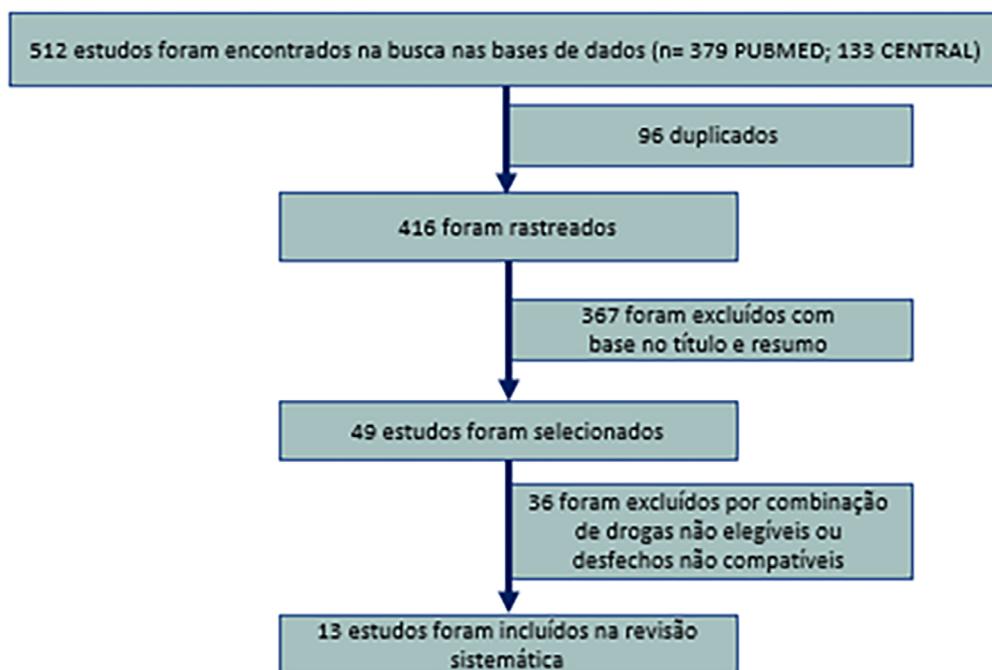


Figura 1: Diagrama do fluxo do estudo.

RESULTADOS

Um total de 2660 pacientes com câncer de cólon e reto metastáticos foram analisados em 13 ensaios clínicos randomizados, fase II ou fase III.

As terapias comparadas em todos os estudos tinham a oxaliplatin ou o irinotecan em sua composição, sendo que CapOx ou CapIRI foram as combinações usadas em três dos ensaios clínicos, OXAFUFU ou IRIFAFU foram a terapia de dois estudos, FOLFOX ou FOLFIRI foi utilizado em seis estudos, sendo que cinco destes adicionaram também bevacizumabe à terapia combinada, TEGAFUX ou TEGAFIRI foram utilizados em um estudo e Raltitrexed + oxaliplatin ou CPT-11 foram utilizados em um estudo.

DISCUSSÃO

A revisão sistemática não encontrou evidências científicas que a terapia com oxaliplatin seja superior à terapia com irinotecan. Entretanto, o perfil dos efeitos colaterais encontrado com a oxaliplatin foi diferente do encontrado com irinotecan.

No estudo de Comella et al., foram identificados melhores resultados na sobrevida livre de doença

($p=0,046$) e sobrevida geral dos pacientes ($p=0,032$) no grupo que recebeu oxaliplatin quando esses pacientes foram adequados ao status de desempenho, diferente dos resultados obtidos de sobrevida dos pacientes com baixa performance ($p=0,058$)¹⁵. Os demais estudos não tiveram resultados de significância estatística quanto à sobrevida global, sobrevida livre de progressão da doença e eficácia entre os regimes quimioterápicos baseados em oxaliplatin ou irinotecan. Como exemplo do discutido nesse parágrafo, o estudo PLANET-TTD, que analisou câncer colorretal com alterações nos genes WT-RAS e WT-KRAS, obteve como resultados a ausência de diferença significativa na eficácia ou segurança entre as drogas Pmab-FOLFOX4 e Pmab-FOLFIRI⁹.

O perfil tóxico dos medicamentos foi semelhante nos estudos analisados nessa revisão sistemática, apesar disso, os efeitos colaterais foram distintos. Os regimes baseados em oxaliplatin apresentaram maior incidência de neuropatia sensorial, um demonstrativo dessa afirmativa foi o estudo de Yamazaki et al., no qual o efeito adverso de neuropatia sensorial da oxaliplatin gerou a descontinuação do tratamento de alguns pacientes, diferente do tratamento com irinotecan, que não apresentou essa reação adversa e foi tolerado durante todo o tratamento analisado pelo estudo¹¹.

Tabela 1

Características dos estudos incluídos.

Autores	Ano	Fase	Desfecho primário	Desfecho secundário	Intervenção	Nº de pacientes	Resultados
Schmiegel et al. ⁵	2013	II	PFS	SG; TT; ressecção secundária de metástases hepáticas/pulmonares.	BEV + CapOx ou mCapIri	255	Ambos, CapOx-bevacizumab e mCapIri-bevacizumab, apresentam atividade promissora e um excelente perfil de efeito tóxico, sem diferença significativa quando comparados.
Feliu et al. ⁶	2005	II	Eficácia	PFS e TT	Raltitrexed + oxaliplatin ou CPT-11	94	Ambos os esquemas têm alta eficácia e seus níveis de toxicidade total são semelhantes.
Nakayama et al. ⁷	2018	III	ORR	PFS, SG e segurança	BEV + CapOX ou CapIRI	107	CapOX mais bevacizumabe e CapIRI mais bevacizumabe não apresentam diferença significativa na eficácia e viabilidade.
Parikh et al. ⁸	2018	II	PFS	Eficácia e TT	FOLFOX6 + BEV ou FOLFIRI + BEV	376	Ambas as terapias possuem sobrevida livre de progressão, eficácia e toxicidade equivalentes.
Carrato et al. ⁹	2017	II	ORR	Taxa de ressecção de metástases hepáticas, PFS, SG, EA e segurança perioperatória.	Pmab + FOLFOX4 ou FOLFIRI	77	Nenhuma diferença significativa na eficácia foi observada entre os dois regimes. Também não houve diferença significativa nos desfechos secundários entre as duas terapias.
Folprecht et al. ¹⁰	2014	II	ORR	SG, PFS	Cmab + FOLFOX6 ou FOLFIRI	111	As terapias possuem eficácia equivalentes.
Yamazaki et al. ¹¹	2016	III	PFS	RR, SG, QV	BEV + FOLFOX6 FOLFIRI	402	FOLFIRI + BEV não foi inferior na sobrevida livre de progressão, em comparação com mFOLFOX6 + BEV.
Ocvirk et al. ¹²	2010	II	PFS	ORR, PFS, SG e segurança	Cmab + FOLFOX6 ou FOLFIRI	181	As combinações de cetuximabe com FOLFOX6 ou FOLFIRI são igualmente eficazes.
Rosati et al. ¹³	2010	II	ORR	OS, EA	CapOx ou CapIRI	94	CAPOX e CAPIRI tiveram eficácia semelhante em pacientes idosos com mais de 75 anos, embora CAPOX pareça ser mais bem tolerado.
Bajetta et al. ¹⁴	2007	II	EA	Eficácia	TEGAFOX ou TEGAFIRI	141	TEGAFIRI e TEGAFOX são terapias de primeira linha igualmente eficazes e toleráveis.
Comella et al. ¹⁵	2005	III	ORR	FFS e OS	OXAFUFU ou IRIFAFU	277	Melhores resultados na PFS e OS dos pacientes nos pacientes que receberam OXIFAFU quando adequados ao status de desempenho.

Kalofonos et al. ¹⁶	2005	II	ORR	CR, DP, PR.	LV + 5-FU + Oxiliplatin ou IRinotecan	185	As terapias tiveram eficácias igualmente substanciais e perfis de toxicidade administráveis no tratamento de primeira linha. Não há diferença na ORR, TTP e OS para pacientes tratados com o regime FOLFIRI ou FOLFOX4.
Colucci et al. ¹⁷	2005	III	ORR	OS, TTP	FOLFOX ou FOLFIRI	360	

Capecitabina/oxaliplatina (CapOx) mais bevacizumabe e capecitabina / irinotecano modificado por dose (mCapIri); bevacizumabe (BEV), Sobrevida livre de progressão (PFS); Panitumumab (Pmab); taxa de resposta objetiva (ORR); Taxa de toxicidade (TT); taxa de resposta (RR); resposta completa (CR); doença progressiva (DP); resposta parcial (RP); Sobrevivência livre de falhas (FFS); tempo de progressão (TTP); Efeitos adversos (EA); sobrevida livre de progressão (PS); qualidade de vida (QV); sobrevida global (SG); uracil/tegafur/leucovorin+irinotec (TEGAFIRI); uracil/tegafur/leucovorin+oxaliplatin (TEGAFOX); ácido fólico, 5-fluorouracil, oxaliplatin (FOLFOX); ácido fólico, 5- fluorouracil + irinotecan (FOLFIRI); Pmab (Panitumumab); bevacizumabe (BEV); cetuximab (Cmab); 5-fluorouracil (5-FU); Leucovorin (LV); Capecitabina+oxilaplatin (CapOX); capecitabina+IRINOTECAN (CapIri); levo-folinic acid (L-FA).

Em contrapartida, os efeitos colaterais mais prevalentes do esquema com irinotecano foram neutropenia e diarreia grave. Como exemplo, o estudo de Comella et al., observou menor incidência de diarreia grave nos pacientes que usaram a oxaliplatina em comparação aos que fizeram uso do irinotecano ($p=0,005$)¹⁵. Divergindo dos demais estudos analisados nessa revisão sistemática, o estudo PLANET, não encontrou diferença significativa na frequência de diarreia grave entre os dois esquemas quimioterápicos analisados.

Os demais efeitos colaterais analisados nessa revisão sistemática foram similares entre os dois esquemas quimioterápicos, configurando essas outras reações adversas as seguintes manifestações: náusea, vômito, neurotoxicidade, dermatite acneiforme, mucosite, erupções cutâneas, anorexia, anemia e astenia.

CONCLUSÃO

A revisão sistemática demonstrou não haver evidências científicas quanto a diferença de sobrevida global, eficácia e sobrevida livre de progressão dos regimes baseados em oxaliplatina e irinotecano. O perfil de efeitos colaterais entre os regimes de quimioterapia com irinotecano e oxaliplatina foram distintos, sendo que no regime com oxaliplatina predominou a neuropatia sensitiva e o regime com irinotecano predominou a neutropenia e a diarreia grave, entretanto a faixa de

toxicidade geral foi similar entre as duas terapias, sendo ambas seguras e bem toleradas.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil/ Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019.
2. Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS, Rutherford R, Staley CA, Cardona K, Hawk NN, Dixon WT, Kitajima HD, Kang J, Small WC, Oshinski J, Votaw JR. Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. *Clin Colorectal Cancer*. 2016 Mar;15(1):67-73. doi: 10.1016/j.clcc.2015.07.004. Epub 2015 Jul 29. PMID: 26602596.
3. Amri R, Bordeianou LG, Sylla P, Berger DL. Impact of screening colonoscopy on outcomes in colon cancer surgery. *JAMA Surg*. 2013 Aug;148(8):747-54. doi: 10.1001/jamasurg.2013.8. PMID: 23784448.
4. Seymour, M. T., Maughan, T. S., Ledermann, J. A., Topham, C., James, R., Gwyther, S. J., ... Stephens, R. J. (2007). *Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. The Lancet*, 370(9582), 143–152. doi:10.1016/s0140-6736(07)61087-3
5. Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, et al. Capecitabine/irinotecan or capecitabine/oxaliplatin in combination with bevacizumab is effective and safe as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: a randomized phase II study of the AIO colorectal study group. *Ann Oncol*. 2013;24:1580– 7. https://doi.org/10.1093/annonc/mdt028.

6. Feliu J, Castañón C, Salud A, et al. Phase II randomised trial of raltitrexedoxaliplatin vs raltitrexed-irinotecan as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2005;93:1230–5. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602860>.
7. Nakayama G, Mitsuma A, Sunagawa Y, et al. Randomized phase II trial of CapOX plus Bevacizumab and CapIRI plus Bevacizumab as first-line treatment for Japanese patients with metastatic colorectal cancer (CCOG1201 study). *Oncologist*. 2018;23:919–27. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0640>.
8. Parikh AR, Lee FC, Yau L, et al. MAVERICC, a randomized, biomarkerstratified, phase II study of mFOLFOX6-Bevacizumab versus FOLFIRI-Bevacizumab as first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2019;25:2988–95. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1221>.
9. Carrato A, Abad A, Massuti B, et al. First-line panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in colorectal cancer with multiple or unresectable liver metastases: a randomised, phase II trial (PLANET-TTD). *Eur J Cancer*. 2017;81:191–202. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.04.024>.
10. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, et al. Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/ cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study). *Ann Oncol*. 2014;25:1018–25. <https://doi.org/10.1093/annonc/ mdu088>.
11. Yamazaki K, Nagase M, Tamagawa H, et al. Randomized phase III study of bevacizumab plus FOLFIRI and bevacizumab plus mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (WJOG4407G). *Ann Oncol*. 2016;27:1539–46. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw206>.
12. Ocvirk J, Brodowicz T, Wrba F, et al. Cetuximab plus FOLFOX6 or FOLFIRI in metastatic colorectal cancer: CECOG trial. *World J Gastroenterol*. 2010;16: 3133–43. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i25.3133>
13. Rosati G, Cordio S, Bordonaro R, et al. Capecitabine in combination with oxaliplatin or irinotecan in elderly patients with advanced colorectal cancer: results of a randomized phase II study. *Ann Oncol*. 2010;21:781–6. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp359>.
14. Bajetta E, Di Bartolomeo M, Buzzoni R, et al. Uracil/ftorafur/leucovorin combined with irinotecan (TEGAFIRI) or oxaliplatin (TEGAFOX) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer patients: results of randomised phase II study. *Br J Cancer*. 2007;96:439–44. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603493>
15. Comella P, Massidda B, Filippelli G, et al. Oxaliplatin plus high-dose folinic acid and 5-fluorouracil i.v. bolus (OXAFUFU) versus irinotecan plus highdose folinic acid and 5-fluorouracil i.v. bolus (IRIFAFU) in patients with metastatic colorectal carcinoma: a southern Italy cooperative oncology group phase III trial. *Ann Oncol*. 2005;16:878–86. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi185>.
16. Kalofonos HP, Aravantinos G, Kosmidis P, et al. Irinotecan or oxaliplatin combined with leucovorin and 5-fluorouracil as first-line treatment in advanced colorectal cancer: a multicenter, randomized, phase II study. *Ann Oncol*. 2005;16:869–77. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi193>.
17. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol*. 2005;23:4866–75. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.07.113>.

Conflitos de interesses

Os autores declaram não haver quaisquer conflitos de interesse.

Autor Correspondente:

Thais Arabe Prado

thaisarabe@gmail.com

Editor:

Prof. Dr. Felipe Villela Gomes

Recebido: 17/08/2021

Aprovado: 27/05/2022
