

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

DR. JUAN ANDRES RUBIANO

ESTUDIANTE DE POSTGRADO ONCOLOGIA CLINICA

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

FACULTAD DE MEDICINA

SUBESPECIALIDAD DE ONCOLOGIA CLINICA

BOGOTÁ, COLOMBIA

2012

Universidad El Bosque

Facultad de Medicina

**Uso de Bevacizumab en pacientes con cáncer de colon metastásico en el Instituto Nacional
de Cancerología: Serie de casos**

Instituto Nacional de Cancerología

Investigación de Postgrado

Investigador principal: Dr. Juan Andrés Rubiano

Asesor Temático: Dr. Alejandro Garrido Oncólogo I.N.C.

Asesor Metodológico: Dr. Juan Sebastián Castillo, Grupo de Investigación Clínica I.N.C

Jurado: Dra. Viviana Rodríguez. Universidad El Bosque

Página de Aprobación

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

Guía de contenido

Resumen	9
Abstract	11
Introducción	13
Marco Teórico	15
Estudios con Bevacizumab en cancer colo-rectal metastasico.....	16
Problema.....	25
Justificación.....	26
Objetivos	27
Objetivo General	27
Objetivos específicos.....	27
Propósito.....	28
Aspectos metodológicos.....	29
Tipo de estudio	29
Población.....	29

Criterios de inclusión	29
Criterios de exclusión.....	30
Muestra.....	30
Variables.....	31
Técnica de recolección de la información.....	35
Materiales y métodos	36
Plan de análisis	37
Aspectos Éticos	38
Cronograma.....	39
Presupuesto.....	40
Resultados	41
Conclusiones	52
Anexos.....	56
Anexo 1. Escala ECOG.....	56
Anexo 2 Criterios RECIST 1.1	57

Anexo 3. Eventos adversos relacionados con el uso de Bevacizumab ...	58
Anexo 4. Instrumento de recolección.....	59
Anexo 5. Carta de aprobación del comité de ética.....	65

Lista de tablas y gráficas

Tabla 1. Tabla de variables.....	31
Tabla 2. Cronograma.....	39
Tabla 3. Presupuesto	40
Tabla 4. Características generales	41
Tabla 5. Valores de laboratorio previos a inicio de tratamiento con Bevacizumab.....	43
Tabla 6 Esquema de quimioterapia inicial.	44
Tabla 7 Adherencia al esquema de quimioterapia.....	44
Tabla 8. Número de Ciclos de quimioterapia asociado con el Bevacizumab	45
Tabla 9. Respuesta a la quimioterapia.....	46
Tabla 10. Recaída y sitio de la Recaída	46
Tabla 11. Radioterapia asociada al tratamiento.	47
Tabla 12. Eventos adversos.....	49
Figura 1. Supervivencia Global.....	49

Resumen

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

Abstract

Introduction: Colon cancer is a highly prevalent disease with high mortality rate in stage IV (metastatic), it has been used the monoclonal antibody Bevacizumab in addition to chemotherapy to improve response rates, progression-free survival and overall survival of patients on first and second line management.

Objectives: Describe the clinical and epidemiological characteristics of patients with metastatic colon cancer who were given Bevacizumab at the Instituto Nacional de Cancerología (INC) of Colombia.

Materials and methods: We reviewed medical records of 38 patients in the outpatient Oncology Clinic in the INC with metastatic colorectal cancer diagnosis between 2010 to 2011.

Results: Mean age of patients who received Bevacizumab was 57 years, the main sites of metastases to the liver and peritoneum. Chemotherapy regimens used most frequently with Bevacizumab are 5FU + leucovorin and FOLFOX.

The adherence to treatment was good completing all the patients the first chemotherapy regimen. Regarding adverse events to the use of Bevacizumab were generally well tolerated; overall median survival of patients treated with Bevacizumab was 17.5 months.

Conclusion; This case series describes the general characteristics of patients in the outpatient Oncology Clinic at the INC, which had good adherence to treatment with Bevacizumab, and its use was associated

with a low toxicity to different chemotherapy regimens used in metastatic colorectal cancer.

Keywords: Colorectal neoplasm, Bevacizumab, monoclonal antibodies

Introducción

Los anticuerpos monoclonales son proteínas que reconocen y se unen de forma específica y única a otra proteína del organismo. En el instituto Nacional de Cancerología se inició su uso en junio de 2008, observándose un incremento en su uso a través del tiempo.

Desde la aprobación del primer anticuerpo monoclonal para el tratamiento del cáncer en 1997, (1) se han venido desarrollando e introduciendo al mercado nuevas moléculas entre ellas el Bevacizumab.

Bevacizumab es el primer anticuerpo monoclonal agente anti-angiogénico (anti-VEGF), el cual se usa en combinación con quimioterapia siendo aprobado por las autoridades internacionales (EE.UU.: FDA; Europa: EMEA y otros) para el tratamiento del Carcinoma Colorectal (CCR) metastásico. (2)

El cáncer Colorectal 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 CRC metastásico. (3)

Es un paso fundamental la introducción de los anticuerpos monoclonales en nuestro país ya que pueden ampliar las diferentes posibilidades de tratamiento de los diferentes

pacientes con cáncer, es importante para el Instituto Nacional de Cancerología estar en la vanguardia del uso de estas nuevas terapias para poderlas implementar en el país.

Marco Teórico

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. (4)

El cáncer Colorectal (CCR) es la segunda causa de muerte en los EE.UU (5), con respecto a Colombia se encuentra entre las primeras 5 causas de mortalidad para hombre y mujeres en el territorio nacional (6). En el Instituto Nacional de Cancerología se reportaron 312 casos durante el año 2009 (7). En general, la supervivencia a 5 años para todos los pacientes ha mejorado significativamente del 41% en 1950-54 al 66% en el periodo 1996-2004 (5). La supervivencia sigue dependiendo del estadio en el que se hace el diagnóstico de la enfermedad, con supervivencias a 5 años que van desde el 85% a 90% para los tumores en estadio I, hasta menos del 10% en los pacientes en estadio IV. (5)

Durante varias décadas el uso de medicamentos como 5 fluoruracilo (5-FU) / leucovorina (LV) ha sido la terapia 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. (5)

Independientemente del régimen de primera línea de quimioterapia utilizado, cuando los pacientes están expuestos a todos los medicamentos citotóxicos activos disponibles contra un CCR; la supervivencia global (OS) suele ser de más de 2 años. (5)

Más recientemente, la incorporación de los anticuerpos monoclonales que se unen al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y de crecimiento epidérmico (EGFR) en el arsenal terapéutico han ampliado las opciones para el tratamiento.

Estudios con Bevacizumab en cancer colo-rectal metastasico

A continuación se resume la información encontrada sobre la efectividad y seguridad de los diferentes estudios con Bevacizumab en los diferentes esquemas terapéuticos utilizados en las diferentes líneas de quimioterapia para el CCR metastásico:

1 - Bevacizumab en la primera línea de tratamiento de CCR metastásico:

En un estudio inicial 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: el primer grupo esquema 5 FU (500 mg/m²) y LV (500 mg/m²) (semanal durante 6 semanas con cada ciclo cada 8 semanas), el segundo y tercer grupo asociado con Bevacizumab dosis alta (10 mg/kg una vez cada 2 semanas) y baja (5 mg/kg una vez cada 2 semanas) respectivamente, ambas 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: 17% para FU / LV solo, el 40% para 5FU / LV / dosis baja de Bevacizumab y 24% para 5 FU / LV / dosis alta de Bevacizumab.

Adicionalmente, el tiempo de progresión de la enfermedad fue mayor en ambos grupos de Bevacizumab: 5,2 meses de 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%) vistos en el 5-FU/LV, 5-FU/LV con 5 mg / kg de Bevacizumab y 5-FU/LV con 10 mg/kg de Bevacizumab, respectivamente (9)

Un 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 por kilogramo cada dos semanas) y 411 pacientes recibieron IFL más placebo.

El desenlace primario de interés fue la supervivencia global, otros desenlaces secundarios fueron la supervivencia libre de progresión, la tasa de respuesta, duración de la respuesta, seguridad y calidad de vida, entre los resultados 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 duración media de la supervivencia libre de progresión fue de 10,6 meses en el grupo tratado con IFL más Bevacizumab comparado con 6,2 meses en el grupo tratado con IFL más placebo (hazard ratio para progresión de la enfermedad de 0,54, estadísticamente significativo), las correspondientes tasas de respuesta fueron 44,8 por ciento y 34,8 por ciento (estadísticamente significativas).

La mediana de duración de la respuesta fue de 10,4 meses en el grupo tratado con IFL más Bevacizumab, comparado con 7,1 meses en el grupo tratado con IFL más placebo (hazard ratio para la progresión, 0,62, estadísticamente significativo). Entre los eventos más frecuentes se encontró hipertensión grado 3 más común durante el tratamiento con IFL más Bevacizumab que con IFL más placebo (11 por ciento vs 2,3 por ciento) pero fue fácilmente manejada.

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. (10)

El 26 de febrero de 2004, la FDA aprobó el Bevacizumab como primera línea de tratamiento en CCR metastásico.

2 - Bevacizumab en combinación con regímenes basados en oxaliplatino:

El beneficio de adicionar Bevacizumab a un régimen basado en oxaliplatino ha sido estudiado en varios ensayos:

Estudio fase II 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). Este es uno de los más altos valores de mediana de supervivencia jamás registrado. 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). (11)

Otro estudio llamado BEAT (fase IV) publicado en 2009, evaluó la seguridad y eficacia de Bevacizumab más quimioterapia de primera línea en pacientes con carcinoma Colorectal metastásico.

Se incluyeron 1914 pacientes con cáncer Colorectal metastásico no resecable los cuales recibieron quimioterapia incluyendo 4 diferentes regímenes: 5-fluorouracilo/leucovorina (5-FU/LV) + oxaliplatino (29%), irinotecán más 5-FU/LV (26%), capecitabina más oxaliplatino (18%) y monoterapia (16%). Se adiciono Bevacizumab (5 mg / kg cada 2 semanas) al 5-fluorouracilo o 7,5 mg / kg cada 3 semanas (régimen asociado a capecitabina). El desenlace primario fue seguridad y entre los secundarios estaban la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG).

La mediana de sobrevida libre de progresión fue de 10,8 meses [IC95%: 10.4 - 11.3] y la mediana de supervivencia alcanzó 22,7 meses [IC95%: 21,7 - 23,8].

Entre los eventos adversos asociados al Bevacizumab se registraron sangrado (3%), perforación gastrointestinal (2%), tromboembolismo arterial (1%), hipertensión (5,3%), proteinuria (1%) y complicaciones en la cicatrización de heridas (1%).

El estudio BEAT muestra que la eficacia y seguridad de Bevacizumab en la práctica clínica rutinaria consistente con los resultados observados en otros estudios clínicos. (12)

3 - Bevacizumab en combinación con regímenes basados en irinotecán:

El beneficio de adicionar Bevacizumab a regímenes basados en irinotecan fue demostrado en un estudio fase III de 813 pacientes los cuales fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1:1 en 3 diferentes grupos: 6 ciclos semanales de IFL (irinotecan 125 mg/m², 5-FU 500 mg/m² y LV 20 mg/m²) una vez por semana durante 4 semanas, más Bevacizumab (5 mg / kg) cada 2 semanas, 6 ciclos semanales de IFL más placebo, u 8 semanas de ciclos de 5-FU (500 mg/m²) y LV (500 mg/m²) una vez por semana durante 6 semanas más Bevacizumab (5 mg / kg).

Se encontró que el régimen de IFL más Bevacizumab tenía un perfil aceptable de seguridad. En comparación con IFL solo, IFL más Bevacizumab mejora la supervivencia libre de progresión (SLP) de una mediana de 6,2 meses a una de 10,6 meses. La tasa de respuesta global se incrementó de 34,8% a 44,8%, y la mediana de supervivencia global pasó de 15,6 a 20,3 meses. El beneficio clínico de Bevacizumab fue visto en todos los subgrupos de pacientes independientes de la edad, estado funcional, localización y número de sitios con metástasis. (10)

4 - Bevacizumab en el tratamiento de metástasis de CCR como segunda línea:

En general, el Bevacizumab se debe adicionar al tratamiento de primera línea en quimioterapia de los pacientes con CCR metastásico. En casos de contraindicaciones mayores para Bevacizumab, tales como enfermedad vascular severa o eventos trombóticos

arteriales previos, se debe evitar la terapia con Bevacizumab en todas las líneas de tratamiento.

En 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 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).

El Bevacizumab se asoció con hipertensión, sangrado, y vómito. 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. (14)

Los resultados de este trabajo dieron origen en Estados Unidos a la aprobación de Bevacizumab para uso con segunda línea de quimioterapia, sin embargo este estudio no abordó directamente el beneficio de continuar el Bevacizumab; ya que el Bevacizumab no era un componente del régimen de primera línea.

La continuación de Bevacizumab más allá de la primera línea de progresión en regímenes basados en Bevacizumab, es controversial. Pacientes que continuaron en Bevacizumab junto con segunda línea de quimioterapia, experimentaron una mejoría significativa en la mediana de supervivencia global calculada a partir del inicio de la primera o del inicio de la segunda línea de terapia. La falta de un diseño aleatorizado y el probable sesgo de selección deben llevar a cautela en la interpretación de estos resultados. (15)

5 - Bevacizumab en el tratamiento de metástasis de CCR en la tercera línea:

El papel de Bevacizumab en combinación con 5-FU/LV, en la tercera línea se ha estudiado en un ensayo multicéntrico fase II con 350 pacientes que habían fracasado con quimioterapia basada en irinotecán y oxaliplatino. Un análisis de eficacia hecho en los primeros 100 pacientes inscritos, mostró que la tasa de respuesta fue del 4%, sobre la base

de la evaluación del investigador, y del 1% basado en una revisión independiente. La mediana de la SLP y SG fueron 3,5 y 9 meses, respectivamente. Con base en este estudio, el uso de la tercera línea de 5-FU/LV y Bevacizumab en pacientes quimioresistentes, se considera un tratamiento no eficaz. (16)

Problema

El cáncer Colorectal (CCR) es una enfermedad muy prevalente siendo la segunda causa de muerte en los EE.UU (5), con respecto a Colombia se encuentra entre las primeras 5 causas de mortalidad para hombre y mujeres en el territorio nacional (6). La supervivencia sigue dependiendo del estadio en el que se hace el diagnóstico de la enfermedad, con supervivencias de hasta menos del 10% a los 5 años en los pacientes con estadio IV.

Se ha visto que la introducción de nuevas moléculas como es el 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 CRC metastásico. (3).

Es importante conocer en nuestra población de pacientes la experiencia con este nuevo tipo de medicamentos; tratando de evaluar la respuesta con el uso de Bevacizumab asociado con la quimioterapia en pacientes con Cáncer Colorectal metastásico en el INC durante el periodo comprendido entre 2010-2011 en la consulta externa de Oncología Clínica

Justificación

La justificación de este proyecto es la generación de conocimiento local sobre el manejo de medicamentos de reciente incorporación como son los anticuerpos monoclonales en particular el Bevacizumab, en pacientes con cáncer de colon metastásico; además nos permitirá a nivel institucional conocer las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes que han recibido esta terapia en la institución.

Objetivos

Objetivo General

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 durante los años 2010 y 2011.

Objetivos específicos

- Describir los diferentes esquemas de uso de Bevacizumab en pacientes con cáncer de colon metastásico en el Instituto Nacional de Cancerología.
- Determinar el cumplimiento en la indicación de Bevacizumab en pacientes con cáncer de colon metastásico en el Instituto Nacional de Cancerología.
- Describir los eventos adversos en la población de pacientes a quienes se administró Bevacizumab durante el periodo de interés.
- Describir la respuesta imagenológica durante el seguimiento a los pacientes con cáncer Colorectal metastásico a quienes se les administró Bevacizumab en el Instituto Nacional de Cancerología.

Propósito

El propósito de este proyecto es realizar una aproximación descriptiva a la respuesta clínica y seguridad en los pacientes con la condición de interés, expuestos a la terapia con Bevacizumab. Como punto de partida en futuras propuestas de investigación este proyecto nos permitirá conocer mejor esta población de interés y generar hipótesis sobre la utilidad en sub-poblaciones particulares, dando origen a investigaciones posteriores de corte analítico. Como parte del proceso de investigación de un estudiante de subespecialización en oncología clínica, este proyecto me ayudará a desarrollar y afianzar habilidades de investigación clínica en el ámbito de los estudios descriptivos.

Aspectos metodológicos

Tipo de estudio

Estudio observacional descriptivo, retrospectivo, tipo serie de casos.

Población

Pacientes correspondientes al periodo 2010-2011; vistos en la consulta externa de Oncología clínica con diagnóstico de carcinoma Colorectal metastásico que recibieron terapia sistémica asociada con el uso de Bevacizumab en el Instituto Nacional de Cancerología.

Criterios de inclusión

- Pacientes con cáncer Colorectal metastásico confirmado histológicamente con enfermedad medible de forma bidimensional
- Sujetos con edad mayor o igual a 18 años
- Pacientes que hayan recibido tratamiento con Bevacizumab bidimensionales cualquier línea de tratamiento

- Estado clínico según ECOG entre 0 y 1
- Expectativa de vida > 3 meses
- Adecuada función hematológica, hepática y renal

Criterios de exclusión

- Pacientes que no cuenten con historia clínica completa en el sistema de información SAP
- Situaciones donde no se pueda garantizar la captura de la información.

Muestra

Se realizó un censo de todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. En total se estudiaron 47 pacientes con diagnóstico de carcinoma Colorectal metastásico que recibieron tratamiento con Bevacizumab en el periodo de 2010 a 2011.

Variables

Tabla 1. Tabla de variables

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Iniciales del paciente	Iniciales del nombre(s) y apellido(s) del paciente	JBC, ARN, etc.	Cualitativa nominal
Número de Inclusión	Número de inclusión en el protocolo	001, 002, 003, 004, etc.	Cualitativa nominal
Fecha diligenciamiento	Fecha en que se diligencio el formato	dd/mm/aa en el que se diligenció el formato	Cualitativa nominal
Fecha diagnóstico tumor	Fecha de la primera consulta en oncología	dd/mm/aa de la primera consulta en el servicio de oncología	Cualitativa nominal
Numero de cedula	Número de la cedula de ciudadanía	Número de la cedula de ciudadanía	Cualitativa nominal
Numero de Historia clínica	Numero de la historia clínica en el INC	Numero de la historia clínica en el INC	Cualitativa nominal
Fecha de nacimiento	Fecha en que nació el paciente	dd/mm/aa de la fecha de nacimiento	Cualitativa nominal
Edad	Duración de la existencia de un individuo	Fecha de nacimiento	Cuantitativa de razón
Sexo	Género	Masculino o femenino	Cualitativa nominal
Histología	El tipo histológico definido por el patólogo del Instituto Nacional de Cancerología	Adenocarcinoma o escamocelular	Cualitativa nominal

Estadio de la enfermedad según la AJCC	Clasificación TNM	Graduación del estadio de enfermedad del paciente	Cualitativa ordinal (I, II, III y IV)
Creatinina	Valor de la creatinina reportado por el laboratorio antes de iniciar el tratamiento	Miligramos/decilitro	Cuantitativa de razón
GTP	Valor de la GTP reportado por el laboratorio antes de iniciar el tratamiento	Unidades/litro	Cuantitativa de razón
GTO	Valor de la GTO reportado por el laboratorio antes de iniciar el tratamiento	Unidades/litro	Cuantitativa de razón
BUN	Valor del BUN reportado por el laboratorio antes de iniciar el tratamiento	Miligramos/decilitro	Cuantitativa de razón
Hemoglobina	Valor de la hemoglobina reportado por el laboratorio antes de iniciar el tratamiento	Gramos/decilitro	Cuantitativa de razón
Leucocitos	Valor de los leucocitos reportado por el laboratorio antes de iniciar el tratamiento	Numero de leucocitos por milímetro cubico	Cuantitativa de razón
Plaquetas	Valor de las plaquetas reportado por el laboratorio antes de iniciar el tratamiento	Numero de plaquetas por microlitro	Cuantitativa de razón
Antígeno Carcinoembrionario	Valor del antígeno carcinoembrionario reportado por el laboratorio antes de iniciar	Microgramos/litro	Cuantitativa de razón

	el tratamiento		
Sitio de Metástasis	Sitio de Metástasis antes de iniciar el tratamiento	Hígado, etc.	Cualitativa nominal
ECOG (Anexo1)	Estado funcional del paciente	0,1,2,3 y 4	Cualitativa ordinal
Número de ciclos de quimioterapia recibida	Numero de ciclos de quimioterapia totales recibidos previos a la fecha de inicio de la última quimioterapia y concomitantes con la terapia, con Bevacizumab	0, 1, 2, 3, 4, etc.	Cuantitativa de razón
Número de líneas de quimioterapia	Numero total de líneas de quimioterapia recibidas	0, 1, 2, 3, 4, etc.	Cuantitativa de razón
Esquema de quimioterapia recibido	Nombre de los esquema(s) de quimioterapia recibido(s) por el paciente	Folfox, irinotecan, folfiri, etc.	Cualitativa nominal
Fecha de inicio del Bevacizumab	Fecha en la que inició el Bevacizumab	dd/mm/aa de la fecha de inicio del Bevacizumab	Cualitativa nominal
Número de ciclos de Bevacizumab	Número total de ciclos recibidos de Bevacizumab	0, 1, 2, 3, 4, etc.	Cuantitativa de razón
Respuesta a la quimioterapia (Anexo 2)	mediante criterios de RECIST 1.1	Graduación de la respuesta imagenológica a la quimioterapia (parcial, respuesta completa, enfermedad estable o progresión de la enfermedad)	Cualitativa ordinal

Fecha evaluación RECIST	Fecha en la que se evaluó el RECIST	dd/mm/aa de la fecha que se realizó el RECIST	Cualitativa nominal
Recaída	Recayó o no el paciente	Si o no recayó el paciente	Cualitativa nominal
Sitio de recaída	Sitio donde recae mediante el uso de imágenes diagnósticas, o mediante el uso de laboratorios o cirugía	Graduación del sitio de recaída del paciente	Cualitativa nominal (local, regional o a distancia)
Fecha de la recaída	Será determinada por el promedio de tiempo en días entre la fecha del último control sin recaída y la fecha de la documentación de la recaída o progresión por día, mes y año	dd/mm/aa de la fecha de recaída del paciente	Cualitativa nominal
Dosis total de Radioterapia administra	Relacionada con su patología oncológica de Cáncer de Colon, dosis total recibida por el paciente en Cgy.	Graduación de la dosis de Radioterapia.	Cuantitativa de razón
Cirugía	Fue llevado o no a cirugía	Si o no fue llevado a cirugía	Cualitativa nominal
Tipo de cirugía	Relacionada con su patología oncológica de cáncer de colon	Tipo de Cirugía	Cualitativa nominal
Eventos Adversos (Anexo 3)	se recolectará información relacionada con los principales eventos adversos reportados con el uso del Bevacizumab en la	Descripción de los eventos adversos asociados con el Bevacizumab	Cualitativa nominal

	literatura		
Fallece el paciente	Falleció o no el paciente	Si o no falleció el paciente	Cualitativa nominal
Fecha de fallecimiento del paciente	Fecha en la que fallece el paciente	dd/mm/aa de la fecha en que fallece el paciente	Cualitativa nominal

Técnica de recolección de la información

Toda la información procedente de registros administrativos e historias clínicas en SAP fue registrada en un formato de reporte de caso (FRC) el cual fue validado por el *data-manager* del INC (Sr. Teófilo Lozano) diseñado para tal fin. (Ver anexo 4)

Los datos fueron digitados en un aplicativo diseñado por la subdirección de investigaciones en formato Excel con formularios validados y protegidos; con macros diseñados para tal fin.

El archivo permanecerá protegido con clave de acceso en custodia del investigador principal hasta el final de la captura y luego se entregara copia a la subdirección de investigaciones.

Materiales y métodos

Para detectar los pacientes en tratamiento con cáncer de colon metastásico, se consultó la información epidemiológica y administrativa del servicio. Para integrar la serie de casos expuestos al manejo con Bevacizumab, se obtuvo la lista de los pacientes a quienes se les haya facturado este medicamento durante el año 2010 hasta 2011. Se aproximó para un periodo de observación de dos años esta población que puede alcanzar los 50 pacientes.

Toda la información fue capturada de forma estandarizada por uno de los investigadores (JAR), siguiendo las definiciones establecidas para el registro. Esta información fue consignada en una base de datos organizada para tal fin en formato Excel y se realizó un control de calidad de la digitación de la información con la monitora especialista en el manejo de esta área en el INC. La información fue guardada en un archivo con acceso restringido a los investigadores e instancias de control en medio físico y electrónico.

Plan de análisis

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-Wilk y la evaluación de la kurtosis y el grado de apuntalamiento de las variables cuantitativas.

Se presentó de forma descriptiva las funciones de tiempo a evento de acuerdo al último estado disponible en la historia clínica, el tiempo de interés fue el tiempo a la muerte desde el inicio del tratamiento (supervivencia global). Para este tiempo se estimó la supervivencia por el método de Kaplan-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.

Aspectos Éticos

Este es un estudio descriptivo considerado como investigación sin riesgo de acuerdo con la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia. Todos los procedimientos de la investigación estuvieron a cargo de profesionales calificados y competentes en las áreas clínicas y de investigación. La responsabilidad del estudio fue del investigador principal (IP), quien delegó algunas responsabilidades en los coinvestigadores y personal técnico de acuerdo a su nivel de formación y capacidad. Los resultados serán publicados en revistas de índole académica y científica, preservando la exactitud de la información y la confidencialidad de los datos individuales. Este proyecto de investigación fue presentado al Comité de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Cancerología y contó con su aval para poder ser puesto en marcha. (Ver anexo 5)

La confidencialidad de la información fue garantizada asignando a cada paciente un número de registro y usando las iniciales correspondientes en lugar del nombre en el formato de captura. El acceso a la historia clínica fue potestad solo de los investigadores que el IP autorizó y estos fueron sometidos a toda la reglamentación local e institucional para el manejo de la misma.

Cronograma

Tabla 2. Cronograma

ACTIVIDAD	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6	Mes 7	Mes 8	Mes 9	Mes 10	Mes 11	Mes 12
Diseño del protocolo	x	x										
Sometimiento del proyecto			x	x								
Diseño y validación de herramientas de captura				x	x							
Diseño bases de datos				x	x							
Certificación de gestión de datos					x							
Capacitación en BPC					x							
Elaboración de acta de inicio					x							
Selección de casos (criterios inclusión/exclusión)						x						
Revisión de literatura	x	x	x	x	x	x	x	x				
Captura de información						x	x	x	x			
Sistematización de la información						x	x	x	x			
Análisis de datos									x	x		
Preparación de reporte científico										x	x	
Sometimiento reporte científico											x	
Informe técnico final y cierre de proyecto												x

Presupuesto

Tabla 3. Presupuesto

Recurso	Costo hora	Horas semana	Total semanas	Costo Total
Alejandro Garrido	\$ 46.500	3	50	\$ 6.975.000
Juan Andrés Rubiano	\$ 12.700	5	50	\$ 3.175.000
Juan Sebastián Castillo	\$ 25.500	1	50	\$ 1.275.000
			Total Recurso	\$ 11.425.000
	Cantidad	Descripción Individual	Valor Unitario	
Materiales				
Papel Carta	300	Hojas	\$ 50	\$15000
Esferos	5		\$ 2500	\$ 12500
Cartucho Impresora	6		\$ 45000	\$ 270000
Legajadores	4		\$ 1500	\$ 6000
Carpetas	3		\$ 2500	\$ 7500
Disquetes-CD	2		\$ 1500	\$ 3000
Fotocopias	100		\$ 100	\$ 10000
			Total Papelería	\$ 324000
Equipos				
Computador	1		\$ 1000000	\$ 1000000
			Total Equipos	\$ 1000000
			Total General	\$1274900

Resultados

En total se recolectaron datos de 47 historias clínicas durante el año 2010 y 2011 en el Departamento de Oncología del INC de pacientes que recibieron Bevacizumab; de los cuales 38 pacientes tenían diagnóstico de cáncer de colon recto metastásico. Como la causa más importantes de exclusión se encontraron 7 pacientes que tenían diagnóstico oncológico diferente a carcinoma de colon (15%).

Con respecto a las características demográficas de los pacientes se encontró que la edad promedio fue de 57 años (desviación estándar 8,79). La mayoría de pacientes fueron mujeres (60%). Nueve Pacientes (23%) fueron inicialmente diagnosticados en estadio II y III y el resto en estadio IV siendo los principales sitios de metástasis hígado (24%), peritoneo (14%), pulmón (5%) y retroperitoneo (5%). (Tabla 4).

Tabla 4. Características generales

Variable	n	%
Sexo		
Mujer	23	60,53
Hombre	15	39,47
Estadío		

II	1	2,63
III	8	21,05
IV	29	76,32
Sitio principal metástasis		
Hígado	24	68,57
Peritoneo	5	14,29
Pulmón	2	5,71
Retroperitoneo	2	5,71
Mesenterio	1	2,86
Pelvis	1	2,86
No documentadas	3	8,23

Entre los diferentes valores de laboratorios previos al inicio del Bevacizumab se encontró que la mediana del recuento de plaquetas, hemoglobina, conteo de leucocitos, creatinina y función hepática estaban dentro de límites normales antes de iniciar el tratamiento, el valor promedio inicial del Antígeno Carcinoembrionario fue de 541. (Tabla 5)

Tabla 5. Valores de laboratorio previos a inicio de tratamiento con Bevacizumab.

Variable	Mediana	RIC	Promedio	DE
Edad	59	52-63	57,63	8,79
Creatinina	0,74	0,64-0,97	0,79	0,24
GTP	27	22-43	32,96	14,8
GTO	34	25-48	40,8	27,91
BUN	13	11-16	13,12	3,16
Hemoglobina	13,2	12-14	12,9	1,69
Leucocitos	6700	4795-9775	7435	3422,5
Plaquetas(X1000)	305	241-441	330,1	116,49
ACE	63	15,2-212	541,86	1271,76
Promedio ciclos de Bevacizumab	7	5-9	7,97	5,2

El esquema de quimioterapia inicial más utilizado fue 5fu+lv (42,1%), seguido de folfox en 13 pacientes (34.2%), y luego de folfox+ Bevacizumab en 8 pacientes (21%) Tabla 6.

Tabla 6 Esquema de quimioterapia inicial.

Esquema de quimioterapia inicial	n	%
5FU + leucovorín	16	42,1
Folfox	13	34,21
Folfox + Bevacizumab	8	21,05
Gemcitabina + Oxaliplatino	1	2,63

En cuanto a la adherencia al tratamiento según el número de esquemas recibidos, todos los pacientes recibieron el 1er esquema de quimioterapia con Bevacizumab, el segundo esquema de quimioterapia lo recibieron en un 94.7%, el tercer esquema en un 71%, un cuarto esquema de quimioterapia en un 42%. Sin embargo, no fue posible determinar las características según la oportunidad en la administración de Bevacizumab. Tabla 7.

Tabla 7 Adherencia al esquema de quimioterapia.

Número de esquemas de quimioterapia	n	%
1 esquema	38	100
2 esquemas	36	94,74
3 esquemas	27	71,05
4 esquemas	16	42,1
5 esquemas	6	15,79

Con respecto al número de ciclos de quimioterapia asociados con Bevacizumab, el promedio fue de 7 ciclos por paciente, 20 pacientes (52,6%) recibieron entre 6 a 10 ciclos, seguido entre 1 a 5 ciclos en 10 pacientes (26,3%), luego 11 a 20 ciclos en 6 pacientes (15,7%) y más de 21 ciclos en 2 pacientes (5,2%).Tabla 8.

Tabla 8. Número de Ciclos de quimioterapia asociado con el Bevacizumab

Número de ciclos de Bevacizumab	n	%
1-5.	10	26,32
6-10.	20	52,63
11-20.	6	15,79
21 o más	2	5,26

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%) Tabla 9.

Tabla 9. Respuesta a la quimioterapia

Respuesta a la quimioterapia	n	%
Parcial	2	5,71
Completa	2	5,71
Estable	7	20
Progresión	24	68,57

En los pacientes que recibieron Bevacizumab 17 tuvieron recaída (48.5%), siendo el principal sitio de recaída el hígado en 4 pacientes (23,5%), seguido de la pelvis, peritoneo y pulmón cada uno en 2 pacientes (11,7%). Tabla 10.

Tabla 10. Recaída y sitio de la Recaída

Recaída	n	%
Si	17	48,57
No	18	51,43
ND	3	
Sitio de primera recaída		
Hígado	4	23,53
Pelvis	2	11,76

Peritoneo	2	11,76
Pulmón	2	11,76
Huesos íleo y sacro	2	11,76
Anexos	1	5,88
Cerebro (SNC)	1	5,88
Ganglios para-aórticos	1	5,88
Sigmoides	1	5,88
Subfrénico	1	5,88

Doce pacientes recibieron radioterapia (31,6%), la dosis más usada fue de 5040 Cgy en 10 pacientes (83,3%) como protocolo de quimioradioterapia asociado en pacientes con cáncer de recto. Tabla 11

Tabla 11. Radioterapia asociada al tratamiento.

Radioterapia Colorectal	n	%
Recibieron	12	31,58
No recibieron	26	68,42
Dosis de radioterapia		
5000 cgy	1	8,33

5040 cgy	10	83,33
5940 cgy	1	8,33
Radioterapia otra localización		
Recibieron	2	5,26
No recibieron	36	94,74

Con respecto a los procedimientos quirúrgicos, 31 pacientes fueron llevados a alguna cirugía relacionada con su patología oncológica, los procedimientos más frecuentemente realizados fueron resección abdomino-perineal, resección anterior baja del recto, colectomía y sigmoidectomía.

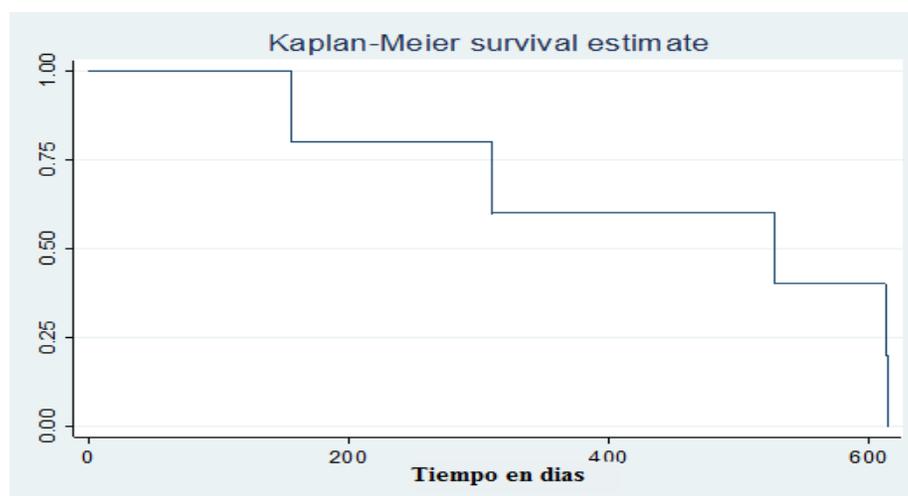
Con respecto a los efectos adversos asociados con el uso de la terapia con Bevacizumab en general fue bien tolerado, solamente un paciente tuvo un efecto adverso grado III por sangrado de vías digestivas altas, dos pacientes presentaron 2 eventos adversos grado II que fueron trombosis venosa profunda e hipertensión arterial, y otros 2 pacientes con efectos adversos grado I que fueron alergia e hipertensión arterial. Tabla 12.

Tabla 12. Eventos adversos

Eventos adversos	n	%
Grado 1	2	5,26
Grado 2	2	5,26
Grado 3	1	2,63
No presenta	33	86,84

En el tiempo de observación se presentaron 8 muertes (21.05%) en los 38 pacientes evaluados. En general la mediana de la supervivencia global de los pacientes tratados con Bevacizumab fue de 528 días (1.44 años) lo que equivale a que los pacientes tuvieron una supervivencia mediana de 17,5 meses con un intervalo entre los 5 y 21 meses. Figura. 1

Figura 1. Supervivencia Global



Discusión

En los últimos años ha aumentado en el Instituto Nacional de Cancerología el uso de nuevas terapias como es el caso de los anticuerpos monoclonales, específicamente el Bevacizumab para el tratamiento en pacientes con cáncer Colorectal metastásico.

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 (10).

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 (10), podría este resultado inferior ser debido a la pequeña muestra en este estudio de 38 pacientes en comparación con los 402 pacientes analizados por Hurwitz.

Con respecto a la respuesta imagenológica según criterios RECIST asociada al uso de Bevacizumab, según el estudio de Brite (17), 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 (12), 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. Lo anterior podría significar en nuestro medio una menor toxicidad encontrada con este medicamento, el subregistro de las toxicidades asociadas o puede ser debido a la pequeña muestra de pacientes incluidos en este estudio.

Algunas limitaciones de este estudio es 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. Cabe resaltar que se encontró una supervivencia global un poco inferior a las encontradas hasta el momento en la literatura.

Referencias

1. Michael Boyiadzis and Kenneth A Foon. Approved monoclonal antibodies for cancer therapy. *Expert Opinion on Biological Therapy*. August 2008; 8(8): 1151-1158.
2. Claus-Henning Kohne and Heinz Josef. Chemotherapy with Targeted Agents for the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *The Oncologist* 2009; 14:478–488.
3. Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer (Review). *The Cochrane Library*. Issue 3; 2009.
4. 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.
5. 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.
6. Atlas de Mortalidad por cáncer en Colombia. Instituto Nacional de Cancerología; 2009
7. Anuario Estadístico del INC. Instituto Nacional de Cancerología, Colombia; 2009

8. National Cancer Institute (Estados Unidos), información sobre el cáncer de colon, página en internet, última actualización: 17 de febrero de 2012. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol>.

9. 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

10. 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.

11. 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.

12. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, Kretschmar 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.

13. Heinemann V, Hoff PM. **Bevacizumab plus irinotecan-based regimens in the treatment of metastatic colorectal cancer.** *Oncology*. 2010; 79(1-2):118-28.

14. 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.

15. S. Welch, K. Spithoff, R. B. Rumble, J. Maroun. Bevacizumab combined with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: a systematic review. *Annals of Oncology.* 2010; 21: 1152–1162.

16. Chen HX, Mooney M, Boron M, Vena D, Mosby K, Grochow L, et al. Phase II multicenter trial of Bevacizumab plus fluorouracil and leucovorin in patients with advanced refractory colorectal cancer: an NCI Treatment Referral Center Trial TRC-0301. *J Clin Oncol.* 2006; 24(21):3354.

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