

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

Iván Pisciotti Chajin

Fernando Contreras Mejía

Oscar Gamboa Garay

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACION EN ONCOLOGIA CLINICA
Bogotá, 2016**

UNIVERSIDAD EL BOSQUE
FACULTAD MEDICINA
ESPECIALIZACION EN ONCOLOGIA CLINICA

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

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Iván Pisciotti Chajin

ASESOR TEMATICO

Fernando Contreras Mejía

ASESOR METODOLOGICO

Oscar Gamboa Garay

JURADO

Lina María Prieto Garzón

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”.

“El amor de tus hijos y hacia tus hijos, es eso que te hace despertar cada día, te da aliento esperanzas y fuerzas para afrontar todos los obstáculos y retos que se te presenten en la vida. Y al final agradecerás a Dios por ese amor que te acompañó cuando más lo necesitabas”.

Leinad.

GUÍA DE CONTENIDO

	Pág.
I. Introducción	11
II. Marco teórico	13
III. Planteamiento del problema	18
IV. Justificación	19
V. Objetivo general	21
VI. Objetivos específicos	22
VII. Propósito	23
VIII. Materiales y métodos	24
<i>8.1 Selección de datos y análisis</i>	25
<i>8.2 Extracción de datos y manejo</i>	26
<i>8.3 Evaluación de riesgo de sesgo de los estudios incluidos</i>	26

	Pág.
IX. Resultados	28
X. Aspectos éticos	36
XI. Discusión	38
XII. Conclusión	41
Bibliografía	42
Anexos	49

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Diagrama de prisma.	29
Figura 2. Sobrevida libre de eventos de acuerdo a características del tratamiento.	33
Figura 3. Sobrevida global de acuerdo a características de tratamiento.	34

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

Introduction and purpose: Cervical cancer is the third most common cancer and the fourth leading cause of mortality worldwide, there are no specific strategies for managing this disease in advanced stages of treatment. The intent of this systematic review is to summarize all available data on the use of antiangiogenic to evaluate the effectiveness of this intervention.

Methodology: For this review randomized controlled clinical trials (phase III studies) and controlled prospective studies (phase II studies) to assess the efficacy and safety of Avastin in combination with chemotherapy were included in patients over 18 years of age, with histopathological diagnosis confirmed cervical cancer, no prior chemotherapy treatments or with one or more treatment lines advanced stages.

Results: Of the 330 studies, 4 were selected for the systematic review. The overall and progression-free was 16.6 and 8.0 months for patients naive and 6.9 and 3.5 months in the previous treatments .. The risk of developing hypertension is 25% and fistulas was 4 8% among patients who received bevacizumab. The results are already global survival or disease-free indicate that the use of bevacizumab in first-line treatment offer greater advantage.

Conclusion: The use of bevacizumab for patients with advanced cervical cancer, can be considered a standard for this clinical condition, more prospective trials should be performed to validate these results

Keywords: Bevacizumab, antiangiogenics, cervical cancer

I. INTRODUCCION

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 enfermedad en estadios avanzados ya sea por enfermedad metastásica o recurrente, su tratamiento es paliativo, varios agentes quimioterapéuticos han demostrado utilidad en este estadio. El uso de bevacizumab ha demostrado utilidad en este escenario, aunque los resultados son encontrados. La intención del presente estudio es el de evaluar la eficacia del bevacizumab en esta población.

II. MARCO TEORICO

El cáncer cervical es el tercer cáncer más frecuente y la cuarta causa de mortalidad entre las mujeres a nivel mundial, con 84% de los casos presentándose en regiones menos desarrolladas, lo anterior reflejado por diferencias en patrones de prácticas sexuales, factores culturales, bajo aseguramiento así como accesos a los programas de detección temprana de cáncer cervical.

La infección por el virus del papiloma humano (HPV por sus siglas en ingles), 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. Como el virus desarrolla la neoplasia se puede resumir en 4 pasos: el primero consiste de la infección del epitelio metaplásico en la zona de transformación (unión del epitelio escamoso del exocervix y el epitelio glandular del endocervix), el virus codifica 7 genes y dentro de estos, las proteínas E6 Y E7, las cuales se encargan de inhibir la proteína del retinoblastoma y P53 respectivamente, llevando a la inmortalización por alteración del control del ciclo

celular, lo anterior facilita la integración del virus al genoma del huésped. Esta infección viral persistente facilita el desarrollo de lesiones precancerígenas, entre estas, displasias y con el tiempo(generalmente décadas) al desarrollo de carcinoma e invasión de la membrana basal. En este punto se consideran que factores adicionales influyen en el desarrollo del carcinoma (5,6,7).

Dentro de los factores de riesgo asociados al desarrollo de cáncer cervical encontramos, edad temprana en el inicio de relaciones sexuales, múltiples parejas sexuales, parejas sexuales de alto riesgo (infección conocida HPV o parejas con múltiples parejas sexuales), historia de enfermedades de transmisión sexual, inmunosupresión, especialmente aquellas con bajos recuentos de CD4, las cuales se asocian a mayores tasas de displasia y periodos de latencia más cortos entre infección y desarrollo de enfermedad invasiva. Otros factores asociados incluyen bajo nivel socioeconómico, uso de anticoncepción oral y tabaquismo, este ultimo asociado a los de histología escamosa, mas no a los de histología adenocarcinoma (8, 9, 10, 11).

La angiogénesis es un mecanismo implicado en la embriogénesis, desarrollo de tejidos normales así como en la formación de los vasos sanguíneos, pero de esta misma forma está implicada en la transformación maligna, invasión y metástasis de los canceres y dentro de ellos el cáncer cervical. Los niveles del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF por sus siglas en ingles) se encuentran aumentados en displasia cervical de alto grado así

como en carcinomas cervicales invasivos, lo cual se encuentra asociado a menor supervivencia global y libre de progresión (12). La infección por el HPV ha sido asociada a la angiogénesis tumoral en el cáncer cervical, el mecanismo por el cual media esta angiogénesis es el siguiente. Las oncoproteínas virales del HPV E7 y E6, principalmente esta última, median la estimulación de la producción de VEGF en una forma independiente de la hipoxia. La oncoproteína E6 contribuye a la amplificación de alteraciones epigenéticas que incrementan la expresión del VEGF y de otro lado favorece la disminución de la expresión de factores antiangiogénicos como las trombospondinas 1 y 2. La oncoproteína E7 incrementa la actividad del factor inductor de hipoxia -1alfa, lo que conlleva a mayor producción de VEGF (13,14). La sobreexpresión de estos factores de crecimiento han sido identificados como marcadores pronósticos en cáncer cervical. Así mismo esta expresión incrementada se correlaciona con la densidad de microvasos en las regiones neovascularizadas de los tumores, lo cual contribuye a los peores desenlaces en los adenocarcinomas en relación a los carcinomas escamocelulares de cérvix. La reducción en la expresión del VEGF está asociado a efectos supresores sobre la angiogénesis y el crecimiento tumoral. Este mecanismo se puede llevar a cabo ya sea por la unión de anticuerpos dirigidos contra el ligando como es el caso del bevacizumab o por inhibición de las tirosin kinasas implicadas en las vías de activación de los receptores del VEGF (15).

La enfermedad en estadios tempranos puede ser curada con cirugía radical y en estadios localmente avanzado puede ser manejada con quimiorradioterapia definitiva, mientras las mujeres en con recurrencias/persistencias inoperables o enfermedad metastásica se

benefician del tratamiento quimioterapéutico con intención paliativa, y se encuentra asociada a supervivencia globales promedio de 8 a 12 meses (16).

La terapia sistémica a base de platino demostró su utilidad en un estudio realizado a finales de los 70 en pacientes con cáncer cervical avanzado (17). El GOG 169 fue el estudio que confirmó que la dupletas a bases de platinos, en este caso cisplatino-paclitaxel, en pacientes con carcinoma escamocelular persistente o recurrente, donde se obtuvo tasas de respuestas del 36% asociado a un beneficio en la supervivencia libre de progresión (PFS por sus siglas en ingles) sin diferencias en la supervivencia global (OS por sus siglas en ingles) (18). El estudio GOG 204, comparo la dupleta cisplatino-paclitaxel vs otras dupletas, en este caso todas a base de platinos, cisplatino-gemcitabine, cisplatino-vinorelbine y cisplatino-topotecan. El estudio mostro que las dupletas anteriores, no eran superiores a paclitaxel-cisplatino en términos de tasa de respuesta, OS y PFS y ninguna diferencia en calidad de vida fue observada (19).

Teniendo en cuenta que la angiogénesis tumoral es un mecanismo implicado en la supervivencia así como en la capacidad de metástasis desarrolladas por los tumores, y este mecanismo siendo identificado en canceres cervicales. El desarrollo del anticuerpo monoclonal humanizado denominado bevacizumab, demostró su utilidad inicial en series retrospectivas cuando se combino con quimioterapia en pacientes que habían recibido tratamiento previo (20). Esto conllevó al desarrollo del estudio fase III, GOG 240, demostró que la combinación de quimioterapia asociado a bevacizumab, obtuvo un beneficio en OS y PFS, sin deterioro en la calidad de vida (21).

Condiciones socioeconómicas y en menor proporción políticas, son uno de los factores para el acceso a los programa de screening. En los países que han introducido de manera exitosa programa de screening, el cáncer cervical se considera una enfermedad rara, lo anteriormente expuesto facilita la presencia de enfermedad en estadios avanzados en países en desarrollo, por lo cual se requiere de estrategias de tratamiento que mejoren la supervivencia global así como la calidad de vida.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los tratamientos estándar de los pacientes con cáncer cervical incluyen radioterapia primaria y quimioterapia basada en platinos, alcanzando supervivencias del 85% para pacientes con enfermedad T1 hasta 40% en pacientes con enfermedad T3. Para pacientes con enfermedad metastásica/recurrentes, la curación nunca es lograda, alcanzando supervivencias promedio de 9 meses (22). La adición de bevacizumab a la quimioterapia basada en platinos ha demostrado beneficio en supervivencia como lo demuestra el estudio GOG 240 (21) la intención del presente metaanálisis y revisión sistemática es sintetizar todos los datos disponibles para evaluar la eficacia de esta intervención en este escenario clínico.

IV. JUSTIFICACION

Los programas de tamizaje en cáncer cervical, han sido exitosos en reducir la incidencia y mortalidad en naciones desarrolladas, pero su impacto en naciones en desarrollo no han tenido el mismo resultado, lo que se traduce en Colombia, en ser la primera causa de mortalidad por cáncer. En este mismo sentido, la falta de seguimiento y tratamiento, facilita la progresión de la enfermedad la cual es diagnosticada en alrededor del 30-40% en estadio avanzados (metastásicos), beneficiándose solamente de tratamiento paliativo (23, 24). Lo anterior redundando en un deterioro de la calidad de vida y requerimiento de tratamiento quimioterapéutico combinado a base de platino el cual ha mostrado mejoría en supervivencia global, supervivencia libre de progresión cuando se compara con la monoterapia a base de platinos, aunque asociado a incremento en los efectos adversos. La adición de bevacizumab a esta terapia combinada, produjo una mejoría significativa en la supervivencia global , supervivencia libre de progresión y en las tasas de respuesta objetivas según los resultados del estudio GOG 240 (21). Sin embargo los costos de esta terapia requieren de una valoración objetiva, en la cual se comparan los riesgos y beneficios derivados de la adición de bevacizumab, aún mas en nuestra población, la cual tiene limitación de recursos y barreras administrativas interpuestas por las empresas administradoras en salud. Con lo anteriormente expuesto, se pretende realizar una revisión sistemática de la literatura con los estudios disponibles donde se utilice bevacizumab en

cáncer cervical metastásico recurrente o persistente, evaluando el impacto de esta terapia sobre OS, PFS, tasas de respuestas así como desenlaces en calidad de vida.

V. OBJETIVO GENERAL

Evaluar la eficacia del uso de bevacizumab en cáncer cervical metastásico/recurrente.

VI. OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Realizar una búsqueda sistemática de los estudios clínicos de bevacizumab en cáncer cervical avanzado en bases especializadas (MEDLINE, COCHRANE, EMBASE, CLINICAL TRIAL).
2. Evaluar el riesgo de sesgos de los estudios identificados para la revisión siguiendo la metodología propuesta por Cochrane.
3. Sintetizar la información de los estudios incluidos de forma narrativa y metaanalítica si es posible.

VII. PROPÓSITO

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.

VIII. MATERIALES Y METODOS

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.

8.1 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

8.2 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

8.3 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:

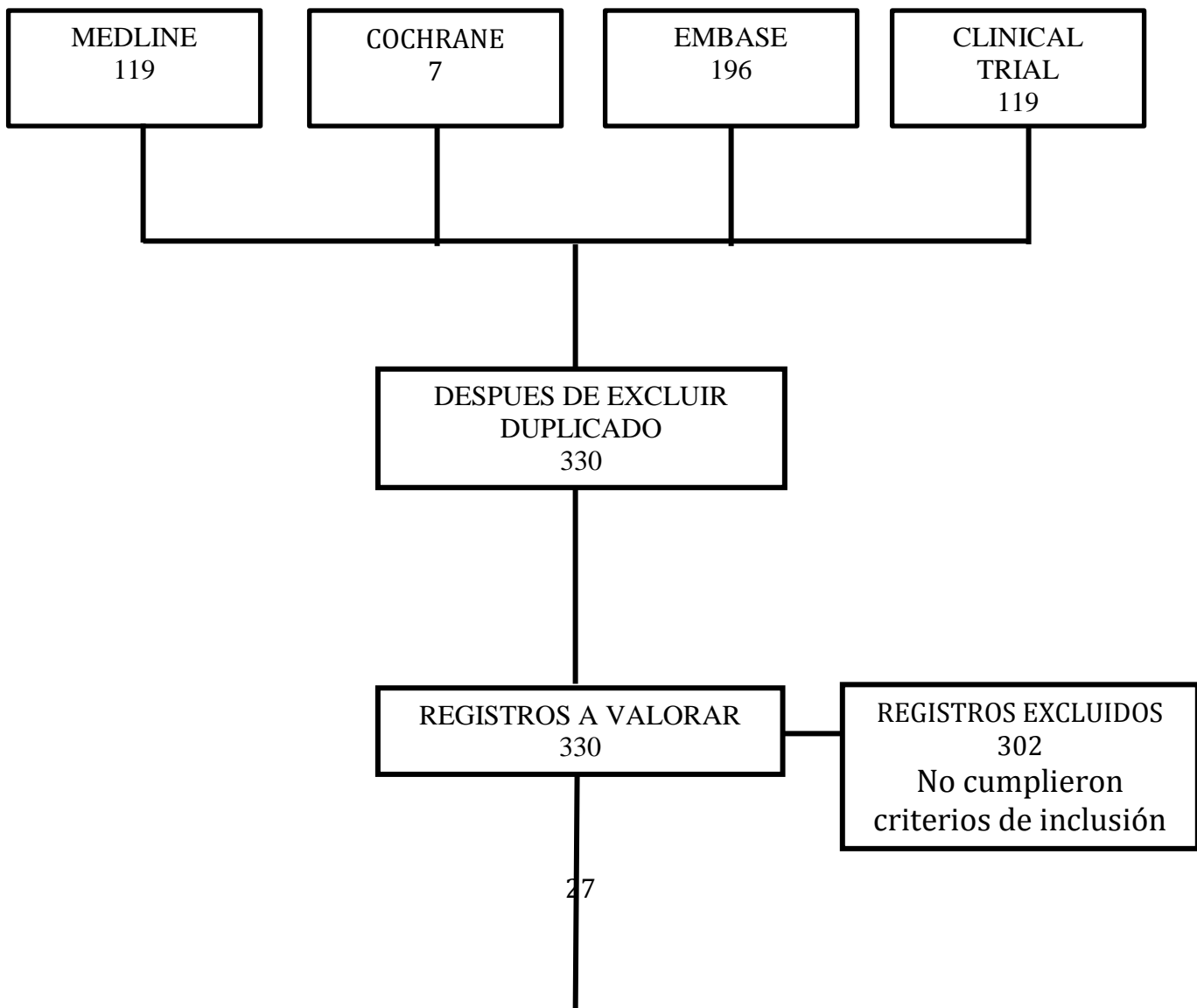
- a. Generación de la secuencia aleatoria
- b. Ocultamiento de la asignación
- c. Ciego de los evaluadores del resultado
- d. Datos de resultados incompleto
- e. Notificación selectiva de los resultados
- f. Otras fuentes de sesgo

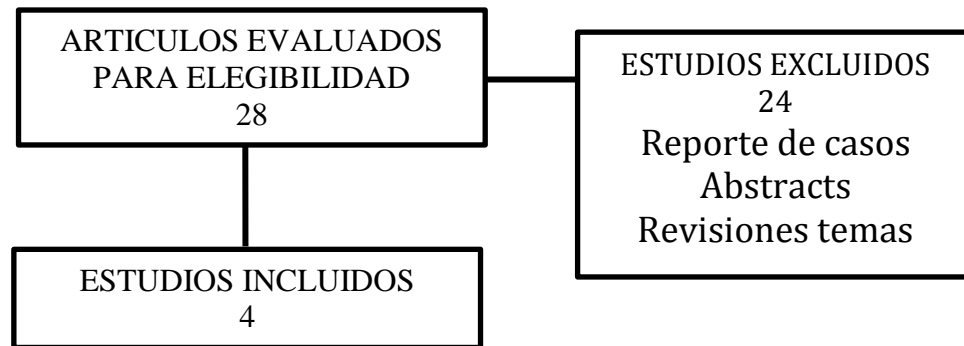
IX. RESULTADOS

8.1 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).

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 (25).

El estudio de Monk conocido como GOG 227C, fue un estudio fase II que incluyo 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 (26).

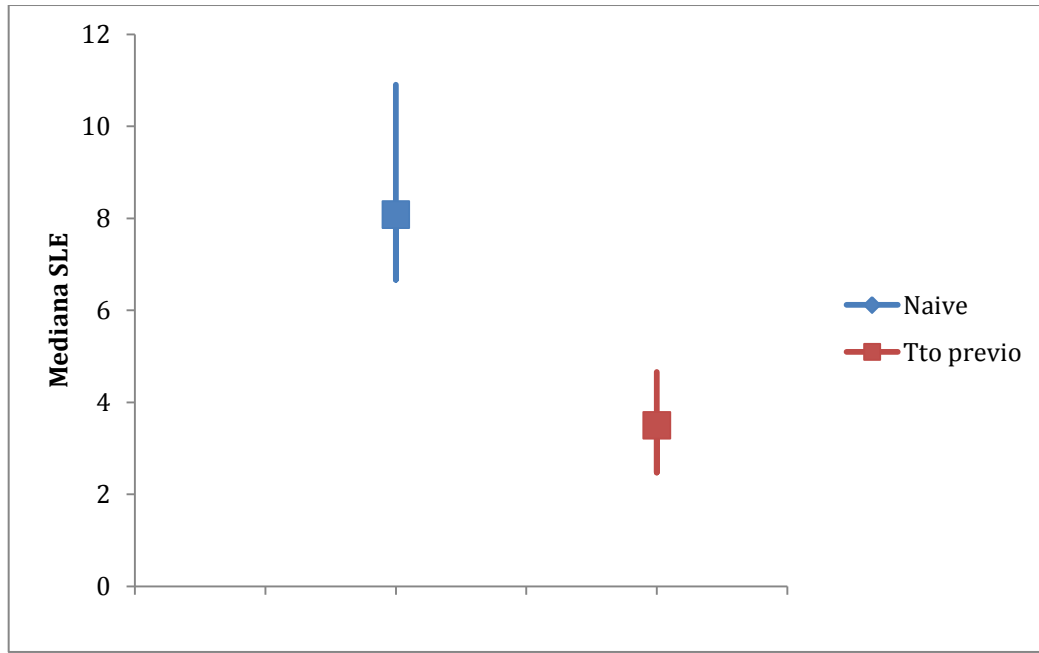
Zigelboim realizó otro estudio fase II, en el cual evaluó la actividad y seguridad de la combinación de topotecan, cisplatino y bevacizumab. A diferencia de los estudios mencionados previamente, ningún paciente había recibido tratamiento quimioterapéutico previo o terapia biológica, a parte del tratamiento 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 (27).

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en el estudio GOG 204 (28), 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, 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 discontinuó 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. (21,29).

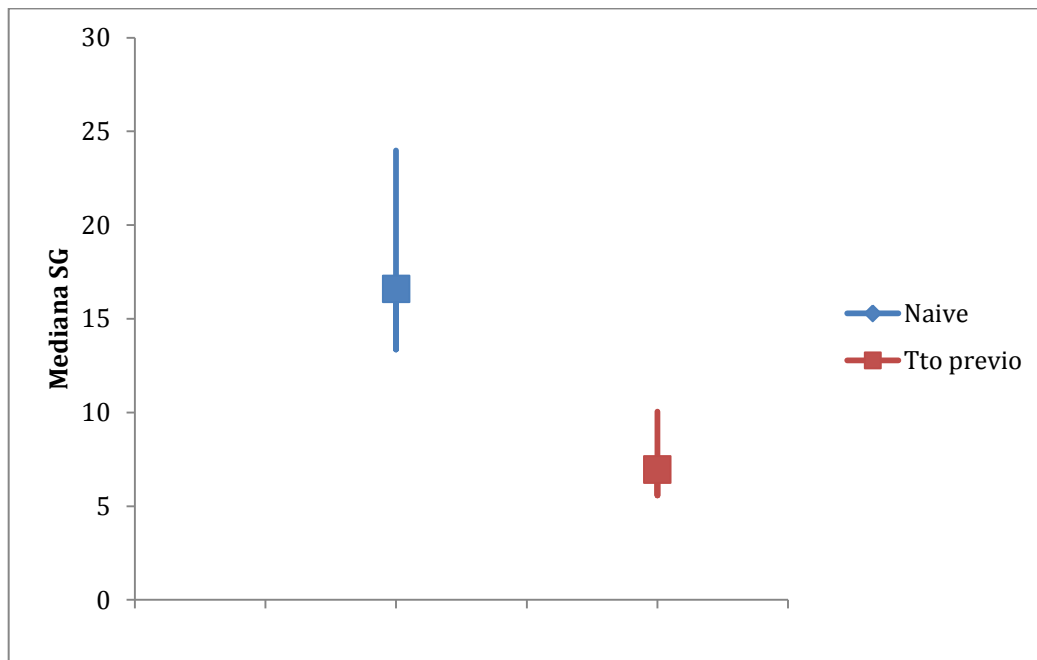
Teniendo en cuenta las características de los estudios, no se pudo realizar análisis un metaanálisis, por lo anterior se agruparon los estudios entre aquellos que permitían tratamientos previos y los estudios en los cuales los pacientes no hubiesen recibido tratamiento quimioterapéutico en el escenario metastasico/recurrente. Se valoraron supervivencia globales y libre de progresión y así mismo se evaluó efectos adversos derivados de la intervención de la adición de bevacizumab. La calidad de vida solo fue evaluado en el estudio GOG 240, por lo cual no pudo realizarse análisis respectivo.

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.

X. ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo a la resolución 8430 de 1993, este es un estudio sin riesgo. No se hará intervención de los pacientes.

Confidencialidad de los pacientes. No se incluirá información que permita la identificación plena de los pacientes.

Base de datos con copia de seguridad. Se guardarán los formatos de forma segura en el departamento de investigaciones

XI. DISCUSION

La angiogénesis es un proceso crítico en el crecimiento tumoral. El VEGF es el factor clave, implicado en el desarrollo de los vasos sanguíneos y linfático, y la sobreexpresión ha sido implicada en la carcinogénesis por la formación de vasos sanguíneos irregulares con ausencia de formación de pericitos, así como en la migración celular, facilitando el proceso metastásico de los tumores (24,30). La sobreexpresión ha sido asociada a progresión y pobre pronóstico en pacientes con cáncer, y entre estos el cáncer cervical (31). Existen varias vías por las cuales el VEGF puede ser inducido, dentro de estos incluimos la hipoxia y en los carcinomas cervicales, la infección por el papiloma virus humano, el cual puede directamente estimular la producción de VEGF por la regulación de la proteína E6 (32).

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 (33) en el cual comparó 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 asocia 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 (15).

La incidencia de eventos adversos son consistentes con los datos publicados en otros estudios (ejm 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%) (34), 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.

XII. CONCLUSION

Considerando la ausencia de opciones terapéutica, el uso de antiangiogenicos, 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 antiangiogenicos. 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. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2007;120(4) 885-891

9. Hawes SE, Kiviat NB. Are genital infections and inflammation cofactors in the pathogenesis of invasive cervical cancer. *J Natl Cancer* 2002;94(21)1592.

10. Waggoner SE, Darcy KM, Tian C, Lanciano R. Smoking behavior in women with locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Grup Study. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202;283e1)

11. Appleby P, Beral V, Berrington de Gonzalez A, Colin D Goodhill A et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16573 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies

12. No JH, Jo H, Kim SH, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and hypoxia inducible factor-1alpha in cervical neoplasia. Ann N Y Acad Sci 2009; 1171:105-10.

13. Tewari KS, Taylor JA, Liao SY, et al. Development and assessment of a general theory of cervical carcinogenesis utilizing a severe combined immunodeficiency murine-human xenograft model. Gynecol Oncol 2000;77:137-48.

14. Bodily JM, Mehta KP, Laimins LA. Human papillomavirus E7 enhances hypoxia inducible factor 1-mediated transcription by inhibiting binding of histone deacetylases. Cancer Res 2011;71:1187-95.

15. 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.

16. Tewari K, Monk B, Invasive cervical cancer. ClinicalGynecologicOncology 8 ed.
Mosby 2012: 51-119

17. Thigpen T, Shingleton H, Homesley H, LaGasse L, Blessing
Cisdichlorodiammineplatinum(II) in the treatment of gynecologic malignancies: phase II
trials by the Gynecologic Oncology Group. Cancer Treat Rep 1979;63:1549-55.

18. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III study of cisplatin with or
without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the
cervix: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2004;22:3113-9.

19. 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.

20. Wright JD, Viviano D, Powell MA, et al. Bevacizumab combination therapy in heavily
Oncol 2006;103:489-93.

21. 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.

22. Murillo R, Almonte M, Pereira A, Ferrer E, Gamboa OA, Jerónimo J, *et al.* Cervical cancer screening programs in Latin America and the Caribbean. *Vaccine* 2008;26 Suppl 11:L37-48

23. Murillo R, Wiesner C, Cendales R, Piñeros M, Tovar S. Comprehensive evaluation of cervical cancer screening programs: the case of Colombia. *Salud Publica Mex* 2011;53(6):469-477.

24. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol* 2005;23(5):1011-1027.

25. 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

26. 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.

27. 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.

28. 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.

29. Krill L, Tewari K. Integration of bevacizumab with chemotherapy doublets for advanced cervical cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16(5): 675-683

30. Byrne AM, Bouchier Hayes DJ, Harmey JH. Angiogenic and cell survival functions of vascular endothelial growth factor (VEGF). *J Cell Mol Med* 2005;9(4):777-794.

31. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress.

Endocr Rev 2004;25:581–611.

32. Lopez-Ocejo O, Vilorio-Petit A, Bequet-Romero M, Mukhopadhyay D, Rak J, Kerbel RS. Oncogenes and tumor angiogenesis: the HPV-16 E6 oncoprotein activates the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene promoter in a p53 independent manner. Oncogene 2000;19:4611–20

33. 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