

ANEXO 1.

Estrategias de búsquedas

	MEDLINE	Cochrane	EMBASE	Clinical Trials
Población	Uterine Cervical Neoplasm OR Uterine Cervical Cancer	Uterine Cervical Neoplasm OR Uterine Cervical Cancer	Uterine cérvix cancer OR cervical tumor OR uterine tumor	
Intervención	Antiangiogenesis OR Inhibitor Angiogenesis OR Avastin OR Bevacizumab OR Angiogenesis Inhibitors	Avastin OR Bevacizumab OR Angiogenesis Inhibitors or Antiangiogenic Agent	Bevacizumab OR Avastin OR angiogénesis inhibitor AND antiangiogenic agent	Bevacizumab
Tipo de estudio	Clinical Trial OR Clinical Trials OR Random allocation OR Therapeutic use		Phase 3 clinical trial OR Controlled Clinical trial OR Randomized controlled trial	

ANEXO 2.

Características de los estudios

GOG 240

Métodos	Características
Participantes	<p>Pacientes con cáncer cervical metastasico, persistente o recurrente, ECOG 0-1, sin tratamientos quimioterapéuticos previos, tromboembolismo en tto anticoagulantes, o procesos con sangrado activos no eran candidatos</p> <p>452 participantes</p> <p>abril 2009-enero 2012</p>
Intervenciones	<p>Estudio factorial 2x2</p> <p>Cisplatino 50mg/m² día 1+ paclitaxel 135-175mg/m² día 1 cada 3 sem</p> <p>Cisplatino 5mg/m² + topotecan 0,75mg/m² días 1 a 3 cada 3 semanas</p> <p>Cada uno de estos regímenes fue evaluado con bevacizumab a 15mg/kg día 1</p> <p>Hasta progresión, toxicidad o respuesta completa documentada</p>
Desenlaces	OS, PFS, seguridad, calidad de vida

ZIGHELBOIM et al.

Métodos	Características
Participantes	Pacientes con cáncer cervical recurrente o persistente, mayores de 18 años, ECOG 0-1, no terapia previa para recurrencia o ningún tratamiento quimioterapéutico o terapia biológica diferentes al tratamiento adyuvante. Pacientes en coagulopatías, enfermedades cardiovasculares, sangrado activo, proteinuria, fistulas abdominales, cx recientes 27 pacientes diciembre 2007 a septiembre 2011
intervenciones	Cisplatino 50mg/m ² día 1, topotecan 0,75mg/m ² día 1 a 3 y bevacizumab 15mg/kg día 1 ciclos cada 3 semanas, hasta progresión o toxicidad limitante
Desenlaces	OS, PFS y toxicidad

MONK et al.

Métodos	Características
Participantes	Carcinoma cervical recurrente o persistente, ECOG 0-1, 1 o 2 tratamientos citotóxicos previos, inelegibles si presentaban heridas no cicatrizadas, sangrado activo, coagulopatías, enfermedades sistema nervioso centra, metástasis cerebrales, accidentes cerebrovasculares dentro de los 6 meses previos, desordenes convulsivos no controlados, hipertensión arterial no controlada, infartos o anginas dentro 6 meses previos, falla cardiaca 46 pacientes
Intervenciones	Bevacizumab 15mg/kg cada 3 semanas
Desenlaces	OS, PFS, eventos adversos

WRIGHT et al

Métodos	Características
Participantes	Pacientes con cáncer cervical metastásico recurrente Incluían pacientes con terapia citotóxica previa 6 pacientes
Intervenciones	5 fluorouracilo 250-500mg semanal, capecitabine 2000mg cada 12 horas bevacizumab 15mg/kg cada 3 semanas
Desenlaces	Tasa respuesta global, tiempo a la progresión, OS, eventos adversos

ANEXO 3.

Tabla riesgo de sesgo

ESTUDIO	Tewari et al. NEJM 2014	Zigelboim et al Gynecologic Oncology. 2013	Monk et al. JCO 2009	Wright et al. Gynecologic Oncology. 2006
Generación de la secuencia aleatoria	Bajo riesgo	Alto Riesgo	Alto Riesgo	Riesgo poco claro
Ocultamiento de la asignación	Bajo riesgo	Alto Riesgo	Alto Riesgo	Riesgo poco claro
Cegamiento de los participantes y del personal	Bajo riesgo	Alto Riesgo	Alto Riesgo	Riesgo poco claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Bajo riesgo	Riesgo poco claro	Riesgo poco claro	Riesgo poco claro
Datos de resultado incompletos	Bajo riesgo	Bajo Riesgo	Bajo Riesgo	Riesgo poco claro
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo poco claro	Riesgo poco claro	Riesgo poco claro	Riesgo poco claro
Otras fuentes de sesgo	Bajo riesgo	Bajo Riesgo	Bajo Riesgo	Riesgo poco claro

**USO DE BEVACIZUMAB EN CÁNCER CERVICAL AVANZADO:
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

**Iván Pisciotti Chajin
Fernando Contreras Mejía
Oscar Gamboa Garay**

Introducción y propósito: El cáncer cervical es el tercer cáncer más frecuente y la cuarta causa de mortalidad a nivel mundial, no existen estrategias de tratamiento específicas para el manejo de esta patología en estadios avanzados. La intención de la presente revisión sistemática es sintetizar todos los datos disponibles del uso de antiangiogénicos para evaluar la eficacia de esta intervención.

Metodología: Para esta revisión se incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorizados (estudios fase III) y estudios prospectivos controlados (estudios fase II) que evaluaran la eficacia y seguridad del bevacizumab asociado a la quimioterapia, en pacientes mayores de 18 años de edad, con diagnóstico histopatológico confirmado de cáncer cervical en estadios avanzados, sin tratamientos quimioterapéuticos previos o con una o más líneas de tratamiento.

Resultados: De los 330 estudios, 4 fueron seleccionados para la revisión sistemática. La global y libre de progresión fue 16,6 y 8.0 meses para los pacientes naïve y 6,9 y 3,5 meses en los de tratamientos previos.. El riesgo de desarrollar hipertensión arterial es del 25% y el de fistulas fue de 4,8% entre los pacientes que recibieron bevacizumab. Los resultados de las supervivencias ya sean globales o libres de enfermedad indican que la utilización de bevacizumab en primera línea de tratamiento ofrecen mayor ventaja.

Conclusión : El uso de bevacizumab para pacientes con cáncer cervical avanzado, puede considerarse un estándar para esta condición clínica, mas ensayos prospectivos deberían ser realizados para validar estos resultados

Palabras claves: Bevacizumab, antiangiogénicos, cáncer cervical

Introducción

El cáncer cervical es el tercer cáncer más frecuente y la cuarta causa de mortalidad entre las mujeres a nivel mundial, con tasas de incidencia y mortalidad del 14 x 100.00 y 6,8 x 100.000 respectivamente, y dentro de los cánceres de origen ginecológico es la principal causa de mortalidad. La incidencia de cáncer de cérvix ha incrementado globalmente, pasando de 378.000 casos en los años 80 a más de 520.000 casos en el 2012, equivalente a un incremento del 7,5% en la tasa anual de muertes (1). En países desarrollados, el cáncer cervical fue el undécimo cáncer más común entre las mujeres, equivalentes a una tasa 9,9 x 100.000 y la novena causa de mortalidad, equivalentes a una tasa 3,3 x 100.000, contrastando con los resultados en países en desarrollo, donde ocupa el segundo lugar con tasa de 15,7x 100.000 y la tercera causa de muerte con tasa de 8,3 x 100.000 (2).

En EEUU ocurren 12900 casos nuevos y 4100 muertes por cáncer cervical, representando el 1,5% de todas las muertes por cáncer en mujeres, siendo la tercera causa más común entre los cánceres ginecológicos (3). En Colombia el cáncer cervical es la primera causa de muerte por cáncer y la segunda causa en incidencia. En el 2008 se presentaron 4736 casos nuevos, para una tasa ajustada de incidencia de 21,5 por 100.000. Durante este mismo año la tasa de mortalidad fue de 10 por 100.000 (4).

La infección por el virus del papiloma humano (HPV por sus siglas en inglés), se considera como un evento causal en el desarrollo del cáncer cervical. Este virus de doble cadena DNA es detectado en el 99% de los casos de cáncer cervical. Más de 60 tipos de HPV se han conocido, pero los serotipos que más se han identificado en esta malignidad son los subtipos 16 y 18, encontrado hasta en el 70% de los casos, aunque más prevalentes en los de histología escamosa que en aquellos de histología del tipo adenocarcinoma. Otros

subtipos asociados, pero en menor proporción, incluyen el 58,33,45, 31 y 32. (5,6,7)

El cáncer de cérvix en estadios avanzados es tratado primariamente con tratamiento quimioterapéutico con intención paliativa, cuyas supervivencias globales son bajas. La adición de antiangiogénicos, como es el caso de bevacizumab, está asociado a mejor supervivencia global sin afectar la calidad de vida. En esta revisión se analizará la eficacia y seguridad de los tratamientos quimioterapéuticos asociados a bevacizumab.

Materiales y métodos

Para esta revisión se incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorizados (estudios fase III) y estudios prospectivos controlados (estudios fase II) que evaluaran la eficacia y seguridad del bevacizumab asociado a la quimioterapia, en pacientes mayores de 18 años de edad, con diagnóstico histopatológico confirmado de cáncer cervical en estadios avanzados, sin tratamientos quimioterapéuticos previos o con una o más líneas de tratamiento.

Se incluyeron estudios del antiangiogénico bevacizumab, a cualquier dosis, asociado a cualquier clase de agente citotóxico/antineoplásico, administrados en mujeres con cáncer de cuello uterino metastásico.

Los desenlaces primarios considerados en esta revisión incluían supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y eventos adversos.

La búsqueda de los estudios se realizó en las siguientes bases:

1. The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (issue 2,2015)
2. MEDLINE (vía pubmed) (2000 a 31 octubre 2015)
3. EMBASE (vía ovid) (2000 a 31 octubre 2015)
4. Clinical Trials.gov

Se revisaron las referencias de los estudios identificados para identificar estudios adicionales.

Selección de datos y análisis

Dos autores revisaron (IPCH y FCM) independientemente los resúmenes de los estudios encontrados dentro de la investigación, de esta evaluación inicial, se obtenían los artículos completos de los potencialmente relevantes. Un tercer autor resolvía los desacuerdos.

Extracción de datos y manejo

Se incluyeron los siguientes datos de la información de estudios individuales, tomando los siguientes ítems:

- a. Detalles de publicación
- b. Diseño del estudio, escenario, criterios de inclusión/exclusión, métodos de asignación, ciego, riesgo de sesgo
- c. Población participante
- d. Detalles de la intervención: dosis, regímenes, esquema, duración
- e. Medida de los desenlaces (supervivencia global, libre de enfermedad y eventos adversos)
- f. Tipo de análisis

Evaluación de riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Los autores (IPCH y FCM) revisaron de manera independiente, realizando una evaluación del riesgo de sesgo por cada estudio usando el instrumento de riesgo de sesgo creado por The Cochrane Collaboration. Por cada dominio de riesgo de sesgo se asignaron los términos “bajo riesgo de sesgo”, “alto riesgo de sesgo” o riesgo no claro de sesgo”. Y en relación a esto se clasificaron los estudios como de bajo, moderado o alto riesgo de sesgo. Los dominios incluidos eran:

- a. Generación de la secuencia aleatoria
- b. Ocultamiento de la asignación
- c. Ciego de los evaluadores del resultado

- d. Datos de resultados incompleto
- e. Notificación selectiva de los resultados
- f. Otras fuentes de sesgo

Resultado de la búsqueda

Nuestra estrategia de búsqueda inicial encontró 330 artículos: 119 en MEDLINE, 7 Cochrane, 196 EMBASE y 7 Clinical Trials. Un resumen de la búsqueda realizada, estudios incluidos y excluidos se observa en la figura 1 (diagrama PRISMA).

De los 330 estudios, 4 fueron seleccionados para la revisión sistemática.

En el 2006, Wright et al., publicó un pequeño estudio retrospectivo que evaluaba la combinación de bevacizumab con quimioterapia en pacientes con cáncer cervical recurrente, quienes habían recibido tratamiento previo. El régimen combinado incluía 5 fluorouracilo en el 83% y capecitabine en el 17% de los pacientes. La tasa de beneficio clínico fue del 67%, esto incluía 17% de respuesta completa, 17% de respuesta parcial y 33% de enfermedad estable. La OSm fue de 5,1 meses y la PFS fue de 4,3 meses, demostrándose el beneficio clínico. La terapia fue bien tolerada con aceptable toxicidad, presentando un solo paciente neutropenia y sepsis asociada (8).

El estudio de Monk conocido como GOG 227C, fue un estudio fase II que incluyó bevacizumab en el tratamiento de pacientes con cáncer cervical recurrente. Los pacientes que se incluían en el estudio eran pacientes con 1 o 2 regímenes de tratamiento previo, recibían dosis de bevacizumab 15mg/kg administrados cada 21 días hasta progresión o toxicidad. La actividad fue evaluada en 46 pacientes. El 23,9% de los pacientes, sobrevivieron por al menos 6 meses y el 10,9% experimentaron respuesta parcial. La duración media de la respuesta fue 6,21 meses. La PFSm y OSm para todos los pacientes fue de 3,4 y 7,2 meses

respectivamente. En relación a los eventos adversos se observaron 8 casos de toxicidad hematológica grado 3 (ningún caso grado 4), así como 4 eventos tromboticos venosos, ningún evento arterial. 7 pacientes presentaron hipertensión arterial grado 3 y 4 y 4 pacientes presentaron fistulas genitourinarias. El análisis indica que el tratamiento fue bien tolerado, ninguna discontinuación de terapia fue observada (9).

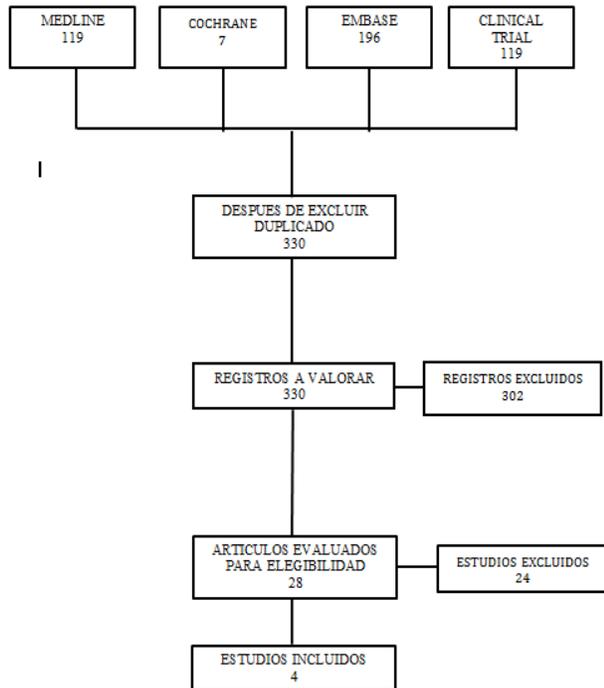


Figura 1 Diagrama prisma

Zigelboim realizó otro estudio fase II, en el cual evaluó la actividad y seguridad de la combinación de topotecan, cisplatino y bevacizumab. A diferencia de los estudios mencionados previamente, ningún paciente había recibido tratamiento quimioterapéutico previo o terapia biológica, a parte del tratamiento adyuvante. Se evaluaron 26 pacientes, se obtuvo tasa de respuesta del 35%, con 4% de respuesta completa y 31% respuestas parciales. La tasa PFS a los 6 meses fue del 59% con PFSm 7,1 meses y OS de 13,2 meses.

Pero este régimen resultó en una toxicidad excesiva, con aproximadamente el 80% de los pacientes requiriendo hospitalizaciones, y 19% discontinuaron el tratamiento. Lo anterior fue la causa para que este protocolo no realizara un estudio fase III (10).

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en el estudio GOG 204 (11), en el cual se observó un beneficio de la dupleta cisplatino-paclitaxel y con los resultados favorables que se obtuvieron en estudios fase II previos, el estudio realizado por Tewari et al, GOG 240 (12), fue el primer estudio fase III en el cual se evaluó la terapia antiangiogénica por la adición de bevacizumab a la quimioterapia convencional. De la misma forma, el estudio pretendía determinar si regímenes de tratamiento que no incluyeran platino eran efectivos para vencer la resistencia a los agentes de platino. Por lo anterior se realizó un estudio 2x2 factorial. El desenlace primario del estudio era OS. Se incluyeron 452 pacientes, los cuales fueron aleatorizados a regímenes de tratamiento que incluían cisplatino-paclitaxel, topotecan-paclitaxel, ambos esquemas con o sin bevacizumab. El tratamiento era administrado hasta progresión o toxicidad. Pacientes tratados con quimioterapia para recurrencia no eran elegibles. El estudio demostró que la adición de bevacizumab a la dupleta se traducía en beneficio de OS, PFS y ORR. Los pacientes que recibían cisplatino-paclitaxel tenían OS 14,3 meses, pero la adición de bevacizumab representaba una supervivencia de 17,5 meses ($p = 0.0348$). Del mismo modo, la OS para la terapia topotecan-paclitaxel, era de 12,7 meses y la adición representaba un incremento a 16,2 meses ($p = 0.0896$). En relación a la dupletas de tratamiento comparadas, la combinación topotecan-paclitaxel fue asociado a mayor riesgo de progresión que la dupleta cisplatino-paclitaxel (PFSm 5,7 vs 7,6 meses HR 1,39 IC(1,09-177), pero no se observó una diferencia estadísticamente significativa en OS (12,5 vs 15 meses (HR 1.20; 99% CI [0.82, 1.76]; $p = 0.88$) para topotecan-paclitaxel y cisplatino-

paclitaxel respectivamente). Dentro de los efectos adversos, hipertensión arterial grado 2 o mayor fue mas común en el régimen que incluía bevacizumab (25 vs 2% p 0,001), pero ningún paciente discontinuo el tratamiento. Fistulas gastrointestinales o genitourinaria grado 3 o mayores, eran significativamente mayores en el régimen que contenía bevacizumab (6 vs 0%).

La tasa de cumplimiento fue valorada con encuestas de calidad de vida realizada entre los ciclos de tratamiento y con seguimientos a 6 7 9 meses, el estudio indico que la adición de bevacizumab no afecto adversamente los resultados de calidad de vida relacionado a la salud. (12,13).

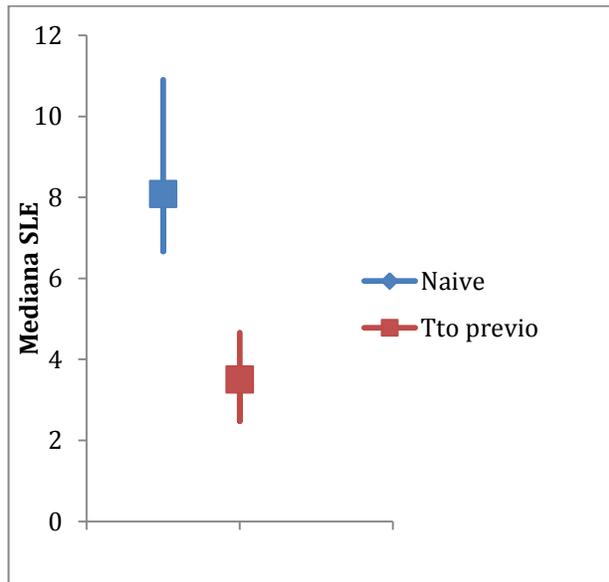


Figura 2. *Sobrevida libre de eventos de acuerdo a características del tratamiento*

En la figura 2, se comparan las supervivencias libres de progresión entre los estudios que incluyeron tratamientos quimioterapéuticos previos con aquellos en los cuales los pacientes se encontraban naive de terapia. SLE fue 8,08 vs 3,5 meses para los naive y los de tratamiento previo respectivamente.

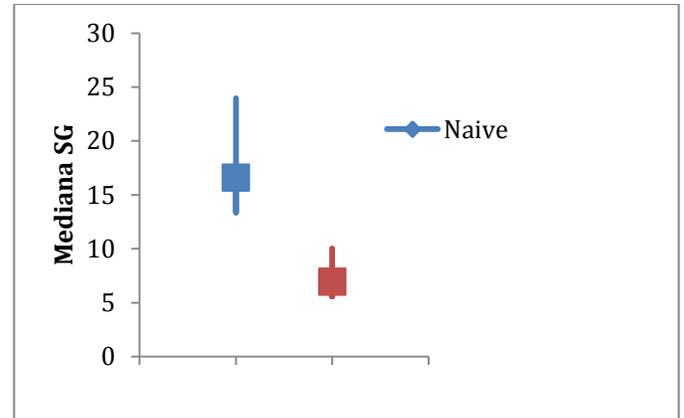


Figura 3. *Sobrevida global de acuerdo a características de tratamiento.*

En la figura 3, se comparan las supervivencias globales entre los estudios que incluyeron tratamientos quimioterapéuticos previos con aquellos en los cuales los pacientes se encontraban naive de terapia. La OS fue 16,6 vs 6,96 meses para los naive y los de tratamiento previo respectivamente.

El riesgo de desarrollar hipertensión arterial es del 25% (IC 0,20-0,30), y el riesgo de desarrollar fistulas es del 4,8% (IC 0,024-0,07), lo anterior entre los pacientes que recibieron terapia con bevacizumab.

Discusión

Este es el primer estudio, en nuestro conocimiento, que evalúa el impacto de la terapia antiangiogénica en cáncer cervical avanzado. La intención de la presente revisión sistemática era realizar el metaanálisis respectivo, pero teniendo en cuenta las diferencias en las características de los estudios, hizo imposible su realización.

Cuando se realiza comparaciones indirectas con los resultados obtenidos en el estudio GOG 204 donde se hizo comparaciones de diferentes esquemas de tratamiento de primera línea que incluían cisplatino-paclitaxel, cisplatino-topotecan, cisplatino-gemcitabine y cisplatino-vinorelbine, aunque no hubo una diferencia

estadísticamente significativa entre estos esquemas de tratamiento se observó una tendencia a mejorar tasas de respuestas, PFS y OS con la combinación platino-taxano (OS 12,9 vs 10,2 y PFS 5,8 vs 4,4 en promedio) y que adicionalmente incluían pacientes sin tratamiento quimioterapéutico previo (19), se observa que bevacizumab adiciona mayores OS y PFS (16 y 8 meses respectivamente). De esta misma forma cuando se compara el estudio Long et al (15) en el cual comparo cisplatino-topotecan vs cisplatino monoagente, en pacientes que habían recibido tratamientos quimioterapéuticos previos, donde se obtuvo PFS y OS de 4,6 y 9,4 meses respectivamente, estos resultados se asemejan a los reportados en esta revisión sistemática, con PFS y OS de 3,5 y 7 meses respectivamente. Los resultados de las supervivencias ya sean globales o libres de enfermedad indican que la utilización de bevacizumab en primera línea de tratamiento ofrecen mayor ventaja, con una diferencia que se aproxima a los 10 meses y 5 meses respectivamente. Pero también indican que la adición de bevacizumab en líneas de tratamiento posteriores se asocian a resultados positivos. Las plausibilidades biológicas que pueden estar asociada a esta mejoría, se relacionan con la inhibición del VEGF así como del crecimiento tumoral (16).

La incidencia de eventos adversos son consistentes con los datos publicados en otros estudios (ejemplo: cáncer de colon), en los cuales se demuestra que el uso de antiangiogénicos incrementa la frecuencia de eventos adversos tales como hipertensión arterial (7,7%), fistulas (2,2%)(17), ahora bien, cuando se compara con los resultados de nuestro estudio se observa mayor porcentajes de hipertensión arterial y fistulas (25 y 5% respectivamente) conllevando a mayor morbilidad.

Las limitaciones de este análisis provienen de la naturaleza de la mayoría de los estudios (fase II) y por lo tanto sin brazo comparador,

también de la heterogeneidad de los estudios, que impidió realizar el respectivo metaanálisis y por último de la pequeña cantidad de estudios realizados que incluyeran el uso de bevacizumab.

Conclusión

Considerando la ausencia de opciones terapéutica, el uso de antiangiogénicos, en este caso bevacizumab para pacientes con cáncer cervical avanzado, puede considerarse un estándar para esta condición clínica. Pero siempre balanceando el índice terapéutico, dentro de este, la histología escamocelular la cual se asoció a mayor beneficio en supervivencia global, y los costos de esta terapia asociado a la toxicidad implícita del uso de antiangiogénicos. Teniendo en cuenta los pocos estudios realizados, mas ensayos prospectivos deberían ser realizados para validar estos resultados.

Referencias

1. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tiulent J, Jemal A. *CA Cancer J Clin* 2015;65(2):87.
3. Siegel R, Kimberly D, M, Ahmedin. Cancer Statistics. *J. CA CANCER J Clin* 2015;65-5-29.
4. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127(12):2893-917.
5. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human

- papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007;370(9590):890.
6. Li N, Francheschi S, Howell-Jones R, Snijders PJ, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30848, invasives cancer cervical worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*. 2011;128(4):927.
 7. Tewari K, Monk B. Invasive cervical cancer. *Clinical Gynecologic Oncology* 8 ed. Mosby 2012: 51-119.
 8. Wright J, Viviano D, Powell M, Gibb R, Mutch D et al. Bevcizumab combination therapy in heavily pretreated recurrent cervical cancer. *Gynecologic Oncology* 2006;103:489-493.
 9. Monk B, Sil MW, Burger RA et al. Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2009;27(7):1069-1074.
 10. Zigelboim I, Wright JD, Gao F, et al. Multicenter phase II trial of topotecan, cisplatin and bevacizumab for recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2013;130(1):64-68.
 11. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4649-4655.
 12. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014;370:734-43.
 13. Krill L, Tewari K. Integration of bevacizumab with chemotherapy doublets for advanced cervical cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16(5): 675-683.
 14. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009;27: 4649-55.
 15. Long H, Brian Bundy, Grendy Jr, Benda A, Mc Meekin S, Sorosky J, Miller D. Randomized Phase III Trial of Cisplatin With or Without Topotecan in Carcinoma of the Uterine Cervix A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005;23:4626-33.
 16. Jackson M, Rusthoven C, Fisher C, Schefter T. Clinical potential of bevacizumab in the treatment of metastatic and locally advanced cervical cancer: current evidence. *Onco Targets and Therapy* 2014;7:751-759.
 17. Hurwitz H, Tebbutt N, Kabbinavar F, Giantonio B., Mitchell L et al. Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: Pooled analysis from seven randomized controlled trial. *The Oncologist* 2013;18:1004-1012