

## **Anexos**

### **Anexo 1. Escala ECOG**

- 0 Completamente activo, capaz de ejercer todas actividades sin restricción.
- 1 Restringidas las actividades físicamente forzadas, pero paciente en dispensario y puede ejercer trabajos ligeros o sentados, por ejemplo, trabajo ligero en casa, trabajo en oficina.
- 2 Paciente en dispensario y capaz de cuidar de sí mismo, pero incapaz de realizar cualquier actividad laboral. Pasa más de 50% del tiempo despierto fuera de cama
- 3 Capacidad limitada de cuidar de sí mismo, condenado a cama o silla más de 50% del tiempo despierto
- 4 Completamente deshabilitado. Incapacidad completa de cuidar de sí mismo. Condenado totalmente a cama o silla
- 5 Muerto

## **Anexo 2 Criterios RECIST 1.1**

-**Respuesta Completa (RC):** Desaparición de todas las lesiones diana (en el caso de las adenopatías, deben haber reducido su eje corto a menos de 10mm).

- **Respuesta Parcial (RP):** Al menos una reducción del 30% en la suma de los diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia la suma de diámetros del estudio basal.

- **Progresión de la Enfermedad (PE):** Al menos un incremento del 20% en la suma de los diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia la suma menor en todo el estudio (incluye el estudio basal si es éste el de la suma menor de todos). Además del incremento relativo del 20%, la suma debe demostrar también un incremento absoluto de al menos 5mm.

- **Enfermedad Estable (EE):** Ni la suficiente reducción para considerarse RP ni el suficiente incremento para calificarlo de PE, tomando como referencia la suma menor de diámetros durante el estudio.

### **Anexo 3. Eventos adversos relacionados con el uso de Bevacizumab**

Los acontecimientos adversos más graves que se asocian al uso de Bevacizumab fueron los siguientes: Perforación gastrointestinal, alteraciones de la cicatrización, hipertensión, proteinuria, hemorragia, fístula, tromboembolismo arterial y venoso, insuficiencia cardiaca congestiva.

Considerando todos los estudios clínicos, los acontecimientos adversos más frecuentes en los pacientes tratados con Bevacizumab con o sin quimioterapia, fueron astenia, diarrea, náuseas y dolor. Los análisis de los datos de seguridad clínica apuntan a que la hipertensión y la proteinuria en el tratamiento con Bevacizumab probablemente dependan de la dosis.

## **Anexo 4. Instrumento de recolección**

### **Protocolo**

## **USO DE BEVACIZUMAB EN PACIENTES CON CANCER DE COLON METASTASICO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA: SERIE DE CASOS.**

### **Formulario 1**

#### **MODULO 1. Recolección de Datos**

(Oncología Clínica)

#### **1. INICIALES DEL PACIENTE: 2. NUMERO DE INCLUSION:**

3. Fecha diligenciamiento (dd/mmm/aaaa):

4. Fecha diagnóstico tumor (dd/mmm/aaaa):

5. Número de Cédula:

6. Número de Historia Clínica:

7. Fecha de Nacimiento (dd/mmm/aaaa):

8. Edad (años):

9. Sexo: Masculino Femenino

#### **10. Criterios de Inclusión:**

<b>Criterio</b>	<b>Calificación</b>	
10.1. Pacientes con cáncer colorrectal metastásico confirmado histológicamente con enfermedad medible de	Si:	No:

forma bidimensional	
10.2. Sujetos con edad mayor o igual a 18 años	Si: No:
10.3. Pacientes que hayan recibido tratamiento con Bevacizumab bidimensionales cualquier línea de tratamiento	Si: No:
10.4. Estado clínico según ECOG entre 0 y 1	Si: No:
10.5. Expectativa de vida > 3 meses	Si: No:
10.6. Adecuada función hematológica, hepática y renal	Si: No:

**11. Criterios de Exclusión:**

11.1. Pacientes que no cuenten con historia clínica completa en el sistema de información SAP	Si: No:
11.2. Diferentes Situaciones donde no se pueda garantizar la captura de la información. Cuál?	Si: No:

12. Histología (Clasificada): \_\_\_\_\_

13. TNM: Tumor                      Nódulos                      Metástasis

14. Estadío: I II III IV

15. Creatinina SI              NO VALOR: \_\_\_\_\_ mg/dl

16. GTP: \_\_\_\_\_ U/ml ND

17. GTO: \_\_\_\_\_ U/ml ND

18. BUN: \_\_\_\_\_ mg/dL ND

19. Hemoglobina: \_\_\_\_\_ g/dl ND

20. Leucocitos: \_\_\_\_\_ mil/mm3 ND

21. Plaquetas (Con el ciclo de Bevacizumab): \_\_\_\_\_ plaquetas/mm<sup>3</sup> ND

22. Anfígeno carcinoembrionario: \_\_\_\_\_ U/ml ND

23. Sitio de metástasis: \_\_\_\_\_

24. ECOG:     0         1 (Al inicio del tratamiento)

25. Numero de ciclos: 1 2 3 4 5 6 7 o mas

26. Numero de líneas: 1 2 3 (Líneas de quimioterapias recibidas)

27. Esquema de Quimioterapia recibido: (Codificar)

ID	Esquema	Fecha de inicio	Fecha de finalización
27.1			
27.2			
27.3			
27.4			
27.4			

28. Fecha inicio Bevacizumab (dd/mmm/aaaa):

29. Numero de ciclos Bevacizumab: 1 2 3 4 5 6

30. Respuesta a la quimioterapia-criterios RECIST:

Parcial

Completa

Estable

Progresión

31. Fecha evaluación RECIST (dd/mmm/aaaa):

32. Recaída: SI NO

33. Sitio

Local

Regional

Distancia

¿Cual?: \_\_\_\_\_

34. Fecha de la recaída DD/MMM/AAAA:

35. Dosis total de radioterapia administrada (unidad): \_\_\_\_\_

36. Cirugía: SI NO

37. Tipo de Cirugía:

---

---

---

38. Efectos Adversos con el uso del Bevacizumab

<b>ID</b>	<b>Efecto adverso</b>	<b>Severidad</b> (Grado I, II , III, IV)	<b>Descripción</b>	<b>Fecha inicio</b>
38.1				
38.2				
38.3				
38.4				

39. ¿Fallece el paciente?: Si No

40. Fecha fallecimiento (dd/mmm/aaaa):

41.Observaciones:

---

---

---

---

42. QUIEN DILIGENCIO: \_\_\_\_\_

ESPACIO PARA SELLO MONITORIA

## Anexo 5. Carta de aprobación del comité de ética



República de Colombia  
MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA  
EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO  
NIT. 899.999.092-7



Libertad y Orden  
517736

INT-OFI-010981-2011

Bogotá, 20 de Octubre de 2011

Doctor  
ALEJANDRO GARRIDO SERRANO  
Médico Especialista  
Grupo Oncología Clínica  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA  
EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO  
Bogotá, D. C.

Asunto: Proyecto de Investigación

Respetado doctor Garrido:

El Comité de Ética e Investigaciones en su sesión del día 19 de octubre de 2011 recibió y revisó el siguiente documento:

- Título del estudio: "Uso de bevacizumab en pacientes con cáncer de colon metastásico en el Instituto Nacional de Cancerología".
- Tipo de proyecto: Proyecto Institucional
- Idioma: Español
- Solicitante: Alejandro Garrido Serrano
- Comité: Comité de Ética e Investigaciones del Instituto Nacional de Cancerología
- Fuente de recursos: Instituto Nacional de Cancerología
- Decisión: Aprobado.

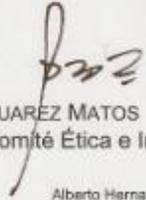
Le recordamos que esta aprobación tiene vigencia de un año y se ciñe a los componentes técnico-científicos y éticos del proyecto y no implica la asignación de recursos. Esta asignación se define en una instancia diferente al comité de Ética para la cual es requisito nuestra aprobación.

Para dar continuidad al procedimiento, usted debe obtener el aval financiero para el inicio de la ejecución del proyecto por parte de la Oficina de Planeación del Instituto teniendo en cuenta que su proyecto contempla recursos de funcionamiento. Adicionalmente debe establecer contacto con el líder del sistema de monitoría (Oficina Grupo Área de Investigaciones), para coordinar la adecuación del estudio a los parámetros de calidad exigidos por el Instituto Nacional de Cancerología.

Si usted no logra el acta de inicio antes de un año, el proyecto tendrá que someterse nuevamente a evaluación para su aprobación.

Lo anterior consta en el acta No. 028 de 2011.

Atentamente,



AMARANTO SUAREZ MATOS  
Presidente Comité Ética e Investigaciones (E)

Copia: Doctor Alberto Hernan Guerrero Jacome Oficina Asesora de Planeación y Sistemas  
Copia: Doctora Diana Patricia Cardenas Pulido Grupo Área de Investigaciones  
Subinvestigaciones/c.ética/SAP/Claudia E.

# **USO DE BEVACIZUMAB EN PACIENTES CON CANCER DE COLON METASTASICO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA: SERIE DE CASOS.**

**Juan Andres Rubiano<sup>1</sup>**

**Introducción:** El cáncer de colon es una enfermedad muy prevalente con una alta tasa de mortalidad en el estadio IV (Metastásico), se ha utilizado el anticuerpo monoclonal Bevacizumab en adición a la quimioterapia para mejorar las tasas de respuesta, supervivencia libre de progresión y la supervivencia global de los pacientes en primera y segunda línea de manejo.

**Objetivos:** Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con cáncer de colon metastásico a quienes se les administró Bevacizumab en el Instituto Nacional de Cancerología.

**Materiales y métodos:** Se revisaron 38 historias clínicas de pacientes en la consulta externa de Oncología Clínica en el INC con diagnóstico de cáncer Colorectal metastásico entre el 2010 al 2011.

**Resultados:** La edad promedio de los pacientes que recibieron Bevacizumab fue de 57 años, siendo los principales sitios de metástasis a hígado y peritoneo.

Los esquemas de quimioterapia utilizados más frecuentemente con Bevacizumab fueron 5fu+leucovorin y folfox, la adherencia al tratamiento fue buena completando el primer esquema de quimioterapia.

Con relación a los eventos adversos al uso de Bevacizumab fue en general bien tolerado, la supervivencia mediana global de los pacientes tratados con Bevacizumab fue de 17,5 meses.

**Conclusión;** Esta serie de casos se describen las características generales de pacientes en la consulta externa del Instituto Nacional de Cancerología con cáncer de colon metastásico, los cuales tuvieron una buena adherencia al tratamiento con Bevacizumab y su uso estuvo asociado con una baja toxicidad con los diferentes esquemas de quimioterapia utilizados en cáncer Colorectal metastásico.

**Palabras Claves:** Neoplasma Colorectal, Bevacizumab, Anticuerpos Monoclonales

---

<sup>1</sup>Juan Andres Rubiano MD, Trabajo presentado para título de especialista en Oncología Médica de la Universidad el Bosque, Bogotá, Colombia. E- mail:juanrubiano@hotmail.com

## Introducción

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado el cual se une de forma selectiva a una proteína que se llama factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, por sus siglas en inglés), que se localiza en las paredes de los vasos sanguíneos y linfáticos del organismo, inhibiendo así la unión del VEGF a sus receptores VEGFR 1 y VEGFR 2, situados en la superficie de las células endoteliales. Al neutralizar la actividad biológica del VEGF se reduce la vascularización de los tumores, con lo que previene el crecimiento del tumor al bloquear el crecimiento de los vasos sanguíneos que aportan los nutrientes y oxígeno necesarios para el tumor. (1)

El cáncer colorectal (CCR) es una enfermedad muy prevalente; se ha visto que la adición de Bevacizumab a la quimioterapia mejora significativamente las tasas de respuesta, supervivencia libre de progresión y la supervivencia global como primera y segunda línea en el CCR metastásico. (2)

Se pretende evaluar en este estudio cuál ha sido la respuesta clínica e imagenológica de los pacientes con cáncer Colorectal metastásico tratados con Bevacizumab en la consulta de oncología clínica del Instituto Nacional de Cancerología durante el periodo 2010-2011.

Se han utilizado durante varias décadas el uso de medicamentos como 5 fluorouracilo (5-FU) / leucovorina (LV) comoterapia base del tratamiento del CCR. En la última década, la evolución de los pacientes con CCR metastásico ha mejorado considerablemente con el advenimiento de nuevos regímenes de combinación de oxaliplatino o irinotecán con 5-FU/LV. (3)

Bevacizumab fue introducido inicialmente en la primera línea para el tratamiento de pacientes con CCR metastásico en un

estudio fase II aleatorizado de 104 pacientes previamente no tratados con cáncer Colorectal metastásico en el cual se evaluó la mejor dosis de Bevacizumab asociado con la quimioterapia; asignándose en tres diferentes grupos entre dosis alta (10 mg/kg una vez cada 2 semanas) y baja (5 mg/kg una vez cada 2 semanas) en combinación con 5-FU/LV; el Bevacizumab mostró considerable mejoría en la eficacia cuando es comparado con el control de 5-FU/LV siendo mayores las tasas de respuestas en los brazos con Bevacizumab encontrándose el tiempo de progresión de la enfermedad mayor en ambos grupos de Bevacizumab: 5,2 meses con FU / LV sólo, 9,0 meses para FU / LV / dosis baja de Bevacizumab, y 7,2 meses con FU / LV / dosis alta de Bevacizumab con una tendencia hacia la mejora de la supervivencia libre de progresión. Los problemas de toxicidad importantes que se registraron fueron sangrado (0, 6% y 16%) y trombosis (9%, 26% y 13%) relacionados con el 5-FU/LV, 5-FU/LV con 5 mg / kg de Bevacizumab y 5-FU/LV con 10 mg/kg de Bevacizumab, respectivamente (4)

Otro estudio posterior fase III publicado en el año 2004 en The New England Journal of Medicine con 813 pacientes no tratados previamente con cáncer Colorectal metastásico fueron asignados aleatoriamente; de los cuales 402 pacientes fueron tratados con irinotecán, bolos de fluorouracilo y leucovorina (IFL) más Bevacizumab (5 mg/kg cada dos semanas) y 411 pacientes recibieron IFL más placebo en el cual el desenlace primario de interés fue la supervivencia global; la cual se encontró una media de supervivencia de 20,3 meses en el grupo tratado con IFL más Bevacizumab comparado con 15,6 meses en el grupo tratado con IFL más placebo, lo que corresponde a un hazard ratio para muerte de 0,66 (estadísticamente significativo). La conclusión de este estudio es que la adición de Bevacizumab a quimioterapia basada en

fluorouracilo resulta en una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente relevante en la supervivencia entre los pacientes con cáncer Colorectal metastásico. (5)

Bevacizumab en combinación con regímenes basados en oxaliplatino en primera línea ha mostrado beneficio en varios estudios clínicos entre los cuales se encuentra un estudio denominado TREE-2 en el cual 213 pacientes no tratados previamente con CCR metastásico fueron asignados aleatoriamente a Bevacizumab (5 mg / kg cada 2 semanas) en cada uno de los tres diferentes grupos los cuales fueron: FOLFOX-6m (bolo e infusión de fluorouracilo [FU] y leucovorina [LV] con oxaliplatino), Oxaliplatino más bolo de 5-FU/LV (bFOL) y Capecitabina más oxaliplatino (CapeOx), se encontró menos efectividad del Bevacizumab en el brazo bFOL, con respecto al CapeOx y FOLFOX6m (los cuales demostraron una actividad similar). Bevacizumab mejoró significativamente las tasas de respuesta de todos los regímenes. Los brazos de tratamiento con Bevacizumab, en conjunto resultaron en una mediana de supervivencia global de 23,7 meses. Esto se compara favorablemente con la mediana de 18,2 meses para los grupos que no contenían Bevacizumab en el estudio TREE-1 (evaluaron los mismos grupos). Sin embargo, Bevacizumab también incremento tasas de hipertensión grado 3 o 4 (5%), perforación intestinal (2 %), y hemorragias (45% y 22% en los grupos tratados con FOLFOX con y sin Bevacizumab). (6)

Con respecto al uso de Bevacizumab en el tratamiento del CCR metastásico como segunda línea se realizó el estudio ECOG 3200, publicado en el 2007 cuyo objetivo era determinar el efecto de Bevacizumab (10 mg / kg) sobre la supervivencia en pacientes con cáncer Colorectal metastásico con quimioterapia basada en oxaliplatino, previamente tratados. Se incluyeron 829

pacientes con cáncer Colorectal metastásico tratados previamente con una fluoropirimidina e irinotecán. Estos sujetos fueron asignados aleatoriamente a uno de los tres grupos de tratamiento: oxaliplatino, fluorouracilo y leucovorina (FOLFOX4) con Bevacizumab, FOLFOX4 sin Bevacizumab, o Bevacizumab solo. El desenlace primario fue la supervivencia global, con determinaciones adicionales de la supervivencia libre de progresión, respuesta y toxicidad. Se encontró que la mediana de supervivencia global para el grupo tratado con FOLFOX4 y Bevacizumab fue 12,9 meses, en comparación con 10,8 meses para el grupo tratado con FOLFOX4 únicamente (hazard ratio para la muerte = 0,75, p = 0,0011) y 10,2 meses para los pacientes tratados con Bevacizumab solo. La mediana de supervivencia libre de progresión en el grupo tratado con FOLFOX4 en combinación con Bevacizumab fue de 7,3 meses, comparado con 4,7 meses del grupo tratado con FOLFOX4 (hazard ratio para progresión = 0,61) y 2,7 meses para los tratados con Bevacizumab solo. Las tasas correspondientes de respuestas fueron 22,7%, 8,6% y 3,3%, respectivamente (estadísticamente significativas para FOLFOX4 con Bevacizumab vs FOLFOX4). Este estudio concluyó que la adición de Bevacizumab a oxaliplatino, fluorouracilo y leucovorina mejora la supervivencia en los pacientes con cáncer Colorectal metastásico previamente tratado. (7)

### **Metodología**

Es un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, tipo serie de casos, en pacientes con cáncer de colon metastásico atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología en los años 2010-2011. Se describieron las características epidemiológicas de los pacientes atendidos con la condición de interés según su acceso a la terapia con Bevacizumab. Para detectar los pacientes en tratamiento con cáncer de colon metastásico, se consultó la información epidemiológica y administrativa del servicio.

Toda la información procedente de registros administrativos e historias clínicas en el sistema electrónico fue registrada en un formato de reporte de caso (FRC) diseñado para tal fin. Esta información fue consignada en una base de datos organizada en formato Excel y se realizó control de calidad a la digitación de la información.

La información fue analizada y presentada de forma descriptiva, gráfica y tabular. El análisis descriptivo del grupo de expuestos al tratamiento se realizó mediante medidas de frecuencia absoluta y relativa en el caso de las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas se resumió la información con medidas de tendencia central (promedios o medianas) y medidas de dispersión (desviaciones estándar o rangos) según corresponda a la normalidad de su distribución. Se validó el supuesto de normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilks y la evaluación de la kurtosis y el grado de apuntalamiento de las variables cuantitativas.

Se presenta de forma descriptiva las funciones de tiempo a evento de acuerdo al último estado disponible en la historia clínica, los tiempos de interés son el tiempo a recaída desde inicio del tratamiento (supervivencia libre de progresión) y el tiempo a muerte desde inicio del tratamiento (supervivencia global). Para estos tiempos se estimó la supervivencia por el método de Kaplan y Meier y se reportó la mediana de supervivencia correspondiente.

Todos los análisis fueron realizados en STATA versión 11.0, registrado por el Instituto Nacional de Cancerología.

## Resultados

La edad promedio de los pacientes fue de 57 años, siendo la mayoría de pacientes mujeres (60%), los principales sitios de metástasis

Uso de Bevacizumab en pacientes con cáncer de colonmetastático

hígado (24%), peritoneo (14%), pulmón (5%) y retroperitoneo (5%).

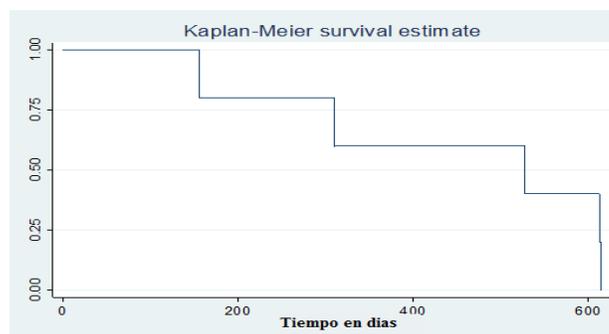
El esquema de quimioterapia inicial más utilizado con Bevacizumab fue 5fu+lv (42,1%), seguido de folfox en 13 pacientes (34,2%), y luego de folfox en 8 pacientes (21%), todos los pacientes recibieron el primer esquema asociado a la quimioterapia.

La respuesta a la quimioterapia según los criterios de RECIST en pacientes que recibieron Bevacizumab fue completa en 2 pacientes (5%), respuesta parcial en 2 pacientes (5%), enfermedad estable en 7 pacientes (20%) y progresión en 24 pacientes (68,5%)

Con respecto a los efectos adversos solamente un paciente tuvo un efecto adverso grado III por sangrado de vías digestivas altas, dos pacientes presentaron 2 eventos adversos grado II que fueron trombosis venosa profunda e hipertensión arterial, y otros 2 pacientes con efectos adversos grado I que fueron alergia e hipertensión arterial.

En general la mediana de la supervivencia global de los pacientes tratados con Bevacizumab fue de 528 días (1,44 años). Figura 1.

**Figura 1. Supervivencia Global**



## Discusión

El uso de Bevacizumab ha sobresalido como una de las más comunes combinaciones asociada a terapia de quimioterapia con intención paliativa en pacientes con cáncer Colorectal metastásico; con una tendencia hacia la mejoría estadísticamente significativa de la supervivencia y clínicamente relevante en pacientes con cáncer Colorectal metastásico.

El análisis de este estudio sugiere una supervivencia mediana de los pacientes con el uso de Bevacizumab de 17,5 meses, siendo reportada en la mayoría de estudios de 20 meses como el de Hurwitz (5).

Con respecto a la respuesta imagenológica según criterios RECIST asociada al uso de Bevacizumab, según el estudio de Brite (8), reportó una progresión de 79%, este estudio encontró una parecida de 68,5%; encontrándose un beneficio clínico del 31.5%.

La literatura ha mostrado eventos adversos relacionados con el uso de Bevacizumab en particular hipertensión, tromboembolismo venoso y arterial, proteinuria y perforación gastrointestinal; reportándose hasta un 8% de eventos asociados grado III y IV reportada en el estudio BEAT (9), sin embargo, en el estudio que estamos presentando; los resultados demostraron que en general fue bien tolerado, recibiendo todos los pacientes el primer esquema de quimioterapia, no se encontró ningún efecto grado IV, solamente se documentó un efecto adverso grado III (2,6%) reportado como hemorragia de vías digestivas altas y dos eventos adversos grado II que fueron hipertensión arterial y trombosis venosa profunda.

Algunas limitaciones de este estudio se relacionan con el pequeño número de pacientes y el carácter de ser retrospectivo, sin embargo, nos permite tener una base para el desarrollo posterior de estudios prospectivos en nuestro país.

## Conclusiones

Esta serie de casos describe las características generales de pacientes en la consulta externa del Instituto Nacional de Cancerología con cáncer de colon metastásico en los cuales se utilizó el anticuerpo monoclonal Bevacizumab, los cuales tuvieron una buena adherencia al tratamiento y su uso estuvo asociado con una baja toxicidad con los diferentes esquemas de quimioterapia utilizados en cáncer Colorectal metastásico.

## Referencias

1. Lee M. Ellis. Mechanisms of action of Bevacizumab as a component of therapy for metastatic colorectal cancer. *Seminars in Oncology* 2006 Oct; 33(5 Suppl 10):S1-7.
2. Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer (Review). *The Cochrane Library*. Issue 3; 2009.
3. Ajithkumar Puthillath, Anush Patel, Marwan G Fakih. Targeted therapies in the management of colorectal carcinoma: role of Bevacizumab. *OncoTargets and Therapy*. 2009; 2: 1–15.
4. Kabbinavar F, Hurwitz H, Fehrenbacher L et al. Phase II, randomized trial comparing Bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:60–65
5. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004, Jun 3; 350(23):2335-42.

6. Hochster S, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin/fluoropyrimidine regimens with or without Bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): final analysis of the TREE-Study. Proc Am Soc Clin Oncol. 2006; 24:148s. Abstract 3510.

7. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluoracil, and leucovorin (FOLFOX 4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol. 2007; Apr 20; 25(12): 1539-44.

8. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, Kretzschmar A, Michael M, DiBartolomeo M, et al. Safety and efficacy of first-line Bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. Ann Oncol. 2009; 20(11):1842-1847.

9. Kozloff M, Yood MU, Berlin J, Flynn PJ, Kabbinavar FF, Clinical outcomes associated with Bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: the BRiTE observational cohort study. Oncologist 2009 Sep;14(9):862-70.