

Arinilda Campos Bragagnoli

ESTUDO CLÍNICO DE FASE II, BRAÇO ÚNICO, AVALIANDO A COMBINAÇÃO DE METFORMINA E IRINOTECANO NO TRATAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL METASTÁTICO REFRACTÁRIO À QUIMIOTERAPIA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação Pio XII- Hospital de Amor Barretos para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Raphael L. C. Araujo

Co- orientadores: Prof. Dr. Flávio Mavignier Cárcano e Dr. João Paulo da Silveira Nogueira Lima

BARRETOS

Abril 2020

Esta dissertação foi elaborada e está apresentada de acordo com as normas da Pós-Graduação do Hospital de Câncer de Barretos – Fundação Pio XII, baseando-se no Regimento do Programa de Pós-Graduação em Oncologia e no Manual de Apresentação de Dissertações e Teses do Hospital de Câncer de Barretos. Os pesquisadores declaram ainda que este trabalho foi realizado em concordância com o Código de Boas Práticas Científicas, não havendo nada em seu conteúdo que possa ser considerado como plágio, fabricação ou falsificação de dados. As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade dos autores e não necessariamente refletem a visão da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos.

Embora o Núcleo de Apoio ao Pesquisador do Hospital de Câncer de Barretos tenha realizado as análises estatísticas e orientado sua interpretação, a descrição da metodologia estatística, a apresentação dos resultados e suas conclusões são de inteira responsabilidade dos pesquisadores envolvidos.

Os pesquisadores declaram não ter qualquer conflito de interesse relacionado a este estudo.

Dedico este trabalho à minha família, à minha mãe que desde cedo me incentivou a acreditar em meus sonhos com persistência e dedicação. E, em especial, ao meu filho Davi e meu esposo Jessé que souberam compreender minhas ausências no período de construção deste estudo!

Amor eterno por vocês

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes e ao Hospital de Câncer de Barretos, sem os quais este estudo não seria possível.

Ao Dr. Raphael Araújo, exemplo de competência, que abraçou este projeto, e me estimulou e ajudou em todas as etapas.

Ao Dr. João Paulo Lima, profissional brilhante e estimado amigo, que foi peça fundamental na idealização e execução deste projeto.

Ao Dr. Flávio Cárcano, excelente professor, que com paciência me auxiliou meu aprimoramento didático.

Ao meu esposo Jessé e filho Davi, por compreenderem minha ausência nestes últimos anos.

À Banca de Acompanhamento (Dr Carlos Paiva e Dr Celso Abdon Mello), pelas contribuições, dedicação e disponibilidade.

Aos meus familiares, pelas orações e força.

À Comissão de Pós-Graduação por ter me aceito como aluna e por contribuir para minha formação médica.

Aos amigos da Oncologia Clínica, Florinda, Káthia, Fabiana, Marcelo Drude e Gustavo, pelo apoio constante.

À equipe do Núcleo de Apoio ao Pesquisador(NAP), em especial as coordenadoras Gabriela e Maisa, que me auxiliaram no agendamento de visitas e banco de dados.

Ao Núcleo de Epidemiologia e Bioestatística (NEB), em especial ao bioestatístico Marco, por ter conduzido todas as análises estatísticas juntamente comigo.

Ao Martins e à Milene da biblioteca, pela ajuda na formatação das referências.

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	1
1.1 Epidemiologia do câncer colorretal	1
1.2 Subtipos moleculares do CCR	2
1.3 Tratamento do CCR- Visão geral	3
1.4 Estratégias de tratamento no CCRm refratário a quimioterapia	5
1.4.1 Mutações BRAF V600E	5
1.4.2 Amplificação de HER-2	6
1.4.3 Imunoterapia	6
1.4.5 Regorafenibe	8
1.4.6 Trifluridina-Tipiracil (TAS-102)	9
1.4.7 Re – exposição/ <i>Rechallenge</i>	9
1.5 Metformina- Visão geral	10
1.5.1 Histórico da Metformina	12
1.5.2 Estrutura Química	13
1.5.3 Mecanismo de ação	13
1.5.4 Estudos populacionais, coortes retrospectivas e ensaios clínicos	14
1.5.5 Efeitos Adversos	14
1.5.5.1 Gastrointestinais	14
1.5.5.2 Acidose láctica	15
1.6 Visão geral do irinotecano	15
1.6.1 Mecanismo de ação	16
1.6.2 Mecanismos de Resistência ao Irinotecano	16
1.6.2.1 Diminuição do nível intracelular de irinotecano por aumento do efluxo da droga	16
1.6.3 Níveis de Topoisomerase I	17
1.6.4 Mutações da Topoisomerase I	17

1.6.5 NFKB e o irinotecano	17
1.6.6 PI 3-Quinase e Irinotecano	18
2. JUSTIFICATIVA	19
3. OBJETIVOS	20
3.1 Objetivos Primários	20
3.2 Objetivos Secundários	20
4. MATERIAIS E MÉTODO	21
4.1 Desenho do Estudo	21
4.2 População do estudo	22
4.3 Critérios de Elegibilidade	22
4.3.1 Critérios de inclusão	22
4.3.2 Critérios de exclusão	23
4.4 Regimes de tratamento, avaliação radiológica, toxicidade e qualidade de vida	24
4.4.1 Regimes de tratamento	24
4.4.2 Ajustes de dose	25
4.4.2.1 Metformina	25
4.4.2.2 Irinotecano	26
4.4.3 Duração da Terapia	27
4.4.4 Terapia concomitante	28
4.4.5 Avaliação da taxa de resposta	28
4.4.5.1 Taxa de resposta radiológica	28
4.4.6 Avaliação de toxicidade	29
4.4.7 Avaliação da qualidade de vida- Questionário EORTC QLQ-C30	29
4.5 Considerações estatísticas	30
4.5.1 Desenho estatístico e tamanho da amostra	30
4.5.2 Análises Estatísticas	31

4.6 Considerações éticas	31
5. RESULTADOS	33
5.1 População estudada	33
5.2 Características Clínicas e Demográficas dos pacientes	33
5.3 Quimioterapia utilizada antes da entrada no estudo clínico	35
5.4 Taxa de controle de doença na semana 12	36
5.5 Sobrevida livre de progressão	36
5.6 Sobrevida global	37
5.7 Análise Univariada	38
5.8 Análise multivariada	39
5.9 Segurança	40
5.10 Avaliação de Qualidade de vida	41
5.11 Tratamento pós- progressão	44
6. DISCUSSÃO	45
7. CONCLUSÃO	50
8. REFERÊNCIAS	51
ANEXOS	65
Anexo A - Definição de avaliação tumoral pelo Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST)	65
Anexo B – Termo de consentimento livre e esclarecido	68
Anexo C – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	72

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Incidência e Mortalidade mundial relacionada ao câncer	1
Figura 2 - Incidência de Câncer no Brasil em homens e mulheres	2
Figura 3 - Possíveis mecanismos antineoplásicos da metformina	12
Figura 4 - Associação de irinotecano e inibidor da mTOR (rapamicina) em estudo pré-clínico	12
Figura 5 - Estrutura química da metformina	13
Figura 6 - Estrutura química do irinotecano	15
Figura 7 - Fluxograma do Estudo	33
Figura 8 - Sobrevida Livre de Progressão - Kaplan Meier	37
Figura 9 - Sobrevida Global - Kaplan Meier	37
Figura 10 - Média de pontuação dos principais sintomas ao longo dos 6 primeiros ciclos de tratamento	43
Figura 11 - Média de pontuação das escalas funcionais e estado de saúde global ao longo dos 6 primeiros ciclos de tratamento	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Níveis de dose disponíveis para a metformina.	25
Tabela 2 - Modificações de dose para toxicidades associadas à metformina	26
Tabela 3 - Modificações de dose para toxicidades associadas ao irinotecano	27
Tabela 4 - Características clínicas e demográficas da população de eficácia (N=41)	34
Tabela 5 – Tratamentos realizados antes da entrada no estudo	35
Tabela 6 - Análise Univariada- Associação entre as características dos pacientes e Sobrevida Global	38
Tabela 7 - Análise Multivariada- Comparação entre características clínicas e sobrevida global	40
Tabela 8 - Eventos Adversos	41

LISTA DE ABREVIATURAS

<i>anti- PD1</i>	-	<i>Anti-Programmed Cell Death Receptor-1</i>
<i>anti- PDL1</i>	-	<i>Programmed Death-Ligand 1</i>
<i>AkT</i>	-	<i>Protein Kinase B</i>
<i>AMPK</i>	-	<i>Mitogen Activated Protein Kinases</i>
<i>anti-CTLA- 4</i>	-	<i>Anti-Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4</i>
<i>Anti-EGFR</i>	-	<i>Anti- Epidermal Growth Factor Receptor</i>
<i>Anti-VEGF</i>	-	<i>Anti- Vascularendothelial Growth Factor Receptor</i>
<i>ASCO</i>	-	<i>American Society Of Clinical Oncology</i>
<i>BRAF</i>	-	<i>Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1</i>
<i>CCR</i>	-	<i>Câncer De Cólon E Reto</i>
<i>CCRm</i>	-	<i>Câncer De Cólon E Reto Metastático</i>
<i>CD94</i>	-	<i>Cluster Of Differentiation 94</i>
<i>CMS</i>	-	<i>Consensus Molecular Subtypes</i>
<i>dMMR</i>	-	<i>Deficient Mismatch Repair</i>
<i>ECOG</i>	-	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
<i>EORTC</i>	-	<i>European Organization For Research And Treatment Of Cancer</i>
<i>ESMO GI</i>	-	<i>European Society For Medical Oncology- Gastrointestinal Cancer Conference</i>
<i>EUA</i>	-	<i>Estados Unidos Da América</i>
<i>FLOX</i>	-	<i>Oxaliplatina, Leucovorina E 5-FU Bolus</i>
<i>FOLFIRI</i>	-	<i>Irinotecano E 5-FU Infusional</i>
<i>FOLFOX</i>	-	<i>Oxaliplatina E 5-FU Infusional</i>
<i>GLOBOCAN</i>	-	<i>Global Cancer Observatory</i>
<i>HER</i>	-	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor</i>
<i>IFL</i>	-	<i>Irinotecano, Leucovorina E 5-FU Bolus</i>
<i>IMC</i>	-	<i>Índice De Massa Corpórea</i>
<i>INCA</i>	-	<i>Instituto Nacional Do Câncer</i>
<i>ITT</i>	-	<i>Intention To Treat</i>
<i>KRAS</i>	-	<i>Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog</i>
<i>LKB1</i>	-	<i>Liver Kinase B1</i>

MAPK	-	<i>Activated protein kinase</i>
MEK	-	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase</i>
MRP	-	<i>Resistência A Múltiplas Drogas</i>
MSI	-	Instabilidade De Microssatélites
MSS	-	Estabilidade De Microssatélites
Mtor	-	<i>Mechanistic Target Of Rapamycin</i>
NCI	-	<i>National Cancer Institute</i>
NFKB	-	<i>Nuclear Factor Kappa B</i>
NTRK	-	<i>Neurotrophic-Tropomyosin Receptor Kinase</i>
PI3K	-	<i>Phosphatidylinositol 3 Kinase</i>
pMMR	-	<i>Proficient Mismatch Repair</i>
RAS	-	<i>Rat Sarcoma Virus</i>
RECIST	-	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (Critérios De Avaliação De Resposta Em Tumores Sólidos)
SG	-	Sobrevida Global
SLP	-	Sobrevida Livre De Progressão
SUS	-	Sistema Único De Saúde
TAS-102	-	Trifluridina-Tipiracil
TGF-B	-	<i>Transforming Growth Factor Beta.</i>
TH1	-	T Helper 1
Tki	-	Inibidor Tirosina Quinase
TNF- α	-	Fator De Necrose Tumoral Alfa
Topol	-	Topoisomerase I
TP	-	Timidina Fosforilase
TSC1	-	<i>Tuberous Sclerosis Complex 1</i>
TSC2	-	<i>Tuberous Sclerosis Complex 2</i>
XELIRI	-	Irinotecano E Capecitabina
XELOX	-	Oxaliplatina E Capecitabina

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
<	Menor
μL	Microlitro
≤	Menor ou Igual
≥	Maior ou Igual
=	Igual
+	Mais ou Positivo
>	Maior
=	Igual

RESUMO

Bragagnoli AC. *Estudo clínico de fase II, braço único, avaliando a combinação de metformina e irinotecano no tratamento do câncer colorretal metastático refratário à quimioterapia.*

Dissertação (Mestrado). Barretos: Hospital de Amor Barretos; 2020.

JUSTIFICATIVA: Pacientes com câncer colorretal avançado contam com poucas opções terapêuticas, este estudo clínico avaliou a combinação de metformina e irinotecano, que apresenta em racional pré-clínico estabelecido. **OBJETIVOS:** Avaliar se a associação de metformina com irinotecano aumenta a taxa de controle de doença em pacientes com câncer colorretal refratário. Os objetivos secundários são: sobrevida global, sobrevida livre de progressão, toxicidade e qualidade de vida. **MATERIAL E MÉTODOS:** Ensaio clínico de fase 2 em duas etapas (*Simon two-stage*), braço único, para pacientes com câncer colorretal metastático, avaliável por imagem, que tenham progredido durante quimioterapia com 5-fluorouracil, irinotecano, oxaliplatina e anti- EGFR (se RAS selvagem). Os pacientes receberam metformina na dose diária de 2500 miligramas, via oral e irinotecano 125 miligramas por metro quadrado, intravenoso, semanalmente D1 e D8 a cada 21 dias, até progressão de doença, toxicidade inaceitável ou retirada do consentimento. Considerando a baixa resposta tumoral neste cenário, optamos pelo controle de doença como desfecho. Caso mais de 8 dentre 41 pacientes atingissem doença controlada na semana 12, o estudo seria considerado promissor. **RESULTADOS:** O estudo incluiu pacientes entre dezembro de 2015 e janeiro de 2018. Entre os 41 pacientes incluídos, 17 (41%; IC 95%, 26% - 58%) obtiveram controle de doença em 12 semanas, sendo assim o estudo foi considerado positivo. A sobrevida livre de progressão mediana foi de 3,3 meses (IC 95%, 2,0 – 4,5) e a sobrevida global foi de 8,4 meses (IC 95%, 5,9- 10,8). Não houve resposta objetiva, apenas estabilização da doença. Foi encontrada associação entre KRAS selvagem e controle de doença com a sobrevida global. No geral, o tratamento foi bem tolerado, sendo o evento adverso mais comum a diarreia que foi grau 3 em 29,2% dos casos. **CONCLUSÃO:** Este ensaio clínico de fase II demonstra que a associação de metformina e irinotecano pode ser uma terapêutica promissora para pacientes com câncer colorretal metastático refratário. Ainda é necessária a confirmação da atividade antitumoral desta combinação em estudos prospectivos randomizados.

PALAVRAS-CHAVE: metformina; irinotecano; quimioterapia; neoplasias do colón e reto; tratamento; fase II

ABSTRACT

Bragagnoli AC. *A phase II trial of Metformin Combined with Irinotecan in Patients with Refractory Colorectal Cancer*. **Dissertation (Master's degree)**. Barretos: Barretos Cancer Hospital; 2019.

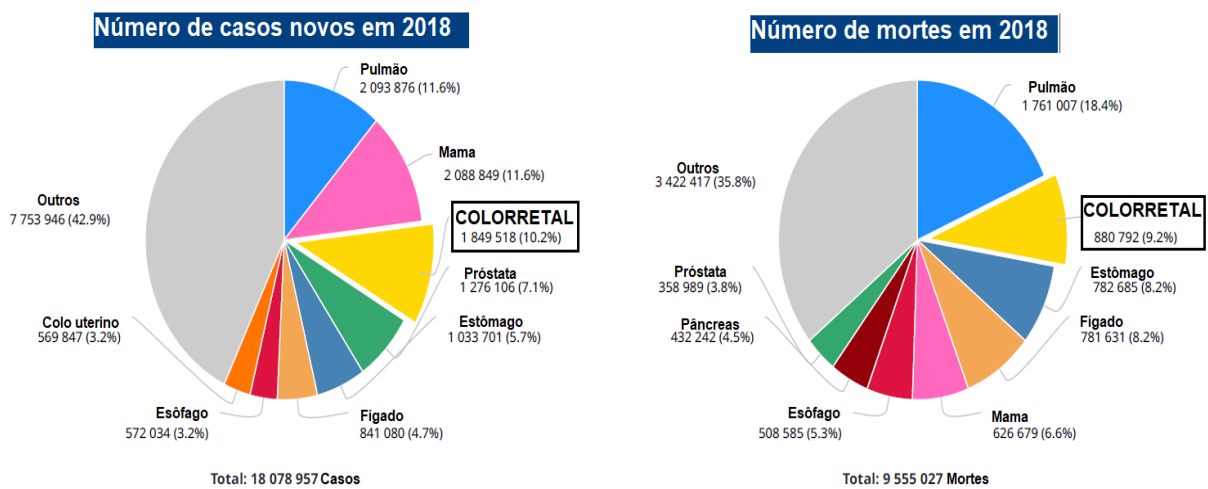
BACKGROUND: Patients with refractory colorectal cancer have few and expensive options of treatment. An animal model had tested this combination and provided support to pursue clinical testing. **AIM:** To determine if metformin plus irinotecan increases the disease control rates in patients with refractory colorectal cancer. Secondary endpoints were disease free survival, overall survival, toxicity rates and quality of life. **MATERIAL AND METHODS:** This is a single-arm optimal two stage Simon phase 2 clinical trial enrolling advanced colorectal cancer (CRC) patients with RECIST evaluable disease which had progressed on oxaliplatin, irinotecan, fluoropyrimidine and anti-EGFR if RAS wild-type. Patients received metformin 2500 mg orally a day plus irinotecan 125 mg/m² intravenously weekly D1 and D8 every 21 days until disease progression, unacceptable toxicity, or withdrawal of consent. **RESULTS:** Patients were enrolled between December 2015 and January 2018. Among 41 patients included, 17 (41%) met the primary end point of disease control in 12 weeks, hence the study was deemed positive. The median progression-free survival was 3.2 months (IC 95%, 2.0 – 4.5) and the median overall survival 8,4 months (IC 95%, 5.9- 10.8). There was no objective response, only disease stabilization. An association was found between wild KRAS and disease control with overall survival. The treatment was well tolerated, the most common adverse event was diarrhea, which was grade 3 in 29.2% of cases. **CONCLUSION:** The combination of metformin and irinotecan demonstrated, in this phase II clinical trial, disease control in patients with refractory metastatic colorectal cancer, which correlated with overall survival. However, prospective randomized studies with metformin and irinotecan are needed in patients with colorectal cancer to confirm the antitumor activity of this combination.

KEYWORDS: metformin; irinotecan; chemotherapy; colorectal neoplasms; treatment; phase II.

1.INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia do câncer colorretal

O câncer de cólon e reto (CCR) acomete cerca de 1,8 milhões de pessoas por ano em todo mundo. Ele ocupa a segunda posição em termos de incidência e a terceira em mortalidade relacionada ao câncer, sendo responsável por quase 900 mil óbitos em 2018¹. (Figura 1)



Fonte: Adaptado GLOBOCAN 2018¹

Figura 1 - Incidência e Mortalidade mundial relacionada ao câncer

No Brasil, dados consolidados mostram que o CCR é o segundo câncer mais incidente em homens e mulheres, devendo ser diagnosticado em cerca de 40 mil pessoas no ano de 2020² (Figura - 2). Arnold e colaboradores identificaram um aumento na incidência e mortalidade deste tumor em países em desenvolvimento, como o Brasil, na última década².

As causas do desenvolvimento do CCR são multifatoriais incluindo fatores genéticos e ambientais. Dentre estes, destacamos o consumo de carne vermelha e processada, álcool e obesidade, enquanto a atividade física parece ser um fator protetor³.

Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo, exceto pele não melanoma*

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	65.840	29,2%	Homens	Mulheres	Mama feminina	66.280	29,7%
Cólon e reto	20.520	9,1%			Cólon e reto	20.470	9,2%
Traqueia, brônquio e pulmão	17.760	7,9%			Colo do útero	16.590	7,4%
Estômago	13.360	5,9%			Traqueia, brônquio e pulmão	12.440	5,6%
Cavidade oral	11.180	5,0%			Glândula tireoide	11.950	5,4%
Esôfago	8.690	3,9%			Estômago	7.870	3,5%
Bexiga	7.590	3,4%			Ovário	6.650	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.580	2,9%			Corpo do útero	6.540	2,9%
Laringe	6.470	2,9%			Linfoma não Hodgkin	5.450	2,4%
Leucemias	5.920	2,6%			Sistema nervoso central	5.220	2,3%

* Números arredondados para múltiplos de 10.

Fonte: Adaptado INCA 2019⁴

Figura 2 - Incidência de Câncer no Brasil em homens e mulheres

1.2 Subtipos moleculares do CCR

Foi publicado recentemente um estudo envolvendo mais de 4000 pacientes propondo uma classificação que estabelece 4 subtipos moleculares de CCR⁵. O subtipo 1 ou imune (CMS1) representa 14% dos casos e tem alta expressão de genes relacionados a infiltrado inflamatório difuso, composto por linfócitos TH1 e células T citotóxicas, apresenta vias de evasão imune ativadas e associação com instabilidade de microssatélites (MSI) e mutações do gene BRAF. O subtipo 2 ou canônico (CMS2), representam 37% dos casos e exibem diferenciação epitelial e forte regulação positiva dos alvos a jusante das vias de sinalização celular implicadas na carcinogênese do CCR. O subtipo CMS3 (13%) é caracterizado pela desregulação metabólica e KRAS mutado. O CMS4 ou mesenquimal (24%) apresenta ativação de genes relacionados a transição epitelio-mesenquimal, ativação do fator de crescimento transformador beta (TGF- β) da angiogênese e das vias de remodelação da matriz e sistema inflamatório mediado pelo complemento⁵. Acredita-se que esta classificação servirá de base para estratificações clínicas e intervenções médicas futuramente.

1.3 Tratamento do CCR- Visão geral

O melhor entendimento da biologia do CCR permitiu criar técnicas de rastreio da doença na fase pré-maligna, aprimorar o cuidado local da doença precoce e desenvolver quimioterapia adjuvante altamente efetiva para doença precoce⁶⁻¹⁴. O uso de quimioterapia pré- e pós-operatória (neo ou adjuvante) desde a década de oitenta vem consistentemente melhorando as taxas de cura^{15, 16}.

Apesar dos inegáveis avanços no rastreio da doença precoce e no manejo curativo, cerca de 50% dos pacientes apresentam doença metastática ou recidivada após tratamento potencialmente curativo. O prognóstico da doença avançada, seja metastática ao diagnóstico ou recidivada, também foi palco de avanços clinicamente relevantes: num curto espaço de vinte anos, o paciente com câncer colorretal metastático (CCRm), que se não tratado tinha sobrevida global(SG) mediana de 6 meses, pode vislumbrar um aumento desta sobrevida alcançando 30 meses para casos bem selecionados^{17, 18}. Mesmo assim a doença metastática é comumente fatal, levando a óbito grande número de indivíduos¹.

Estes avanços no manejo do CCRm se deram principalmente através do surgimento de diferentes linhas de tratamento quimioterápico. Partindo do uso isolado do 5-fluorouracil, fluoropirimidina, evoluiu-se para a sua combinação ao ácido folínico, co-fator enzimático, tática que permitiu aumentar a sobrevida de 9 meses para 12 meses com importante diminuição de toxicidades¹⁷.

O próximo passo foi o surgimento de outras linhas de terapia através do emprego de novos quimioterápicos, tais como a oxaliplatina e o irinotecano. A oxaliplatina é um agente platinante capaz de lesar diretamente o DNA da célula do CCR com efeito potencializado ao se combinar a uma fluoropirimidina. Já o irinotecano é um inibidor da topoisomerase I, sendo capaz de lesar o DNA ao evitar que tensões topológicas sejam corrigidas, levando a fragmentação das fitas simples e duplas do DNA. A combinação destas drogas à fluoropirimidina, como nos esquemas Folfox e Folfiri, e o uso sequencial destes regimes permitiu que a sobrevida global mediana dos pacientes atingisse quase dois anos¹⁷.

Outro marco no manejo do CCRm foi a introdução de agentes biológicos, tais como anticorpos monoclonais e inibidores de tirosino-quinase anti-EGFR (cetuximabe e panitumumabe) e anti-VEGF (bevacizumabe, aflibercept e ramucirumabe)¹⁸⁻²². Estas

medicações conseguem potencializar a eficácia de regimes quimioterápicos convencionais ou trazer incremento em sobrevida global quando em monoterapia. Temos evidência de benefício do uso de anti-EGFR em terceira linha de tratamento para pacientes RAS selvagem que não receberam esta classe de drogas em primeira ou segunda linha. Foi publicado em 2007 o primeiro estudo que comparou cetuximabe e cuidados paliativos exclusivos, mostrando aumento de SG de 4,6 meses (cuidados paliativos exclusivos) para 6,1 meses (cetuximabe), $p = 0,005$, em pacientes que previamente receberam 5FU, oxaliplatina e irinotecano²³. Também foi evidenciado que a presença de mutações no gene KRAS conferia resistência ao cetuximabe²⁴. O panitumumabe é um anticorpo totalmente humanizado anti-EGFR que também demonstrou aumento de sobrevida livre de progressão (SLP) e taxa de resposta e em pacientes politratados com CCRm RAS não mutado^{25, 26}.

O uso sequencial de todo o armamento disponível passou a permitir imaginar que o CCRm poderia se tornar uma doença crônica de longa duração ou em alguns casos até mesmo curável com uso associado de cirurgia.

Contudo, as expectativas iniciais sobre o uso de anti-EGFR e anti-VEGF não conseguiram se confirmar. Menos de 10% dos pacientes com CCRm podem ser curados com uso combinado de cirurgia e quimioterapia²⁷. Os agentes anti-EGFR trazem benefício restrito a apenas 40% dos pacientes cujos tumores têm a via do EGFR sem mutação em diversas enzimas, sendo a principal a KRAS^{28, 29}. Mesmo para os pacientes portadores de tumores sem mutação ativadora ao longo da via do EGFR, a adição de agentes anti-EGFR não é capaz de trazer a cura ou controle prolongado da doença. Para os pacientes portadores de tumores KRAS mutado, não há qualquer benefício do uso de agentes anti-EGFR, sendo na verdade deletério o uso de cetuximabe nestes pacientes²⁹. Assim, o cenário é muito mais limitado para aqueles pacientes portadores de tumores com mutação na via do EFGR.

Não há ainda nenhum biomarcador que permita escolher os pacientes que se beneficiam do uso de antiangiogênicos como bevacizumabe e aflibercept o que impede o uso racional de recursos financeiros para custear um tratamento bastante dispendioso. Mesmo o regorafenibe (droga multi-quinase) e a trifluridina/tipiracil (análogo de nucleosídeo), recentes armas contra o CCRm refratário, carecem de um biomarcador que indique quem deve ser tratado e quem pode ser poupado dos efeitos colaterais destas medicações. Outras drogas recém aprovadas nos Estados Unidos para subgrupos específicos de pacientes com CCRm são o pembrolizumabe, nivolumabe e ipilimumabe para os

pacientes com instabilidade de microssatélites (MSI)³⁰⁻³², combinação de anti-EGFR, inibidores de BRAF e inibidores de MEK para pacientes com mutação de BRAF V600E e inibidores pan-TRK para pacientes que apresentam este "driver" tumoral^{32, 33}. Apesar deste grande avanço, todas estas novas medicações tem seu uso francamente limitado pelo custo^{34, 35}

1.4 Estratégias de tratamento no CCRm refratário a quimioterapia

Atualmente tem se pesquisado estratégias de tratamento do CCRm refratário, aquele que apresentou progressão aos regimes baseados em oxaliplatina (FOLFOX, XELOX e FLOX), irinotecano (FOLFIRI, XELIRI e IFL) e, caso gene RAS selvagem, também ao uso de anti-EGFR (cetuximabe ou panitumumabe). Diante de um paciente nesta condição são levados em consideração biomarcadores preditores de resposta, condições clínicas e acesso a medicação. A seguir será discutido algumas destas variáveis:

1.4.1 Mutações BRAF V600E

As mutações BRAF V600E ocorrem em 5 a 9% dos CCR^{36, 37}, levando a uma proteína constitutivamente ativa, evitando assim o bloqueio do EGFR pelo cetuximabe ou panitumumabe³⁸⁻⁴⁰.

O estudo de fase II SWOG S1406 avaliou 99 pacientes com mutação BRAF V600E já expostos a 1 ou 2 linhas de quimioterapia prévias para serem randomizados entre vemurafenibe, irinotecano e cetuximabe ou irinotecano e cetuximabe. Resultado preliminar apresentado em 2017 mostrou ganho significativo em SLP de 4,4 versus 2 meses (HR 0,42; IC95% de 0,26-0,66; p <0,001) e também de taxa de controle de doença 67 versus 22% favorecendo o braço que recebeu terapia tripla contendo vemurafenibe⁴¹.

Outra publicação que avaliou o tratamento de pacientes com mutação BRAF com dabrafenibe (inibidor de BRAF) combinado com panitumumabe, trametinibe (inibidor de MEK) associado panitumumabe e a combinação dos 3 agentes. As taxas de resposta foram respectivamente 10%, 0% e 21%⁴².

Além destes dois estudos, recentemente tivemos a publicação do BEACON trial, estudo de fase III multicêntrico com 665 pacientes que foram randomizados em 3 braços de tratamento: encorafenibe (inibidor BRAF) associado a binimetinibe (inibidor de MEK) e cetuximabe; encorafenibe combinado a cetuximabe; e FOLFIRI/irinotecano e cetuximabe. A SG foi de 9 meses para o esquema triplo comparado a 5,4 meses para o controle (HR 0,52; IC95% de 0,39-0,7; $p < 0,001$)⁴³

A despeito destes resultados positivos, nenhuma droga anti-BRAF está aprovada para uso no Brasil para tratamento do CCR.

1.4.2 Amplificação de HER-2

A combinação de Trastuzumabe (anticorpo que se liga ao domínio extracelular de HER2) e Pertuzumabe (inibidor da dimerização extracelular do HER2, bloqueando heterodimerização do HER2 com outros membros da família HER [atualmente ERBB], incluindo EGFR, HER3 e HER4) foi avaliada em um estudo “basket” de fase II⁴⁴. No subgrupo de pacientes com CCR e amplificação de Her-2 (57 pacientes), a resposta objetiva foi de 32% (IC95%, 20-50%) com 1 resposta completa e 17 respostas parciais⁴⁴.

A combinação de lapatinibe e trastuzumabe foi avaliada no estudo de fase II HERACLES que incluiu 27 pacientes com CCR e HER2 amplificado. A taxa de resposta objetiva foi de 30% (IC 95% de 14 a 50%) com 1 resposta completa⁴⁵. Apesar destes resultados preliminares, não dispomos de anti-HER2 em nosso país para o tratamento de pacientes com CCR.

1.4.3 Imunoterapia

A instabilidade de microssatélites (MSI) ocorre quando há alterações em alguma das enzimas de reparo do DNA (*deficiency in mismatch repair* [dMMR]). Esta alteração ocorre em cerca de 4% dos CCRm⁴⁶ e é um biomarcador de resposta a imunoterapia. O pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal IgG4 que se liga ao receptor PD-1, bloqueando a interação com o PDL1 e PDL-2 favorecendo a resposta imune³⁰. Estudo de fase II recente avaliou a atividade de pembrolizumabe em 11 pacientes com CCR com dMMR, 21 com proficiência as enzimas de reparo (pMMR) e 11 dMMR não colorretais. Nos braços de

pacientes com CCR, estes tinham progredido de 2 a 4 linhas de quimioterapia. A resposta objetiva foi de 40% nos dMMR e 0% no pMMR. A SLP imuno-relacionada em 20 semanas foi de 78% e 11% respectivamente⁴⁷.

O estudo CheckMate 142, foi um estudo de fase 2 que avaliou outras 2 drogas imunoterápicas: o nivolumabe (anti-PD-1) e ipilimumabe (anti-CTLA-4)^{48, 49}. Na coorte 1, 74 pacientes com dMMR e CCRm utilizaram nivolumabe com resposta objetiva de 31,1% (IC 95%, 20,8% - 42,9%) com 69% dos pacientes com controle de doença por pelo menos 12 semanas. A mediana de duração de resposta não foi atingida. A SLP em 1 ano foi de 50% e a SG de 73%. Já a coorte 2 avaliou a combinação de nivolumabe e ipilimumabe em 119 pacientes com CCRm e dMMR. A resposta objetiva foi de 55% (IC95%, 45,2-63,8) e taxa de controle de doença de 80% por pelo menos 12 semanas. A SLP e SG em 1 ano foram, respectivamente, 71% e 85%.

Encontra-se em andamento um estudo de fase 1 que avalia a combinação de monalizumabe, um anticorpo anti- IgG4 que tem como alvo o CD94 combinado com durvalumabe, um anti-PD-L1, no tratamento de pacientes com câncer colorretal com estabilidade de microssatélites (MSS). Dados preliminares mostram taxa de controle de doença em 16 semanas de 24% com um perfil de toxicidade manejável. Estes resultados podem ser considerados promissores por se tratar de uma população (MSS) historicamente não responsiva a anti-PDL1⁵⁰.

1.4.4 Fusões NTRK

As fusões do gene NTRK ocorrem em 0,2 a 1 % dos CCR^{51, 52}. Uma análise recente envolvendo 159 pacientes de 3 estudos(1 fase I em adultos, 1 fase I/II em crianças, e 1 fase II envolvendo adolescentes e adultos) avaliou a eficácia de larotrectinibe (inibidor pan-TRK) em pacientes com fusões NTRK, incluindo 8 pacientes com CCR⁵³. Para a população completa do estudo a taxa de resposta foi de 79%(IC95%, 72- 85%), especificamente para os pacientes com CCR esta foi de 50%⁵³. Outro estudo que avaliou a resposta do inibidor pan- TRK entrectinibe também encontrou resultados positivos⁵⁴. O larotrectinibe apresentou aprovação recente no Brasil para tumores que apresentem a fusão NTRK localmente avançado ou metastático que não apresentem tratamentos efetivos⁵⁵.

1.4.5 Regorafenibe

O estudo de fase III CORRECT publicado em 2013 randomizou 760 pacientes com CCRm refratários a terapias padrão para receber regorafenibe (inibidor multi-quinase com atividade antiangiogênica) ou placebo. A mediana de SG foi de 6,4 meses para regorafenibe e 5,0 meses para placebo (HR 0,77; IC95% de 0,64 a 0,94; unicaudal $p = 0,0052$). A sobrevida livre de progressão (SLP) foi de apenas 1,9 meses (regorafenibe) e 1,7 meses (placebo) (HR 0,49; IC95% de 0,42 a 0,58; $p = 0,0001$). A medicação do estudo causou eventos adversos grau 3 ou 4 em 54% da população exposta, destacando-se síndrome mão-pé (17% grau 3) e fadiga (9% grau 3). Diante disso o estudo ReDOS avaliou uma posologia alternativa do regorafenibe. Foi verificada melhora dos eventos adversos com tendência a aumento da sobrevida global com o uso de dose escalonada regorafenibe quando comparada a administração padrão⁵⁶. O estudo REARRENGE, apresentado na ESMO GI 2019, também avaliou estratégia de esquemas de dose alternativos visando aumentar tolerabilidade do regorafenibe. Foram randomizados 299 pacientes para receber dose padrão de 160 mg (3 semanas com pausa de 1 semana), dose reduzida de 120mg (3 semanas com pausa de 1 semana) ou dose intermitente (160 mg 1 semana, seguida de 1 semana de pausa). Apesar do objetivo primário de aumento de tolerabilidade não ter sido atingido, houve uma redução numérica de eventos adversos como fadiga, hipertensão e síndrome mão-pé nos grupos de dose reduzida e intermitência⁵⁷.

Foi apresentado na ASCO 2019 resultados preliminares do estudo de fase Ib REGONIVO⁵⁸. Foram incluídos 25 pacientes com câncer gástrico e 25 pacientes com CCR. A resposta objetiva global foi de 38 %, incluindo 7 pacientes com CCR com estabilidade de microssatélites e 1 paciente com dMMR. Após seguimento mediano de 8 meses, a SLP foi de 6,3 meses (IC 95%, 3,4-9,3 meses). Estes dados são encorajadores quando comparados ao controle histórico de regorafenibe isolado^{19, 58}.

Durante inclusão dos pacientes em nosso estudo o regorafenibe já contava com aprovação de uso nos Estados Unidos, sendo aprovado no Brasil mais tarde tardiamente, em outubro de 2018, porém não é disponibilizado para os pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS).

1.4.6 Trifluridina-Tipiracil (TAS-102)

Outra terapia recém-aprovada nos Estados Unidos para CCRm é a trifluridina-tipiracil (TAS 102), trata-se de um análogo de nucleosídeo à base de timidina, trifluridina e inibidor de timidina fosforilase (TP), tipiracil, que aumenta a exposição à trifluridina, inibindo seu metabolismo pela TP. A trifluridina é incorporada ao DNA, resultando em disfunção do DNA e inibição da proliferação celular. A aprovação desta nova droga nos EUA se deu com a publicação do estudo RECURSE que randomizou 800 pacientes previamente expostos a 5FU, irinotecano, oxaliplatina, bevacizumabe e agentes anti-EGFR para receber TAS 102 ou placebo. O resultado foi positivo para o uso de TAS 102 com um aumento significativo na SG (7,1 vs 5,3 meses, HR 0,68, IC95% de 0,58 a 0,81) e taxa de resposta (44% vs 16%)⁵⁹. Outro estudo com desenho semelhante porém avaliando pacientes asiáticos foi o TERRA, neste a SG foi de 7,8 meses (TAS 102) e 7,1 meses (placebo) (HR 0,79; IC95% de 0,62 a 0,99; p = 0,035)⁶⁰.

Foi apresentado em 2019, um estudo randomizado incluiu 93 pacientes com CCRm refratário para receber TAS 102 ou TAS 102 associado a bevacizumabe. Houve aumento da SLP de 2,6 meses (TAS 102 isolado) para 4,6 meses (TAS 102 e bevacizumabe), HR 0,49(IC 95% 0,29-0,72; p=0,0015). O grupo que recebeu as duas drogas também apresentou ganho de SG de 6,7 meses para 9,4 meses, HR 0,55(IC95%, 0,32-0,94, p=0,028)⁶¹.

O TAS 102 ainda não está aprovado no Brasil para pacientes com CCRm.

1.4.7 Re – exposição/ *Rechallenge*

Devido a poucas opções que muitos pacientes apresentam em linhas avançadas uma estratégia utilizada é reutilizar esquemas que o paciente já recebeu em linhas precoces. A maioria dos estudos neste cenário é baseada em experiências institucionais⁶²⁻⁶⁴ ou terapias alvo (como anti-EGFRs)⁶⁵⁻⁶⁹ e concluem que o retratamento é factível, porém deve-se pautar em dados de resposta inicial e toxicidade. Entretanto, estes estudos não possuem nível de evidência muito elevado e não diferenciam entre os pacientes que pararam a terapia por progressão ou devido a outros motivos. O estudo randomizado FIRE-4(NCT02934529)está recrutando pacientes para avaliar esta questão.

Uma revisão sistemática recente que incluiu 68 estudos sugeriu que o uso de TAS 102 ou regorafenibe deve ser feito antes de *rechallenge* com quimioterapia ou terapia alvo após segunda linha em pacientes com CCR⁷⁰.

Apesar do grande avanço no conhecimento molecular do câncer colorretal, propiciando o desenvolvimento de novas terapias, muitos pacientes carecem de opções terapêuticas efetivas.

1.5 Metformina- Visão geral

Um medicamento que pode desempenhar atividade antitumoral é a metformina. Estima-se que 100 milhões de pessoas utilizem diariamente a metformina para controle de diabetes tipo II. Estudos epidemiológicos iniciais mostraram uma redução da quantidade de neoplasias em indivíduos em uso de metformina comparado ao uso de qualquer outra droga^{71, 72}. De forma semelhante, um estudo de câncer de mama em pacientes com diabetes tipo 2 que estavam em uso de metformina mostrou um aumento significativo de resposta completa patológica⁷³. Um ensaio clínico realizado em pacientes com câncer de pulmão evidenciou ganho de sobrevida global no grupo de pacientes que recebeu inibidores de tirosina-quinase associados a metformina⁷⁴. Para os pacientes com câncer colorretal refratário, foi publicado um estudo de fase II com a combinação de metformina e 5-fluorouracil demonstrando possível atividade antitumoral desta combinação⁷⁵. Estes estudos utilizam a dose de metformina comumente usada na clínica para controle de diabetes tipo II, dispensando a realização de um estudo clínico fase I⁷⁶.

O mecanismo através do qual a metformina exerce seus efeitos antitumorais não está claro. Postula-se um efeito indireto em que a metformina inibiria a gliconeogênese hepática através de 2 enzimas: glicose-6-fosfatase e glicocinase⁷⁷. Desta forma, ocorreria redução dos níveis circulantes de glicose e insulina. Há evidências que a insulina atue como um fator de crescimento, promovendo o desenvolvimento do câncer⁷⁸. A ativação dos receptores de insulina e de fator de crescimento insulina-símile induzem via da *mitogen activated protein kinase (MAPK)* e *phosphoinositide 3-kinase (PI3K)*, resultando em crescimento e sobrevivência celular^{79, 80}.

Haveria também um o efeito direto da metformina na célula tumoral promovendo a inibição o complexo I da cadeia respiratória mitocondrial, resultando na redução da

produção de ATP e conseqüentemente ativação da AMPK⁸¹⁻⁸⁴. A AMPK que está relacionada a múltiplas ações celulares como: angiogênese, lipogênese, resposta imune e diferenciação celular⁸⁵. Além disso, a AMPK promove fosforilação do TSC2⁸⁶. O complexo TSC1-TSC2 regula negativamente o crescimento celular agindo a montante da mTOR⁸⁷. Em diversos tumores sólidos e hematológicos, a ativação da via da mTOR desempenha um importante papel na biologia do tumor, conferindo maior agressividade ou refratariedade a terapias antineoplásicas. Alguns medicamentos bloqueadores desta via já foram testados em diversos cenários em oncologia com resultados consistentes^{88, 89}. O primeiro inibidor descrito da mTOR é a rapamicina. Também destacamos que a enzima AMPK regula o metabolismo de glicose⁹⁰. O “Efeito Walburg” se baseia na hipótese de que as células tumorais com crescimento acelerado obtêm energia preferencial da glicólise aeróbica⁹¹. Porém, quando as células estão sob estresse (por exemplo, na vigência de quimioterapia) há baixa oferta de nutrientes e oxigênio tornando esta estratégia pouco eficiente⁹¹. Nesta situação, o tumor passa a depender da oxidação mitocondrial, entrando em estado de baixa proliferação e resistência a quimioterapia⁹¹. Há evidência que a metformina inibindo a cadeia respiratória mitocondrial poderia inibir o metabolismo destas células resistentes a quimioterapia⁹².

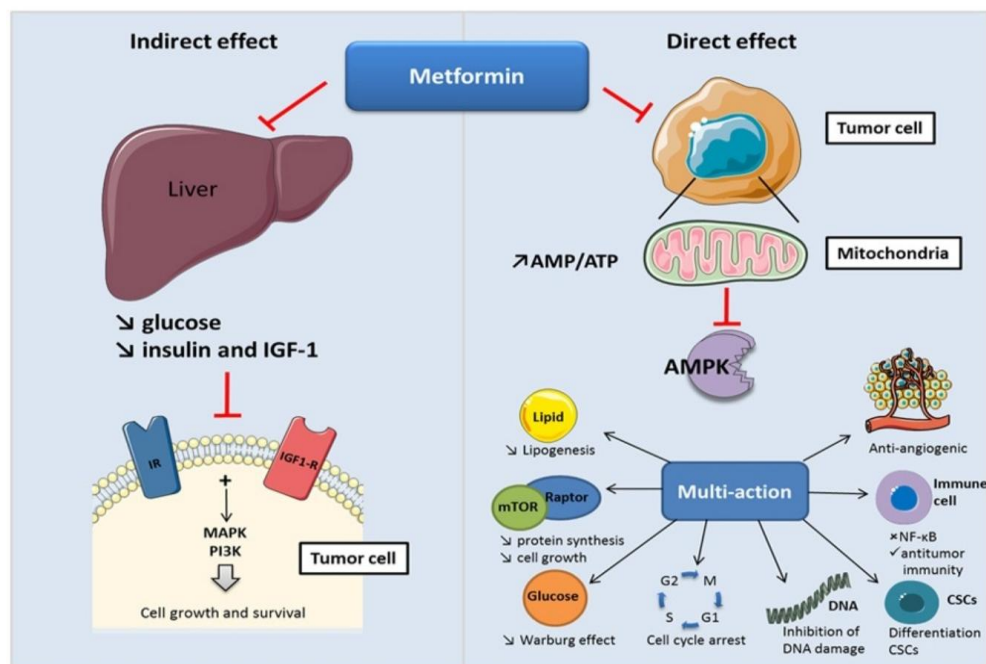


Figura 3 - Possíveis mecanismos antineoplásicos da metformina

Dados pré-clínicos de nosso grupo mostraram efeito antitumoral sinérgico do irinotecano combinado com um inibidor da mTOR, a rapamicina, no crescimento da linhagem HT29 de câncer de cólon em enxerto em camundongos imunodeficientes (SCID mice)⁹³. Como mostrado na Figura 4, camundongos tratados com irinotecano e rapamicina com doses que reduzem o crescimento tumoral “in vivo” para cada agente isoladamente. Apesar de o crescimento tumoral ter sido reduzido nos camundongos tratados com cada agente isoladamente, os tumores ainda aumentaram aproximadamente cinco vezes. Em contraste, o crescimento dos tumores em animais tratados com as drogas combinadas foi completamente bloqueado. Estes dados demonstram que o uso combinado da rapamicina com irinotecano reduz o crescimento tumoral “in vivo”.

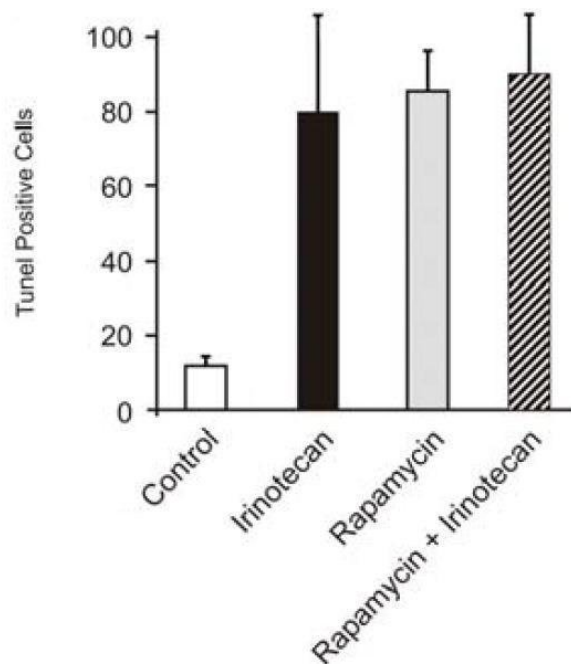


Figura 4 - Associação de irinotecano e inibidor da mTOR (rapamicina) em estudo pré-clínico

1.5.1 Histórico da Metformina

A metformina (DCI; comercializada como Glifage, Dimefor, Glucoformin, Glucophage, entre outras marcas, e como medicamento genérico) é um antidiabético oral da classe das biguanidas (Figura 5). O desenvolvimento da classe das biguanidas foi derivado do estudo

dos efeitos da planta *Galega officinalis*, amplamente usada na Europa desde a Idade Média como um tratamento popular para a poliúria do diabetes⁹⁴. Mais tarde, descobriu-se o composto químico responsável pelo efeito hipoglicemiante da planta – denominado galegina –, era um derivado da guanidina. A guanidina por si só é tóxica demais para ser usada como medicamento, mas o desenvolvimento de agentes derivados persistiu, e em 1957 foi publicada a primeira descrição científica da metformina^{94, 95}. A metformina entrou em uso clínico pela primeira vez na França, em 1979; nos Estados Unidos, foi aprovada somente no final de 1994, devido a preocupações de longa data a respeito da segurança das biguanidas.

1.5.2 Estrutura Química

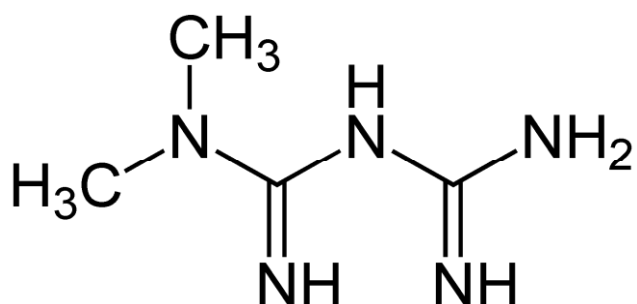


Figura 5 - Estrutura química da metformina

1.5.3 Mecanismo de ação

Um estudo publicado em 2001 demonstrou que a metformina estimula a função de uma enzima denominada AMPK, que desempenha um importante papel no metabolismo de lipídeos e da glicose, uma proteína quinase que é capaz de inativar a mTOR, proteína envolvida na regulação do crescimento, proliferação e sobrevivência celular⁹⁶.

1.5.3 Atividade antitumoral experimental

A metformina demonstrou efeitos antiproliferativos e pró-apoptóticos em diferentes linhagens celulares, incluindo câncer de mama, próstata e cólon^{97, 98}.

1.5.4 Estudos populacionais, coortes retrospectivas e ensaios clínicos

Estudos populacionais mostraram que o uso de metformina diminui a incidência de câncer e de mortalidade relacionada ao câncer em pacientes diabéticos^{72, 99}. Foi observado em estudo retrospectivo que pacientes diabéticas com câncer de mama em uso de metformina e tratamento neoadjuvante para câncer de mama tiveram uma taxa de resposta maior que as pacientes diabéticas que não receberam metformina¹⁰⁰. Um estudo de fase II randomizou 116 pacientes com adenocarcinoma de pulmão metastático com mutação de EGFR para receber inibidor de tirosina quinase (TKi) associado a metformina ou TKi isolado. A SLP e SG medianas foram significativamente maiores nos pacientes que receberam metformina⁷⁴. Recentemente, foi publicado um ensaio clínico de fase II com pacientes com câncer colorretal refratário com a combinação de metformina e 5-fluorouracil. Este estudo mostrou uma atividade global modesta, porém alguns pacientes apresentaram controle de doença prolongado, especialmente os pacientes obesos⁷⁵

1.5.5 Efeitos Adversos

1.5.5.1 Gastrointestinais

Os efeitos adversos mais comuns da metformina são de natureza gastrointestinal – náuseas, vômitos, diarreia, gases, cólicas, e falta de apetite – e são mais frequentes no início do tratamento ou após um aumento na dose. A metformina parece provocar desconforto gastrointestinal mais frequentemente que a maior parte dos outros antidiabéticos¹⁰¹.

Embora a metformina seja bem tolerada pela maior parte das pessoas, seus efeitos gastrointestinais podem ser bastante desconfortáveis; pode-se evitá-los começando o tratamento com uma dose baixa e aumentando-a gradualmente. Desconforto abdominal após uso crônico (prolongado) é raro.

O uso prolongado da metformina está associado a um aumento nos níveis de homocisteína no sangue¹⁰² e a má-absorção da vitamina B12^{103, 104}. Quanto maior a dose de metformina e o tempo de uso, maior a incidência de deficiência de vitamina B12; alguns autores recomendam estratégias de prevenção¹⁰⁵.

1.5.5.2 Acidose láctica

O efeito adverso potencial mais grave da metformina é a acidose láctica ou lactoacidose. Entretanto, é bastante rara, e parece ocorrer apenas em pessoas com comprometimento da função hepática ou renal. Outra biguanida, a fenformina, foi retirada do mercado em vários países (inclusive os Estados Unidos, Portugal e Brasil) devido a um risco inaceitável de provocar acidose láctica. A metformina, no entanto, é mais segura, e já se demonstrou que ela não aumenta a incidência de acidose láctica quando são respeitadas as contraindicações conhecidas¹⁰⁶.

1.6 Visão geral do irinotecano

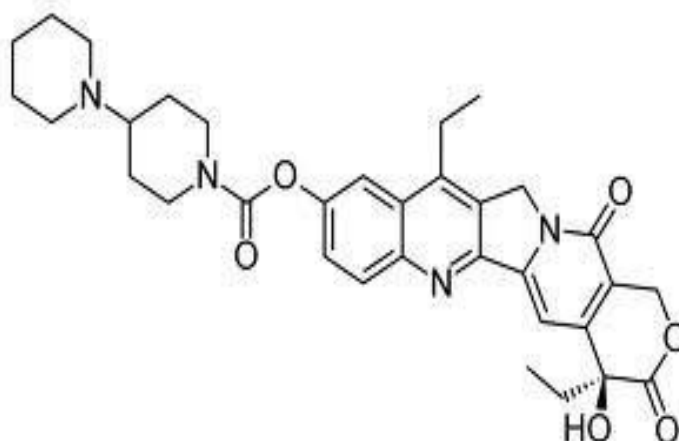


Figura 6 - Estrutura química do irinotecano

O irinotecano (CPT-11) (Figura 6) é um análogo semi-sintético da camptotecina, originalmente isolado na China de uma planta ornamental conhecida como *Camptotheca acuminata*. É um agente quimioterápico que causa morte celular especificamente na fase S por ligar-se com a topoisomerase I (Topo I). A descoberta e síntese dessa droga ocorreram no Japão em 1983, e só recentemente ficou clara a potente atividade antitumoral do irinotecano contra inúmeros tumores¹⁰⁷.

CPT-11 é uma pró-droga convertida pela carboxilesterase em sua forma ativa SN-38, que tem sido usado em pacientes com câncer. Estudos de fase II mostraram taxa de resposta objetiva em 32% dos pacientes com câncer colorretal. Posteriormente estudos de fase III consolidaram o papel do CPT-11 no tratamento de primeira linha em combinação com o fluorouracil e o ácido fólico, para o tratamento do câncer colorretal metastático¹⁰⁸.

1.6.1 Mecanismo de ação

O irinotecano interage num complexo topoisomerase I – DNA e tem uma citotoxicidade específica na fase S¹⁰⁷. As topoisomerasas reduzem a torção do DNA e o controlam superenrolamento (supercoilment) que ocorre em regiões específicas do DNA possibilitando sua transcrição e replicação. O irinotecano cliva a ligação de fosfodiéster do DNA, e forma uma ligação covalente da enzima com o DNA, os quais permitem a passagem de outra fita (dupla ou única) do DNA pelas extremidades do DNA. A topoisomerase I se liga nesta extremidade clivada do DNA e o complexo formado TopoI-irinotecano-DNA, mas sozinho não é letal para as células. Entretanto, após as colisões com as forquilhas de replicação avançadas, provocam quebras na fita do DNA, levando a um atraso irreversível na replicação e morte celular¹⁰⁹. A colisão do complexo do irinotecano com a topoisomerase I, com o processo de replicação também resulta em atraso na fase G2 por sinalizar a presença de danos no DNA para o mecanismo de checkpoint na fase S do ciclo celular¹¹⁰. Altas concentrações de irinotecano, em células que não estejam na fase S, também destroem as células e este mecanismo de morte celular é transcricionalmente mediado pelo dano no DNA através de apoptose¹¹¹.

1.6.2 Mecanismos de Resistência ao Irinotecano

1.6.2.1 Diminuição do nível intracelular de irinotecano por aumento do efluxo da droga

A resistência a múltiplas drogas é o maior obstáculo encontrado pela quimioterapia no câncer, é caracterizado pelo maior expressão de transportadores transmembrana ligados ao ATP tais como a glicoproteína-P e a proteína associada à resistência a múltiplas drogas

(MRP), os quais transportam os agentes quimioterápicos para fora da célula¹¹². A glicoproteína-P e o MRP estão envolvidos no efluxo ativo do SN-38 e irinotecano^{113, 114}.

1.6.3 Níveis de Topoisomerase I

A topoisomerase I é o alvo celular do irinotecano, e é aceitável que os níveis celulares da topoisomerase I sejam proporcionais aos efeitos citotóxicos. Esta idéia deriva de experimentos com linhagens celulares de mamíferos^{115, 116}. As linhagens celulares resistentes ao irinotecano tornaram-se gradualmente resistentes através de tratamentos contínuos com irinotecano, e a atividade total da topoisomerase I foi reduzida quando comparada com linhagens celulares sensíveis ao irinotecano¹¹⁷. Teoricamente a expressão da topoisomerase I em vários tumores pode ser com um indicativo para a sensibilidade ao irinotecano. Níveis aumentados da topoisomerase I são demonstrados em câncer de cólon¹¹⁷. Os níveis de topoisomerase I encontrados em tumores colorretais são altos quando comparados com a mucosa colônica normal sugerindo uma relação causal com a terapêutica favorável¹¹⁷.

1.6.4 Mutações da Topoisomerase I

Mutações da topoisomerase I são encontradas em células resistentes ao irinotecano^{118, 119}. Estas mutações são encontradas em áreas que podem alterar a clivagem do DNA ou as interações do DNA com o irinotecano.

1.6.5 NFkB e o irinotecano

A maioria dos quimioterápicos atua através da indução da via apoptótica. A resistência na indução da apoptose é o principal mecanismo pelo qual a célula de câncer protege-se contra a morte celular¹²⁰. A ativação do NFkB pelo TNF- α , radiação ionizante e quimioterápicos, leva a inibição da resposta apoptótica induzida por estes estímulos em células de fibrossarcoma¹²¹. Um estudo descreveu que o inibidor da topoisomerase I CPT-11/SN-38 ativa a via do NFkB em células de fibrossarcoma e hepatocarcinoma¹²².

1.6.6 PI 3-Quinase e Irinotecano

Estudos em células de hepatoma humano, indicam que o bloqueio da PI3-quinase aumenta a apoptose induzida pelo SN-38¹²³. Entretanto, os mecanismos moleculares envolvidos na ativação da PI3-quinase ainda são desconhecidos. Assim, a combinação da metformina ao irinotecano poderia evitar o escape tumoral pela ativação da mTOR, uma vez que a metformina bloqueia estas alças de retroalimentação da via PI3-quinase.

2. JUSTIFICATIVA

Neste estudo avaliamos a segurança e eficácia da metformina combinada ao irinotecano em pacientes portadores de câncer de cólon e reto recorrente ou metastático que tenham falhado a todos os esquemas quimioterápicos convencionais disponíveis, e que não sejam candidatos a tratamento cirúrgico com intenção curativa. Estes pacientes não contam com opções terapêuticas válidas disponíveis no Sistema Único de Saúde brasileiro.

3. OBJETIVOS

Os objetivos primários, secundários e exploratórios foram testados na população de pacientes com câncer colorretal estágio IV ou recorrente que apresentaram progressão de doença após tratamento sistêmico que incluía fluoropirimidinas, oxaliplatina, irinotecano e nos pacientes sem mutação do gene RAS também tenham se mostrado resistentes a cetuximabe ou panitumumabe.

3.1 Objetivos Primários

Avaliar a taxa de controle de doença (doença estável + resposta parcial + resposta completa) pelo critério RECIST v1.1¹²⁴ na décima segunda semana de tratamento com a metformina + irinotecano e a segurança desta combinação em pacientes com câncer de cólon e reto estágio clínico IV ou recorrente que falharam aos esquemas quimioterápicos que contivessem oxaliplatina, fluoropirimidina, irinotecano e nos pacientes com RAS selvagem que tenham falhado também com o uso de cetuximabe ou panitumumabe.

3.2 Objetivos Secundários

Avaliar a duração de resposta, a resposta objetiva, a sobrevida livre de progressão de doença (SLP) e a sobrevida global (SG). Ainda, foram avaliados a toxicidade através da terminologia comum do instituto nacional do câncer americano para eventos adversos, Versão 4. (NCI AE v4)¹²⁵ e a qualidade de vida (questionário EORTC QLQ-C30).

4. MATERIAIS E MÉTODO

4.1 Desenho do Estudo

Trata-se de um ensaio clínico, braço único, de fase II, desenhado para avaliar o efeito da combinação de metformina com irinotecano para pacientes com CCRm que progrediram após tratamento prévio. O desfecho primário é a taxa de controle de doença (doença estável + resposta parcial + resposta completa) na décima segunda semana de tratamento. A avaliação de eficácia foi por intenção de tratamento. A combinação metformina e irinotecano foi administrada continuamente até progressão de doença pelos critérios de RECIST v1.1 ou no caso de toxicidade grave ou retirada do termo de consentimento.

Este estudo foi unicêntrico, conduzido no âmbito do Hospital de Câncer de Barretos (HCB). A resposta tumoral foi avaliada na sequência abaixo, contando a partir do primeiro dia de infusão da medicação: 6ª semana, 12ª semana e a cada 12 semanas após, com uso de técnicas consistentes de imagem (Tomografia Computadorizada). A avaliação foi realizada pelos investigadores por meio do RECIST v1.1. A interrupção da medicação metformina por três dias antes e três dias após da infusão de qualquer meio de contraste iodado para os estudos radiológicos foi permitida, a critério da equipe de radiologia. Esta frequência de exames é similar a utilizada em estudos clínicos de CCRm em terceira linha e advém da necessidade de seguir mais de perto pacientes cuja doença tem comportamento mais agressivo e maior chance de progressão de doença nas primeiras 12 semanas de tratamento¹²⁶. Efeitos tóxicos foram analisados de acordo com NCI CTCAE versão 4.0.¹²⁵

O período do estudo para cada paciente foi definido como o período do dia da inclusão do paciente até:

- O dia quando um evento como progressão da doença conforme definida pelo RECIST ou óbito for observado,
- O dia quando o paciente interrompeu o tratamento em virtude de evento adverso inaceitável, retirada do consentimento ou sua descontinuação do estudo ou por qualquer outro motivo que não mais que 21 dias.

Todos aqueles que descontinuaram o tratamento por qualquer motivo foram acompanhados para avaliação de sobrevida.

Pacientes que demonstraram progressão da doença durante o estudo ou que descontinuaram o medicamento em estudo por qualquer motivo que não a progressão da doença e a retirada do consentimento (isto é, evento adverso, razões administrativas, etc.) foram submetidos a acompanhamento de sobrevida. O investigador ou membro designado contactou o paciente mensalmente para obter informações sobre a sobrevida e terapias adicionais antineoplásicas.

4.2 População do estudo

A população-alvo incluiu pacientes adultos com CCRm (estágio IV ou recorrente) confirmado histologicamente, que falharam a esquemas quimioterápicos que contivessem oxaliplatina, irinotecano e fluoropirimidina e, caso Kras selvagem, cetuximabe ou panitumumabe e que apresentem doença mensurável ou avaliável por critérios RECIST 1.1.

4.3 Critérios de Elegibilidade

4.3.1 Critérios de inclusão

- Pacientes com idade igual ou superior a 18 anos;
- Pacientes com adenocarcinoma de cólon e reto, com doença recorrente ou metastática, refratário ao tratamento baseado em oxaliplatina, irinotecano, fluoropirimidinas e, no caso dos pacientes com Kras selvagem, devem ser resistentes também a cetuximabe ou panitumumabe; definimos refratariedade como progressão radiológica durante, ou dentro de seis meses do término de tratamento contendo todas estas drogas;
- Não candidato a qualquer tratamento com intenção curativa, incluindo cirurgia e radioterapia;
- Doença mensurável ou avaliável segundo os critérios RECIST 1.1;(72)
- ECOG 0-2;
- Funções hematológicas adequadas (hemoglobina ≥ 10 g/dL [5,6 mmol/L]; contagem de neutrófilos ≥ 1.500 /mm³ e contagem de plaquetas ≥ 100.000 / mm³), função renal

adequada (creatinina sérica menor que 1,5 vezes o limite superior da normalidade) e função hepática adequada (bilirrubina menor que 1,5 vezes o limite normal; aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase menores do que cinco vezes o limite normal quando houver metástase hepática, ou 2,5 vezes o limite normal, quando o fígado estiver livre de lesões secundárias);

4.3.2 Critérios de exclusão

- Pacientes com conhecida hipersensibilidade a e/ou terapia prévia com irinotecano e metformina;
- Tratamento crônico com agente imunossupressor ou corticosteroides na dose superior a 10 mg/dia de prednisona;
- Pacientes com metástases conhecidas no sistema nervoso central (SNC);
- Pacientes com diagnóstico prévio de outra neoplasia, à exceção de carcinoma basocelular da pele e neoplasia não-invasiva do colo uterino;
- Pacientes sabidamente HIV soropositivos serão aceitos, desde que não apresentem doença definidora de AIDS em atividade ou condição associada à AIDS que comprometa a segurança dos pacientes com tratamento antirretroviral estável e imunidade reconstituída (contagem de linfócitos CD4 $\geq 200/\text{mm}^3$, independentemente da carga viral);
- Infecção crônica ou aguda em atividade (à exceção da infecção conhecida pelo HIV sem repercussão imunológica relevante);
- Pacientes com sangramento ativo ou diátese hemorrágica;
- Pacientes com qualquer condição médica grave não controlada ou outras condições que possam afetar sua participação no estudo;
- Pacientes que estejam usando outra medicação em estudo ou que tenham recebido drogas em estudo há menos de 4 semanas;
- Pacientes que estejam grávidas ou amamentando;
- Pacientes diabéticos em tratamento com metformina;
- Contraindicação absoluta ao uso de loperamida.

4.4 Regimes de tratamento, avaliação radiológica, toxicidade e qualidade de vida

4.4.1 Regimes de tratamento

Os pacientes realizaram visitas médicas semanais no primeiro ciclo de tratamento e a partir do segundo ciclo compareciam em consulta a cada 3 semanas ou em caso de evento adverso. Foi orientado ingestão dos comprimidos de metformina inteiros, duas vezes ao dia, aproximadamente no mesmo horário, juntamente com um copo cheio de água. Todos os pacientes deveriam evitar o consumo de toranja [*grapefruit*], carambola, romã e laranjas de Sevilha durante o estudo uma vez que estas podem aumentar e prolongar a exposição aos medicamentos em estudo. Os sucos dessas frutas e produtos contendo essas frutas também deveriam ser evitados. As doses vomitadas, omitidas ou esquecidas não deveriam ser re-administradas e os pacientes deveriam tomar a próxima dose no horário seguindo o cronograma. A interrupção da medicação metformina por três dias antes da infusão de qualquer meio de contraste para os estudos radiológicos foi permitida, a critério da equipe de radiologia.

A metformina foi inicialmente administrada na dose de 1500mg/dia por via oral por 7 dias, a começar no primeiro dia da infusão da quimioterapia. Pacientes que tiverem boa tolerância (ausência de eventos adversos de grau 3 ou 4), tiveram a dose da metformina escalonada para 2500mg/dia no oitavo dia do primeiro ciclo. Este esquema de dose e escalonamento de metformina está em conformidade com delineamento atual sobre pesquisas com metformina em tratamento oncológico, seja em monoterapia e ou combinada a quimioterápicos convencionais⁷⁶. Estas doses são as usualmente utilizadas e recomendadas para tratamento de pacientes portadores de diabetes tipo II, seja portadores de câncer ou não.

A dispensação de metformina foi realizada por uma farmacêutica treinada da Unidade de Pesquisa Clínica do Hospital de Câncer de Barretos. Em todas as visitas ou em caso de descontinuação da medicação do estudo era realizada a contabilidade da medicação para cálculo da aderência.

Os pacientes receberam irinotecano 125 mg/m² por via intravenosa, diluído em solução 500 mL de dextrose a 5%, em infusão contínua com duração de 90 minutos, no D1 e

D8 a cada 21 dias, exatamente como é feito na rotina assistencial deste serviço¹²⁷.

Previamente à infusão do irinotecano o paciente recebeu os seguintes medicamentos:

1. Dexametasona 8 mg por via intravenosa em 15 minutos antes da infusão;
2. Ondansetrona 8 mg por via intravenosa em 15 minutos antes da infusão;
3. Atropina 0,25 mg por via subcutânea.

4.4.2 Ajustes de dose

4.4.2.1 Metformina

Os pacientes receberam inicialmente metformina na dose de 1500mg/dia por 7 dias consecutivos, sendo que no 8º dia eles foram avaliados clinicamente para toxicidade. Pacientes sem evidência de efeitos adversos graves (grau 3 ou 4), tiveram a dose de metformina escalonada para 2500mg/dia. Caso intolerância, a dose foi reduzida para 1500mg/dia. A redução de dose para 1000mg/dia foi permitida nos casos de toxicidade graus 3 ou 4 em pacientes que tomaram metformina 1500mg/dia (Tabela 1).

Tabela 1 - Níveis de dose disponíveis para a metformina.

Nível de Dose	Dose Diária	Forma de administração
1	2500 mg/dia	1 x 1500 mg
		1 x 1000 mg
0	1500 mg/dia	1 x 1000 mg
		1 x 500 mg
- 1	1000 mg/dia	1 x 500 mg
		1 x 500 mg

As doses foram reduzidas para eventos hematológicos e outros eventos adversos. Os ajustes de dose foram realizados de acordo com o sistema que mostra o maior grau de toxicidade (Tabela 2).

Tabela 2 - Modificações de dose para toxicidades associadas à metformina

Toxicidade	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Não hematológica	Manter nível de dose	Manter nível de dose. Pode ser suspenso até toxicidade grau ≤ 1 , a critério do investigador.	Suspensão até toxicidade grau ≤ 1 . Retomada no mesmo nível de dose ou reduzir em 1 nível a critério do investigador.	Suspensão até que a toxicidade grau ≤ 1 , no então reduzir a dose para nível - 1 ou descontinuar, a critério do investigador.
Hematológica	Manter nível de dose	Manter nível de dose.	Suspensão até toxicidade seja grau ≤ 1 . Retomada no mesmo nível de dose.	Suspensão até toxicidade seja de grau ≤ 1 , Retomada com redução de 1 nível dose.

Se uma interrupção no tratamento fosse necessária e o paciente não conseguisse retomar dentro de um período ≤ 28 dias, o tratamento seria descontinuado e o paciente continuaria a ser seguido para avaliação de taxa de resposta tumoral e seguimento de sobrevida.

4.4.2.2 Irinotecano

Foi permitida a redução de dose de irinotecano dependendo do tipo e gravidade da toxicidade encontrada. Os níveis de dose de irinotecano foram 125 mg/m^2 , 100 mg/m^2 e 75 mg/m^2 . As toxicidades dose limitante foram relacionadas à neutropenia, alopecia, náusea, diarreia grave, reações de hipersensibilidade, astenia e mialgia. Considerando que a toxicidade clínica mais comumente relacionada à intolerância ao irinotecano é a diarreia, o paciente foi orientado a iniciar tratamento com loperamida quando apresentasse diarreia grau 1 a fim de evitar diarreia grave e suas complicações. A Tabela 3 mostra como foram realizados os ajustes de dose referentes a toxicidades do irinotecano.

Tabela 3 - Modificações de dose para toxicidades associadas ao irinotecano

Toxicidade	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Não hematológica	Manter mesmo nível dose	o 25 mg/m ² e no próximo ciclo de mantendo dose do início do ciclo anterior	Liberar com dose reduzida em 25 mg/m ² e no próximo ciclo de mantenha dose do início do ciclo anterior.	Suspensão da dose até que a toxicidade seja de grau ≤ 1 ou tenha voltado à linha de base, então redução da dose em 50 mg/m ² (dose mínima 75 mg/m ²) ou descontinuidade do tratamento, a critério do investigador
Hematológica	Manter mesmo nível dose	o mg/m ² e no próximo ciclo de mantenha dose do início do ciclo anterior.	Liberar com dose reduzida em 25 mg/m ² e no próximo ciclo de mantenha dose do início do ciclo anterior.	Suspensão da dose até que a toxicidade seja de grau ≤ 1 ou tenha voltado à linha de base, então redução da dose em 50 mg/m ² (dose mínima 75 mg/m ²) ou descontinue o tratamento, a critério do investigador

4.4.3 Duração da Terapia

Os ciclos de tratamento foram repetidos até que progressão ou toxicidade inaceitável ocorra, conforme anteriormente descrito.

Os pacientes também poderiam descontinuar a droga nas seguintes instâncias:

- Doença concomitante, que poderia, na opinião do investigador, afetar a segurança da paciente, a capacidade cumprir com o tratamento ou desfechos primários do estudo;
- Solicitação por parte do paciente através da retirada do consentimento;
- O paciente perdeu o acompanhamento ou não o cumpriu;
- A necessidade de outra terapia antineoplásica não especificada no protocolo.
- Caso houvesse mais de duas avaliações de resposta, a terapia com irinotecano poderá ser descontinuada, a critério do investigador.

4.4.4 Terapia concomitante

Nenhum outro tratamento em investigação antineoplásico aprovado foi permitido durante o período de estudo, incluindo quimioterapia, modificadores de resposta biológica, terapia hormonal, imunoterapia, cirurgia ou radioterapia (exceto para radiação de dose única como paliativo para a dor). Nenhum outro medicamento em investigação foi utilizado durante o tratamento neste protocolo, e a participação concomitante em outro estudo não era permitida. Caso o paciente requeresse terapia de radiação enquanto estivesse no estudo, a metformina poderia ser interrompida um dia antes e retomado um dia após a terapia de radiação.

Os cuidados de suporte incluíram antieméticos para limitar náuseas e vômitos relacionados ao tratamento, bem como loperamida para diarreia. Anti-inflamatórios ou analgésicos narcóticos puderam ser oferecidos conforme a necessidade. Concentrado de hemácias pôde ser administrado conforme indicação clínica. A utilização de fatores estimulantes de colônia foi permitida apenas no caso de febre neutropênica.

4.4.5 Avaliação da taxa de resposta

Todos os pacientes elegíveis foram incluídos no cálculo da taxa de resposta. Os subgrupos que designaram uma categoria de resposta (RC, RP, DE e progressão de doença – PD; veja definições abaixo) foram todos pacientes que receberam pelo menos uma dose das medicações em estudo. As tomografias foram realizadas até 4 semanas antes do início da mediação do estudo, com 6 semanas, 12 semanas e após, a cada 12 semanas até progressão de doença ou retirada do consentimento, considerou aceitável uma “janela” para realização de tomografias de até 7 dias em relação a data prevista.

4.4.5.1 Taxa de resposta radiológica

A resposta e a progressão foram avaliadas neste estudo utilizando os novos critérios internacionais propostos pelo comitê RECIST v1.1 (Critérios de Avaliação de Resposta em

tumores sólidos). Alterações apenas no diâmetro maior (medição unidimensional) de lesões tumorais são utilizadas nos critérios RECIST v1.1 (**Anexo A**).

4.4.6 Avaliação de toxicidade

Eventos Adversos (EA) foram classificados utilizando os Critérios de Terminologia Comuns do instituto nacional do câncer americano para Eventos Adversos Versão 4.0 (NCI – CTC AE)¹²⁵. Todos os pacientes serão avaliados para toxicidade das medicações do estudo a partir do momento de sua primeira dose de tratamento até ao menos 28 dias após a última dose.

4.4.7 Avaliação da qualidade de vida- Questionário EORTC QLQ-C30

Para avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde foi utilizado o questionário EORTC QLQ-C30 versão 3.0 que foi submetido à adaptação transcultural para o português¹²⁸⁻¹³⁰. Este é um questionário genérico para avaliar a qualidade de vida do paciente com câncer. É composto de 30 questões divididas em cinco escalas funcionais (função física, desempenho funcional, cognitivo, emocional e social); - três escalas de sintomas (fadiga, dor e náusea e vômito); O questionário apresenta quatro possibilidades de resposta a saber: não/pouco/moderadamente/muito, sendo que cada conceito equivale a um número na escala de um a quatro, respectivamente. A exceção é a escala de saúde global, graduada de 1 a 7, sendo que o valor 1 representa péssima condição de saúde/qualidade de vida, e 7, ótima. Todos os itens são linearmente transformados em uma escala de 0 – 100 pontos. Para as escalas funcionais e de saúde global pontuações maiores traduzem melhor qualidade de vida. Já nas escalas de sintomas, pontuações maiores representam maior severidade do sintoma em questão.

O questionário EORTC QLQ-C30 versão 3.0, adaptado para o português foi aplicado por um entrevistador treinado aos participantes de pesquisa antes de iniciar o tratamento do estudo (baseline), no ciclo 3, ciclo 6, ciclo 9, e após, a cada 4 ciclos até progressão da doença. Apesar do questionário ser autoaplicável, há evidência de que não há diferença entre as

pontuações quando os questionários de qualidade de vida são autoaplicados ou aplicados pelo entrevistador¹³¹. Devido ao baixo nível educacional de boa parte dos participantes, optamos pela aplicação através de entrevista de forma semelhante a que foi realizada em um estudo de nossa instituição que validou as propriedades psicométricas do questionário EORTC QLQ-C30 e demonstrou que o questionário aplicado desta forma é compreensível para todos os níveis educacionais¹²⁹.

4.5 Considerações estatísticas

4.5.1 Desenho estatístico e tamanho da amostra

Este é um ensaio clínico unicêntrico de fase II, braço único, em dois estágios, para investigar a eficácia e a segurança da combinação de irinotecano e metformina em pacientes com câncer colorretal metastático, para, sendo este um regime promissor, posterior extensão para um estudo de fase III. O desfecho primário é a taxa de controle de doença na 12ª semana de tratamento.

O procedimento de dois estágios otimizados de Simon foi utilizado para o cálculo amostral¹³². O cenário de tratamento de CRCm é desafiador: não parece haver resposta tumoral radiológica com terapêuticas atuais, apenas estabilização. Uma terapêutica que poderia ser pensada neste cenário seria o regorafenibe, que não está disponível no Sistema Único de Saúde brasileiro. O Estudo CORRECT, comparou o uso de regorafenibe versus placebo numa população similar a nossa. Neste estudo a taxa de controle de doença na semana 12 foi de 13,2% com placebo e 40,2% com regorafenibe¹⁹. Acreditamos ser clinicamente relevante elevar esta taxa para 26,7%, que seria metade da diferença de benefício do regorafenibe em relação ao placebo¹⁹. Esta opção em manter metade do benefício extra trazido por uma droga comprovadamente eficaz se baseia em orientações de desenho de estudos clínicos em oncologia¹³³.

O estudo passaria para um segundo estágio se durante o primeiro estágio mais de 3 pacientes obtiverem controle de doença entre os 28 primeiros pacientes. Para o segundo estágio, seriam necessários outros 13 pacientes de modo a totalizar 41 pacientes. Este estudo seria considerado promissor se, dos 41 pacientes incluídos, mais de 8 tiverem obtido controle de doença na 12ª semana. O desenho do estudo previu um erro tipo I de

0,10 e tipo II de 0,80 quando o controle de doença na semana 12 for realmente 26,7% com o uso de metformina associada ao irinotecano.

Os objetivos secundários foram segurança e tolerabilidade, qualidade de vida, SLP, e SG. Houve coleta de sangue total e frações que serão depositadas em nosso biobanco a fim de permitir futuras avaliações de marcadores séricos de resposta e prognóstico do hospedeiro e do tumor¹³⁴. Os desfechos de eficácia foram analisados de acordo com intenção de tratamento (ITT). Os desfechos de segurança foram avaliados em toda a população exposta às medicações do estudo.

4.5.2 Análises Estatísticas

O desfecho primário foi taxa de controle de doença na 12ª semana, que é a soma de resposta completa, resposta parcial e doença estável nesta avaliação. Os desfechos dicotômicos de eficácia, bem como as características basais dos pacientes e os eventos adversos, foram analisados por meio do teste exato de Fisher e teste de X^2 . Para as análises de sobrevida, definiu-se progressão como progressão radiológica (RECIST 1.1) ou morte por qualquer causa. A SLP calculada como intervalo de tempo entre o dia do início do tratamento até data da progressão ou morte, e sobrevida global (SG), calculada como o intervalo de tempo entre o primeiro dia de tratamento e a data de óbito, foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier. Foram incluídos na análise multivariada de sobrevida global apenas variáveis que apresentaram $p < 0.2$ na análise univariada. Para análise de qualidade de vida foram comparadas as médias de pontuação em cada escala do questionário EORTQLQ-C30 no início do tratamento (baseline) e no último momento em que este foi respondido antes da saída do estudo, sendo utilizado o teste de Wilcoxon pareado. Para avaliar as variações do escore de qualidade de vida nas 3 primeiras avaliações (baseline, ciclo 3 e ciclo 6) foi utilizado o modelo de equações de estimativas generalizadas. Os demais resultados foram reportados por meio de estatística descritiva. Foi utilizado o software SPSS versão 21.0 (SPSS Inc., Chicago-IL, Estados Unidos) para a análise estatística dos resultados.

4.6 Considerações éticas

O protocolo e o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (**Anexo B**) foram aprovados pelo comitê de ética em pesquisa da instituição proponente, Hospital de Câncer de Barretos. (**Anexo C**)

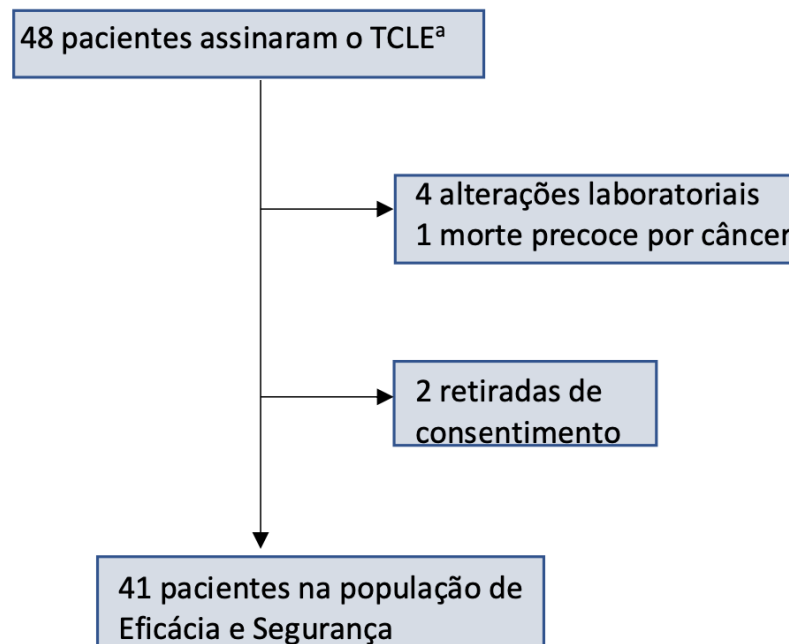
O estudo foi realizado de acordo com o protocolo, as diretrizes de Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional de Harmonização (ICH GCP) e as leis e requisitos regulatórios locais aplicáveis (RDC 39-2008 ANVISA; RDC 196-1996; RDC 466-2012).

Declaramos que toda e qualquer futura pesquisa a ser realizada com o material armazenado será submetida para aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) institucional e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). O estudo foi registrado no “*ClinicalTrials.gov*” (NCT01930864).

5. RESULTADOS

5.1 População estudada

Entre dezembro de 2015 e janeiro de 2018, um total de 48 pacientes aceitaram participar do estudo. Cinco pacientes apresentaram falha de rastreio (4 por alterações laboratoriais e 1 morte precoce por câncer), dois pacientes retiraram o consentimento (Figura 7). Foram incluídos 41 pacientes, que formaram a população de eficácia (*efficacy analysis*) e também de segurança (*safety analysis*) já que todos eles receberam ao menos uma dose das medicações irinotecano ou metformina.



^a=termo de consentimento livre e esclarecido

Figura 7 - Fluxograma do Estudo

5.2 Características Clínicas e Demográficas dos pacientes

As principais características demográficas e clínicas estão expostas na **Tabela 4**. A mediana de idade dos pacientes foi de 55 anos (variando de 22-78 anos). A maioria era do gênero masculino e apresentava a lesão primária no cólon esquerdo (entre ângulo esplênico

do cólon e borda anal). A mutação RAS foi encontrada em 27 pacientes (66%) e 14 pacientes (34%) tinham 3 ou mais sítios de doença metastática. Cerca de 27% dos pacientes tinha IMC maior ou igual a 30kg/m², podendo ser considerados obesos no momento do início do estudo.

Tabela 4 - Características clínicas e demográficas da população de eficácia (N=41)

Característica	Número (%) (N = 41)
Idade, mediana (variação), anos	55 (22-78)
Gênero	
Masculino	26 (63,4)
Feminino	15 (36,6)
ECOG^a Performance Status	
0	6 (14,6)
1	35 (85,4)
Localização do tumor primário	
Cólon direito	8 (20)
Cólon esquerdo	33(80)
Status de mutação RAS^b	
Selvagem	14 (34)
Mutado	27 (66)
IMC^c, mediana (DP^d)	27(5,55)
Obesidade (IMC ≥ 30kg/m²)	
Sim	11 (27)
Não	30 (73)
Número de sítios de metástase	
1	8 (20)
2	19 (46)
≥ 3	14 (34)
Tempo desde o diagnóstico da doença metastática	
< 18 meses	19 (46)
≥ 18 meses	22 (54)

^a=Eastern Cooperative Oncology Group. ^b= rat sarcoma virus. ^c= Índice de massa corpórea

^d=Desvio padrão

5.3 Quimioterapia utilizada antes da entrada no estudo clínico

Todos os pacientes realizaram pelo menos 2 linhas de tratamento quimioterápico, sendo que 24 pacientes (58,5%) realizaram 3 ou mais linhas. A quimioterapia mais frequentemente empregada na primeira linha de tratamento foi baseada em oxaliplatina (esquemas FLOX, FOLFOX ou XELOX). Apenas 29,3% dos pacientes receberam bevacizumabe combinado a quimioterapia em algum momento prévio a inclusão no protocolo de pesquisa. (Tabela 5)

A mediana de sobrevida livre de progressão na primeira exposição ao irinotecano combinado a 5-fluorouracila (esquemas IFL ou FOLFIRI) foi de 6,2 meses (2,1 – 20,7 meses) e o tempo mediano entre a última exposição a irinotecano e o início do tratamento do estudo foi de 2,63 meses (0,49 - 45,77 meses). Cerca de 63% da população (26 pacientes) havia recém-terminado o uso de irinotecano antes de entrarem no estudo.

Tabela 5 – Tratamentos realizados antes da entrada no estudo

Característica	Número (%)
QT^a 1^alinha (N=41)	
Baseada em Oxaliplatina ^b	30 (73,2)
Baseada em Irinotecano ^c	10 (24,4)
5- FU ^d	1 (2,4)
QT 2^alinha (N=41)	
Baseada em Oxaliplatina	14 (34,1)
Baseada em Irinotecano	27 (65,9)
QT de 3^alinha (N= 24)	
Baseada em Oxaliplatina	8 (33,3)
Baseada em Irinotecano	9 (37,5)
Cetuximabe +irinotecano	7 (29,2)
QT de 4^alinha (N= 8)	
Baseada em Oxaliplatina	1 (12,5)
Cetuximabe+irinotecano	6 (75)
Cetuximabe	1(12,5)
QT de 5^a linha (N= 1)	
Baseada em Oxaliplatina	1 (100)

Continua...

...Continuação

Uso de bevacizumabe?

Sim	12(29,3)
Não	29(70,7)

Uso cetuximabe?

Sim	14 (34)
Não	27 (66)

^a= quimioterapia. ^b= Baseada em Oxaliplatina= oxaliplatina, leucovorina e 5-FU bolus (FLOX) ou 5-FU infusional (FOLFOX) ou oxaliplatina e capecitabina (CAPOX). ^c=Irinotecano, leucovorina e 5-FU bolus (IFL) ou 5-FU infusional (FOLFIRI). ^d = 5-Flurouracila e leucovorina

5.4 Taxa de controle de doença na semana 12

Todos os 41 pacientes compõem a população de eficácia, que foi analisada por intenção de tratar (*intention to treat population*). Nenhum paciente apresentou resposta objetiva (resposta completa ou parcial por avaliação radiológica por RECIST1.1), porém no primeiro marco de avaliação radiológica na 6ª semana de tratamento, 32 pacientes mantinham doença controlada, sendo a taxa de controle de doença de 78% (IC 95%, 62% - 89%). No segundo marco, na 12ª semana, 17 pacientes mantiveram doença controlada, sendo a taxa de controle de 41% (IC 95%, 26% - 58%). A taxa de controle de doença (não progressão confirmada na 12ª semana) foi superior à nossa estimativa inicial, sendo assim o estudo pode ser considerado positivo.

5.5 Sobrevida livre de progressão

A mediana de seguimento para todos os pacientes foi de 8,2 meses, sendo que todos os pacientes já haviam apresentado progressão no momento da análise. A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 3,3 meses (IC 95%, 2,02 – 4,55) (Figura 8).

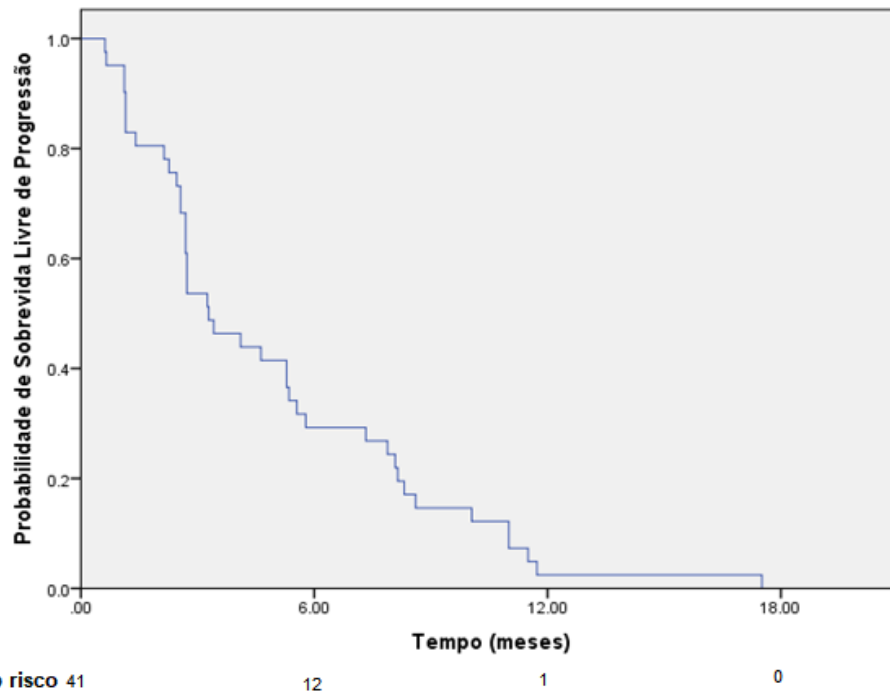


Figura 8 - Sobrevida Livre de Progressão - Kaplan Meier

5.6 Sobrevida global

A mediana de sobrevida global foi de 8,4 meses (IC 95%, 5,93-10,88; Figura 9).

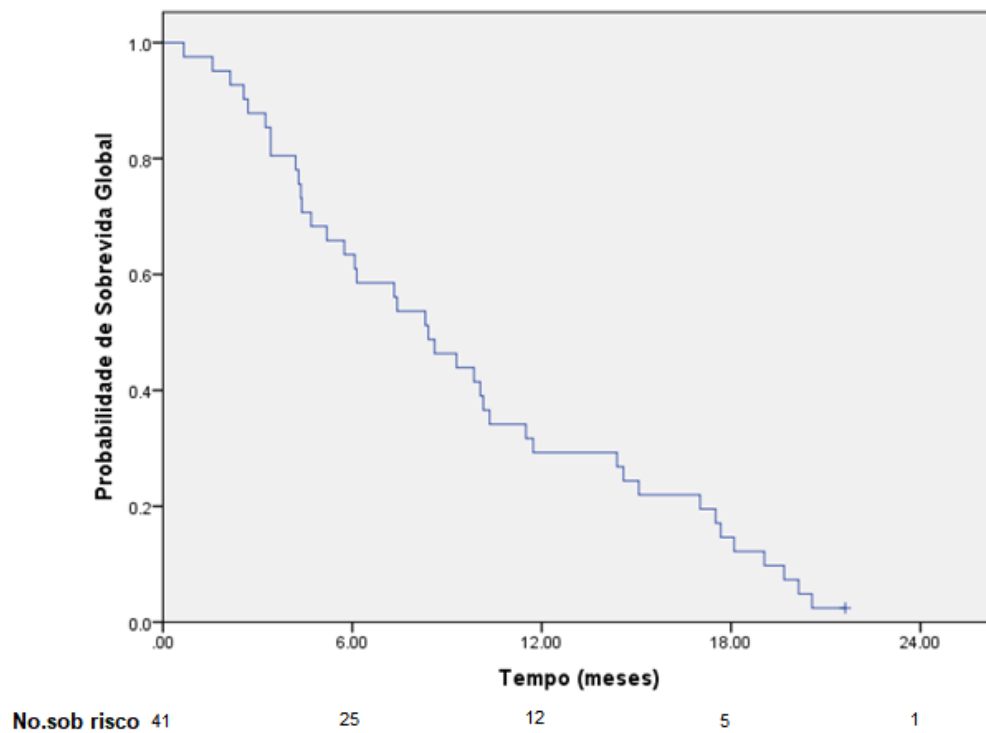


Figura 9 - Sobrevida Global - Kaplan Meier

5.7 Análise Univariada

Foram analisadas possíveis associações entre as variáveis clínico-demográficas e os desfechos de taxa de controle de doença em 12 semanas, sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Houve associação estatisticamente significativa entre a taxa de controle de doença em 12 semanas e a sobrevida livre de progressão na primeira quimioterapia baseada em irinotecano que o paciente recebeu para o tratamento da doença metastática ($p=0,001$). Também confirmamos que o desfecho de primário do estudo (taxa de controle de doença) se correlacionou a SLP ($p=0,009$) e a SG ($p=0,001$).

Entre os pacientes que obtiveram controle de doença em 12 semanas a mediana de sobrevida global foi de 11,5 meses (IC 95%, 5,4 -17,6 meses), comparada a apenas 4,4 meses (IC 95%, 3,3 -5,5 meses) para os que não obtiveram controle de doença. Encontramos a associação de maior SG e idade acima da mediana ($p=0,018$). Além de uma tendência de aumento de sobrevida global em pacientes com RAS selvagem ($p=0,057$) (Tabela 6).

Tabela 6 - Análise Univariada- Associação entre as características dos pacientes e Sobrevida Global

Característica	SG mediana (IC 95%), meses	p valor
Idade		
< 55 anos	4,7(2,9 - 6,5)	0,018*
≥ 55 anos	10,1(7,6-12,5)	
Sexo		
Masculino	8,4(5,1-11,7)	0,881
Feminino	7,3(1,9-12,7)	
Localização do tumor primário		
Cólon Direito	8,6(4,9-12,2)	0,429
Cólon Esquerdo	8,3 (4,3-12,3)	
Status RAS^a		
Selvagem	11,5(3,7-19,2)	0,057
Mutado	5,2(2,9- 7,5)	

Continua...

IMC^b ≥ 30 kg/m²

Não	7,4(3,2 -11,7)	0,72
Sim	8,4 (3,1-11,8)	

No. de linhas de QT prévias

2	5,7(3,1-7,7)	0,25
3	9,8(5,6-14,1)	
≥ 4	10,1(8,1-12)	

Uso de bevacizumabe?

Não	10(7,3-12,8)	0,20
Sim	6,1(2,35-9,9)	

SLP^c na primeira QT^d com irinotecano (tratamento prévio a entrada no estudo)

< 6,2 meses	5,2(2,2-8,2)	0,087
≥ 6,2 meses	10,1(7,45-12,7)	

Tempo do diagnóstico da doença metastática

< 18 meses	5,7(3,7-7,8)	0,32
≥ 18 meses	9,3(7,3-11,3)	

Tempo mediano livre de irinotecano até início do estudo, meses

< 2,63 meses	6,1(2,6-9,5)	0,963
≥ 2,63 meses	9,9(7,4-12,3)	

Controle de doença em 12 Semanas?

Sim	11,5(5,4 -17,6)	0,001*
Não	4,4 (3,3 -5,5)	

^a=Rat sarcoma virus. ^b= Índice de massa corpórea. ^c=sobrevida livre de progressão. ^d=quimioterapia. ^e=sobrevida global. *=estatisticamente significativo

5.8 Análise multivariada

Na análise multivariada, o controle de doença na semana 12 e a presença de mutação na via RAS foram fatores prognósticos independentes, respectivamente aumentando (HR

0,259; IC95% de 0,121-0,558; p =0,001) e comprometendo a SG (HR=2,3; IC95% de 1,12- 4,7; p=0,02; (Tabela 7).

Tabela 7 - Análise Multivariada- Comparação entre características clínicas e sobrevida global

Característica	N. Eventos	HR ^a (IC95%)	p valor
Controle de doença em 12 semanas			
Não	24	Ref. HR= 1.00	0,001*
Sim	17	0,21 (0,08-0,5)	
Idade			
<55 anos	18	Ref. HR= 1.00	0,08
≥55 anos	23	0,54 (0,27-1,07)	
Status RAS^b			
Selvagem	14	Ref. HR= 1.00	0,023*
Mutado	27	2,28 (1,12-4,7)	
SLP^c na primeira QT^d com irinotecano (tratamento prévio a entrada no estudo)			
< 6,2 meses	20	1,37(0,61 – 3,096)	0,44
≥ 6,2 meses	21	Ref. HR= 1.00	

^a=Hazard ratio. ^{*}=estatisticamente significativo. ^b=Rat sarcoma virus. ^c=sobrevida livre de progressão. ^d=quimioterapia

5.9 Segurança

Todos os 41 pacientes admitidos no estudo receberam ao menos uma dose da medicação, assim a população da análise de segurança (*safety analysis population*) é a mesma da análise de eficácia (*efficacy intention to treat population*).

Pelo menos 1 evento adverso foi apresentado por todos os pacientes durante a participação no estudo. O evento adverso mais frequente foi a diarreia, algo esperado devido a combinação de duas drogas capazes de causar aumento das dejeções. A maioria dos pacientes apresentou diarreia grau 1 ou 2, porém quase 30 % apresentou grau 3. O controle de diarreia não foi iniciado profilaticamente, apenas para manejo de diarreia já instalada. Não houve nenhuma internação decorrente de diarreia.

Outros eventos adversos comumente reportados foram: náusea, vômito e astenia, porém, a maioria dos pacientes apresentaram apenas eventos adversos leves (grau 1 ou 2). Houve 10 eventos adversos sérios que demandaram admissão hospitalar (Tabela 8). A maioria dos eventos adversos sérios foram relacionados a progressão de doença (7 eventos), 2 casos de neutropenia febril e uma morte de causa desconhecida.

Um total de 217 ciclos foram administrados, mediana de 4 ciclos por paciente (variando de 1 – 17 ciclos). O tratamento foi adiado devido a evento adverso em 10 ciclos (4.6%) e administrado em dose reduzida em 90 ciclos (41%). A média (desvio padrão) da dose intensidade relativa foi de 87% (16%) para metformina e 90% (10%) para o irinotecano. A adesão dos pacientes a dose prescrita de metformina foi de 93,8%.

Tabela 8 - Eventos Adversos

Evento	No.de Pacientes(%)	
	Grau 1-2	Grau 3
Diarreia	26(63,4)	12(29,2)
Náusea	21(51,2)	1(2,4)
Vômito	19(46,3)	1(2,4)
Mucosite	4 (9,7)	1(2,4)
Astenia	21(51,2)	6(14,6)
Neutropenia	7(17)	3(7,3)
Anemia	1(2,4)	1(2,4)
No. de eventos adversos sérios		10

5.10 Avaliação de Qualidade de vida

O questionário EORTC OLQ-C30 foi utilizado para avaliação da qualidade de vida. Através das respostas obtidas foi elaborada uma escala de 0 a 100 pontos. Pontuações maiores nas escalas funcionais e de saúde global indicam melhora na qualidade de vida ao passo que o aumento da pontuação nas escalas de sintomas indica piora dos mesmos. Uma variação de mais de 10 pontos em qualquer uma destas escalas pode ser considerada clinicamente significativa¹³⁵. Os seguintes domínios tiveram alteração de mais de 10 pontos

na escala: capacidade funcional, fadiga, perda de apetite, diarreia e náusea. Ao aplicarmos o teste de Wilcoxon pareado, considerando a avaliação da qualidade de vida no início e ao término do tratamento, encontramos piora nos sintomas de fadiga ($p < 0,01$), perda de apetite ($p = 0,01$), diarreia ($p = 0,01$) e náuseas/vômitos ($p < 0,01$), não foi encontrada diferença significativa nos demais domínios. (Tabela 9)

Tabela 9 - Médias das escalas de qualidade de vida do questionário EORTC QLQ-C30 aplicado no início ao final do tratamento

Domínio	Média Inicial(DP ^a)	Média Final(DP)	p valor
Saúde Global	69,3(26,3)	67(23,1)	0,43
Capacidade física	80,6(16,1)	75,8(19)	0,14
Capacidade funcional	85,4(26)	74(19)	0,06
Capacidade emocional	69,5(26,6)	67,3(27)	0,7
Capacidade cognitiva	86,6(17,2)	80,5(22,6)	0,12
Capacidade social	84,9(24,6)	81,3(27,9)	0,46
Fadiga	23,9(25,5)	34,9(29,6)	<0,01*
Perda de apetite	21,9(33,8)	37,4(41,6)	0,01*
Diarréia	5,7(18,1)	17,9(29,9)	0,01*
Náuseas/Vômito	5,7(13,7)	21,9(25,1)	<0,01*

^a=Desvio- padrão. *=estatisticamente significativo

Nas **Figura 10** e **Figura 11** são evidenciadas as médias de pontuação dos principais domínios de qualidade de vida ao longo dos 6 primeiros ciclos de tratamento (baseline com 41 pacientes, Ciclo 3 com 36 pacientes e Ciclo 6 com 17 pacientes). Ao avaliarmos estes 3 momentos, não encontramos piora estatisticamente significativa da maioria dos domínios, com exceção dos seguintes sintomas: perda de apetite ($p = 0,009$ - IC95%, 14,16-48,6), diarreia ($p = 0,02$ - IC95%, 8,6- 34,6) e náusea ($p = 0,006$ - IC95%, 4,9-20,6).

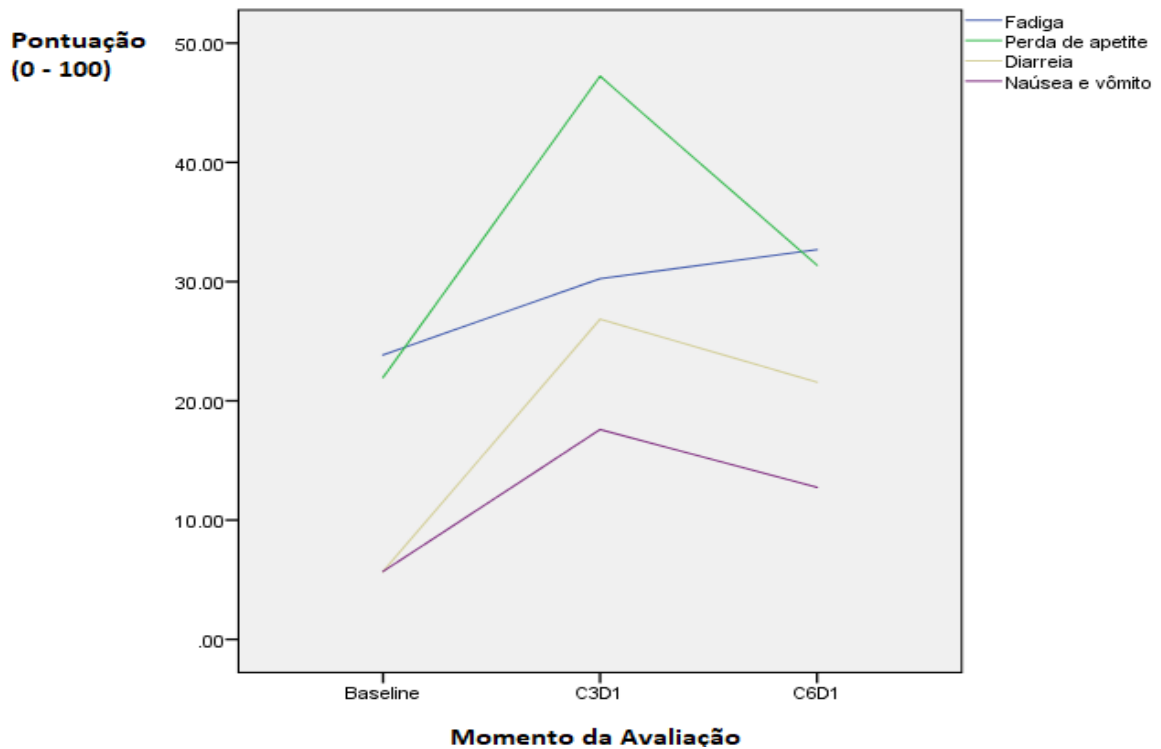


Figura 10 - Média de pontuação dos principais sintomas ao longo dos 6 primeiros ciclos de tratamento

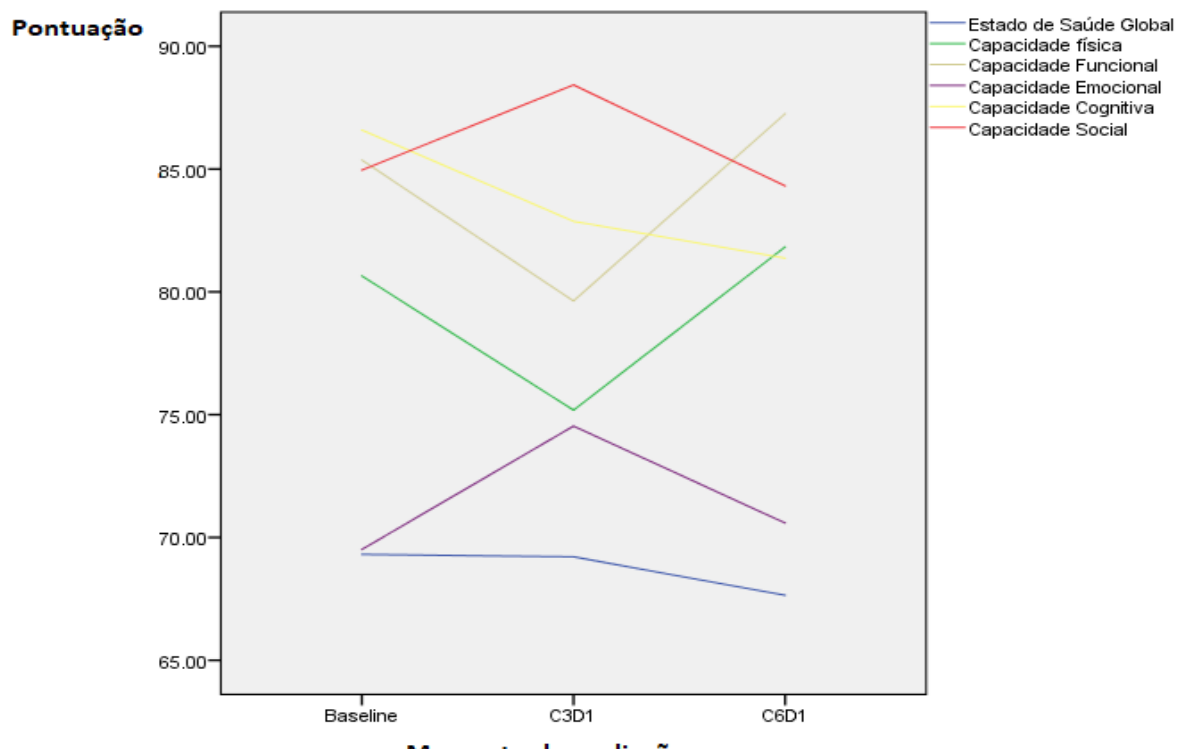


Figura 11 - Média de pontuação das escalas funcionais e estado de saúde global ao longo dos 6 primeiros ciclos de tratamento

5.11 Tratamento pós- progressão

Apenas 3 pacientes apresentaram tratamento após saída do estudo por progressão da doença e receberam esquema baseado em oxaliplatina (FOLFOX).

6. DISCUSSÃO

Este estudo avaliou a combinação de metformina e irinotecano em pacientes com CCRm que falharam aos esquemas baseados em oxaliplatina, irinotecano e anti-EGFR (se RAS selvagem). De acordo com nosso conhecimento, este foi o primeiro ensaio clínico que avaliou esta combinação neste cenário. Foi encontrada taxa de controle de doença em 12 semanas de 41%, sendo esta superior a expectativa inicial, desta forma, o estudo foi considerado positivo e promissor para um estudo de fase III randomizado que confirme a hipótese de que a associação de metformina ao irinotecano realmente apresenta atividade antitumoral em pacientes com CCR refratário. Apesar do controle de doença interessante obtido, os pacientes não apresentaram resposta objetiva do tumor por RECIST 1.1. A SG foi de 8,4 meses e a SLP de 3,3 meses. Porém, entre os pacientes que obtiveram controle de doença em 12 semanas, a mediana de SG alcançou quase 1 ano.

Apesar do racional pré-clínico do uso de metformina como agente antitumoral em diversos tipos de câncer, os resultados em ensaios clínicos muitas vezes não foram positivos. Dois estudos de fase 2 com pacientes com câncer de mama metastático publicados recentemente não mostraram ganho significativo em termos de sobrevida livre de progressão e sobrevida global com a adição de metformina ao regime quimioterápico^{136, 137}. Resultados desanimadores também foram evidenciados em ensaios clínicos com metformina em câncer de pâncreas metastático e câncer de próstata¹³⁸⁻¹⁴⁰. Em contrapartida, foi observado ganho de sobrevida com a adição de metformina em um estudo de fase II randomizado realizado em pacientes com adenocarcinoma de pulmão metastático que receberam inibidor de tirosina quinase (TKi) associado a metformina ou TKi isolado⁷⁴. Analisando uma população semelhante a que foi avaliada em nosso estudo, pacientes com câncer colorretal refratário, um ensaio clínico de fase II com combinação de metformina e 5-fluorouracil encontrou resultados positivos, especialmente entre os obesos⁷⁵. Desta forma, pode-se perceber que a metformina se comporta de maneira diversa de acordo com o tipo de tumor e combinação em que é utilizada, ratificando a importância da validação de dados pré-clínicos através de ensaios clínicos.

A taxa de controle de doença encontrada no presente estudo foi semelhante a encontrada no estudo de fase III randomizado CORRECT, que no braço de regorafenibe

também encontrou 41% de taxa de controle de doença e do estudo RECURSE, que utilizou TAS 102 e encontrou taxa de controle de doença de 44%. Já Miranda e col. que avaliaram a combinação de 5-FU e metformina em pacientes com CCRm refratário encontraram TCD de 22%⁷⁵. Com relação a mediana de SG, esta foi de 8,4 meses em nosso estudo comparada a 7,9 meses (metformina e 5FU), 6,4 meses (regorafenibe) e 7,1 meses (TAS- 102)^{19,58,73}. No presente estudo, assim como nos que avaliaram regorafenibe, TAS 102 e metformina associada a 5 FU as taxas de resposta objetiva foram inexistentes ou muito baixas, demonstrando o quão desafiador é o tratamento de pacientes resistentes a quimioterapia^{19, 59, 75}. Estratégias recentes tem avaliado a combinação de regorafenibe com nivolumabe e TAS-102 com bevacizumabe visando aumentar a taxa de resposta e consequentemente a SG com resultados iniciais animadores^{58, 61}. No entanto, ainda aguardamos resultados de estudos fase III que confirmem que estas combinações realmente sejam efetivas.

Possíveis explicações para o comportamento diferenciado da metformina de acordo com a combinação (5FU versus irinotecano) são o racional pré-clínico de sinergismo do irinotecano com inibidores da mTOR como a metformina⁹³. Outra possibilidade é o efeito “*rechallenge*”, que é definido como a reintrodução de uma droga que o paciente apresentou resistência durante o tratamento¹⁴¹. Estudos que avaliaram re-exposição com oxaliplatina em pacientes com CCRm mostraram respostas objetivas de até 20% após reintrodução da droga, mostrando que esta estratégia é aceitável em alguns pacientes selecionados¹⁴¹⁻¹⁴³. Também há evidencia de benefício de *rechallenge* com anti-EGFRs⁶⁵⁻⁶⁹. Acreditamos, porém, ser pouco provável que o controle de doença observado em nosso estudo da combinação de metformina e irinotecano se deva exclusivamente a re-introdução do irinotecano. Há poucas evidências de que a re-exposição/*rechallenge* a um esquema que o paciente recebeu e tenha progredido na vigência ou em até 6 meses da pausa traga benefício em termos de estabilização/resposta no CCRm¹⁴². Todos os pacientes de nosso estudo progrediram durante o uso ou em até 6 meses da pausa de alguma quimioterapia baseada em irinotecano, sendo que a mediana de tempo livre de irinotecano foi de cerca de 2 meses. Além disso, mais da metade dos nossos pacientes receberam mais de 3 linhas de tratamento quimioterápico e haviam recebido irinotecano como último regime de tratamento. Estes dados demonstram que nossa população foi extensivamente tratada e que apresentava resistência ao irinotecano.

Outro resultado interessante encontrado em nosso estudo foi a possível associação entre mutação RAS e SG. Em um estudo pré-clínico, foi sugerido que a metformina induz apoptose e inibe proliferação celular em modelos celulares de câncer de endométrio, especialmente naqueles com mutação de KRAS¹⁴⁴. Uma análise recente de dois ensaios clínicos de fase II que avaliaram o uso de metformina associada a quimioterapia em pacientes com câncer de pulmão avançado demonstrou que os pacientes com KRAS mutado apresentavam melhor SLP e SG¹⁴⁵. No entanto, em nosso estudo foi encontrado que os pacientes com mutação na via RAS apresentaram SG estatisticamente inferior. As mutações nos códons 12 e 13 do KRAS foram identificadas como biomarcadores preditivos de resposta a terapia com agentes anti-EGFR^{24, 146}. A presença destas mutações também são um marcador prognóstico negativo no cenário metastático (mediana SG: 25 meses vs. 32,1 meses na doença do tipo selvagem; HR: 1,52; IC 95%: 1,26 a 1,84; p <0,001)¹⁴⁷. Nos estudos com regorafenibe e TAS- 102, o status RAS não foi associado a pior resposta a estas drogas quando comparado ao placebo^{19, 59}. Sendo assim, acreditamos que a pior sobrevida verificada nos pacientes com mutação RAS em nosso estudo, provavelmente, esteja associada ao impacto prognóstico negativo desta alteração e não a um valor preditivo de resposta a combinação de metformina e irinotecano nestes pacientes, a ausência de grupo controle em nosso estudo, contudo, impede que cheguemos a uma conclusão definitiva.

Em geral, os efeitos colaterais decorrentes do tratamento com metformina e irinotecano foram leves (grau 1 ou 2), com exceção da diarreia que foi grau 3 em quase 30% dos pacientes. Demais estudos com pacientes com CCRm encontraram taxas menores de diarreia grau 3: metformina e 5FU (0%) , regorafenibe(7%) e TAS 102(3%)^{19, 59, 75}. Este fato era esperado com a combinação de duas drogas capazes de aumentar as dejeções. Apesar disso, não houve nenhuma internação decorrente de diarreia, todos os pacientes obtiveram controle com sintomáticos como loperamida em regime ambulatorial. Uma possível estratégia para redução deste evento adverso é o uso profilático de anti- diarreicos. O estudo CORRECT, em contrapartida, evidenciou outros efeitos colaterais bastante significativos (grau 3) como síndrome mão- pé(17%), fadiga(9%) e hipertensão arterial(7%)¹⁹.

Apesar dos eventos adversos que os pacientes apresentaram em nosso estudo, podemos verificar alta adesão de dos pacientes a dose de metformina prescrita (93,8%). Em comparação com o regorafenibe houve menor necessidade de interrupção de ciclo devido

toxicidade (4,6 % para metformina e irinotecano x 61% para regorafenibe) e necessidade de redução de dose semelhante(41% para metformina e irinotecano e 38% para regorafenibe)¹⁹.

A análise de qualidade de vida medida através do questionário EORTC-QLQC30, demonstrou uma piora da qualidade de vida ao longo do estudo referente a alguns sintomas associados a combinação de irinotecano e metformina como a diarreia, fadiga, perda de apetite e náuseas. No estudo CORRECT também foi evidenciada piora em algumas medidas referentes a qualidade de vida¹⁹. Terapias para o câncer avançado que potencialmente aumentam o tempo de vida podem reduzir de maneira significativa a qualidade de vida. Vários fatores podem influenciar o paciente com câncer na escolha entre tempo de vida e qualidade de vida: idade, estado civil, filhos, expectativa de vida relacionada a doença e qualidade de vida inicial¹⁴⁸. Uma revisão sistemática publicada recentemente demonstrou que 55% dos pacientes consideram que tempo de vida e qualidade de vida são igualmente importantes, 18% consideram o tempo de vida mais importante e 27% valorizam mais a qualidade de vida¹⁴⁹. Um estudo transversal realizado no Brasil com pacientes com câncer e profissionais de saúde demonstrou que os pacientes são mais propensos que os profissionais de saúde a optarem por tratamentos que prolonguem a vida¹⁵⁰. Outro dado interessante deste estudo foi que aproximadamente 20% dos pacientes consideram que o médico deve decidir sozinho o tratamento que deverá ser realizado¹⁵⁰. Em um cenário de pequeno ganho de sobrevida global com o tratamento quimioterápico, como é o caso de pacientes com câncer colorretal refratário, é mandatório se analisar o impacto do tratamento na qualidade de vida e tomar as decisões de maneira a respeitar os desejos e o bem-estar do paciente.

Este estudo tem limitações: é um estudo unicêntrico, de fase II e sem braço controle. Além disso, não se pode descartar que os resultados positivos encontrados nos pacientes que alcançaram controle de doença se devam a re-exposição ao irinotecano, efeito da metformina isolada ou uma biologia favorável do tumor. O fato de grande parte dos pacientes não ter recebido previamente anticorpos antiangiogênicos pode caracterizar uma doença menos refratária. A terapia antiangiogênica induz a redução do suprimento sanguíneo do tumor, levando a hipóxia, promovendo uma seleção de células mais invasivas e resistentes^{151, 152}.

Com o avanço na terapêutica do CCRm, o custo relativo ao tratamento de um grande número de indivíduos se torna particularmente importante. Um estudo recente que avaliou a custo-efetividade do uso de regorafenibe e TAS-102 comparado a cuidado paliativo exclusivo em pacientes com CCR, demonstrou que nenhuma destas 2 drogas é custo-efetiva em comparação aos cuidados clínicos³⁵. Com a possível adição de imunoterapia e antiangiogênicos^{58, 61}, o tratamento pode se tornar impagável em boa parte do mundo, especialmente em países em desenvolvimento como o Brasil. Neste contexto de preocupação com gastos em saúde, a estratégia de uso de medicações já sem patente e, portanto, com custos reduzidos como metformina e irinotecano pode ser interessante.

7. CONCLUSÃO

A combinação de metformina e irinotecano alcançou seu objetivo primário, oferecendo controle de doença em 12 semanas a 41% dos pacientes com CCRm refratário aos esquemas baseados em oxaliplatina, irinotecano e se RAS selvagem anti-EGFRs.

O resultado geral foi modesto, sem respostas objetivas, com sobrevida livre de progressão mediana de 3,3 meses e sobrevida global mediana de 8,4 meses.

Houve aumento de sobrevida global associado a controle de doença em 12 semanas e status selvagem do gene RAS, além de uma tolerância manejável através de reduções de dose ou atraso de ciclos.

Alguns sintomas apresentaram piora significativa ao longo do estudo, porém não foi evidenciado comprometimento da escala de saúde global.

Estudos prospectivos randomizados são necessários para confirmar se associação de metformina a quimioterapia é realmente efetiva nos pacientes com câncer colorretal. Acreditamos que o uso de metformina deva ser explorado em cenários de tratamento paliativo de segunda linha e também no tratamento neoadjuvante e adjuvante.

8. REFERÊNCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. **CA Cancer J Clin**. 2018;68(6):394-424.
2. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. *Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality*. **Gut**. 2017;66(4):683-91.
3. Magalhães B, Peleteiro B, Lunet N. *Dietary patterns and colorectal cancer: systematic review and meta-analysis*. **Eur J Cancer Prev**. 2012;21(1):15-23.
4. *Estimativa 2020-22: Incidência de Câncer no Brasil*. [Internet] Rio de Janeiro: Ministério da Saúde Instituto Nacional do Câncer José de Alencar Gomes da Silva; 2019 [updated 2017; cited 04/02/2020]; Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>.
5. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, De Reyniès A, Schlicker A, Soneson C, et al. *The consensus molecular subtypes of colorectal cancer*. **Nature medicine**. 2015;21(11):1350.
6. Bosset J-F, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al. *Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer*. **N Engl J Med**. 2006;355(11):1114-23.
7. Hanahan D, Weinberg RA. *Hallmarks of cancer: the next generation*. **Cell**. 2011;144(5):646-74.
8. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. *Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer*. **N Engl J Med**. 2001;345(9):638-46.
9. Rothwell PM, Wilson M, Price JF, Belch JF, Meade TW, Mehta ZJTL. *Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials*. **Lancet**. 2012;379(9826):1591-601.
10. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. *Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer*. **N Engl J Med**. 2004;351(17):1731-40.
11. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, Yokochi LA, Church T, Laiyemo AO, et al. *Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy*. **N Engl J Med**. 2012;366(25):2345-57.

12. Schwitalla S, Fingerle AA, Cammareri P, Nebelsiek T, Göktuna SI, Ziegler PK, et al. *Intestinal tumorigenesis initiated by dedifferentiation and acquisition of stem-cell-like properties.* **Cell.** 2013;152(1-2):25-38.
13. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. *Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy.* **N Engl J Med.** 1993;329(27):1977-81.
14. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, et al. *Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths.* **N Engl J Med.** 2012;366(8):687-96.
15. Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, Wille-Jørgensen P, Mocellin S. *Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure.* **Cochrane database of systematic reviews.** 2012(3).
16. Sanoff HK, Carpenter WR, Martin CF, Sargent DJ, Meyerhardt JA, Stürmer T, et al. *Comparative effectiveness of oxaliplatin vs non-oxaliplatin-containing adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer.* **J Journal of the National Cancer Institute.** 2012;104(3):211-27.
17. Golfinopoulos V, Salanti G, Pavlidis N, Ioannidis JP. *Survival and disease-progression benefits with treatment regimens for advanced colorectal cancer: a meta-analysis.* **Lancet Oncol.** 2007;8(10):898-911.
18. Macedo LT, da Costa Lima AB, Sasse AD. *Addition of bevacizumab to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis, with emphasis on chemotherapy subgroups.* **BMC cancer.** 2012;12(1):89.
19. 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.
20. Vale CL, Tierney JF, Fisher D, Adams RA, Kaplan R, Maughan TS, et al. *Does anti-EGFR therapy improve outcome in advanced colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis.* **Cancer Treat Rev.** 2012;38(6):618-25.
21. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, 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.
22. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, et al. *Ramucirumab 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.

23. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcborg JR, Tu D, Au H-J, et al. *Cetuximab for the treatment of colorectal cancer.* **N Engl J Med.** 2007;357(20):2040-8.

24. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. *K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer.* **N Engl J Med.** 2008;359(17):1757-65.

25. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, et al. *Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer.* **J Clin Oncol.** 2007;25(13):1658-64.

26. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, et al. *Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer.* **J Clin Oncol.** 2008.

27. Masi G, Vasile E, Loupakis F, Cupini S, Fornaro L, Baldi G, et al. *Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an updated analysis.* **J Natl Cancer Inst.** 2010;103(1):21-30.

28. Jiang Z, Li C, Li F, Wang X. *EGFR gene copy number as a prognostic marker in colorectal cancer patients treated with cetuximab or panitumumab: a systematic review and meta analysis.* **PloS one.** 2013;8(2):e56205.

29. Tsoukalas N, Tzovaras A, Tolia M, Kostakis I, Papakostidi A, Pistamaltzian N, et al. *Meta-analysis of the predictive value of KRAS mutations in treatment response using cetuximab in colorectal cancer.* **J BUON.** 2012;17(1):73-8.

30. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. KEYTRUDA® (pembrolizumab) injection, for intravenous use. [Internet] 2019; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125514s0651_bl.pdf .

31. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. OPDIVO (nivolumab) injection, for intravenous use. [Internet] 2019 [cited 2019/10/10]; Available from: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125554s0751_bl.pdf .

32. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. ROZLYTREK (entrectinib) capsules, for oral use. [Internet] 2019 [cited 2019/10/10]; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212725s0001_bl.pdf .

33. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. VITRAKVI® (larotrectinib) capsules, for oral use. [Internet] 2018 [cited 2019/11/10]; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210861s0001_bl.pdf.

34. Schrag DJNEJoM. *The price tag on progress—chemotherapy for colorectal cancer*. 2004;351(4):317-9.
35. Cho SK, Hay JW, Barzi A. *Cost-effectiveness Analysis of Regorafenib and TAS-102 in Refractory Metastatic Colorectal Cancer in the United States*. **Clin Colorectal Cancer**. 2018;17(4):e751-e61.
36. Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJ. *BRAF mutation in metastatic colorectal cancer*. **N Engl J Med**. 2009;361(1):98-9.
37. Van Cutsem E, Kohne C-H, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. *Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status*. **J Clin Oncol**. 2011;29(15):2011-9.
38. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. *Mutations of the BRAF gene in human cancer*. **Nature**. 2002;417(6892):949-54.
39. Ikenoue T, Hikiba Y, Kanai F, Tanaka Y, Imamura J, Imamura T, et al. *Functional analysis of mutations within the kinase activation segment of B-Raf in human colorectal tumors*. **Cancer research**. 2003;63(23):8132-7.
40. Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, Lee S, Niculescu-Duvaz D, Good VM, et al. *Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF*. **Cell**. 2004;116(6):855-67.
41. Kopetz S, McDonough SL, Morris VK, Lenz H-J, Magliocco AM, Atreya CE, et al. *Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG 1406)*. **American Society of Clinical Oncology**; 2017.
42. Corcoran RB, André T, Atreya CE, Schellens JH, Yoshino T, Bendell JC, et al. *Combined BRAF, EGFR, and MEK inhibition in patients with BRAFV600E-mutant colorectal cancer*. **Cancer discovery**. 2018;8(4):428-43.
43. Desai J, Kopetz S, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, et al. *BEACON CRC: A randomized, 3-Arm, phase 3 study of Encorafenib (ENCO) and Cetuximab (CETUX) with or without Binimetinib (BINI) versus choice of either Irinotecan or FOLFIRI plus Cetuximab in BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer*. **ASIA-PACIFIC JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY**. 2019;15:99-.
44. Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, McWilliams RR, Fakih M, VanderWalde A, et al. *Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study*. **Lancet Oncol**. 2019;20(4):518-30.
45. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, Bencardino K, Lonardi S, Bergamo F, et al. *Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon*

12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. **Lancet Oncol.** 2016;17(6):738-46.

46. Koopman M, Kortman G, Mekenkamp L, Ligtenberg M, Hoogerbrugge N, Antonini N, et al. *Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer.* **Br J Cancer.** 2009;100(2):266-73.

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):2509-20.

48. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz H-J, 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.

49. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz H-J, Gelsomino F, Aglietta M, et al. *Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer.* **J Clin Oncol.** 2018.

50. Segal NH, Naidoo J, Curigliano G, Patel S, Sahebjam S, Papadopoulos KP, et al. *First-in-human dose escalation of monalizumab plus durvalumab, with expansion in patients with metastatic microsatellite-stable colorectal cancer.* **J Clin Oncol.** 2018;36(15_suppl):3540-.

51. Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, Vranic S. *Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions.* **Modern Pathology.** 2019;32(1):147-53.

52. Okamura R, Boichard A, Kato S, Sicklick JK, Bazhenova L, Kurzrock R. *Analysis of NTRK alterations in pan-cancer adult and pediatric malignancies: implications for NTRK-targeted therapeutics.* **JCO precision oncology.** 2018;2:1-20.

53. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, et al. *Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials.* **Lancet Oncol.** 2020;21(4):531-40.

54. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, et al. *Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials.* **Lancet Oncol.** 2020;21(2):271-82.

55. Sanitária ANdV. *Vitrakvi (Larotrectinibe) e Vitrakvi TM (Larotrectinibe).* [Internet] [cited 12/12/2019]; Available from: http://portal.anvisa.gov.br/en_US/informacoes-tecnicas13?p_p_id=101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2&p_p_col_id=column-2&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_groupId=219201&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_urlTitle=vitrakvi-larotrectinibe-e-vitrakvi-tm-larotrectinibe-novo-registro&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_assetEntryId=5555812&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_type=content.

56. Bekaii-Saab TS, Ou F-S, Ahn DH, Boland PM, Ciombor KK, Heying EN, et al. *Regorafenib dose-optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS): a randomised, multicentre, open-label, phase 2 study*. **Lancet Oncol**. 2019;20(8):1070-82.
57. G Argiles NMM, M Valladares-Ayerbes, J Vieitez de Prado, C Gravalos, P Garcia Alfonso, C Santos, M Tobeña, J Sastre, M Benavides¹, T Cano¹, F Loupakis¹, M Rodriguez Garrote¹, F Rivera¹, R Goldberg, A Falcone, J Bennouna, F Ciardiello, J Tabernero, E Aranda. *Results of REARRANGE trial: A randomized phase 2 study comparing different dosing approaches for regorafenib (REG) during the first cycle of treatment in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC)*. **Annals of Oncology**. 2019; 30
58. Fukuoka S HH, Takahashi N, et al. *Regorafenib plus nivolumab in patients with advanced gastric (GC) or colorectal cancer (CRC): An open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial (REGONIVO, EPOC1603)*. [Internet] 2019.
59. 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.
60. Xu J, Kim TW, Shen L, Sriuranpong V, Pan H, Xu R, et al. *Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) monotherapy in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer: the TERRA study*. **J Clin Oncol**. 2017;36(4):350-8.
61. Pfeiffer P, Yilmaz M, Möller S, Maltha L, Krogh M, Zitnjak D, et al. *Randomized study evaluating trifluridine/tipiracil (TAS-102) versus + trifluridine/tipiracil + bevacizumab as last-line therapy in patients with chemorefractory unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC)*. **J Clin Oncol**. 2019;37(4_suppl):637-.
62. Nielsen DL, Palshof JA, Larsen FO, Jensen BV, Pfeiffer P. *A systematic review of salvage therapy to patients with metastatic colorectal cancer previously treated with fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan+/- targeted therapy*. **Cancer treatment reviews**. 2014;40(6):701-15.
63. Costa T, Nuñez J, Felismino T, Boente L, Mello C. *REOX: evaluation of the efficacy of retreatment with an oxaliplatin-containing regimen in metastatic colorectal cancer: a retrospective single-center study*. **Clin Colorectal Cancer**. 2017;16(4):316-23.
64. Besora S, Santos C, Izquierdo C, Martinez-Villacampa MM, Bruna J, Velasco R. *Rechallenge with oxaliplatin and peripheral neuropathy in colorectal cancer patients*. **J Cancer Res Clin Oncol** 2018;144(9):1793-801.
65. Tanioka H, Asano M, Yoshida R, Waki N, Uno F, Ishizaki M, et al. *Cetuximab retreatment in patients with metastatic colorectal cancer who exhibited a clinical benefit in response to prior cetuximab: A retrospective study*. **Oncology letters**. 2018;16(3):3674-80.

66. Mauri G, Pizzutilo EG, Amatu A, Bencardino K, Palmeri L, Bonazzina EF, et al. *Retreatment with anti-EGFR monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer: Systematic review of different strategies.* **Cancer treatment reviews.** 2019;73:41-53.
67. Liu X, George GC, Tsimberidou AM, Naing A, Wheeler J, Kopetz S, et al. *Retreatment with anti-EGFR based therapies in metastatic colorectal cancer: impact of intervening time interval and prior anti-EGFR response.* **BMC cancer.** 2015;15(1):713.
68. Kajitani T, Makiyama A, Arita S, Shimokawa H, Oda H, Shirakawa T, et al. *Anti-epidermal growth factor receptor antibody readministration in chemorefractory metastatic colorectal cancer.* **Anticancer research.** 2017;37(11):6459-68.
69. Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E, Lonardi S, Conca E, Del Re M, et al. *Rechallenge for patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer with acquired resistance to first-line cetuximab and irinotecan: a phase 2 single-arm clinical trial.* **JAMA oncology.** 2019;5(3):343-50.
70. Arnold D, Prager GW, Quintela A, Stein A, Moreno Vera S, Mounedji N, et al. *Beyond second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer: a systematic review.* **Ann Oncol.** 2018;29(4):835-56.
71. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. *Increased Cancer-Related Mortality for Patients With Type 2 Diabetes Who Use Sulfonylureas or Insulin.* 2006;29(2):254-8.
72. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. *Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients.* **BMJ.** 2005;330(7503):1304-5.
73. Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, Meric-Bernstam F, Liedtke C, Barnett CM, et al. *Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer.* **J Clin Oncol.** 2009;27(20):3297.
74. Arrieta Rodriguez OG, Barron FB, Salinas Padilla M-Á, Ramirez-Tirado LA, Flores-Estrada D, Cruz-Rico G, et al. *Combination of metformin plus TKI vs. TKI alone in EGFR (+) LUNG adenocarcinoma: A randomized phase II study.* **American Society of Clinical Oncology;** 2018.
75. Miranda VC, Braghiroli MI, Faria LD, Bariani G, Alex A, Neto JEB, et al. *Phase 2 trial of metformin combined with 5-fluorouracil in patients with refractory metastatic colorectal cancer.* **Clin Colorectal Cancer.** 2016;15(4):321-8. e1.
76. Goodwin PJ, Stambolic V, Lemieux J, Chen BE, Parulekar WR, Gelmon KA, et al. *Evaluation of metformin in early breast cancer: a modification of the traditional paradigm for clinical testing of anti-cancer agents.* **J Breast cancer research** 2011;126(1):215-20.

77. Pernicova I, Korbonits M. *Metformin—mode of action and clinical implications for diabetes and cancer*. **Nature Reviews Endocrinology**. 2014;10(3):143.
78. Morales DR, Morris AD. *Metformin in Cancer Treatment and Prevention*. **Annual Review of Medicine**. 2015;66(1):17-29.
79. Weinberg SE, Chandel NS. *Targeting mitochondria metabolism for cancer therapy*. **Nature Chemical Biology**. 2015;11(1):9-15.
80. Del Barco S, Vazquez-Martin A, Cufi S, Oliveras-Ferraro C, Bosch-Barrera J, Joven J, et al. *Metformin: multi-faceted protection against cancer*. **Oncotarget**. 2011;2(12):896-917.
81. Hundal RS, Krssak M, Dufour S, Laurent D, Lebon V, Chandramouli V, et al. *Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes*. 2000;49(12):2063-9.
82. Shackelford DB, Shaw RJ. *The LKB1–AMPK pathway: metabolism and growth control in tumour suppression*. **Nature Reviews Cancer**. 2009;9:563.
83. Shaw RJ, Lamia KA, Vasquez D, Koo S-H, Bardeesy N, DePinho RA, et al. *The Kinase LKB1 Mediates Glucose Homeostasis in Liver and Therapeutic Effects of Metformin*. 2005;310(5754):1642-6.
84. Towler MC, Hardie DG. *AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling*. **J Circulation research**. 2007;100(3):328-41.
85. Daugan M, Dufay Wojcicki A, d'Hayer B, Boudy V. *Metformin: An anti-diabetic drug to fight cancer*. **Pharmacol Res**. 2016;113(Pt A):675-85.
86. Inoki K, Zhu T, Guan K-L. *TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival*. **Cell**. 2003;115(5):577-90.
87. Gao X, Zhang Y, Arrazola P, Hino O, Kobayashi T, Yeung RS, et al. *Tsc tumour suppressor proteins antagonize amino-acid–TOR signalling*. **Nature cell biology**. 2002;4(9):699-704.
88. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, et al. *Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study*. **Lancet**. 2016;387(10022):968-77.
89. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. *Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial*. **Lancet**. 2008;372(9637):449-56.

90. Faubert B, Boily G, Izreig S, Griss T, Samborska B, Dong Z, et al. *AMPK is a negative regulator of the Warburg effect and suppresses tumor growth in vivo*. **Cell Metab**. 2013;17(1):113-24.
91. Menendez J, Joven J, Cufí S, Corominas-Faja B, Oliveras-Ferraros C, Cuyàs E, et al. *The Warburg effect version 2.0: Metabolic reprogramming of cancer stem cells*. **Cell Cycle**. 2013;12(8):1166-79.
92. Wheaton WW, Weinberg SE, Hamanaka RB, Soberanes S, Sullivan LB, Anso E, et al. *Metformin inhibits mitochondrial complex I of cancer cells to reduce tumorigenesis*. **Elife**. 2014;3:e02242.
93. Souza KKd. *Irinotecano ativa a via PI3-quinase/AKT/mTOR em linhagem de adenocarcinoma de colon*. **Dissertação (Mestrado)**. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2007.
94. Witters LA. *The blooming of the French lilac*. **The Journal of clinical investigation**. 2001;108(8):1105-7.
95. Ungar G, Freedman L, Shapiro SL. *Pharmacological studies of a new oral hypoglycemic drug*. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**. 1957;95(1):190-2.
96. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, et al. *Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action*. **The Journal of clinical investigation**. 2001;108(8):1167-74.
97. Anisimov VN, Berstein LM, Egormin PA, Piskunova TS, Popovich IG, Zabezhinski MA, et al. *Effect of metformin on life span and on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice*. **Experimental gerontology**. 2005;40(8-9):685-93.
98. Zakikhani M, Dowling RJ, Sonenberg N, Pollak MN. *The effects of adiponectin and metformin on prostate and colon neoplasia involve activation of AMP-activated protein kinase*. **Cancer prevention research**. 2008;1(5):369-75.
99. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. *Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin*. **Diabetes care**. 2006;29(2):254-8.
100. Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, Meric-Bernstam F, Liedtke C, Barnett CM, et al. *Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer*. **J Clin Oncol**. 2009;27(20):3297-302.
101. Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, et al. *Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus*. **Ann Intern Med**. 2007;147(6):386-99.

102. Wulffele M, Kooy A, Lehert P, Bets D, Ogterop J, Borger Van Der Burg B, et al. *Effects of short-term treatment with metformin on serum concentrations of homocysteine, folate and vitamin B12 in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial.* **J Intern Med.** 2003;254(5):455-63.
103. Andres E, Noel E, Goichot B. *Metformin-associated vitamin B12 deficiency.* **Arch Intern Med.** 2002;162(19):2251-2.
104. Gilligan MA. *Metformin and vitamin B12 deficiency.* **Arch Intern Med.** 2002;162(4):484-5.
105. Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, Ma KK, Chow KM. *Risk factors of vitamin B(12) deficiency in patients receiving metformin.* **Arch Intern Med.** 2006;166(18):1975-9.
106. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. *Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus.* **Cochrane Database Syst Rev.** 2006(1):Cd002967.
107. Pommier Y. *Topoisomerase I inhibitors: camptothecins and beyond.* **Nature Reviews Cancer.** 2006;6(10):789-802.
108. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al. *Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group.* **N Engl J Med.** 2000;343(13):905-14.
109. Liu LF. *DNA topoisomerase poisons as antitumor drugs.* **Annual review of biochemistry.** 1989;58(1):351-75.
110. Shao RG, Cao CX, Zhang H, Kohn KW, Wold MS, Pommier Y. *Replication-mediated DNA damage by camptothecin induces phosphorylation of RPA by DNA-dependent protein kinase and dissociates RPA: DNA-PK complexes.* **The EMBO journal.** 1999;18(5):1397-406.
111. Morris EJ, Geller HM. *Induction of neuronal apoptosis by camptothecin, an inhibitor of DNA topoisomerase-I: evidence for cell cycle-independent toxicity.* **The Journal of cell biology.** 1996;134(3):757-70.
112. Loe DW, Deeley R, Cole S. *Biology of the multidrug resistance-associated protein, MRP.* **Eur J Cancer.** 1996;32(6):945-57.
113. Chen Z-S, Furukawa T, Sumizawa T, Ono K, Ueda K, Seto K, et al. *ATP-Dependent efflux of CPT-11 and SN-38 by the multidrug resistance protein (MRP) and its inhibition by PAK-104P.* **Molecular pharmacology.** 1999;55(5):921-8.
114. Chu X-Y, Suzuki H, Ueda K, Kato Y, Akiyama S-I, Sugiyama Y. *Active efflux of CPT-11 and its metabolites in human KB-derived cell lines.* **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.** 1999;288(2):735-41.

115. Reid RJ, Benedetti P, Bjornsti M-A. *Yeast as a model organism for studying the actions of DNA topoisomerase-targeted drugs*. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Structure and Expression**. 1998;1400(1-3):289-300.
116. Kanzawa F, Sugimoto Y, Minato K, Kasahara K, Bungo M, Nakagawa K, et al. *Establishment of a camptothecin analogue (CPT-11)-resistant cell line of human non-small cell lung cancer: characterization and mechanism of resistance*. **Cancer research**. 1990;50(18):5919-24.
117. Giovanella BC, Stehlin JS, Wall ME, Wani MC, Nicholas AW, Liu LF, et al. *DNA topoisomerase I--targeted chemotherapy of human colon cancer in xenografts*. **Science**. 1989;246(4933):1046-8.
118. Rubin EH, Li TK, Duann P, Liu LF. *Cellular resistance to topoisomerase poisons*. **Cancer Treat Res**. 1996;87:243-60.
119. Saleem A, Edwards TK, Rasheed Z, Rubin EH. *Mechanisms of resistance to camptothecins*. **Annals of the New York Academy of Sciences**. 2000;922(1):46-55.
120. Fisher DE. *Apoptosis in cancer therapy: crossing the threshold*. **Cell**. 1994;78(4):539-42.
121. Wang CY, Mayo MW, Baldwin AS, Jr. *TNF- and cancer therapy-induced apoptosis: potentiation by inhibition of NF-kappaB*. **Science**. 1996;274(5288):784-7.
122. Cusack JC, Liu R, Baldwin AS. *Inducible chemoresistance to 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino] carbonyloxycamptothecin (CPT-11) in colorectal cancer cells and a xenograft model is overcome by inhibition of nuclear factor-kB activation*. **Cancer research**. 2000;60(9):2323-30.
123. Koizumi N, Hatano E, Nitta T, Tada M, Harada N, Taura K, et al. *Blocking of PI3K/Akt pathway enhances apoptosis induced by SN-38, an active form of CPT-11, in human hepatoma cells*. **Int J Oncol**. 2005;26(5):1301-6.
124. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. **Eur J Cancer**. 2009;45(2):228-47.
125. Institute NC. *Common Terminology Criteria for Adverse Events v4. 0*. NCI, NIH, DHHS. **NIH publication# 09-7473**; 2009.
126. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. *K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer*. **N Engl J Med**. 2008;359(17):1757-65.

127. Fuchs CS, Moore MR, Harker G, Villa L, Rinaldi D, Hecht JR. *Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer*. **J Clin Oncol**. 2003;21(5):807-14.
128. Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. *On behalf of the EORTC Quality of Life Group. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual Guidelines for assessing quality of life in EORTC Clinical Trials*. 2001.
129. Paiva CE, Carneseca EC, Barroso EM, de Camargos MG, Alfano ACC, Rugno FC, et al. *Further evaluation of the EORTC QLQ-C30 psychometric properties in a large Brazilian cancer patient cohort as a function of their educational status*. **Supportive Care in Cancer**. 2014;22(8):2151-60.
130. Franceschini J, Jardim JR, Fernandes ALG, Jamnik S, Santoro IL. *Reprodutibilidade da versão em português do Brasil do European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire em conjunto com seu módulo específico para câncer de pulmão*. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. 2010;36:595-602.
131. Hahn EA, Rao D, Cella D, Choi SW. *Comparability of interview-and self-administration of the Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) in English-and Spanish-speaking ambulatory cancer patients*. **Medical Care**. 2008:423-31.
132. Simon R. *Optimal two-stage designs for phase II clinical trials*. **Controlled clinical trials**. 1989;10(1):1-10.
133. Freidlin B, Korn EL, George SL, Gray R. *Randomized clinical trial design for assessing noninferiority when superiority is expected*. **J Clin Oncol**. 2007;25(31):5019-23.
134. Zhou K, Bellenguez C, Spencer CC, Bennett AJ, Coleman RL, Tavendale R, et al. *Common variants near ATM are associated with glycemic response to metformin in type 2 diabetes*. **Nature genetics**. 2011;43(2):117.
135. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. *Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores*. **J Clin Oncol**. 1998;16(1):139-44.
136. Pimentel I, Lohmann AE, Ennis M, Dowling RJO, Cescon D, Elser C, et al. *A phase II randomized clinical trial of the effect of metformin versus placebo on progression-free survival in women with metastatic breast cancer receiving standard chemotherapy*. **Breast**. 2019;48:17-23.
137. Nanni O, Amadori D, De Censi A, Rocca A, Freschi A, Bologna A, et al. *Metformin plus chemotherapy versus chemotherapy alone in the first-line treatment of HER2-negative metastatic breast cancer. The MYME randomized, phase 2 clinical trial*. **Breast Cancer Res Treat**. 2019;174(2):433-42.

138. Kordes S, Pollak MN, Zwinderman AH, Mathot RA, Weterman MJ, Beeker A, et al. *Metformin in patients with advanced pancreatic cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial.* **Lancet Oncol.** 2015;16(7):839-47.
139. Mark M, Klingbiel D, Mey U, Winterhalder R, Rothermundt C, Gillissen S, et al. *Impact of Addition of Metformin to Abiraterone in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients With Disease Progressing While Receiving Abiraterone Treatment (MetAb-Pro): Phase 2 Pilot Study.* **Clin Genitourin Cancer.** 2019;17(2):e323-e8.
140. Braghiroli MI, de Celis Ferrari AC, Pfiffer TE, Alex AK, Nebuloni D, Carneiro AS, et al. *Phase II trial of metformin and paclitaxel for patients with gemcitabine-refractory advanced adenocarcinoma of the pancreas.* **Ecanermedicalsecience.** 2015;9:563.
141. Tonini G, Imperatori M, Vincenzi B, Frezza AM, Santini D. *Rechallenge therapy and treatment holiday: different strategies in management of metastatic colorectal cancer.* **J Exp Clin Cancer Res.** 2013;32:92.
142. Chibaudel B, Tournigand C, Bonnetain F, Maindrault-Goebel F, Lledo G, André T, et al. *Platinum-sensitivity in metastatic colorectal cancer: towards a definition.* **Eur J Cancer.** 2013;49(18):3813-20.
143. Bhadkamkar NA, Sahin IH, Shen Y, Hassabo HM, Kee BK, Hassan M, et al. *Outcomes in patients (pts) with colorectal cancer (CRC) treated with oxaliplatin-based chemotherapy (OC) following prior oxaliplatin exposure.* **American Society of Clinical Oncology;** 2013.
144. Iglesias DA, Yates MS, Van Der Hoeven D, Rodkey TL, Zhang Q, Burzawa J, et al. *Another surprise from Metformin: novel mechanism of action via K-Ras influences endometrial cancer response to therapy.* **Mol Cancer Ther.** 2013;12(12):2847-56.
145. Parikh AB, Marrone KA, Becker DJ, Brahmer JR, Ettinger DS, Levy BP. *A pooled analysis of two phase II trials evaluating metformin plus platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer.* **Cancer Treat Res Commun.** 2019;20:100150.
146. Bardelli A, Siena S. *Molecular mechanisms of resistance to cetuximab and panitumumab in colorectal cancer.* **J Clin Oncol.** 2010;28(7):1254-61.
147. Innocenti F, Ou F-S, Qu X, Zemla TJ, Niedzwiecki D, Tam R, et al. *Mutational analysis of patients with colorectal cancer in CALGB/SWOG 80405 identifies new roles of microsatellite instability and tumor mutational burden for patient outcome.* **J Clin Oncol.** 2019;37(14):1217-27.
148. Kiebert G, Stiggelbout A, Kievit J, Leer J-W, Van de Velde C, de Haes H. *Choices in oncology: factors that influence patients' treatment preference.* **Quality of Life Research.** 1994;3(3):175-82.

149. Shrestha A, Martin C, Burton M, Walters S, Collins K, Wyld L. *Quality of life versus length of life considerations in cancer patients: a systematic literature review.*

Psycho-oncology. 2019;28(7):1367-80.

150. de Araujo Tolo D, Critchi G, Mangabeira A, Matsushita F, Riechelmann RP, Hoff PM, et al. *Living better or living longer? Perceptions of patients and health care professionals in oncology.* **Ecancermedicalscience.** 2015;9:574.

151. Itatani Y, Kawada K, Yamamoto T, Sakai Y. *Resistance to Anti-Angiogenic Therapy in Cancer-Alterations to Anti-VEGF Pathway.* **Int J Mol Sci.** 2018;19(4).

152. Forsythe JA, Jiang BH, Iyer NV, Agani F, Leung SW, Koos RD, et al. *Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1.* **Mol Cell Biol.** 1996;16(9):4604-13.

ANEXOS

Anexo A - Definição de avaliação tumoral pelo Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST)

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 ≥ 20 mm com técnicas convencionais (exames físicos, CT, MRI) ou como ≥ 10 mm com CT espiral. 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 na linha de base e durante o acompanhamento.

Lesões clínicas: As lesões clínicas apenas serão consideradas mensuráveis quando forem superficiais (por exemplo, nódulos cutâneos, linfonodos palpáveis). Para o caso de lesões cutâneas, é recomendada a documentação por meio de fotografia colorida, incluindo uma régua para estimar o tamanho da lesão.

CT/ MRI: CT e MRI devem ser os melhores métodos reprodutíveis e atualmente disponíveis para medir as lesões alvo selecionadas para avaliação de resposta. CT e MRI convencionais devem ser realizadas com cortes de 10 mm ou menos de espessura no corte transversal, de forma contígua. Uma CT espiral deve ser realizada utilizando um algoritmo de reconstrução contígua de 5 mm. Isto se aplica ao tórax, abdome e pelve.

Doença não mensurável: Todas as outras lesões (ou locais da doença), incluindo lesões pequenas (diâmetro maiores que <20 mm com técnicas convencionais ou <10 mm com CT espiral) são consideradas doenças não mensuráveis. Lesões ósseas, doença leptomeníngea, ascites, derrames pleurais/pericardíacos, linfagite e lesões císticas são todas não mensuráveis.

Lesões Alvo: Todas as lesões mensuráveis até no máximo duas lesões por órgão e cinco lesões na representação total de todos os órgãos envolvidos devem ser identificadas como lesões alvo e ser registradas e medidas na linha de base. 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 do diâmetro maior (LD) de todas as lesões alvo será calculada e relatada como a soma de LD na linha de base. A soma de LD na linha de base será utilizada como referência para depois caracterizar a resposta tumoral objetiva da dimensão mensurável da doença. Caso exista > de 5 lesões mensuráveis, aquelas não selecionadas como lesões alvo serão consideradas, juntamente com doenças não mensuráveis, como lesões não 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 observadas na linha de base e devem ser acompanhadas como “presentes” ou “ausentes”.

Todas as pacientes terão sua MELHOR RESPOSTA no estudo classificado conforme resumido abaixo:

Resposta Completa (CR): desaparecimento de todas as evidências clínicas e radiológicas de tumor (alvo ou não alvo), além de confirmação subsequente em ≥ 4 semanas.

Resposta Parcial (PR): uma redução de ao menos 30% na soma de LD de lesões alvo, tendo como referência a soma LD na linha de base, além de confirmação subsequente em ≥ 4 semanas.

Doença Estável ¹⁴: estado de equilíbrio da doença. Nem redução suficiente para qualificar como PR nem aumento suficiente para qualificar como PD, documentado pelo menos uma vez ≥ 4 semanas a partir da linha de base.

Doença Progressiva (PD): um aumento de ao menos 20% na soma de LD das lesões medidas tendo como referência a menor soma LD registrada desde o início do tratamento. O aparecimento de novas lesões também constituirá doença progressiva. Em circunstâncias excepcionais, progressão evidente de lesões não alvo pode ser aceita como evidência de progressão da doença.

Critérios para avaliação de resposta radiológica

Lesões Alvo	Lesões Não Alvo	Novas Lesões	Resposta Geral	A melhor resposta para esta categoria também exige
CR	CR	Não	CR	Confirmação de ≥ 4 semanas
CR	Não-CR/Não-PD	Não	PR	Confirmação de ≥ 4 semanas
PR	Não-PD	Não	PR	
SD	Não-PD	Não	SD	Documentada ao menos uma vez ≥ 4 semanas a partir da linha de base
PD	Qualquer	Sim ou Não	PD	Não antes de SD, PR ou CR
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 geral do estado de saúde exigem descontinuação do tratamento sem evidência objetiva de progressão da doença que naquele momento deve ser relatada como “deterioração sintomática”. Todos os esforços devem ser feitos para documentar a progressão objetiva mesmo após a descontinuação do tratamento.

Anexo B – Termo de consentimento livre e esclarecido



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA

TÍTULO DO ESTUDO:

Estudo Clínico de fase II, braço único, avaliando a combinação de metformina e irinotecano no tratamento do câncer colorretal metastático refratário à quimioterapia

PESQUISADORES:

INVESTIGADORES DO ESTUDO

Hospital de Câncer de Barretos, Brasil

Arinilda Campos Bragnoli

Florinda Almeida Santos

Kathia Cristina Abdalla

Fabiana Ferreira Comar

Royal Marsden NHS Foundation- Londres

João Paulo da Silveira Nogueira Lima

O QUE É ESTE DOCUMENTO?

Você está sendo convidado(a) a participar deste estudo que será realizado no Hospital de Câncer de Barretos - Fundação Pio XII. Este documento é chamado de "Termo de Consentimento Livre e Esclarecido" e explica este estudo e qual será a sua participação, caso você aceite o convite. Este documento também fala os possíveis riscos e benefícios se você quiser participar, além de dizer os seus direitos como participante de pesquisa. Após analisar as informações deste Termo de Consentimento e esclarecer todas as suas dúvidas, você terá o conhecimento necessário para tomar uma decisão sobre sua participação ou não neste estudo. Não tenha pressa para decidir. Se for preciso, leve para a casa e leia este documento com os seus familiares ou outras pessoas que são de sua confiança.

POR QUE ESTE ESTUDO ESTÁ SENDO FEITO?

Sua médica conversou com você e explicou que o seu câncer de intestino grosso está avançando apesar da quimioterapia. Assim, é necessário mudar o tratamento contra a sua doença. No Brasil, não há outras medicações aprovadas pelo governo para a condição da sua doença. Esta pesquisa quer avaliar se a combinação de uma quimioterapia e a metformina podem controlar novamente sua doença. O(a) senhor(a) já recebeu esta quimioterapia chamada irinotecano, mas agora queremos avaliar se a combinação com a metformina pode aumentar o poder contra o câncer. Alguns estudos em animais mostraram que esta combinação pode ser eficaz contra o câncer do intestino grosso. Caso o(a) senhor(a) aceite participar deste estudo, você será um dos 41 pacientes do Hospital de Câncer de Barretos. A duração deste estudo será de aproximadamente seis meses.

O QUE ESTE ESTUDO QUER SABER?

O objetivo principal deste estudo é testar se a metformina, uma medicação usada para diabetes, combinada a uma quimioterapia, o irinotecano, podem juntas voltar a controlar sua doença.

O QUE ACONTECERÁ COMIGO DURANTE O ESTUDO?



Caso aceite participar deste estudo, iremos tratar sua doença com uma quimioterapia e com a metformina e vigiar os nódulos da sua doença com exames tipo tomografia ou ressonância. O(a) senhor(a) passará por consultas médicas como já vem fazendo com a equipe de médicos da oncologia clínica. Nestas consultas, você deve contar seus sintomas e dúvidas e o médico irá lhe examinar. O(a) senhor(a) também irá preencher um questionário com perguntas sobre a sua qualidade de vida.

O(a) senhor(a) também irá tirar sangue no dia da quimioterapia, com já vem fazendo para checar a função dos seus rins, fígado e se há segurança em tomar a quimioterapia e a metformina. O(a) senhor(a) também tirará sangue para checarmos os níveis de triglicérides, colesterol, insulina e açúcar no sangue. Parte do sangue colhido ficará guardada no hospital para estudos relacionados à sua condição. Estas amostras de sangue a mais serão coletadas no mesmo dia em que for fazer a quimioterapia e precisamos de apenas uma colher de sopa de sangue a mais. O(a) senhor(a) não irá receber nenhuma picada a mais para coletar este sangue.

Para acompanhar a doença do(a) senhor(a) realizará a cada seis semanas (42 dias) tomografia ou ressonância para medir o tamanho dos tumores. Estes exames são os mesmos que o(a) senhor(a) já realizou aqui no Hospital.

Todos os pacientes deste estudo vão receber a quimioterapia e a metformina. Não há uso de placebo.

HAVERÁ ALGUM RISCO OU DESCONFORTO SE EU PARTICIPAR DO ESTUDO?

Os principais riscos deste estudo são do uso da quimioterapia e da metformina. O(a) senhor(a) já recebeu a quimioterapia irinotecano, que é aprovada no Brasil para tratar câncer. Os principais efeitos colaterais do irinotecano são a diarreia, enjôo, vômito e queda da imunidade (defesa do organismo). A metformina é uma medicação usada para diabetes já aprovada no Brasil pela ANVISA e utilizada por milhões de pessoas. A metformina pode causar diarreia e alteração na função dos rins. O seu médico considerou seguro usar novamente o irinotecano agora combinado a metformina.

A coleta de sangue pode causar uma leve dor no momento da picada e formar um hematoma (sangue pisado) no local. A tomografia ou ressonância podem causar mal-estar no momento da injeção do contraste. Estes exames são idênticos aos que o(a) senhor(a) já fez aqui no hospital.

Se estiver preocupado com os efeitos colaterais ou qualquer outro efeito não desejado, fale com seu médico.

HAVERÁ ALGUM BENEFÍCIO PARA MIM SE EU PARTICIPAR DO ESTUDO?

Sua condição pode melhorar com o uso do irinotecano e metformina através do controle ou parada de crescimento da sua doença e eventual melhora da sua qualidade de vida. Contudo, pode ser que isto não aconteça e que não tenha benefício. Caso o(a) senhor(a) se beneficie, continuaremos com as medicações enquanto continuar dando certo. Caso o(a) senhor(a) não se beneficie, esperamos espera-se que as informações obtidas sobre você e outros pacientes possam auxiliar no tratamento do câncer de intestino grosso

Você não receberá pagamento por participar deste estudo nem terá que pagar pelas medicações metformina e irinotecano.

QUAIS SÃO AS OUTRAS OPÇÕES SE EU NÃO PARTICIPAR DO ESTUDO?

Caso o(a) senhor(a) opte por não participar deste estudo, o Hospital de câncer de Barretos continuará oferecendo tratamento, tais como radioterapia e medicações para dor e cuidados paliativos.

QUAIS SÃO OS MEUS DIREITOS SE EU QUISER PARTICIPAR DO ESTUDO?



Você tem direito a:

- 1) Receber as informações do estudo de forma clara;
- 2) Ter oportunidade de esclarecer todas as suas dúvidas;
- 3) Ter o tempo que for necessário para decidir se quer ou não participar do estudo;
- 4) Ter liberdade para recusar a participação no estudo, e isto não trará qualquer de problema para você;
- 5) Ter liberdade para desistir e se retirar do estudo a qualquer momento;
- 6) Ter assistência a tudo o que for necessário se ocorrer algum dano por causa do estudo, de forma gratuita, pelo tempo que for preciso;
- 7) Ter direito a reclamar indenização se ocorrer algum dano por causa do estudo;
- 8) Ser ressarcido pelos gastos que você e seu acompanhante tiverem por causa da participação na pesquisa, como por exemplo, transporte e alimentação;
- 9) Ter acesso aos resultados dos exames realizados durante o estudo;
- 10) Ter respeitado o seu anonimato (confidencialidade);
- 11) Ter respeitada a sua vida privada (privacidade);
- 12) Receber uma via deste documento, assinada e rubricada em todas as páginas por você e pelo pesquisador;
- 13) Ter liberdade para não responder perguntas que incomodem você;
- 14) Acesso gratuito ao método contraceptivo escolhido por você junto com o médico, se for necessário durante o estudo;
- 15) Acesso gratuito ao medicamento do estudo se ele for benéfico para você (ou no final do estudo), pelo tempo que for necessário (quando for o caso);
- 16) Acesso gratuito a aconselhamento genético, se houver necessidade;
- 17) Ter liberdade para retirar o consentimento para que usem ou guardem o guarda material biológico que foi removido de você;
- 18) Ter assistência a tudo o que for necessário no caso de gravidez durante o estudo de forma gratuita, pelo tempo que for preciso (assistência à mãe e a criança);

O QUE ACONTECERÁ COM O MATERIAL QUE FOR COLETADO DE MIM?

O sangue coletado da sua veia durante este estudo e os dados obtidos durante o estudo não serão utilizados para outros fins além daqueles explicados neste Termo de Consentimento. Esses materiais não terão os seus dados pessoais, apenas códigos de identificação, para manter o seu sigilo. Depois de todas as análises terem sido realizadas, o material biológico que restar será adequadamente armazenado no Hospital de Câncer de Barretos. Se houver necessidade de fazer novas análises com seu material e/ou outras pesquisas, o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Câncer de Barretos (CEP-HCB) avaliará esse novo uso. Sem a autorização deste comitê, novas pesquisas com o seu material não poderão ser realizadas. Apesar de este material biológico ficar guardado no Hospital de Câncer de Barretos, ele pertence a você. A qualquer momento, durante ou após este estudo, você poderá retirar este material do hospital ou pedir que seja destruído. Isto não tirará nenhum direito do seu tratamento neste hospital.

SE EU TIVER DÚVIDAS SOBRE OS MEUS DIREITOS OU QUISER FAZER UMA RECLAMAÇÃO, COM QUEM EU FALO?



Fale diretamente com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Câncer de Barretos. Este comitê é formado por pessoas que analisam a parte ética dos estudos e autorizam ele acontecer ou não. Você pode entrar em contato com este Comitê por telefone (tel: (17) 3321-0347 ou (17) 3321-6600 - ramal 6647), email (cep@hcancerbarretos.com.br) carta (Rua Antenor Duarte Vilela, 1331, Instituto de Ensino e Pesquisa, 14784-057) ou pessoalmente. O horário de atendimento é de 2ª a 5ª feira, das 8h00 às 17h00, e 6ª feira, da 8h00 às 16h00. O horário de almoço é de 12h00 às 13h00.

SE EU TIVER DÚVIDAS SOBRE O ESTUDO, COM QUEM EU FALO?

Fale diretamente com o pesquisador responsável. As formas de contato estão abaixo:

Nome do pesquisador: Arinilda Campos Bragnoli

Formas de contato: Telefone (17) 3321-6600 – Ramal 6709. Para atendimento 24h (17) 3321-6600 – Ramal 6808.

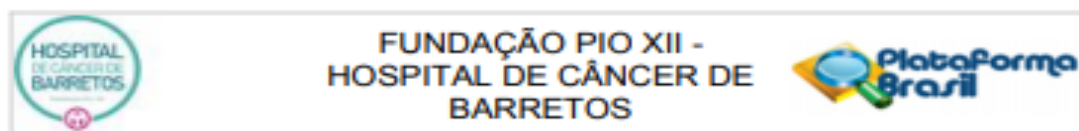
DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

Eu entendi o estudo. Tive a oportunidade de ler o Termo de Consentimento ou alguém leu para mim. Tive o tempo necessário para pensar, fazer perguntas e falar a respeito do estudo com outras pessoas. Autorizo a minha participação na pesquisa. Ao assinar este Termo de Consentimento, não abro mão de nenhum dos meus direitos. Este documento será assinado por mim e pelo pesquisador, sendo todas as páginas rubricadas por nós dois. Uma via ficará comigo, e outra com o pesquisador.

CAMPO DE ASSINATURAS

Nome por extenso do participante de pesquisa ou do representante legal	Data	Assinatura
Nome por extenso do pesquisador	Data	Assinatura
Nome por extenso da testemunha imparcial (para casos de analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência visual)	Data	Assinatura

Anexo C – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Estudo Clínico de fase II, braço único, avaliando a combinação de metformina e irinotecano no tratamento do câncer colorretal metastático refratário a quimioterapia

Pesquisador: João Paulo da Silveira Nogueira Lima

Área Temática: Área 3. Fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos (fases I, II e III) ou não registrados no país (ainda que fase IV), ou quando a pesquisa for referente a seu uso com modalidades, indicações, doses ou vias de administração diferentes daquelas estabelecidas, incluindo seu emprego em combinações.

Versão: 5

CAAE: 15211613.0.0000.5437

Instituição Proponente: Fundação Pio XII

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 387.753

Data da Relatoria: 12/09/2013

Apresentação do Projeto:

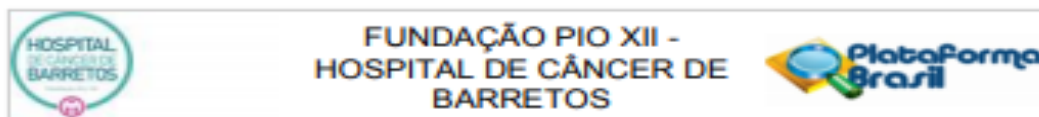
O manejo do câncer colorretal apresentou inegáveis avanços, seja no rastreio da doença precoce e no manejo curativo, contudo cerca de 50% dos pacientes apresentam doença metastática, seja ao diagnóstico ou na evolução da doença, condição incurável e fatal na maioria dos casos. Desta forma, é fundamental aumentar e melhorar o rol terapêutico do câncer colorretal metastático (CCRm). A atividade da mTOR, um importante relê metabólico em células sadias, parece ser fundamental na agressividade, metastatização e resistência a quimioterápicos em diversos tumores sólidos, incluindo CCRm. Estudos em modelos animais do nosso grupo demonstram que a metformina, um fármaco antidiabético de reconhecido capacidade de modular a atividade da mTOR, combinação ao irinotecano pode incrementar a eficácia do tratamento antitumoral.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a taxa de controle de doença (doença estável + resposta parcial + resposta completa) na décima segunda semana de tratamento pelo critério RECIST v1.1(69) e a segurança da combinação

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-6800 **Fax:** (17)3321-6829 **E-mail:** cep@hccancerbarretos.com.br



Continuação do Parecer: 367.753

metformina + Irinotecano em pacientes com câncer de cólon e reto estágio clínico IV ou recorrente que falharam aos esquemas quimioterápicos que contivessem oxaliplatina, fluoropirimidina, irinotecano e nos pacientes com Kras selvagem que tenham falhado também com o uso de cetuximabe.

Objetivo Secundário:

Avaliar a duração de resposta, a resposta objetiva, a sobrevida livre de progressão de doença (SLP) e a sobrevida global (SG). Também avaliaremos a associação entre características basais e toxicidade e desfechos clínicos. Ainda, será avaliada qualidade de vida (questionário EORTC QLQ-C30 traduzido para o português).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

- Riscos:

Efeitos adversos relacionados ao Irinotecano: Náusea, vômito, diarreia, neutropenia. Efeitos adversos relacionados a metformina: diarreia, inapetência, dor abdominal, acidose láctica (evento raro).

- Benefícios:

Potencial de controle da progressão da doença e eventual melhora na qualidade de vida.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pendência CEP: Esclarecer se o projeto é unicêntrico ou multicêntrico (no protocolo consta como unicêntrico).

Resposta Pesquisador: multicêntrico.

Avaliação CEP: Pendência não Atendida. No resumo cadastrado na plataforma Brasil, indica que serão avaliados 47 pacientes no Brasil, sendo avaliados 41 pacientes no HCB. Pede-se para esclarecer as atividades que serão realizadas no Hospital de Clínicas da UNICAMP.

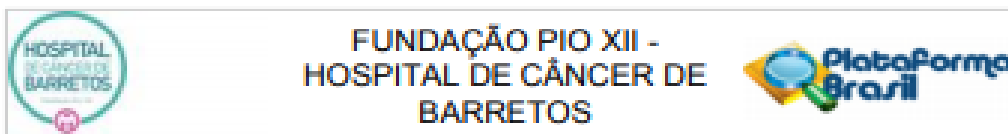
Resposta Pesquisador II: O pesquisador não respondeu tal pendência

Avaliação CEP II: Pendência não atendida.

Resposta Pesquisador III: Foi anexa uma carta descrevendo a quantidade de amostra esperada no Centro de Barretos e no Centro de Campinas.

Avaliação CEP III: Pendência atendida.

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
 Bairro: Dr. Paulo Prata CEP: 14.784-400
 UF: SP Município: BARRETOS
 Telefone: (17)3321-6600 Fax: (17)3321-6629 E-mail: cep@hccancerbarretos.com.br



FUNDAÇÃO PIO XII -
HOSPITAL DE CÂNCER DE
BARRETOS

Continuação do Parecer: 367.753

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Em ordem.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem Pendências.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

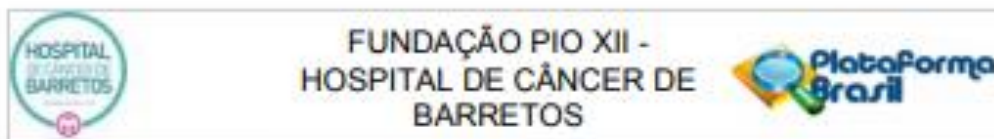
Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Pio XII e Hospital do Câncer de Barretos ANALISOU as pendências do referido projeto e decidindo que o mesmo encontra-se APROVADO.

Solicitamos que sejam encaminhados ao CEP:

1. Relatórios parciais previstos para 09/03/14 e 25/07/13.
2. Comunicar toda e qualquer alteração do Projeto e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.
3. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer Evento Adverso Grave ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
4. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos, após conclusão da pesquisa, para possível auditoria dos órgãos competentes.
6. Este projeto está cadastrado no CEP-HCB sob o número 730/2013.

Endereço: Rua Antônio Duarte Viêla, 1331
 Bairro: Dr. Paulo Prata CEP: 14.784-400
 UF: SP Município: BARRETOS
 Telefone: (17)3321-8800 Fax: (17)3321-8829 E-mail: cep@hccancerbarretos.com.br



Continuação do Parecer: 367.753

BARRETOS, 09 de Setembro de 2013

Assinador por:
Ednise Woyciechowski
(Coordenador)

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata CEP: 14.794-400
UF: SP Município: BARRETOS
Telefone: (17)3321-6600 Fax: (17)3321-6629 E-mail: csp@hcanbarretos.com.br