

**QUIMIOTERAPIA CON O SIN BEVACIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DE
PRIMERA LÍNEA DE PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULA NO
PEQUEÑA AVANZADO - METAANÁLISIS DE ENSAYOS CLÍNICOS
ALEATORIZADOS**

CARLOS EDUARDO BONILLA GONZÁLEZ

JESÚS OWALDO SÁNCHEZ

MÓNICA PATRICIA BALLESTEROS

RAFAEL TEJADA CABRERA

PEDRO LUIS RAMOS

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

FACULTAD DE MEDICINA

BOGOTÁ, ENERO DE 2010

**QUIMIOTERAPIA CON O SIN BEVACIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DE
PRIMERA LÍNEA DE PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULA NO
PEQUEÑA AVANZADO - METAANÁLISIS DE ENSAYOS CLÍNICOS
ALEATORIZADOS**

CARLOS EDUARDO BONILLA GONZÁLEZ – Autor principal

**Trabajo de grado para la especialidad Oncología Clínica, presentado a la
Universidad El Bosque**

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

FACULTAD DE MEDICINA

BOGOTÁ, ENERO DE 2010

Correspondencia al autor: Carlos Eduardo Bonilla González – Servicio Oncología Clínica - Instituto Nacional de Cancerología, AV 1 # 9 – 85. Teléfono 3341111 – ext 5439. Email: carbon@cable.net.co

Fecha de búsqueda: noviembre 18 de 2009.

Fecha programada de actualización de datos del metaanálisis: noviembre de 2010.

NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL:

La Universidad El Bosque no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo; sólo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus agradecimientos a:

La Universidad El Bosque.

Instituto Nacional de Cancerología.

DEDICATORIA

A nuestros maestros, nuestras familias y nuestros pacientes.

CONTENIDO

	Página
Lista de tablas	1
Lista de gráficas	2
Resumen	4
Abstract	6
Introducción	8
Objetivos	12
Métodos de búsqueda de identificación de estudios	13
Selección de los estudios y recolección de datos	17
Plan de análisis de datos	18
Resultados de la búsqueda	20
Características de los estudios evaluados	21
Desenlaces de eficacia	28
Desenlaces de seguridad	32
Discusión	35
Conclusiones	39
Bibliografía	41

LISTA DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Principales características de los estudios incluidos en el metaanálisis	25
Tabla 2. Principales resultados de eficacia de los estudios individuales incluidos en el metaanálisis	26
Tabla 3. Principales desenlaces de seguridad de los estudios individuales incluidos en el metaanálisis.	27
Tabla 4. Desenlaces de eficacia para el metaanálisis de Cetuximab (36) y el metaanálisis de bevacizumab (el presente trabajo)	38

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Flujograma del metaanálisis.	21
Figura 2. Forrest plot para supervivencia libre de progresión con quimioterapia más bevacizumab versus quimioterapia sin bevacizumab.	28
Figura 3. Forrest plot para supervivencia libre de progresión con bevacizumab 15mg/Kg cuando se combina con CBP + paclitaxel y 7,5mg/Kg cuando se combina con CDDP + GEM.	29
Figura 4. Forrest plot para supervivencia global media con quimioterapia más bevacizumab versus quimioterapia sin bevacizumab.	29
Figura 5. Forrest plot para supervivencia global media con bevacizumab 15mg/Kg cuando se combinó a CBP+paclitaxel y 7,5mg/Kg cuando se combinó con CDDP+GEM.	30
Figura 6. Forrest plot para tasas de respuesta global con quimioterapia más bevacizumab versus quimioterapia sin bevacizumab.	31
Figura 7. Forrest plot para tasas de respuesta global con bevacizumab 15mg/Kg cuando se combinó a CBP+paclitaxel y 7,5mg/Kg cuando	31

se combinó con CDDP+GEM.

Figura 8. Forrest plot para todos los eventos adversos grado ≥ 3 . **32**

Figura 9. Forrest plot para hipertensión arterial grado ≥ 3 . **32**

Figura 10. Forrest plot para proteinuria grado ≥ 3 . **33**

Figura 11. Forrest plot para hemoptisis grado ≥ 3 . **33**

Figura 12. Forrest plot para hemorragia grado ≥ 3 . **34**

Figura 13. Forrest plot Forrest plot para eventos trombóticos **34**

y/o isquémicos grado ≥ 3 .

RESUMEN

Introducción: las dupletas de quimioterapia basadas en derivados de platino se consideran el tratamiento estándar del cáncer de pulmón de célula no pequeña avanzado estadios clínicos IIIB húmedo (con derrame pleural) y IV. Algunos ensayos clínicos han mostrado beneficio cuando se combina bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra el factor de crecimiento del endotelio vascular a la quimioterapia.

Objetivos: determinar la eficacia y seguridad de añadir bevacizumab a la quimioterapia en el manejo de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña avanzado estadios clínicos IIIB húmedo y IV.

Métodos de búsqueda: se realizó una búsqueda sistemática en PUBMED, EMBASE, Registro Central de Ensayos Clínicos Cochrane, LILACS, SCIELO y en resúmenes de conferencias de ASCO y ESMO, para identificar ensayos clínicos aleatorizados que comparen quimioterapia con bevacizumab vs quimioterapia sin bevacizumab (sóla o con placebo) en el tratamiento de primera línea.

Resultados: se identificaron 4 ensayos clínicos que incluyeron 2200 pacientes, 1318 en el grupo de bevacizumab y 882 en el grupo control. Menos del 1% de los pacientes incluídos tenían histología escamosa. El análisis combinado sugiere que las dosis óptimas de bevacizumab son de 15mg/Kg cada 21 días cuando se asocia a CBP + paclitaxel y de 7,5mg/Kg cada 21 días cuando se asocia a CDDP + GEM. Se encontró un beneficio estadísticamente significativo en términos de SGM [HR 0,83 (IC95% 0,76 – 0,92); P= 0,0004], SLP [HR 0,69 (IC95% 0,62 –

0,76); $P < 0,00001$] y TRG [OR 2,44 (IC 95% 1,95 – 3,06); $P < 0,00001$]. Se detectó un aumento del riesgo de eventos adversos grado 3 a 5 como hipertensión arterial, proteinuria, hemoptisis y sangrado.

Conclusiones: la adición de bevacizumab a la quimioterapia de primera línea para pacientes con CAPCNP avanzado, mejora significativamente la SLP, SGM y la TRG, a expensas de un mayor riesgo de eventos adversos. Por las limitaciones del presente metaanálisis, los resultados deben interpretarse con cautela.

Palabras clave: cáncer de pulmón, bevacizumab, inhibidores de angiogénesis, meta-análisis.

ABSTRACT

Background: platinum based chemotherapy is the standard first line treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Some trials have shown benefits when bevacizumab, and humanized monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor, is added to chemotherapy.

Methods: we performed a systematic review and meta-analysis of all randomized clinical trials (RCTs) comparing chemotherapy with bevacizumab and chemotherapy without bevacizumab in advanced (stages IIIB wet and IV) NSCLC. We analyzed hazard ratios (HR) and odds ratios (OR) with 95% confidence intervals through a fixed-effects model according to the inverse variance and the Mantel-Haneszel method. Chi2 was used to evaluate heterogeneity.

Results: four eligible trials were identified, reporting outcomes on 2200 patients, 1318 in the bevacizumab group and 882 in the control (non-bevacizumab) group. Less than 1% of included patients had squamous histology. The combined analysis showed that bevacizumab is associated with significant advantage in terms of progression free survival [HR 0,69 (IC95% 0,62 – 0,76); P < 0,00001], overall survival [HR 0,83 (IC95% 0,76 – 0,92); P= 0,0004] and overall response rate [OR 2,44 (IC 95% 1,95 – 3,06); P < 0,00001]. We detected an increase in the risk of grades 3-5 arterial hypertension, proteinuria, hemoptisis and bleeding.

Conclusion: addition of bevacizumab to first line chemotherapy for advanced non-squamous NSCLC significantly improves PFS, OS and response rates. There is an increased risk of some adverse events, consistent with the previously reported

bevacizumab toxicity. The results of this meta-analysis must be interpreted with caution because the limitations of our analysis.

Keywords: lung neoplasms, bevacizumab, angiogenesis inhibitor, meta-analysis.

Introducción

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial (1). La iniciativa GLOBOCAN informó para el 2002 aproximadamente 1,35 millones de casos nuevos de cáncer de pulmón y 1,18 millones de muertes atribuidas a éste en el mundo (2). En Estados Unidos se estiman para el año 2009 unos 220 mil casos nuevos (14,8% del total de casos nuevos) y 159 mil muertes atribuidas a esta patología (28% del total de muertes por cáncer), constituyéndose en la primera causa de cáncer y de mortalidad por cáncer en dicho país (3). En Colombia, los estimados de Globocan del año 2002 informan 4515 casos nuevos y 4485 muertes, representando la cuarta causa de cáncer y la segunda causa de muerte por cáncer (2).

Entre los tipos de cáncer de pulmón, el de célula no pequeña es el más frecuente, correspondiendo al 85% de todos los cánceres de pulmón; a su vez engloba a los subtipos histológicos adenocarcinoma, escamocelular, de célula grande y el no especificado (indiferenciado) (4). Se le considera como una entidad neoplásica agresiva de pronóstico ominoso, con una supervivencia a 5 años del 16% para todos los estadios (3). Cuando se discrimina por el estadio de la enfermedad, aquellos con enfermedad localizada tienen una supervivencia global a 5 años cercana al 50%; los que tienen compromiso regional aproximadamente 20% y aquellos con enfermedad metastásica a distancia 3% (3).

La entidad usualmente se detecta en etapas avanzadas; al momento del diagnóstico aproximadamente 25% de los pacientes presentan compromiso regional y un 50% presenta enfermedad metastásica o a distancia (3).

El tratamiento de la enfermedad se considera multimodal y puede incluir cirugía, radioterapia y quimioterapia, cada una como terapia única o en distintas combinaciones (3). Para pacientes con enfermedad avanzada (estadío clínico IIIB y IV) con buena clase funcional, se considera estándar el tratamiento con dupletas de quimioterapia, las cuales han demostrado mejorar la supervivencia y la calidad de vida al compararlo con el mejor cuidado de soporte (5)

En la patogénesis del CA de pulmón de célula no pequeña se han documentado alteraciones en genes supresores tumorales como el p-53 y el gen del retinoblastoma (Rb), así como mutación o amplificación de oncogenes y protooncogenes como el K-RAS, B-RAF, c-Myc, ALK, TTF1, MET, PIK3CA, HER2 y los demás integrantes de la familia de genes del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (6). El desarrollo del cáncer de pulmón implica la transformación de una célula normal en una célula maligna mediante un proceso complejo de múltiples pasos. En etapas tempranas, cuando los tumores son menores de 2mm, la extracción de oxígeno y nutrientes se lleva a cabo mediante difusión, pero a medida que crece el tumor, va requiriendo la formación de nuevos vasos, mediante un mecanismo denominado angiogénesis, el cual es esencial para el crecimiento y proliferación celular, así como para el desarrollo de metástasis (7). El Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGF) y sus receptores acoplados a tirosin kinasa VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3, son las

moléculas más importantes implicadas en el proceso de neoangiogénesis y de metástasis, por lo que se han convertido en un blanco terapéutico atractivo para los investigadores (8).

El Bevacizumab (Avastin; Genentech, South San Francisco, CA) es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado contra el VEGF, producido por tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino (9). Tiene una vida media aproximada de 20 días. Al unirse al VEGF, inhibe la unión de éste a sus receptores (VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3) situados en la superficie de las células endoteliales. Al neutralizar la actividad del VEGF, se reduce el proceso de neoangiogénesis y se inhibe el crecimiento tumoral (9,10).

Este medicamento ha sido evaluado para el tratamiento de diversos cánceres humanos en etapas avanzadas, como el de colon y recto (11, 12, 13, 14), mama (15, 16, 17), páncreas (18, 19), riñón (20, 21), glioblastoma multiforme (22), próstata (23), ovario (24), entre otros.

En el año 2004 fue publicado un ensayo clínico fase II que mostró mejoría de las tasas de respuesta y de la supervivencia libre de progresión cuando se añadió bevacizumab a la quimioterapia de primera línea con carboplatino + paclitaxel para pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña avanzado, estadios clínicos IIIB ó IV (25). La toxicidad fue tolerable, pero un análisis de subgrupos mostró un riesgo mayor de hemoptisis severa en pacientes con carcinoma escamocelular y fue el motivo por el que los estudios subsecuentes se enfocaron en pacientes con histología no escamosa.

Posteriormente fue publicado el ECOG 4599, ensayo clínico aleatorizado fase III que confirmó la eficacia y seguridad del bevacizumab en pacientes con CA de pulmón de célula no pequeña de histología no escamosa EC IIIB y IV (26), lo cual llevó a su aprobación para el tratamiento de primera línea para este grupo de pacientes en EEUU y Europa (27).

A pesar del innegable avance de la medicina en los últimos años y la disponibilidad de tratamientos oncológicos más efectivos, el pronóstico de los pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña avanzado sigue siendo pobre.

Los metaanálisis son una herramienta importante de la medicina basada en la evidencia (MBE), que permite aumentar el poder estadístico y la precisión de los estudios individuales (28), constituyéndose en fuente de evidencia de clase 1A (29)

En intervenciones de alto costo como el bevacizumab es muy importante definir su eficacia y toxicidad; teniendo en cuenta lo anterior y dado que hasta el momento no se ha realizado ninguna revisión sistemática ni metaanálisis que evalúe la evidencia disponible de este medicamento añadido a quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña estadios clínicos IIIB y IV, consideramos pertinente y necesario realizar la presente revisión sistemática y metaanálisis.

Objetivos:**• Objetivo general:**

Determinar la eficacia y la toxicidad de añadir bevacizumab a la quimioterapia en el manejo de 1ª línea de pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña avanzado (estadios IIIB y IV).

• Objetivo específico primario:

Determinar el efecto de añadir bevacizumab a la quimioterapia convencional en la supervivencia libre de progresión.

- Supervivencia libre de progresión: tiempo entre la asignación aleatoria y la primera progresión documentada en meses. Se preferirán datos del comité de revisión independiente (si los hubo).

• Objetivos específicos secundarios: evaluar el efecto de añadir Bevacizumab a la quimioterapia primaria convencional en cuanto a

- Supervivencia global media: definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa, expresada en meses.
- Tasa de respuesta tumoral global: suma de las tasas de respuesta completa y respuesta parcial al tratamiento.

- Toxicidad / eventos adversos: graduados según National Cancer Institute (NCI) o criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS); se tuvieron en cuenta los siguientes eventos adversos:

- 1) Todos los eventos adversos grado 3 ó mayor.
- 2) Hipertensión arterial grado 3 ó mayor.
- 3) Proteinuria grado 3 ó mayor.
- 4) Hemoptisis grado 3 ó mayor.
- 5) Hemorragia grado 3 ó mayor.
- 6) Eventos trombóticos ó isquémicos grado 3 o mayor.

Métodos de búsqueda de identificación de estudios

Se realizó una búsqueda sistemática de alta sensibilidad para identificar ensayos clínicos aleatorizados que evaluaran bevacizumab añadido a quimioterapia en el tratamiento de primera línea de pacientes ≥ 18 años con cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) avanzado (estadio clínico IIIB y IV), aceptando los siguientes diseños de estudios:

- Quimioterapia + bevacizumab vs quimioterapia sólo.
- Quimioterapia + bevacizumab vs quimioterapia + placebo.

Se consideró como grupo intervención al conjunto de pacientes aleatorizado a recibir quimioterapia + bevacizumab, y grupo control aquellos aleatorizados al grupo de quimioterapia sólo o con placebo.

La búsqueda se efectuó en las siguientes bases de datos electrónicas: PUBMED (1964 a la actualidad), Cochrane Controlled Trials Register (CENTRAL, The Cochrane Library 2009, Last issue), EMBASE (1980 a la actualidad), LILACS (1983 a la actualidad), ScieLO (1997 a la actualidad). También se realizó una búsqueda electrónica de resúmenes de congresos de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (American Society of Clinical Oncology: ASCO, de 1999 a 2009, en www.asco.org) y de la Sociedad Europea de Oncología Médica (European Society of Medical Oncology: ESMO, de 2002 a 2009, en www.esmo.org). Se hizo una búsqueda adicional en las listas de referencia de los estudios relevantes.

La estrategia de búsqueda sistemática en PUBMED fue la siguiente:

- 1) Randomized controlled trial[pt]
- 2) Controlled clinical trial[pt]
- 3) Randomized controlled trial\$[mh]
- 4) Random allocation[mh]
- 5) OR 1-4
- 6) Clinical trial[pt]

- 7) Clinical trials as topic [mesh]
- 8) Placebos[mh]
- 9) Placebos[tiab]
- 10) Random\$[mh]
- 11) Random\$[tiab]
- 12) Research design[mh]
- 13) OR 6-12
- 14) Comparative study[pt]
- 15) Evaluation studies as topic[mesh]
- 16) Follow up studies[mh]
- 17) Prospective studies[mh]
- 18) (control\$ or prospective or volunteer\$)[tiab]
- 19) OR 14/18
- 20) 5 OR 13 OR 19
- 21) Lung Neoplasms[mh]
- 22) Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[mh]

- 23) Carcinoma, bronchogenic[mh]
- 24) Carcinomas, Non-small-cell lung[mh]
- 25) Lung carcinoma, non-small-cell[mh]
- 26) Lung carcinomas, Non-small-cell[mh]
- 27) Non-small-cell lung carcinomas[mh]
- 28) Carcinoma, Non-small cell lung[mh]
- 29) Non-small-cell lung carcinoma[mh]
- 30) Non Small Cell Lung Carcinoma[mh]
- 31) NSCLC[ti/ab]
- 31) OR 21-31
- 32) Vascular endothelial growth factor\$[mh]
- 33) Angiogenesis inhibitor\$[mh]
- 34) Endothelial growth factor\$[mh]
- 35) VEGF[tw]
- 36) bevacizumab OR avastin[tw]
- 37) OR 32-36

38) 20 AND 31

39) 37 AND 38

Para las demás fuentes se utilizó la misma estrategia de identificación de artículos, realizando los cambios necesarios para adaptar los términos de la búsqueda a las diferentes bases de datos.

Selección de los estudios y recolección de datos.

Dos revisores examinaron de forma independiente los títulos y resúmenes obtenidos con la búsqueda inicial para definir su elegibilidad; los desacuerdos se resolvieron mediante discusión con un tercer revisor.

Después de identificar los estudios elegibles, dos revisores realizaron una extracción de los datos de forma independiente mediante un formulario de extracción de datos en el que se anotaron las características de los estudios, los métodos, los participantes, las intervenciones, las medidas de resultado y la duración de seguimiento. La calidad metodológica se evaluó como se describe en el capítulo 8 del Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones versión 5.0.1 (28).

Se registraron todos los problemas con respecto de estos aspectos y para los estudios individuales cada criterio se clasificó como "adecuado", "incierto" o "inadecuado". Se reconoció que en algunos ensayos puede ser difícil evaluar el cegamiento, por lo que se hizo más énfasis en otros criterios de la calidad metodológica.

Con base en esto, los estudios se clasificaron así:

- A) Se cumplieron todos los criterios de calidad: bajo riesgo de sesgo.
- B) Uno o más criterios de calidad se cumplieron sólo de forma parcial: riesgo moderado de sesgo.
- C) No se cumplieron de forma absoluta uno o más criterios: alto riesgo de sesgo

Una vez con los datos de desenlaces, se realizó un metaanálisis formal de datos agrupados para los desenlaces que lo permitieron, utilizando el software estadístico Review Manager V 5.0.1 que proporciona la colaboración Cochrane.

Plan de análisis de datos:

Para el análisis de desenlaces de supervivencia se tomaron datos de análisis del tipo de intención a tratar (ITT: intention to treat analysis); para los desenlaces de tasas de respuesta y toxicidad se incluyeron pacientes que recibieron al menos 1 dosis de tratamiento.

Para el tiempo transcurrido hasta el evento de supervivencia global media y supervivencia libre de enfermedad se utilizó el HR (Hazard ratio o cociente de riesgo, por sus siglas en inglés) ó su varianza a partir de los informes de los ensayos identificados. En estudios que no presentaron el HR o su varianza, se realizó cálculo del HR y los intervalos de confianza 95% mediante el método de Parmar (30). Una vez con los HR, se calculó el error estándar (SE: standard error)

para cada estudio utilizando las fórmulas que recomienda el libro de la Colaboración Cochrane para el desarrollo de revisiones sistemáticas en los numerales 7.7.7.2 y 7.7.7.3. Con ellos se realizaron estimados de eficacia mediante el método de varianza inversa genérica utilizando un modelo de efectos fijos. Un valor de HR menor de 1,0 refleja un efecto favorable del bevacizumab en la supervivencia global o libre de progresión, mientras que un valor superior a 1,0 significa un efecto deletéreo; se consideró como significativa para los desenlaces de eficacia y toxicidad, un valor de P menor o igual a 0,05.

Para el análisis de tasas de respuesta, se registró el número de participantes que presentó respuesta parcial o completa y el número total de participantes evaluado en cada grupo del ensayo, usando como medida los OR (Odds ratio por sus iniciales en inglés). Para este desenlace un OR mayor de 1.0 se consideró beneficioso, pues refleja una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento.

Para el análisis de los eventos adversos se realizó un análisis dicotómico en el que se incluyó el número de eventos de muerte observados y el número total de pacientes que se aleatorizaron en cada brazo de tratamiento, mediante el método de Mantel-Haenszel, utilizando como medida los OR. Un valor de OR mayor de 1 indica un efecto deletéreo del bevacizumab, es decir aumenta la probabilidad de eventos adversos.

La heterogeneidad estadística fue evaluada mediante la prueba de Chi^2 , tomando como significativa una P menor de 0,1. Inicialmente se planeó utilizar para el análisis estadístico un modelo de efectos aleatorios para aquellos desenlaces con

heterogeneidad significativa, sin embargo, ante el bajo número de ensayos que cumplieron los criterios de inclusión y las claras diferencias de calidad entre los ensayos clínicos fase II y fase III, se decidió mantener un modelo de efectos fijos y se manejó la heterogeneidad mediante análisis de subgrupos.

Los hallazgos del metaanálisis se llevaron a forrest plot clásicos con estimativos puntuales e intervalos de confianza 95% para cada ensayo y para el conjunto de ensayos.

Resultados de la búsqueda

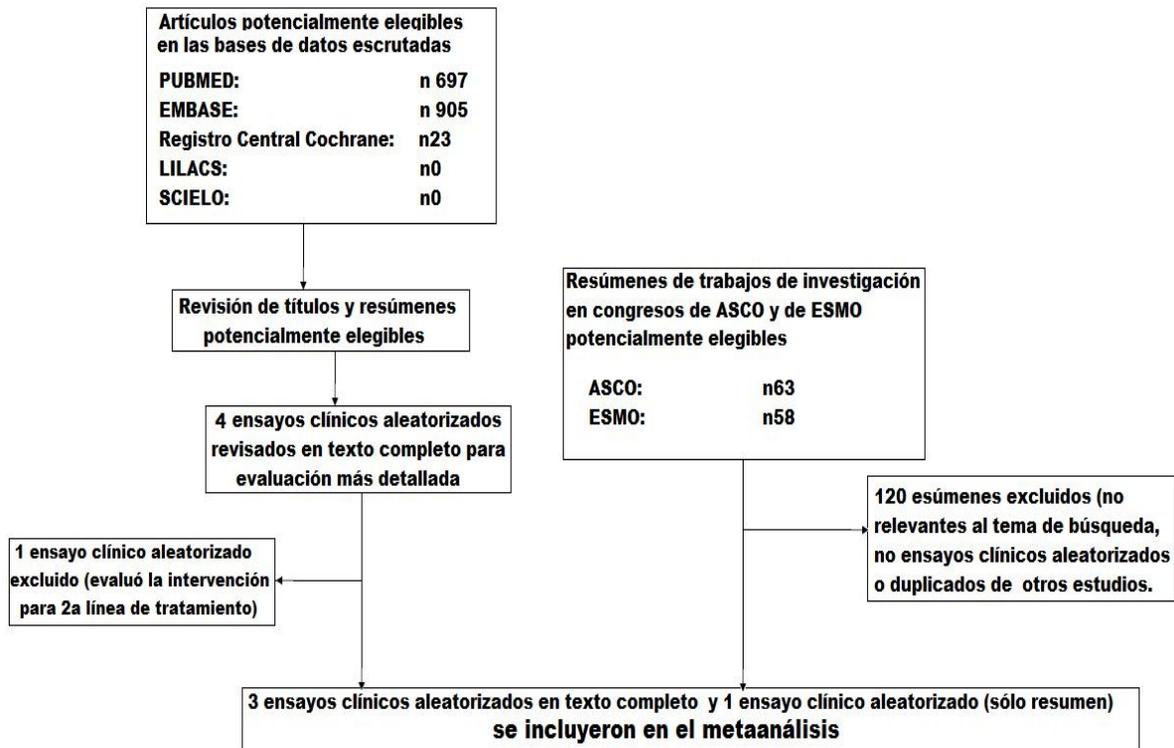
La búsqueda arrojó 697 resúmenes en PUBMED, 905 resúmenes en EMBASE, 23 resúmenes en el registro central Cochrane de ensayos clínicos; 0 resúmenes en LILACS y 0 resúmenes en SCIELO. Después de revisar los títulos y resúmenes, quedaron 4 ensayos clínicos aleatorizados para revisión de su texto completo y evaluación más detallada, excluyendo uno de estos estudios, pues evaluó la intervención en segunda línea de tratamiento (31)

En ASCO se encontraron 63 resúmenes potencialmente elegibles, de los cuales sólo 1 cumplió con los criterios de inclusión (32); en ESMO se encontraron 58 resúmenes potencialmente elegibles, de los cuales dos cumplieron con los criterios de inclusión (34, 35), pero el primero de ellos es un duplicado de la referencia 32 y el segundo es una actualización de datos del estudio 33.

Finalmente, sólo cuatro estudios cumplieron con los criterios de inclusión, dos ensayos clínicos fase II (25, 32) y dos ensayos clínicos fase III (26, 33), que en

conjunto incluyeron 2200 pacientes: 1318 en el grupo de bevacizumab y 882 en el grupo control. El flujograma del metaanálisis se muestra en la figura 1.

Figura 1. Flujograma del metaanálisis.



Características de los estudios evaluados

Menos del 1% de pacientes en ambos grupos correspondía a histología no escamosa (0,99% del grupo intervención vs 0,8% del grupo control).

El desenlace primario fue la supervivencia global en un estudio (26), la supervivencia libre de progresión en dos estudios (32, 33), y el tiempo libre de progresión y las tasas de respuesta en un estudio (25).

Tres estudios compararon quimioterapia más bevacizumab vs quimioterapia sólo (25, 26, 32) y un estudio comparó quimioterapia más bevacizumab vs quimioterapia más placebo (33).

Tres de los cuatro estudios utilizaron como quimioterapia la combinación de carboplatino y paclitaxel (25, 26, 32), mientras que un estudio evaluó la combinación de gemcitabine con cisplatino (33).

En los 4 estudios se programaron seis ciclos de quimioterapia, en tanto que el bevacizumab fue administrado hasta 18 aplicaciones en un estudio (25) y hasta progresión o toxicidad inaceptable en tres (26, 32, 33).

En dos de los estudios se utilizó en el grupo de intervención una dosis de bevacizumab de 15mg/kg cada 21 días (26, 32), mientras que en los otros dos estudios hubo brazos de tratamiento con dosis de 7,5mg/Kg y 15mg/Kg cada 21 días (25, 33).

En la tabla 1 se presentan las principales características de los estudios individuales incluídos en el metaanálisis.

En el estudio de Johnson (25) el uso de bevacizumab añadido a quimioterapia con carboplatino y paclitaxel mostró una mejoría significativa de la supervivencia libre de progresión respecto a la quimioterapia sólo cuando se administró a dosis de 15mg/Kg cada 21 días (7,0 meses vs 5,9 meses, $P= 0,02$), en tanto que las dosis de 7,5mg/Kg no tuvieron una diferencia estadísticamente significativa ($P= 0,92$).

En los estudios ECOG 4599 (26) y JO 19907 (32, 34) que evaluaron bevacizumab a dosis de 15mg/Kg añadido a quimioterapia con carboplatino + paclitaxel se encontró una mejoría estadísticamente significativa de la supervivencia libre de progresión cuando se comparó con la quimioterapia sólo.

El estudio AVAIL / BO 17004 (33, 35) en el que se usó como regimen de quimioterapia la combinación de cisplatino + gemcitabine, mostró una mejoría estadísticamente significativa con el uso de bevacizumab versus placebo, tanto a dosis de 7,5mg/Kg (HR 0,75; P= 0,0003) como de 15mg/Kg cada 21 días (HR 0,85; P= 0,0456). Aunque el estudio no tenía poder para comparar las dos dosis de bevacizumab utilizadas, el beneficio parece ser más robusto con el uso de dosis de 7,5mg/Kg cada 21 días.

La supervivencia global se presenta en tres de los cuatro ensayos clínicos incluidos (25, 26, 33); el estudio de Johnson (25) y el AVAIL(33) no mostraron diferencias estadísticamente significativas, en tanto que el estudio ECOG 4599 (26) mostró una mejoría de la supervivencia global media cuando se combinó bevacizumab a la quimioterapia con carboplatino + paclitaxel (HR 0,79; P= 0,003). Es importante anotar que en el estudio AVAIL (33) hubo una tendencia a mayor supervivencia global con el uso de las dosis de bevacizumab de 7,5mg/Kg cada 21 aunque como se anotó antes, no se alcanzó significancia estadística.

Los cuatro ensayos clínicos presentan las tasas de respuesta global y en general concuerdan en mostrar mayores tasas de respuesta cuando se combina bevacizumab a la quimioterapia (25, 26, 32, 33).

Teniendo en cuenta el posible mayor beneficio con dosis de bevacizumab de 15mg/Kg cuando se combina a carboplatino + paclitaxel y de 7,5 mg/Kg cuando se combina con cisplatino + gemcitabine, se realizó un análisis adicional para estos desenlaces con los pacientes incluidos en dichos grupos.

En la tabla 2 se resumen los desenlaces de eficacia de los estudios individuales incluidos en el metaanálisis.

Los eventos adversos descritos en los distintos ensayos clínicos son consistentes con la toxicidad esperada por el uso de bevacizumab, evidenciando en general un aumento del riesgo de hipertensión arterial, proteinuria, hemoptisis, cualquier hemorragia, eventos trombóticos o isquémicos. En algunos estudios el aumento del riesgo no alcanzó significancia estadística, mientras que en otros sí. En la tabla 3 se presenta un resumen de los principales desenlaces de seguridad en los estudios incluidos en el metaanálisis.

En el análisis del riesgo de sesgos, se encontró que dos de los estudios tienen bajo riesgo (26, 33) y dos estudios tienen un riesgo incierto de sesgos (25, 32).

Tabla 1. Principales características de los estudios incluidos en el metaanálisis.

Estudio / Referencia	Métodos	Participantes – principales criterios de inclusión	Intervenciones – brazos de tratamiento	n	Desenlaces	Riesgo de sesgos
Johnson 2004 (25)	ECA multicéntrico fase II abierto	CPCNP confirmado histológicamente, EC IIIB con derrame pleural ó IV ó recurrente, edad >= 18 años, ECOG 0-2, sin QT previa; sin RT en el último mes, sin metástasis cerebrales; con enfermedad medible y expectativa de vida > 3 meses. No se aceptó antiagregación con ASA a dosis > 325mg/día, ni anticoagulación plena.	1) CBP 6AUC + paclitaxel 200mg/m2, cada 21 días, hasta completar 6 ciclos.	32	<u>Primarios:</u> - TLP. - TRG. <u>Secundarios:</u> - SG. - Duración de respuesta. - Seguridad.	Incierto
			2) CBP 6AUC + paclitaxel 200mg/m2, cada 21 días, hasta 6 ciclos + BEV 7,5mg/Kg el día 1 cada 21 días hasta 18 aplicaciones	32		
			3) CBP 6AUC + paclitaxel 200mg/m2, cada 21 días, hasta 6 ciclos + BEV 15mg/Kg el día 1 cada 21 días, hasta 18 aplicaciones.	35		
ECOG 4599 (26)	ECA multicéntrico fase III abierto	CPCNP no escamoso EC IIIB con derrame pleural ó IV ó recurrente confirmado histológica o citológicamente, sin QT previa, ni RT en los últimos 21 días, >= 18 años, con ECOG 0-1, sin metástasis cerebrales, con proteinuria < 500mg/día. No se permitió anticoagulación plena, ni antiagregación con ASA a dosis > 325mg/día, ni uso de AINES. Se excluyeron pacientes con hemoptisis > ½ cucharada de te por episodio.	1) CBP 6AUC + paclitaxel 200mg/m2 el día 1, en ciclos cada 21 días, hasta 6 ciclos.	444	<u>Primario:</u> - SG <u>Secundarios:</u> - SLP. - TRG - Seguridad	Bajo
			2) CBP 6AUC + paclitaxel 200mg/m2 el día 1, en ciclos cada 21 días, hasta 6 ciclos + BEV hasta progresión o toxicidad	434		
JO19907 (32, 34)	ECA fase II abierto	Pacientes japoneses con CPCNP no escamoso avanzado EC IIIB ó IV confirmado histológica o citológicamente, ECOG 0-1, sin metástasis cerebrales y sin quimioterapia previa.	1) CBP 6AUC + paclitaxel 200mg/m2 el día 1, en ciclos cada 21 días, hasta 6 ciclos.	59	<u>Primario:</u> - SLP. <u>Secundarios:</u> - SG. - TRG. - Seguridad.	Incierto
			2) CBP 6AUC + paclitaxel 200mg/m2 el día 1 + BEV 15mg/Kg cada 21 días hasta progresión o toxicidad.	121		
AVAIL / BO17004 (33, 35)	ECA multicéntrico controlado con placebo, ciego, fase III	CPCNP no escamoso EC IIIB con derrame pleural o ganglio supraclavicular +, ó IV ó recurrente, confirmado histológica o citológicamente, ECOG 0-1, sin metástasis cerebrales, sin QT previa, sin anticoagulación plena, ni antiagregación con ASA a dosis > 325mg/día. No se aceptaron pacientes con hemoptisis grado >= 2 (>= ½ cucharada de te por episodio) ni tumores que invadían o rodeaban los grandes vasos.	1) GEM 1250mg/m2 días 1 y 8 + CDDP 80mg/m2 el día 1, c/ 21 días, hasta 6 ciclos + placebo hasta progresión o toxicidad.	347	<u>Primario:</u> - SLP. <u>Secundarios:</u> - TRG. - Duración de respuesta - SG. - Seguridad.	Bajo
			2) GEM 1250mg/m2 días 1 y 8 + CDDP 80mg/m2 el día 1, cada 21 días, hasta 6 ciclos + BEV 7,5mg/Kg cada 21 días hasta progresión o toxicidad	345		
			3) GEM 1250mg/m2 días 1 y 8 + CDDP 80mg/m2 el día 1, cada 21 días, hasta 6 ciclos + BEV 15 mg/Kg cada 21 días hasta progresión o toxicidad.	351		

Abreviaturas: ECA= ensayo clínico aleatorizado; CPCNP= cáncer de pulmón de célula no pequeña; EC= estadio clínico; QT= quimioterapia; RT= radioterapia; ASA= ácido acetil salicílico; CBP= carboplatino; BEV= bevacizumab; TLP= tiempo libre de progresión; TRG= tasa de respuesta tumoral global; SG= supervivencia global; AINES= antiinflamatorios no esteroideos; SLP: supervivencia libre de progresión; CDDP= cisplatino; GEM= gemcitabine.

Tabla 2. Principales resultados de eficacia de los estudios individuales incluidos en el metaanálisis.

Estudio / Referencia	Seguimiento medio	Brazo de tratamiento	SLP	SGM	SG a 1 año	SG a 2 años	TRG
Johnson 2004 (25)	NR	CBP + paclitaxel	5,9 meses*	14,9 meses	NR	NR	31,3%
		CBP + paclitaxel + BEV 7,5mg/Kg	4,1 meses* HR 0,98 (IC95% 0,64 – 1,49) P= 0,92	11,6 meses HR 0,93 (IC95% 0,51 – 1,70) P= 0,81	NR	NR	21,9%
		CBP + paclitaxel + BEV 15mg/Kg	7,0 meses* HR 0,58 (IC95% 0,36 – 0,92) P= 0,02	17,7 meses HR 0,95 IC95% (0,56 – 1,62) P= 0,86	NR	NR	40%
ECOG 4599 (26)	19 meses	CBP + paclitaxel.	4,5 meses	10,3 meses	44%	15%	15%
		CBP + paclitaxel + BEV 15mg/Kg.	6,2 meses; HR 0,66 (IC95% 0,57–0,77) P < 0,001	12,3 meses HR 0,79 (IC95% 0,67 – 0,92) P= 0,003	51%	23%	35%
JO19907 (32, 34)	NR	CBP + paclitaxel.	5,4 meses	NR	NR	NR	34%
		CBP + paclitaxel + BEV 15mg/Kg.	6,6 meses; HR 0,55 (IC95% 0,37– 0,82) P= 0,0028.	NR	NR	NR	56%
AVAIL BO17004 (33, 35)	12,5 meses	GEM + CDDP + placebo.	6,2 meses	13,1 meses	NR	NR	21,6%
		GEM + CDDP + BEV 7,5mg/Kg	6,8 meses; HR 0,75 (IC95% 0,64–0,87) P= 0,0003.	13,6 meses HR 0,92 (IC95% 0,77 – 1,10) P= 0,36	NR	NR	37,8%
		GEM + CDDP + BEV 15mg/Kg.	6,6 meses; HR 0,85 (IC95% 0,73 – 1,00) P= 0,0456.	13,4 meses HR 1,02 (IC95% 0,85 – 1,22) P= 0,83	NR	NR	34,6%

Abreviaturas: SLP= supervivencia libre de progresión; SGM= supervivencia global media; SG a 1 año= supervivencia global a 1 año; SG a 2 años: supervivencia global a 2 años; TRG= tasa de respuesta global; NR= no reportado; CBP= carboplatino; BEV= bevacizumab.

* Tiempo libre de progresión.

Tabla 3. Principales desenlaces de seguridad de los estudios individuales incluidos en el metaanálisis.

Estudio – Referencia	Grupo de tratamiento / Evento adverso	Todos los eventos adversos grado ≥ 3	Hipertensión arterial grado $> = 3$	Proteinuria grado $> = 3$	Hemoptisis grado $> = 3$	Hemorragia grado $> = 3$	Eventos trombóticos o isquémicos grado $> = 3$
Johnson 2004 (25)	Grupo control	NR	3,13%	NR	0%	0%	9,38%
	Grupo intervención	NR	3,03% (P= 0,98)	NR	6,06% (P= 0,31)	9,1% (P= 0,19)	10,60% (P= 0,85)
ECOG 4599 (26)	Grupo control	NR	0,68%	0%	0,23%	0,68%	NR
	Grupo intervención	NR	7,03% (P < 0,0001)	3,05% (P= 0,02)	1,87% (P= 0,05)	4,45% (P= 0,002)	NR
JO19907 (32, 34)	Grupo control	93,10%	0%	NR	0%	NR	NR
	Grupo intervención	97,5% (P= 0,18)	9,1% (P= 0,08)	NR	0,83% (P= 0,81)	NR	NR
AVAIL BO17004 (33, 35)	Grupo control	75,23%	1,5%	0%	0,61%	1,83%	11,0%
	Grupo intervención	78,45% (P= 0,26)	7,4% (P= 0,0005)	0,76% (P= 0,25)	1,21% (P= 0,38)	4,25% (P= 0,06)	9,86% (P= 0,58)

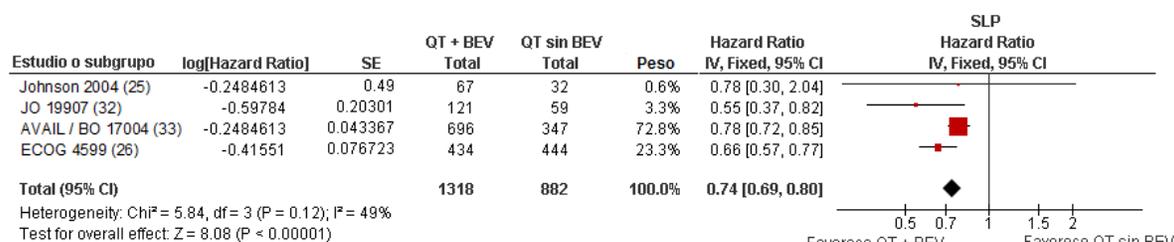
Abreviaturas: NR= no reportado.

Desenlaces de eficacia:

Supervivencia libre de progresión (SLP):

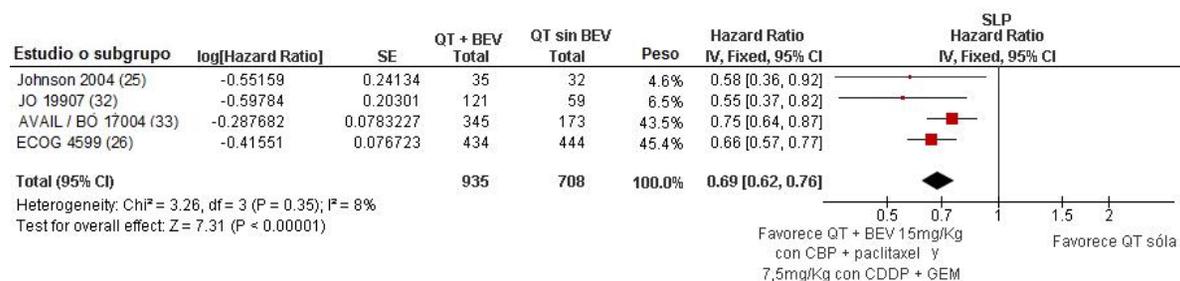
La SLP fue evaluada en 4 ensayos clínicos con un total de 2200 pacientes, 1318 en el grupo de bevacizumab y 882 en el grupo control (25, 26, 32, 33). El uso de bevacizumab se asoció a una mejoría significativa de la supervivencia libre de progresión [HR 0,74 (IC95% 0,69 – 0,80), $P < 0,00001$], sin heterogeneidad estadísticamente significativa ($P = 0,12$). Ver figura 2.

Figura 2. Forrest plot para supervivencia libre de progresión con Quimioterapia + Bevacizumab vs Quimioterapia sin bevacizumab.



El análisis de la SLP que se hizo incluyendo pacientes que recibieron bevacizumab 15mg/Kg en los estudios que utilizaron como quimioterapia carboplatino + paclitaxel (25, 26, 32) y los que recibieron bevacizumab 7,5mg/Kg cuando se añadió a quimioterapia con cisplatino + gemcitabine (33) fue evaluado en 1643 pacientes, 935 del grupo bevacizumab y 708 del grupo control, mostró una clara mejoría de la supervivencia libre de progresión, [HR 0,69 (IC95% 0,62 – 0,76), $P < 0,00001$], sin heterogeneidad estadísticamente significativa ($P = 0,35$). Ver figura 3.

Figura 3. Forrest plot para supervivencia libre de progresión con bevacizumab 15mg/Kg cuando se combinó a CBP+paclitaxel y 7,5mg/Kg cuando se combinó con CDDP+GEM.

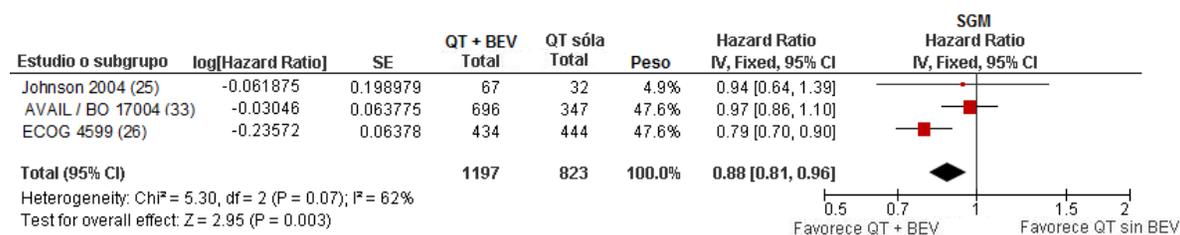


Supervivencia global media (SGM):

La SGM fue presentada en tres ensayos con 2020 pacientes, 1197 en el grupo bevacizumab y 823 en el grupo control (25, 26, 33); se demostró una ventaja en supervivencia global asociada al uso de bevacizumab [HR 0,88 (IC95% 0,81 – 0,96), P= 0,003] pero con heterogeneidad significativa (P= 0,07).

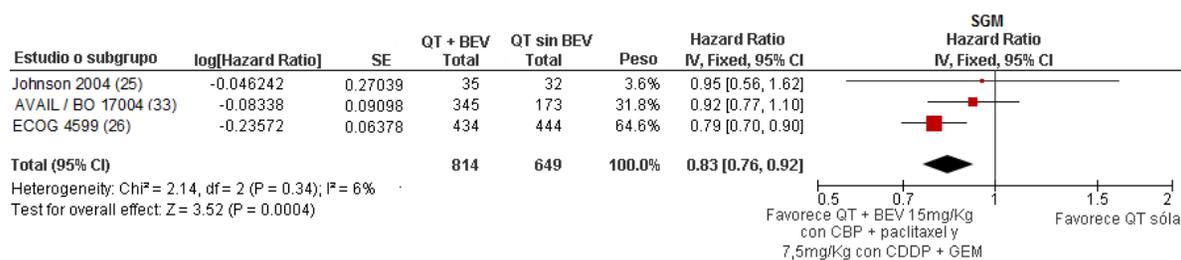
Ver figura 4.

Figura 4. Forrest plot para supervivencia global media con quimioterapia + bevacizumab versus quimioterapia sin bevacizumab.



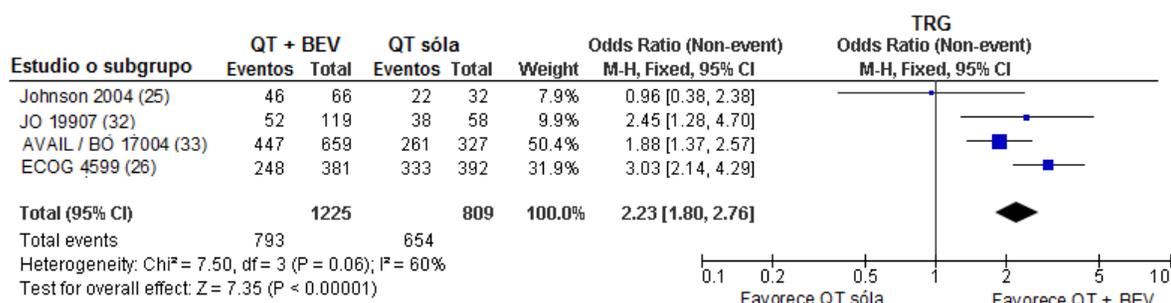
El análisis de SGM con pacientes que recibieron bevacizumab 15mg/Kg cada 21 días en estudios que usaron quimioterapia con CBP + paclitaxel y 7,5mg/Kg cada 21 días cuando usaron CDDP + GEM fue examinado en 3 ensayos clínicos con 1463 pacientes, 814 en el grupo bevacizumab y 649 en el grupo control (25, 26, 33). Se encontró una mayor supervivencia global media en los pacientes que recibieron bevacizumab con dosis variables según el regimen de quimioterapia acompañante [HR 0,83 (IC95% 0,76 – 0,92), P= 0,0004] sin heterogeneidad estadísticamente significativa (P= 0,34). Ver figura 5.

Figura 5. Forrest plot para supervivencia global media con bevacizumab 15mg/Kg cuando se combinó a CBP+paclitaxel y 7,5mg/Kg cuando se combinó con CDDP+GEM.



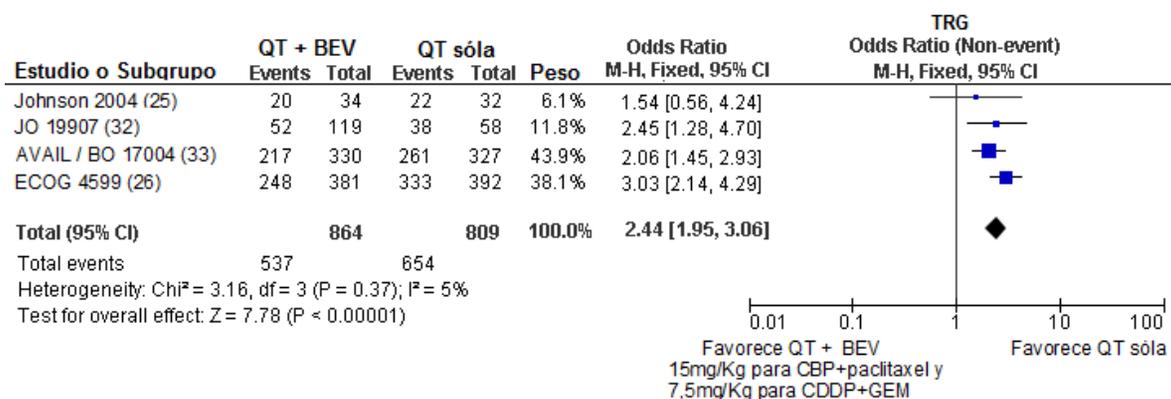
Tasa de respuesta global: este desenlace se evaluó en 4 ensayos clínicos (25, 26, 32, 33) con 2034 pacientes (1225 en el grupo de bevacizumab y 809 en el grupo control). Se encontró un aumento estadísticamente significativo en las tasas de respuesta asociado al uso de bevacizumab [OR de 2,12 (IC95% 1,45 – 3,12), P= 0,0001], pero con heterogeneidad entre los estudios (P= 0,06). Ver figura 6.

Figura 6. Forrest plot para tasas de respuesta global con quimioterapia más bevacizumab versus quimioterapia sin bevacizumab.



En el análisis de las tasas de respuesta global cuando se utilizó bevacizumab a dosis de 15mg/Kg cuando se combinó a carboplatino + paclitaxel y 7,5mg/Kg cuando se combinó a cisplatino + gemcitabine, se encontró mayor posibilidad de tasas de respuesta con OR 2,44 (IC95% 1,95 – 3,06), $P < 0,00001$, sin heterogeneidad. Ver figura 7.

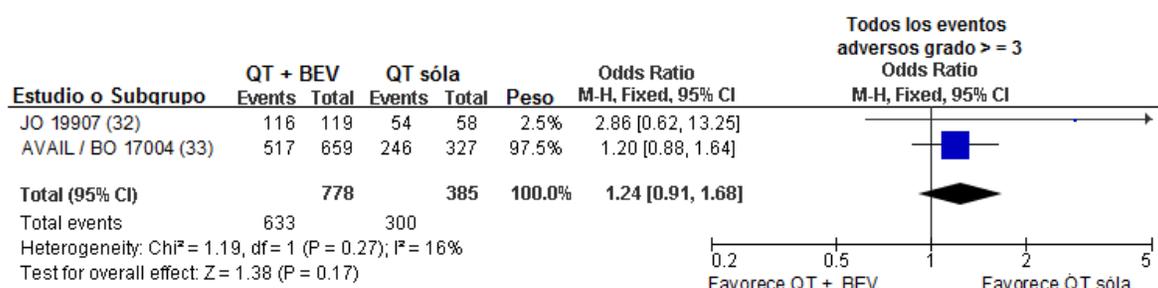
Figura 7. Forrest plot para tasas de respuesta global con bevacizumab 15mg/Kg cuando se combinó a CBP+paclitaxel y 7,5mg/Kg cuando se combinó con CDDP+GEM.



Desenlaces de seguridad:

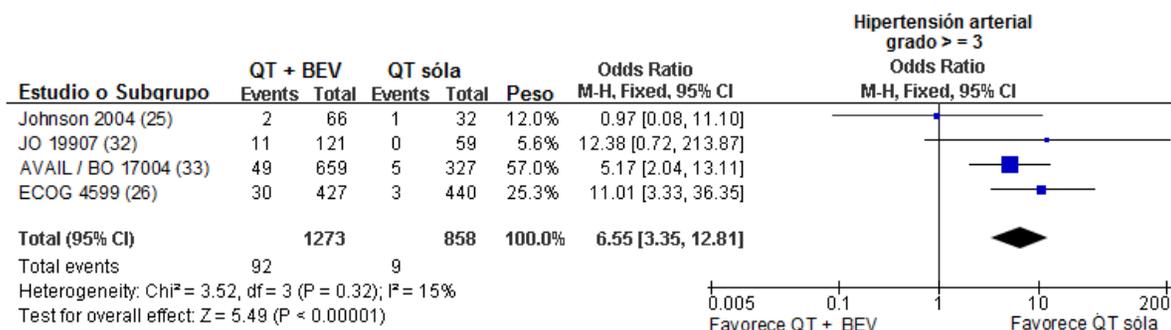
Todos los efectos adversos grado 3 o mayor: desenlace presentado en 2 ensayos clínicos con 1163 pacientes. El análisis combinado mostró una tendencia de mayor riesgo de eventos adversos, pero sin diferencia estadísticamente significativa [OR 1,24 (IC95% 0,91 – 1,68), P= 0,17]. Ver figura 8.

Figura 8. Forrest plot para todos los eventos adversos grado ≥ 3 .



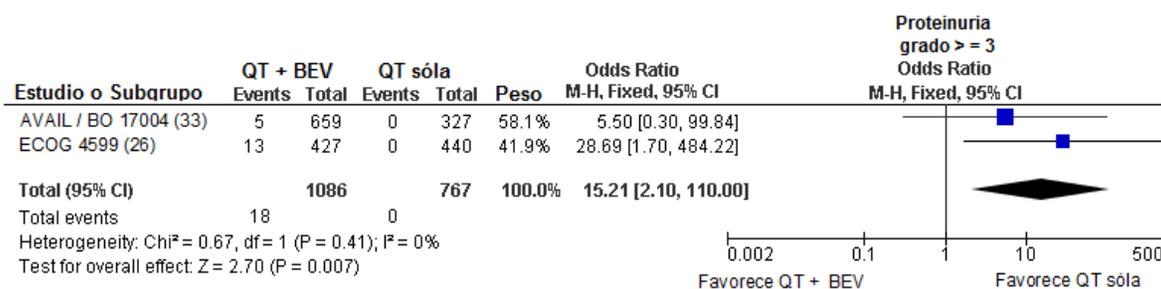
Hipertensión arterial grado 3 o mayor: evaluado en 4 ensayos clínicos con 2131 pacientes. Se encontró un OR de 6,55 (IC95% 3,35 – 12,81) y $P < 0,00001$, que indica un mayor riesgo de HTA grados ≥ 3 con el uso de bevacizumab. Ver figura 9.

Figura 9. Forrest plot para hipertensión arterial grado ≥ 3 .



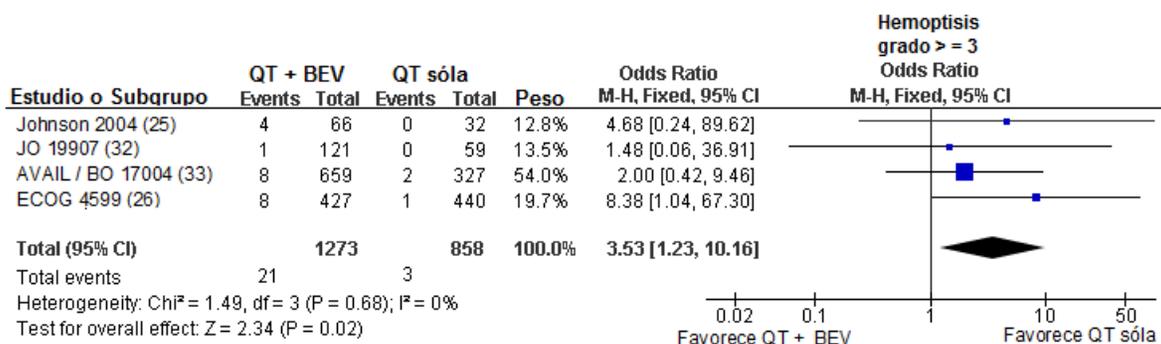
Proteinuria grado 3 o mayor: desenlace evaluado en 1853 pacientes (1086 del grupo bevacizumab y 767 del grupo control). El análisis mostró un mayor riesgo de proteinuria grados ≥ 3 asociado con el uso de bevacizumab [OR 15.21 (IC95% 2,10 – 110), $P= 0,007$]. Ver figura 10.

Figura 10. Forrest plot para proteinuria grado ≥ 3 .



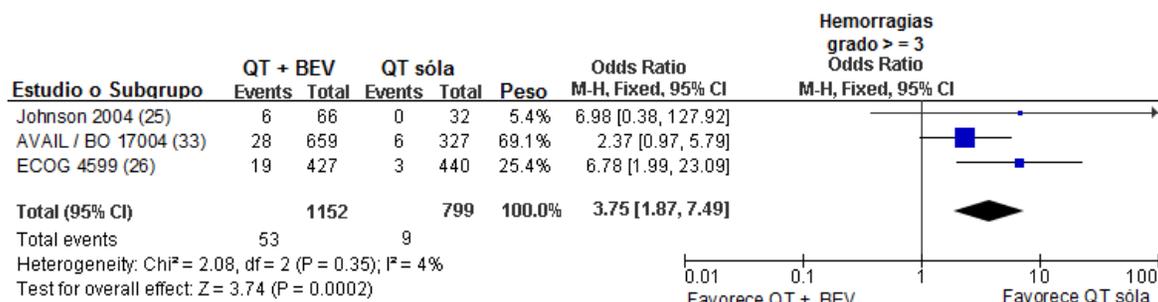
Hemoptisis grado 3 o mayor: este desenlace fue evaluado en 2131 pacientes incluidos en 4 ensayos clínicos. Se encontró un mayor riesgo de hemoptisis grado 3 o mayor con el uso de quimioterapia asociado a bevacizumab, con un OR de 3,53 (IC95% 1,23 – 10,16) y $P= 0,02$. Ver figura 11.

Figura 11. Forrest plot para hemoptisis grado ≥ 3 .



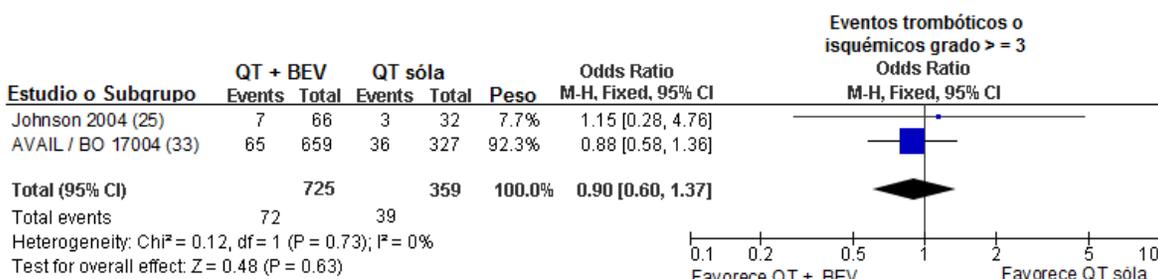
Hemorragia grado 3 ó mayor: desenlace presentado en 3 ensayos clínicos que incluyeron 1951 pacientes, encontrando un OR de 3,75 (IC95% 1,87 – 7,49) y $P=0,0002$, reflejando un mayor riesgo de sangrado grado ≥ 3 con el uso de bevacizumab. Ver figura 12.

Figura 12. Forrest plot para hemorragia grado ≥ 3 .



Eventos trombóticos y/o isquémicos: desenlace evaluado en 2 ensayos clínicos con 1084 pacientes, 725 en el grupo bevacizumab y 359 en el grupo control, encontrando un OR de 0,90 (IC95% 0,60 – 1,37) y $P=0,63$, es decir, no hay una diferencia significativa para el riesgo de eventos trombóticos. Ver figura 13.

Figura 13. Forrest plot para eventos trombóticos y/o isquémicos grado ≥ 3 .



Discusión

El manejo estándar de pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña avanzado (estadios clínicos IIIB con derrame y IV) consiste en regímenes de poliquimioterapia basados en derivados de platino; sin embargo, a pesar de los avances sustanciales en el entendimiento, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, el pronóstico de estos pacientes sigue siendo pobre (3).

El VEGF y sus receptores (VEGFR) son las moléculas más importantes para la angiogénesis tumoral y por tal motivo se convirtió en blanco de investigaciones que llevaron al desarrollo de nuevos medicamentos, entre ellos el bevacizumab, anticuerpo monoclonal humanizado contra el VEGF (9,10).

Debido a resultados de los ensayos clínicos aleatorizados fase II y fase III, que mostraron mejoría en los desenlaces de eficacia, el bevacizumab fue aprobado en EEUU y Europa como parte del tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña no escamoso estadios clínicos IIIB húmedo y IV, añadido a poliquimioterapia con carboplatino + paclitaxel. Los ensayos clínicos fase III excluyeron pacientes con histología escamosa debido a un riesgo muy alto de hemoptisis severa.

Efectuamos una revisión sistemática de la literatura para identificar los ensayos clínicos aleatorizados que compararon quimioterapia + bevacizumab vs quimioterapia sin bevacizumab (sóla o con placebo) en pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña estadios clínicos IIIB con derrame pleural y IV. Se identificaron cuatro ensayos clínicos (25, 26, 32, 33) que cumplieron los criterios de inclusión, que evaluaron conjuntamente en el análisis de intención a tratar a 2200 pacientes, 1318 en el grupo de bevacizumab y 882 en el grupo control.

El análisis combinado de los cuatro ensayos clínicos mostró que añadir bevacizumab a la quimioterapia reduce de forma estadísticamente significativa el riesgo de progresión y el riesgo de muerte, y que mejora las tasas de respuesta global.

La heterogeneidad significativa que se encontró en algunos de los desenlaces de eficacia (SGM y TRG), limita la comparabilidad entre los estudios y puede afectar la validez de los resultados. Debido al bajo número de ensayos incluidos y a las claras diferencias de calidad entre los ensayos clínicos fase II y fase III no se consideró apropiado utilizar un modelo de efectos aleatorios, ni fue posible realizar metaregresiones ni análisis de sensibilidad para el manejo de la heterogeneidad. Se utilizó para todos los desenlaces un modelo de efectos fijos y se realizaron análisis de subgrupos para las distintas dosis de bevacizumab, con los cuales se resolvió la heterogeneidad. Consideramos que la principal causa de heterogeneidad fue el uso de distintas dosis de bevacizumab en dos de los ensayos clínicos (25, 33) y el uso de diferentes regímenes de quimioterapia: carboplatino+paclitaxel en tres estudios (25, 26, 32) y cisplatino+gemcitabine en uno (33). Aunque los estudios no fueron diseñados para comparar las distintas dosis de bevacizumab utilizadas, la comparación de los resultados de los ensayos individuales y el análisis combinado sugiere que los pacientes que reciben quimioterapia con carboplatino + paclitaxel se benefician más de bevacizumab 15mg/Kg cada 21 días y que los que reciben quimioterapia con cisplatino + gemcitabine tienen mayor beneficio cuando se administra bevacizumab 7,5mg/Kg cada 21 días.

El análisis de los desenlaces de seguridad mostró un riesgo incrementado de hipertensión arterial, proteinuria, hemoptisis y hemorragia grados ≥ 3 con el uso de bevacizumab, en tanto que para los eventos trombóticos e isquémicos y para la totalidad de eventos grado ≥ 3 no hubo una diferencia estadísticamente significativa.

El presente trabajo se constituye hasta el momento en la más grande revisión sistemática que evalúa la eficacia y seguridad de un anticuerpo monoclonal añadido a quimioterapia en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña avanzado, estadio clínico IIIB húmedo ó IV, sin embargo, a la hora de interpretar sus resultados tiene varias limitaciones como la heterogeneidad que se mencionó previamente, el uso de datos agrupados y no de datos de pacientes individuales y el bajo número de pacientes con histología no escamosa.

Recientemente se presentó en un congreso de ESMO un metaanálisis de datos individuales que comparó el uso de quimioterapia + cetuximab -anticuerpo monoclonal contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico- versus quimioterapia sin cetuximab en pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña estadios clínicos IIIB húmedo y IV (36). Incluyó cuatro ensayos clínicos con 2018 pacientes (37, 38, 39, 40), encontrando que cetuximab añadido a quimioterapia versus quimioterapia sólo mejoró significativamente la SGM, SLP y TRG. El metaanálisis de cetuximab tiene como fortalezas el uso de datos de pacientes individuales y la inclusión de un mayor número de pacientes con histología escamosa, pero tiene debilidades como la falta de un reporte detallado de los métodos estadísticos utilizados, la ausencia de análisis de eventos

adversos y el uso en dos de los estudios de una dupleta de quimioterapia que no es aceptada universalmente como estándar de tratamiento (CDDP + Vinorelbine) debido a su mayor toxicidad (37, 40)

La comparación entre el metaanálisis de cetuximab y nuestro trabajo evaluando bevacizumab, favorecen a este último. La supervivencia media de los pacientes que recibieron cetuximab fue de 10,3 meses (22) mientras que en aquellos pacientes que recibieron bevacizumab varió entre 12,3 y 17,7 meses (25, 26, 35). La comparación de los HR para SGM, SLP y TRG, también sugiere mayor beneficio con el uso de Bevacizumab, especialmente cuando se usan las dosis que se consideran más efectivas (ver tabla 4).

El análisis combinado de los ensayos clínicos aleatorizados demuestra entonces que el bevacizumab se asocia a beneficio significativo incluso de los desenlaces más fuertes. Actualmente se están llevando a cabo estudios poblacionales grandes como el ARIES (41) y el SAIL (42) que buscan probar aún más la eficacia y seguridad de este tratamiento.

Tabla 4. Comparación de los desenlaces de eficacia para el metaanálisis de cetuximab (36) y el metaanálisis de bevacizumab (el presente trabajo)

	SGM	SLP	TRG
Cetuximab (36)	HR 0,878 (95% CI 0,795 – 0,969) P= 0,010	HR 0,899 (95% CI 0,814 – 0,993) P = 0,036	OR 1,463 (95% CI 1,201 – 1,783) P < 0,001
Bevacizumab (presente metaanálisis)	HR 0,83 (95% CI 0,76 – 0,92) P= 0,0004	HR 0,69 (95% CI 0,62 – 0,76) P < 0,00001	OR 2,44 (95% CI 1,95 – 3,06) P < 0,00001

Conclusiones:

En conclusión, el presente metaanálisis demuestra que añadir bevacizumab a la quimioterapia basada en derivados de platino mejora de forma significativa la supervivencia libre de progresión, la supervivencia global y las tasas de respuesta en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña no escamoso, en estadios clínicos III B húmedo y IV, a expensas de una mayor toxicidad, dada principalmente por hipertensión arterial, proteinuria, hemoptisis y cualquier sangrado. No se encontró un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de eventos tromboticos / isquémicos ni en la totalidad de los eventos adversos grado ≥ 3 .

La quimioterapia más estudiada para administrarse con bevacizumab en estos pacientes es carboplatino + paclitaxel, para los que se recomiendan dosis de BEV 15mg/Kg cada 21 días; cuando se use quimioterapia con CDDP + GEM, se recomiendan dosis de 7,5mg/Kg cada 21 días.

La comparación directa e indirecta de los resultados del presente trabajo con los del metaanálisis de cetuximab (36), son favorables al bevacizumab.

No contamos con análisis de costo/beneficio de este tratamiento en Colombia, por lo que no podemos recomendar su implementación generalizada para todos los pacientes; recomendaríamos su uso en aquellos que cumplen los criterios de inclusión de los ensayos clínicos evaluados.

En pacientes con histología escamosa que aparentemente tienen mayor riesgo de hemoptisis severa con bevacizumab, no se encuentra aprobado su uso y no podemos recomendarlo hasta el momento.

Para una mejor interpretación de los resultados, debe tenerse en cuenta las limitaciones metodológicas del presente trabajo.

BIBLIOGRAFIA NUMERADA

- 1) Dubey S, Powell CA. Update in Lung Cancer 2008. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 860-8.
- 2) Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No.5. version 2.0, IARC Press, Lyon, 2004.
- 3) Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225 – 249.
- 4) Stinchcombe TE, Socinski MA. Current Treatments for Advanced Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6 (2): 233 – 241.
- 5) Grossi F, Gridelli C, Aita M, De Marinis F. Identifying an optimum treatment strategy for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 67 (1): 16 – 26.
- 6) Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Molecular Origins of Cancer: Lung Cancer. *N Engl J Med* 2008; 359 (13): 1367 – 1380.
- 7) Horn L, Sandler AB. Angiogenesis in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6 (2): 206 – 217.
- 8) Hahn O, Salgia R. Novel Therapies in Lung Cancer. *Hematol Oncol Clin N Am* 2005; 19(2): 343 – 367.

- 9)** Cohen MH, Gootenberg J, Keegan P, Pazdur R. FDA Drug Approval Summary: Bevacizumab (Avastin) Plus Carboplatin and Paclitaxel as First-Line Treatment of Advanced/Metastatic Recurrent Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist* 2007; 12 (6): 713 – 718.
- 10)** Shih T, Lindley C. Bevacizumab: an angiogenesis inhibitor for the treatment of solid malignancies. *Clin Ther* 2006 Nov; 28 (11): 1779 – 802.
- 11)** Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350 (23): 2335 – 2342.
- 12)** Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(15): 3502 – 3508.
- 13)** Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26(12): 2013 – 2019.
- 14)** Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25(12): 1539 – 1544.

- 15)** Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(26): 2666 – 76.
- 16)** Robert NJ, Dieras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2009; 27: 15s (May 20 suppl; abstr 1005)
- 17)** Pivot X, Verma S, Thomssen C, et al. Clinical benefit of bevacizumab (BV) plus first-line docetaxel (D) in elderly patients (pts) with locally recurrent (LR) or metastatic breast cancer (mBC): AVADO study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15s (May 20 suppl; abstr 1094).
- 18)** Van Cutsem E, Vervenne WL, Bennouna J, et al. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009 May 1; 27 (13): 2231 – 7.
- 19)** Crane CH, Winter K, Regine WF, et al. Phase II study of bevacizumab with concurrent capecitabine and radiation followed by maintenance gemcitabine and bevacizumab for locally advanced pancreatic cancer: Radiation Therapy Oncology Group RTOG 0411. *J Clin Oncol* 2009 Sep 1; 27 (25): 4096 – 102.
- 20)** Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007 Dec 22; 370(9605): 2103-11.

- 21)** Rini BL, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008 Nov 20; 26(33): 5422-8.
- 22)** Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009 Oct 1; 27(28): 4733-40.
- 23)** Di Lorenzo G, Figg WD, Fossa SD, et al. Combination of bevacizumab and docetaxel in docetaxel-pretreated hormone-refractory prostate cancer: a phase 2 study. *Eur Urol* 2008 Nov; 54(5): 1089 – 94.
- 24)** Richardson DL, Backes FJ, Seamon LG, et al. Combination gemcitabine, platinum, and bevacizumab for the treatment of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008 Dec; 111(3): 461 – 6.
- 25)** Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized Phase II Trial Comparing Bevacizumab Plus Carboplatin and Paclitaxel With Carboplatin and Paclitaxel Alone in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22 (11): 2184 – 2191.
- 26)** Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2006; 355 (24): 2542 – 2550.

27) Bunn PA Jr, Thatcher N. Systemic treatment for advanced (stage IIIB - IV) non-small cell lung cancer: more treatment options to consider. *Conclusion. Oncologist* 2008; 13 Suppl (1): 37 – 46.

28) Higgins JPT, Green S (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.1 (updated September 2008). The Cochrane Collaboration, 2008. Available from www.cochrane-handbook.org. Accesado el 18 de noviembre de 2009.

29) University of Oxford - Centre for Evidence Based Medicine. *Levels of evidence*. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> Accesado el 18 de noviembre de 2009.

30) Parmar MKB, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Statist Med* 1998; 17: 2815 – 34.

31) Herbst RS, O'Neill VJ, Fehrenbacher L, et al. Phase II study of efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy or erlotinib compared with chemotherapy alone for treatment of recurrent or refractory non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007 Oct 20; 25 (30): 4743 – 50.

32) Nishio M, Horai T, Kunitoh H, et al. Randomized, open-label, multicenter phase II study of bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel in chemotherapy-naive Japanese patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC): JO19907. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15s (May 20 suppl; abstr 8036)

33) Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009 March 10; 27(8): 1227 – 34.

34) Ichinose Y, Seto T; Hunitoh H, et al. Clinical outcomes of bevacizumab in combination with paclitaxel/carboplatin compared with paclitaxel/carboplatin alone in previously untreated Japanese patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *Eur J Cancer* 2009; 7(2): 507s (September suppl; abstr O-9008).

35) Manegold C, von Pawel J, Zatloukal P, et al. BO17704 (AVAIL): A phase III randomised study of first-line bevacizumab combined with cisplatin/gemcitabine (CG) in patients (PTS) with advanced or recurrent non-squamous, non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 8): viii1-viii4.

36) Pujol TJ, Lynch R, Rosell R, et al. A meta-analysis of four randomized phase II/III trials adding cetuximab to platinum-based chemotherapy as first line treatment in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *Eur J Cancer Suppl*; 7(2): 508. Abstract 9009.

37) Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III study. *Lancet* 2009; 373: 1525 – 31.

38) Lynch TJ, Patel T, Dreisbach L, et al. Overall survival (OS) results from the phase III trial BMS 099: cetuximab + taxane /carboplatin as 1st- line treatment for advanced NSCLC. J Thorac Oncol 2008; 3 (11 Suppl 4): S305.

39) Butts CA, Bodkin D, Middleman EL, et al. Randomized phase II study of gemcitabine plus cisplatin or carboplatin, with or without cetuximab, as first line therapy for patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2007; 25(36): 5777 – 84.

40) Rossell R, Robinet G, Szczesna A, et al. Randomized phase II study of cetuximab plus cisplatin/vinorelbine compared with cisplatin/vinorelbine alone as first-line therapy in EGFR-expressing advanced non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2008; 19: 362 – 369.

41) Fischbach NA; Spigel D, Brahmer J, et al. Preliminary safety and effectiveness of bevacizumab (BV) based treatment in subpopulations of patients (pts) with non-small cell lung cancer (NSCLC) from the ARIES study: a bevacizumab (BEV) treatment observational cohort study (OCS). J Clin Oncol 2009; 27: 15S (suppl), abstr 8040.

42) Dansin E, Tsai CM, Pavlakis N, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): results of the SaiL study (MO19390). Eur J Cancer Suppl 2009; 7(2): 556. Abstr P-9168.