

Consulta Pública nº 25 – Anticorpos monoclonais (bevacizumabe, cetuximabe, panitumumabe) associados à quimioterapia no tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático

A Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) reitera seu compromisso com a promoção do avanço da oncologia no Brasil ao apresentar sua contribuição para a **Consulta Pública nº 25/2022 - Incorporação dos anticorpos monoclonais (bevacizumabe, cetuximabe, panitumumabe)**.

A participação da SBOC sempre ocorre de forma transparente e idônea. O teor da contribuição a seguir é uma manifestação do Comitê de Tumores Gastrointestinais, liderado pela Dra. Maria Ignez cuja atuação esteve em consonância o Código de Ética e Conduta da entidade.

O câncer colorretal (CCR) é condição muito relevante para a saúde pública. Dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimam cerca de 41 mil casos novos em 2020 no Brasil.¹ O CCR está em segundo lugar entre as neoplasias mais frequentes nas mulheres e nos homens.¹

O tratamento da doença metastática ou recidivada tem como pilar a terapia sistêmica com quimioterapia, porém nesse cenário, a cura é possível em pequena parcela dos casos.²

O tratamento com quimioterapia citotóxica se baseia em três drogas principais: fluoropirimidinas (5-Fluoracil (5-FU) ou capecitabina), oxaliplatina e irinotecano e a exposição dos pacientes a todos os tratamentos disponíveis, durante o curso da sua doença, está diretamente relacionada com o aumento de sobrevida global.^{3,4} Além da quimioterapia tradicional, alguns anticorpos monoclonais também mostraram atividade no tratamento do câncer de cólon metastático (CCRM): drogas anti-EGFR (cetuximabe e panitumumabe) e anti-VEGF (bevacizumabe, ramucirumabe e aflibercepte).

As drogas anti-EGFR disponíveis são o cetuximabe e panitumumabe. O cetuximabe aprovado em 2004 é um anticorpo quimérico monoclonal IgG-1. Estudos demonstram benefício da combinação de cetuximabe com 5-FU e irinotecano (FOLFIRI) na primeira linha de tratamento do CCRM com aumento da taxa de resposta de 40 para 57% e de sobrevida global mediana de 20 para 23,5 meses.⁵ O panitumumabe é um anticorpo monoclonal IgG2 kappa, totalmente humanizado, que teve seu uso clínico iniciado em 2006. Sua primeira indicação foi como agente único em pacientes com CCRM refratário, sendo posteriormente aprovado para uso em combinação a 5-FU e oxaliplatina (FOLFOX).⁶ Neste estudo, avaliando os pacientes Ras selvagem, a mediana de sobrevida aumentou de 19,7 para 23,9 meses.

Neste cenário do uso de terapias anti-EGFR, é bem estabelecido que mutações ativadoras do KRAS, que resultam em ativação constitutiva da via RAS-RAF-ERK, determinam resistência às drogas anti-EGFR. Estas mutações ativadoras são encontradas em aproximadamente 40% dos pacientes com CCRM⁷ e estão mais comumente localizadas no éxon 2 (códon 12, 13). Evidências mostram que

mutações menos frequentes, localizadas fora do éxon 2 do KRAS e localizadas no NRAS, também podem conferir resistência a esta classe de drogas e estes pacientes parecem não se beneficiar do tratamento com drogas anti-EGFR.⁸⁻¹⁰

Na classe dos anti-VEGF, o bevacizumabe é um anticorpo monoclonal com alvo no VEGF-A. O CCRm foi a primeira patologia para a qual esta classe medicamentosa mostrou clara evidencia de eficácia em estudos randomizados. O seu estudo pivotal associou o uso de bevacizumabe e esquema IFL que levou a aumento da taxa de resposta de 35 para 45%, aumento de sobrevida global mediana de 16 para 20 meses comparado a quimioterapia.¹¹ Deste então, o benefício da adição desta medicação a outras combinações de quimioterapia foi demonstrado de forma que essas combinações são utilizadas no tratamento dos pacientes sempre que possível.

Dessa forma, a SBOC endossa a incorporação destas medicações.

Referências:

1. Estimativa de Câncer no Brasil 2020, INCA / Ministério da Saúde. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
2. Wei AC, Greig PD, Grant D, Taylor B, Langer B, Gallinger S. Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience. *Ann Surg Oncol*. 2006 May;13(5):668-76.
3. Goldberg RM, Rothenberg ML, Van Cutsem E, et al. The continuum of care: a paradigm for the management of metastatic colorectal cancer. *Oncologist*. 2007 Jan;12(1):38-50.
4. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Jul 14;370(9582):143-52.
5. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009 Apr 2;360(14):1408-17.
6. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol*. 2010 Nov 1;28(31):4697-705.
7. Peeters M, Kafatos G, Taylor A, et al. Prevalence of RAS mutations and individual variation patterns among patients with metastatic colorectal cancer: A pooled analysis of randomised controlled trials. *Eur J Cancer*. 2015 Sep;51(13):1704-13.
8. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013 Sep 12;369(11):1023-34.
9. Fornaro L, Lonardi S, Masi G, et al. FOLFOXIRI in combination with panitumumab as first-line treatment in quadruple wild-type (KRAS, NRAS, HRAS, BRAF) metastatic colorectal cancer patients: a phase II trial by the Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO). *Ann Oncol*. 2013 Aug;24(8):2062-7.

10. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol.* 2010 Aug;11(8):753-62.
11. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2335-42