

Bevacizumab en Combinación con Quimioterapia Basada en Oxaliplatino como Terapia de Primera línea en Cáncer Colorrectal Metastásico: Estudio aleatorizado de fase III

Leonard B. Saltz, Stephen Clarke, Eduardo Di'az-Rubio, Werner Scheithauer, Arie Figer, Ralph Wong, Sheryl Koski, Mikhail Lichinitser, Tsai-Shen Yang, Fernando Rivera, Felix Couture, Florin Sirze'n, y Jim Cassidy

Memorias de Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY; University of Sydney y Sydney-Cancer Centre, Sydney, Australia; Hospital Clínico San Carlos, Madrid; Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, España; Vienna University Medical School, Vienna, Austria; Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel; Cancer Care Manitoba, St Boniface General Hospital, Winnipeg, Manitoba; Cross Cancer Institute, Edmonton, Alberta; CHUQ L'Hotel-Dieu De Quebec, Quebec, Canadá; Rusia Cancer Research Center, Moscú, Federación Rusa; Chang-Gung Memorial Hospital, Taipei, Taiwan; F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, Switzerland; and the Glasgow University, Glasgow, United Kingdom.

Solicitado el 30 de octubre, 2007; Aceptado el 19 de diciembre, 2007.

Con el apoyo de Roche. Presentado en parte en el Simposio de la American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers, Orlando, FL, Enero 19-21, 2007; y en la 43ª Reunión Anual de la American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL, Junio 1-5, 2007.

Las publicaciones de los autores es de potencial conflicto, por lo que las contribuciones e intereses del autor se encuentran al final de este artículo

Correspondencia del Autor: Leonard B. Saltz, MD, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 1275 York Ave, Room H-917, New York, NY 10021; e-mail: saltzl@mskcc.org. © 2008 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/08/2612-2013/\$20.00
DOI:
10.1200/JCO.2007.14.9930

RESUMEN

Propósito

Evaluar la eficacia y seguridad de bevacizumab cuando se añade a quimioterapia de primera línea basada en oxaliplatino (tanto con capecitabina más oxaliplatino [XELOX] o fluorouracilo / ácido folínico más oxaliplatino [FOLFOX-4]) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRM).

Pacientes y Métodos

Los pacientes con CCRM fueron asignados aleatoriamente en un diseño factorial 2 x 2, para XELOX vs. FOLFOX-4, y después para bevacizumab vs. placebo. La variable primaria fue la supervivencia libre de progresión (PFS).

Resultados

Un total de 1,401 pacientes fueron asignados aleatoriamente en un análisis 2 x 2. La supervivencia libre de progresión (PFS) fue de 9.4 meses en el grupo bevacizumab y 8.0 meses en el grupo placebo (Razón de riesgo [HR], 0.83; 97.5% IC, 0.72 a 0.95; P = 0.0023). La media de supervivencia global fue 21.3 meses en el grupo bevacizumab y 19.9 meses en el grupo placebo (HR, 0.89; 97.5% IC, 0.76 a 1.03; P = 0.077). Los índices de respuesta fueron similares en ambos grupos. El análisis del retiro del tratamiento mostró que, a pesar de que el protocolo permite continuar con tratamiento hasta la progresión de la enfermedad, sólo un 29% y 47% de beneficiarios fueron tratados hasta la progresión con bevacizumab y placebo, respectivamente. El perfil de toxicidad de bevacizumab fue consistente con lo documentado en estudios previo.

Conclusión

La adición de bevacizumab a la quimioterapia basada en oxaliplatino mejoró significativamente el PFS en este estudio de primera línea en pacientes con CCRM. Diferencias de supervivencia global no alcanzó una significación estadística, la adición de bevacizumab no mejoró los índices de respuesta. Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad, puede ser necesario con el fin de optimizar la contribución de bevacizumab a la terapia.

J Clin Oncol 26:2013-2019. © 2008 by American Society of Clinical Oncology

INTRODUCCIÓN

El bevacizumab (Avastin, de Genentech Inc, South San Francisco, CA) es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado, que se une y bloquea la actividad de todas las isoformas del factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A). Un estudio pivotal fase III¹ demostró que la adición de bevacizumab a irinotecán más fluorouracilo inyección en bolo y leucovorina, contribuyó a mejoras clínicamente significativas en la supervivencia global (OS), supervivencia libre de progresión (PFS), así como en la tasa de respuesta (RR), en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) no tratados previamente. Bevacizumab ha demostrado también producir beneficios similares en OS, PFS, y RR cuando se combinó con ácido folínico y fluorouracilo más oxaliplatino (FOLFOX-4) en un ajuste de segunda línea.²

Al principio iniciamos con un estudio aleatorizado fase de fase III, designado como NO16966, que comparaba el régimen estándar FOLFOX-4³ en la combinación de capecitabina y oxaliplatino (XELOX).⁴

Después los datos pivotaes fase III para el bevacizumab se hicieron públicos en junio de 2003, el protocolo de NO16966 fue modificado para incluir al azar un diseño factorial 2 x 2, con dos objetivos co-primarios. El primer objetivo co-primario fue para mostrar que la no disminución del PFS de XELOX con o sin bevacizumab versus FOLFOX-4 con o sin bevacizumab. El segundo objetivo co-primario, foco de este informe, fue evaluar el efecto sobre el PFS de bevacizumab en comparación con placebo, cuando se combina con quimioterapia basada en oxaliplatino (XELOX o FOLFOX-4).

PACIENTES Y METODOS

Población de Pacientes.

Pacientes de edad ≥ 18 años con confirmación histológica de CCRM, una o más lesiones unidimensionalmente medibles, que no se consideraron susceptibles de resección curativa, con un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤ 1, y una esperanza de vida de más de 3 meses

se inscribieron. No se permitió contar con una terapia sistémica previa de CCRm o tratamiento previo con oxaliplatino o bevacizumab. Se permitió radioterapia o cirugía de CCRm, solo si se han cubierto ≥ 4 semanas antes de la asignación aleatoria.

Los pacientes debían tener una adecuada función renal y hepática así como una adecuada hematológica / coagulación. Se excluyeron mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. Otros criterios de exclusión principales fueron: enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas; ascitis clínicamente detectable, el uso de anticoagulantes de dosis completa o trombolíticos, metástasis conocida en el SNC; heridas graves que no cicatrizan, úlcera o fractura ósea, coagulopatía o diátesis hemorrágica clínicamente significativa y proteinuria ≥ 500 mg / 24 horas.

Plan de Tratamiento

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para tratamiento con un sistema de respuesta de voz interactiva. La aleatorización se estratificó por región, estado funcional ECOG, sitio de metástasis así como hígado, nivel de fosfatasa alcalina y el número de sitios metastásicos (órganos).

Bevacizumab o placebo (vehículo bevacizumab) se administró previo a oxaliplatino, por infusión intravenosa a una velocidad de 30 – 90 minutos a dosis de 7.5 mg/kg durante un día y por 1 o 3 ciclos de tres semanas, cuando se administra con XELOX o 5 mg/kg durante 1 y 1 de 2 ciclos semanales cuando se administra con FOLFOX-4. La administración de XELOX consistió de dos horas de infusión intravenosa-2 de oxaliplatino 130 mg/m² durante 1 día seguido por capecitabina oral de 1,000 mg/m² dos veces al día durante los días 1-14 (28 dosis) de un ciclo de 21 días. El régimen FOLFOX-4 fue como se describió anteriormente.³

El tratamiento se suponía debía continuar hasta la progresión de la enfermedad (PD) o durante 48 semanas (es decir, hasta 16 ciclos de XELOX o 24 ciclos de FOLFOX-4), lo que ocurriera primero. Los pacientes que completaron la fase de tratamiento de estudio 48 semanas sin PD fueron elegidos para entrar a la fase de tratamiento post-estudio y continuar con tratamiento hasta PD. Los pacientes cuyos tumores fueron operables y sometidos a resección, se les permitió entrar en a la fase de tratamiento pos-estudio. El protocolo especificó que si uno de los componentes del régimen se suspendió debido a la toxicidad, el tratamiento podría continuar con el resto de componentes.

Evaluaciones

La historia clínica, examen físico, radiografía de rayos-X, ECG y la medición del antígeno carcinoembrionario, se realizaron dentro de los 21 días de iniciar el tratamiento. Las evaluaciones de los signos vitales, estado ECOG, altura, peso y análisis de sangre rutinario (hematología y química sanguínea) se realizaron dentro de los 7 días de haber iniciado el tratamiento. Durante el tratamiento, examen físico, hematología, análisis bioquímico, se repitieron en el día 1 de cada ciclo de tratamiento.

Las evaluaciones del tumor (tomografía computarizada, resonancia magnética) se realizaron dentro de los 28 días de iniciar el tratamiento del estudio y se repitieron después de cada 6 semanas del tratamiento previsto (es decir, después de cada dos ciclos de XELOX o cada tres ciclos de FOLFOX-4) y al final del tratamiento. Los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos, guías⁶ se utilizaron para definir todas las respuestas. La confirmación de la respuesta fue requerida después de ≥ 4 semanas. Las respuestas tumorales fueron evaluadas tanto por los investigadores y un comité de evaluación de respuesta independiente. Después de completar el tratamiento del estudio, los pacientes recibieron tratamiento de seguimiento cada 3 meses, hasta PD y / o muerte.

Durante el tratamiento se evaluaron los eventos adversos en los pacientes hasta por 28 días después de la dosis del fármaco del estudio anterior. Los

eventos adversos fueron clasificados de acuerdo al Instituto Nacional de Cáncer Criterios Comunes de Toxicidad para Eventos Adversos, versión 3. Eventos adversos predefinidos de interés especial para bevacizumab fueron: proteinuria, hipertensión, complicaciones en la cicatrización de heridas, accidentes tromboembólicos, perforación gastrointestinal, absceso o fístula, y hemorragias.

Análisis estadístico

La población de pacientes intento de tratamiento (ITT) incluyó todos los pacientes que firmaron el consentimiento informado y se sometieron a la asignación aleatoria. La población de seguridad se definió como todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio. Los pacientes en el grupo placebo que recibieron al menos una dosis de bevacizumab por error fueron analizados por seguridad en el grupo de bevacizumab. Todos los análisis de eficacia y seguridad comprenden un análisis factorial 2x2 y limitado para bevacizumab versus placebo.

Como primer paso, se llevó a cabo un análisis en conjunto para el grupo que contiene XELOX frente al grupo que contiene FOLFOX-4. Si es positiva, una prueba de interacción se realizó en PFS para comprobar si hay interacción diferente entre los componentes del tratamiento (FOLFOX-4, XELOX, bevacizumab, nonbevacizumab). Independiente de la prueba de interacción, también se llevó a cabo una evaluación clínica del efecto-tratamiento. Una interacción puede ser descartada si la prueba de interacción no fue estadísticamente significativa y si la evaluación clínica no reveló ninguna diferencia clínicamente relevante. Si la interacción se descartó, el análisis de conjunto se mantuvo en el análisis fundamental. Si la interacción no se puede descartar, los resultados en los subgrupos de tratamiento con bevacizumab y nonbevacizumab, deben tener que ser considerados.

El PFS fue la variable primaria del estudio, y se definió como el tiempo desde la asignación aleatoria al primer PD documentado (por evaluación del investigador), o muerte por cualquier causa. Los pacientes sometidos a metastasectomía curativa fueron retirados al momento de la cirugía. Una definición general de PFS fue especificada para el análisis primario, que incluye progresión o muerte, independiente de si el paciente se mantuvo en la terapia del protocolo al momento del evento.

La eficacia y variables secundaria utilizadas durante el tratamiento fueron PFS (lo mismo que PFS general, sin embargo, para eventos que ocurrieron más allá de 28 días después de la última ingesta de medicación del estudio, el paciente fue retirado a la fecha de no-progresión conocida), OS, RR, duración de la respuesta y tiempo para el fracaso del tratamiento.

El análisis del estudio NO16966 fue dirigido a eventos. El análisis final terminó cuando 1,200 eventos PFS ocurrieron en la población de pacientes elegidos, para la comparación de no inferioridad aseguraron el 90% de potencia con nivel α de 2.5%. Al mismo tiempo, 985 eventos en la ITT se esperaba ocurrieran un análisis factorial 2 x 2 de comparación entre bevacizumab vs. placebo. Basado en la proporción de riesgo (HR) de 0.75, este garantiza el 98% para la comparación de superioridad agrupado.

El estudio se realizó de conformidad con la Declaración de Helsinki y guías de Buenas Prácticas Clínicas. La aprobación del protocolo se obtuvo en cada sitio participante por el comité de ética independiente o por la junta de revisión institucional. El consentimiento informado se obtuvo para todos los pacientes antes de participar en el estudio.

RESULTADOS

Población de pacientes

Entre febrero 2004 y febrero 2005, un total de 1,401 pacientes fueron asignados al azar por un análisis factorial 2 x 2 (bevacizumab vs. placebo) parte del estudio se informa aquí (Fig. 1). Un total de 1,400 pacientes constituyen la población ITT para la prueba de la superioridad de bevacizumab en comparación con placebo (un paciente por error se asignó aleatoriamente dos veces). Las características clínicas basales y demográficas estuvieron bien equilibradas entre los grupos de tratamiento (Tabla 1).

Eficacia

La fecha límite para el análisis principal fue el 31 de enero de 2006 (duración media de seguimiento de 15.6 meses), sin embargo, con el fin de presentar la información más reciente para OS, los resultados se presentaron para la fecha de cierre, 31 de enero de 2007 (duración media de seguimiento de 27.6 meses).

La interacción del tratamiento, tanto estadísticamente significativa ($P = 0.7025$) y clínicamente relevante se descarto. Por lo tanto, el análisis de conjunto planificado, para los grupos que contenían bevacizumab vs. el grupo que contenía placebo (FOLFOX-4 y bevacizumab + XELOX y bevacizumab vs. FOLFOX-4 y placebo más XELOX + placebo) fue el análisis principal. En general, 699 pacientes formaron los grupos que contenían bevacizumab y 701 comprendieron el grupo que contenían placebo. Los datos relacionados a la no inferioridad de XELOX para FOLFOX-4, se presento como un artículo por separado.⁵

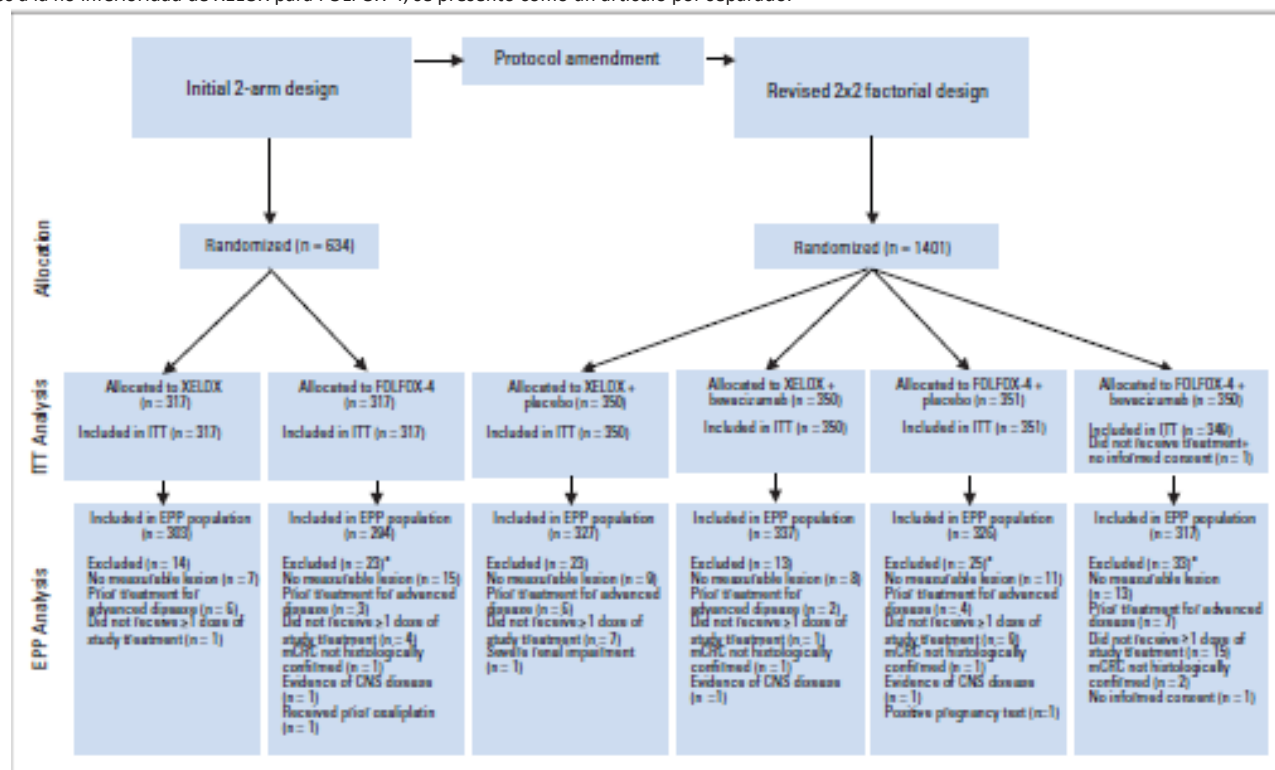


Fig. 1. Diagrama CONSORT. XELOX, capecitabina y oxaliplatino; FOLFOX-4, fluorouracilo/ácido folínico más oxaliplatino; ITT, intento de tratamiento; EPP, población de pacientes elegidos.

PFS, variable principal del estudio, incrementó significativamente con bevacizumab en comparación con placebo cuando se combinó con quimioterapia basada en oxaliplatino (HR, 0.83; 97.5% CI, 0.72 a 0.95, $P = 0.0023$), la duración mediana inicial de PFS fue de 9.4 meses con bevacizumab más quimioterapia vs. 8.0 meses con placebo más quimioterapia (Figura 2, Tabla 2). Utilizando el análisis secundario pre-especificado de PFS sobre el tratamiento (es decir, teniendo sólo en cuenta eventos de progresión o muerte ocurridos dentro de los 28 días a partir de la última dosis de cualquier componente del tratamiento de estudio), la mediana de PFS sobre el tratamiento fue de 10.4 meses con quimioterapia más bevacizumab frente a 7.9 meses con quimioterapia más placebo (HR, 0.63; 97.5% CI, 0.52 a 0.75, $P < 0.0001$, Tabla 2).

En un análisis de subgrupo planeado, el impacto de la adición de bevacizumab sobre PFS se evaluó para cada régimen de quimioterapia. Usando la definición general de PFS, la superioridad estadística de bevacizumab vs. placebo fue evidente en el subgrupo XELOX (HR, 0.77; 97.5% CI, 0.63 a 0.94; $P = 0.0026$), pero no alcanzó el nivel de significación estadística sobre el subgrupo FOLFOX-4 (HR, 0.89; 97.5% CI, 0.73 a 1.08, $P = 0.1871$; Tabla A1, solo en línea). Haciendo uso de la definición de PFS sobre el tratamiento, los resultados significativos fueron evidentes tanto en el subgrupo XELOX (HR, 0.61; 97.5% CI, 0.48 a 0.78, $P < 0.0001$) y FOLFOX-4 (HR, 0.65; 97.5% CI, 0.50 a 0.84; $P = 0.0002$).

Los detalles de otras variables secundarias se presentan en la Tabla 2. La media OS, fue de 21.3 meses con bevacizumab más quimioterapia y de 19.9 meses con placebo más quimioterapia. Esta diferencia no alcanzó significancia estadística (HR, 0.89; 97.5% CI, 0.76 a 1.03, $P = 0.077$, Fig. 3). Para los resultados de subgrupos de tratamiento ver Tabla A1, sólo en línea.

El RR, según la evaluación de los investigadores, fue similar en los grupos con bevacizumab más quimioterapia vs. quimioterapia más placebo (47% v 49%, índice de probabilidad [OR] = 0.90; 97.5% CI 0.71 a 1.14, $P = 0.31$). De acuerdo con la revisión de respuesta independiente del comité de evaluación, RR también fue similar en ambos grupos que contenían bevacizumab y placebo (38% vs. 38%, OR, 1.00, 97.5% IC, 0.78 a 1.28, $P = 0.99$).

Cincuenta y nueve pacientes (8.4%) en el grupo que contenía bevacizumab y 43 pacientes (6.1%) en el grupo que contenía placebo experimentaron un intento de metastasectomía curativa. Los datos sobre el número que lograron una resección R0 completa de todas las enfermedades, no está disponible por el momento.

No había grandes desequilibrios entre los grupos de tratamiento con respecto al uso de terapia de segunda línea: grupo que contenía bevacizumab (46%) y grupo que contenía placebo (53%). El agente común utilizado fue: irinotecán (34% con bevacizumab vs. 42% con placebo); FU (23% vs. 31%); capecitabina (8% vs. 7%), cetuximab (9% vs. 12%) y bevacizumab (3% vs. 5%).

Exposición al tratamiento

La duración media del tratamiento fue similar en el grupo que contenía bevacizumab (190 días) y con el grupo que contenía placebo (176 días). Pocos pacientes (9% en el grupo que contenía bevacizumab y 6% en el grupo que contenía placebo) continuaron dentro de la fase de tratamiento post-estudio (mayor a 48 semanas). El tratamiento se suspendió a causa de PD en el 29% de los pacientes ($n = 203$) en el grupo que contiene bevacizumab y 47% de los pacientes ($n = 329$) en el grupo que contiene placebo (Tabla 3), lo que indica que una gran proporción de pacientes interrumpió el tratamiento antes de lo permitido por el protocolo del estudio. La intensidad de la dosis media (es decir, la proporción de dosis recibida a la dosis prevista) de cada componente de la quimioterapia, bevacizumab y placebo fue alta ($\geq 89\%$), y similar entre el placebo y los grupos que contenían bevacizumab y placebo (Tabla A2, solo en línea).

Tabla 1. Características de los datos basales de los pacientes (Población intento de tratamiento)

Características	Placebo + FOLFOX-4 or XELOX		Bevacizumab + FOLFOX-4 or XELOX		FOLFOX-4 + Placebo		FOLFOX-4 + Bevacizumab		XELOX + Placebo		XELOX + Bevacizumab	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
No. de pacientes	701		699		351		349		350		350	
Sexo												
Masculino	391	56	418	60	186	53	205	59	205	59	213	61
Femenino	310	44	281	40	165	47	144	41	145	41	137	39
Edad, años												
Media	60.0		60.0		60		60		61		61	
Rango	18-83		18-86		26-83		19-82		18-83		18-86	
Estatus ECOG												
0	418	60	405	58	211	60	198	57	207	59	207	59
1	281	40	289	42	138	40	147	43	143	41	142	41
2	0	0	1	< 1	0	0	0	0	0	0	1	< 1
Sitio de tumor primario												
Colon-recto	55	8	60	9	25	7	28	8	30	9	32	9
Colon	465	66	459	66	232	66	223	64	233	67	236	67
Recto	181	26	180	26	94	27	98	28	87	25	82	23
Estado del primer diagnóstico												
Local regional	279	40	250	36	141	40	128	37	138	39	122	35
Metastático	422	60	449	64	210	60	221	63	212	61	228	65
No. de sitios metastásicos												
0	1	< 1	1	< 1	1	< 1	1	< 1	0	0	0	0
1	297	42	284	41	142	41	150	43	155	44	134	38
2	234	33	253	36	122	35	132	38	112	32	121	35
3	123	18	108	16	65	19	44	13	58	17	64	18
≥4	46	7	53	8	21	6	22	6	25	7	31	9
Fosfatasa alcalina												
Anormal	296	42	302	44	147	42	146	42	149	43	156	45
Normal	401	58	390	56	201	58	199	58	200	57	191	55
Terapia adyuvante previa												
No	525	75	535	77	266	76	261	75	259	74	274	78
Si	176	25	164	24	85	24	88	25	91	26	76	22

Abreviaturas: FOLFOX-4, infusión de fluorouracilo, ácido folínico y oxaliplatino; XELOX, capecitabine y oxaliplatino; ECOG, Grupo Corporativo Oncológico del Este

Seguridad

La tabla 4 presenta detalles de los eventos adversos que provocaron la interrupción del tratamiento y efectos adversos predefinidos de especial interés para el bevacizumab.

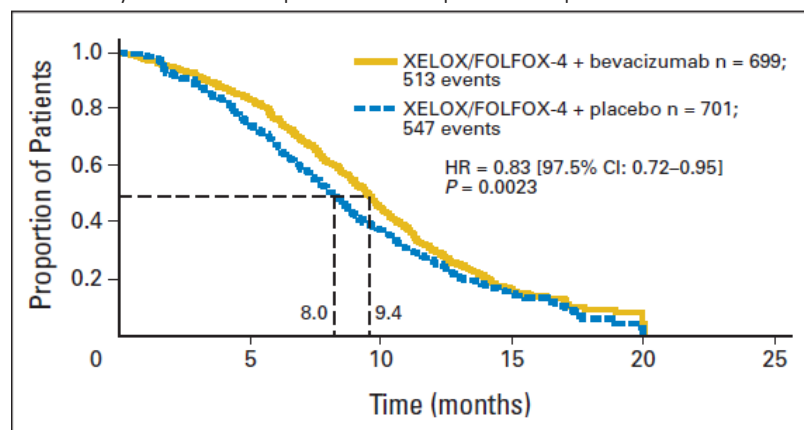


Fig. 2. Supervivencia libre de progresión (población intento de tratamiento). XELOX, capecitabina y oxaliplatino; FOLFOX-4, infusión de fluorouracilo, ácido folínico y oxaliplatino; HR, razón de riesgo.

Una mayor proporción de los pacientes interrumpieron el tratamiento del estudio, debido a eventos adversos en el grupos que contenía bevacizumab en comparación con el grupos que contiene placebo (30% vs. 21%). Sin embargo, se interrumpió el tratamiento debido a eventos adversos grado 3/4 registrados en 21% de los pacientes en el grupo que contiene bevacizumab en comparación con 15% de los pacientes en el grupo que contiene placebo, lo que indica que la interrupción se debió a eventos adversos grado 1 / 2 eventos adversos que fueron no poco frecuentes (10% vs. 6%). Además, la mayoría de estos abandonos al tratamiento fueron atribuibles a eventos relacionados con la quimioterapia en lugar de los eventos que se pretendían como potencialmente relacionadas con bevacizumab, los motivos más comunes para la interrupción del tratamiento fueron neurotoxicidad, trastornos gastrointestinales, trastornos generales y eventos hematológicos. Se presiente que los eventos para suspender el tratamiento, son potencialmente relacionados a bevacizumab en 5% y 2% de los pacientes en el grupo que contenía y el grupo que contenía placebo, respectivamente.

La incidencia global de eventos adversos grado 3 / 4 predefinidos fueron relacionados potencialmente a bevacizumab en un 16% en el grupo que contenía bevacizumab y del 8% en el grupo que contenía placebo (Tabla 4). El evento tromboembólico fue el más común. La ocurrencia de hipertensión grado 3 / 4 y hemorragia fue del 2% al 4% de los pacientes. Perforaciones gastrointestinales grado 3 / 4, proteinuria, fístula / absceso intra-abdominal y complicaciones en la cicatrización de heridas fueron poco frecuentes (<1% de los pacientes).

Tabla 2. Análisis de Eficacia (Población intento de tratamiento)

Variable	Placebo + FOLFOX-4 or XELOX	Bevacizumab + FOLFOX-4 or XELOX	P
No. de pacientes	701	699	
Primaria			
Media del tiempo de supervivencia libre de progresión, meses*	8.0	9.4	.0023
Razón de riesgo		0.83	
97.5% CI		0.72 to 0.95	
Secundaria			
Media del tiempo de supervivencia libre de progresión, meses+	7.9	10.4	<.0001
Razón de riesgo		0.63	
97.5% CI		0.52 to 0.75	
Media del tiempo para el fracaso del tratamiento, meses++	6.0	6.9	.0030
Razón de riesgo		0.84	
97.5% CI		0.74 to 0.96	
Media de la supervivencia global, meses [§]	19.9	21.3	.0769
Razón de riesgo		0.89	
97.5 %		0.76 to 1.03	
Media de la duración de la respuesta, meses	7.4	8.45	.0307
Razón de riesgo		0.82	
97.5% CI		0.66 to 1.01	

Abreviaturas: FOLFOX-4, infusión de fluorouracilo, ácido folínico y oxaliplatino; XELOX, capecitabina y oxaliplatino.

*Definición general (Ver Análisis Estadístico)

+Definición sobre el tratamiento (Ver Análisis Estadístico)

++Población de seguridad

§Fecha de cierre, 31 de Enero de 2007

No se identificaron nuevas señales de seguridad relacionadas con bevacizumab. De los cuatro eventos de perforación gastrointestinal en el grupo que contiene bevacizumab, tres eventos se resolvieron sin secuelas tras suspender el tratamiento de estudio y un caso fue fatal. Una de las dos perforaciones gastrointestinales que ocurrieron entre los pacientes tratados con placebo, fue fatal.

En total, 144 pacientes (21%) en los grupos que contienen bevacizumab y 104 pacientes (15%) en los grupos que contienen placebo recibieron terapia anticoagulante concomitante en algún punto de tiempo durante el estudio. La proporción de pacientes que experimentaron eventos de sangrado en los grupos que contienen bevacizumab, fue similar en los pacientes con (24%) o sin (28%) terapia de anticoagulación concomitante.

La incidencia de eventos adversos grado 3 / 4 fue de aproximadamente 5%, superior entre los pacientes en el grupo que contiene bevacizumab en comparación con el grupo placebo (Tabla 4).

En general, la adición de bevacizumab no causó empeoramientos relevantemente clínicos de toxicidad relacionada a quimioterapia de grado 3 / 4, aunque hubo diferencias en los eventos gastrointestinales (principalmente diarrea y vómitos, 32% vs. 27%), trastornos cardíacos (4% vs. <1%), y síndrome de mano-pie (7% v 3%) en el grupo que contenía bevacizumab versus placebo. Una revisión paciente por parte mostró eventos cardíacos subyacentes, patrón no común para los pacientes con estos eventos. El resto de los eventos adversos de grado 3 / 4 incrementaron, pero se explicó por pequeños aumentos en los eventos con las asociaciones conocidas con bevacizumab, como se explicó anteriormente (Tabla 4).

Tabla 3. Razones para suspender el tratamiento durante la fase de tratamiento primario (población intento de tratamiento)

Razón	Placebo + FOLFOX-4 or XELOX		Becavizumab + FOLFOX-4 or XELOX	
	No.	%	No.	%
No. de pacientes	701		699	
Seguridad	150	21	226	32
Eventos adversos*	143	20	210	30
Muerte	7	1	16	2
No – seguridad	472	67	366	52
Progresión	329	47	203	29
Violación de los criterios de inclusión	7	1	6	< 1
Otros, violación al protocolo	2	< 1	1	< 1
Fracaso al tratamiento	58	8	64	9
Otros	0	0	2	< 1
	76	11	90	13

Abreviaturas: FOLFOX-4, infusión de fluorouracilo, ácido folínico y oxaliplatino; XELOX, capecitabina y oxaliplatino.*enfermedades intercurrentes incluidas, + Incluye "no cooperar" y "retiró su consentimiento".

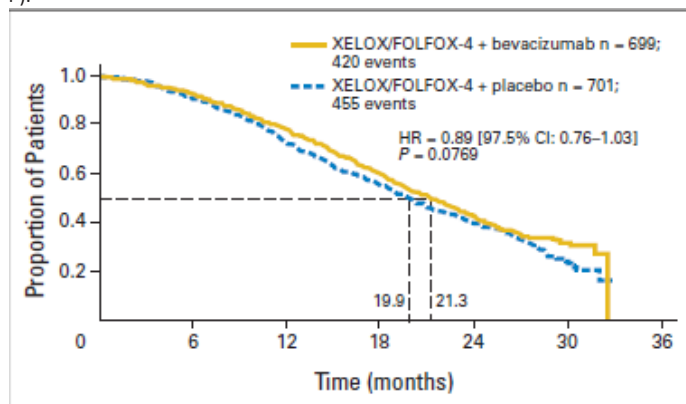


Fig. 3. Supervivencia global (población intento de tratamiento). XELOX, capecitabina y oxaliplatino; FOLFOX-4, infusión de fluorouracilo, ácido folínico y oxaliplatino, HR, razón de riesgo.

Tabla 4. Eventos Adversos Seleccionados (población de seguridad)

Evento Adverso	Placebo + FOLFOX-4 or XELOX		Bevacizumab + FOLFOX-4 or XELOX	
	No.	%	No.	%
No. de pacientes	675		694	
Eventos producidos a la interrupción del tratamiento	141	21	207	30
Cualquiera	101	15	145	21
Grado %	16	2	36	5
Eventos adversos de interés especial a bevacizumab				
Grado %				
Cualquier evento adverso	505	75	555	80
Eventos adversos de interés especial a bevacizumab	57	8	111	16
Eventos tromboembólico venoso	33	5	54	8
Hipertensión	8	1	26	4
Sangrado	8	1	13	2
Eventos tromboembólico arterial*	7	1	12	2
Perforaciones gastrointestinales	2	<1	4	<1
Complicaciones en cicatrización de heridas	2	<1	1	<1
Fistula/absceso intra-abdominal	—	—	6	1
Proteinuria	—	—	4	<1

Abreviaturas: FOLFOX-4, infusión de fluorouracilo, ácido folínico y oxaliplatino; XELOX, capecitabina y oxaliplatino.*También incluye eventos cardiacos isquémicos

La tasa de mortalidad relacionada al tratamiento dentro de los 28 días a partir de la última dosis, fue similar en los grupos de bevacizumab y placebo (n = 14 [2.0%] y n = 10 [1.5%], respectivamente), como fue a los 60 días la causa de todas las muertes (n = 14 [2.0%] y n = 11 [1.6%], respectivamente).

DISCUSIÓN

Tomando en conjunto los estudios aleatorizados fase II y III previos, llevados a cabo en un ajuste de primera línea,^{1,7-9} este estudio confirma que bevacizumab mejora el PFS, cuando se combinó con quimioterapia para CCRm. El tamaño del efecto fue menor que en estudios previos,^{1,7} y a diferencia de dos de los dos estudios fase III^{1,2} previos, la tendencia observada en la mejoría de OS, no alcanzó significación estadística. Varios factores pueden haber contribuido a este resultado. En primer lugar, la duración total del tratamiento de bevacizumab y placebo (media ≈ 6 meses) fue similar en ambos grupos de tratamiento, mientras que la duración de PFS, fue mayor en el grupo de bevacizumab. El protocolo del estudio, al igual que los protocolos anteriores, permitió el tratamiento hasta la PD. Esta constatación de la falta de tratamiento con bevacizumab hasta PD contrasta marcadamente con los estudios previos, en los que la duración del tratamiento en los grupos con bevacizumab fue considerablemente mayor (1.5 o 3 meses) que en el grupo control.^{1,2} La magnitud del beneficio que se ofrece por bevacizumab en este estudio fue considerablemente mayor en el PFS predefinido en el tratamiento de análisis (HR, 0.63), que se ajusta por alteraciones pre-progresión para estudiar la terapia (por ejemplo, interrupción del tratamiento de estudio al inicio), que en el análisis primario, que utilizó un enfoque general (HR, 0.83). En contraste con los grupos bevacizumab, las dos definiciones de PFS no tienen ningún impacto sustancial en el método de la gráfica de Kaplan-Meier del grupo placebo. Estos hallazgos sugieren que la duración del tratamiento con bevacizumab es probable que sea importante, y que el tratamiento hasta la PD puede ser necesario para maximizar los beneficios clínicos derivados de la terapia con bevacizumab.

Las razones para la falta de tratamiento con bevacizumab o con quimioterapia hasta la progresión sobre este estudio no son claras. Una posibilidad es que cuando una toxicidad acumulativa, como la neurotoxicidad o fatiga, llega a un punto en el que el paciente puede haber solicitado la interrupción del tratamiento, algunos investigadores no han apreciado completamente que el protocolo permita específicamente la suspensión de uno o más medicamentos al mismo tiempo, permitiendo la continuación de los otros. Así, por ejemplo, se permitió la interrupción de oxaliplatino, mientras se permitió continuar con fluoropirimidina y bevacizumab, nuestro análisis muestra que este curso de acción se tomó en raras ocasiones.

En estudios previos de bevacizumab en ajuste de primera línea, el RR incrementó ≥ 10% con respecto al régimen del comparador^{1,7,8} y en ajuste de segunda línea, bevacizumab en combinación con FOLFOX-4 demostró una mejora del 13% en RR en comparación con FOLFOX-4 solo.² La mejora de RR no se observó en el grupo de bevacizumab de este estudio. Teniendo en cuenta el aumento constante del RR a través de los tipos de tumores, incluyendo CCR, previamente observados con bevacizumab,^{1,2,10-12} este resultado puede representar un valor atípico. Sin embargo, dado que se trata de un estudio controlado con placebo, más grande que cualquier otro estudio previo, los resultados fueron confirmados por una revisión de un tercero, la constatación de una falta de mejora en el RR no puede ser fácilmente descartado. En contraste con el OS y PFS, el cese de bevacizumab antes de la progresión en algunos pacientes no impactó en el RR.

El beneficio OS observado para bevacizumab en este estudio no alcanzó significación estadística. Los regímenes de primera y segunda línea de tratamiento fueron comparables entre los grupos de estudio, y sólo muy pocos pacientes (3% en el grupo bevacizumab y 5% en el grupo placebo) recibieron bevacizumab en otras líneas. Por lo tanto, es poco probable que los resultados de supervivencia fueran confundidos por un entre cruzamiento. La falta de continuidad tanto de bevacizumab o fluoropirimidinas (capecitabina o FU / leucovorin) hasta la progresión, puede haber mitigado la aportación de bevacizumab, disminuyendo así su impacto en el OS y PFS en este estudio.

El perfil de seguridad de bevacizumab documentado en este estudio fue similar al observado en estudios clínicos previos^{1,2,13} y estudios observacionales multinacionales grandes.^{14,15} También es notable que no incrementó el riesgo de sangrado en pacientes que recibieron bevacizumab y tratamiento de anti coagulación concomitante en comparación con los pacientes sin tratamiento de anti coagulación concomitante.

En conclusión, este estudio logró su objetivo principal, mostrando un aumento significativamente estadístico en el incremento de PFS a través de la adición de bevacizumab a la quimioterapia basada en oxaliplatino como tratamiento de primera línea de CCRm. No se observó un incremento en el RR. La diferencia observada en el OS no logró significancia estadística. La continuación de la terapia de bevacizumab con fluoropirimidinas, hasta la aparición de PD parece ser crítica con respecto a la magnitud del beneficio clínico derivado de bevacizumab.

REVELACIONES DE CONFLICTOS DE INTERÉS POR LOS AUTORES

Aunque todos los autores completaron la declaración de conflictos de interés, el autor siguiente (s) indicó una o interés financiero que es relevante para la materia de estudio en este artículo. Ciertas relaciones marcadas con una "U" son aquellos para los que no se recibió ninguna indemnización; las relaciones marcadas con una "C" fueron compensados. Para obtener una descripción detallada de las categorías de divulgación, o para obtener más información acerca de la política de conflictos de interés de la ASCO, por favor consulte la Revelación y la Declaración de Divulgación del Autor, de posibles conflictos de interés en la sección de Información para Contribuyentes.

Empleados o Posición de liderazgo: Florin Sirzén, Roche (C) **Consultor o Asesor**

de Rol: Leonard B. Saltz, Genentech (C); Stephen Clarke, Roche (C), Eduardo Díaz-Rubio, Roche (C), sanofi-aventis (C), Arie Figer, Roche (C); Ralph Wong, Roche (C), sanofi-aventis (C); Jim Cassidy, Roche (C) **Propiedad Participada:**

Ninguno **Honorarios:** Stephen Clarke, Roche, Eduardo Díaz-Rubio, Roche, sanofi-aventis, Werner Scheithauer, Roche, Sanofi-aventis, Arie Figer, Roche, Fernando Rivera, Roche; Couture Félix, Roche, Jim Cassidy, Roche

Financiamiento de la Investigación: Leonard B. Saltz, Roche, Genentech, Eduardo Díaz-Rubio, sanofi-Aventis, Roche, Arie Figer, Roche, Fernando Rivera, Roche, Jim Cassidy, **Roche Testimonio de Expertos:** Ninguno **Otras**

Remuneraciones: Ninguno

CONTRIBUCIONES DEL AUTOR

Conception and design: Florin Sirzén, Jim Cassidy

Administrative support: Florin Sirzén

Provision of study materials or patients: Leonard B. Saltz, Stephen Clarke, Eduardo Díaz-Rubio, Werner Scheithauer, Arie Figer, Ralph Wong, Sheryl Koski, Mikhail Lichinitser, Tsai-Shen Yang, Fernando Rivera, Felix Couture, Jim Cassidy

Collection and assembly of data: Werner Scheithauer, Arie Figer, Fernando Rivera, Florin Sirzén

Data analysis and interpretation: Florin Sirzén, Jim Cassidy

Manuscript writing: Stephen Clarke, Eduardo Díaz-Rubio, Florin Sirzén, Jim Cassidy

Final approval of manuscript: Leonard B. Saltz, Eduardo Díaz-Rubio, Werner Scheithauer, Arie Figer, Ralph Wong, Sheryl Koski, Fernando Rivera, Felix Couture, Florin Sirzén, Jim Cassidy

REFERENCIAS

- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350:2335-2342, 2004
- Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ: Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 25:1539-1544, 2007
- de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al: Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18:2938-2947, 2000
- Cassidy J, Tabernero J, Twelves C et al: XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): Active firstline therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22: 2084-2091, 2004
- Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al: Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil plus oxaliplatin (FOLFOX-4) plus bevacizumab or placebo as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized non-inferiority phase III study. *J Clin Oncol* doi:10.1200/JCO.2007.14.9898
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 92:205-216, 2000
- Kabbinavar F, Hurwitz H, Fehrenbacher L, et al: Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (5-fluorouracil)/leucovorin (LV) with 5-fluorouracil/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 21:60-65, 2003
- Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, et al: Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 23:3697-3705, 2005
- Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, et al: Combined analysis of efficacy: The addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 23:3706-3712, 2005
- Miller KD, Chap LI, Holmes FA, et al: Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 23:792-799, 2005
- Sandler A, Gray R, Perry MC, et al: Paclitaxelcarboplatin alone or with bevacizumab for non-smallcell lung cancer. *N Engl J Med* 355: 2542-2550, 2006
- Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al: Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 22:2184-2191, 2004
- Hochster HS, 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. *J Clin Oncol* 24: 148s, 2006 (abstr 3510)
- Hedrick E, Kozloff M, Hainsworth J, et al: Safety of bevacizumab plus chemotherapy as firstline treatment of patients with metastatic colorectal cancer: Updated results from a large observational registry in the United States (BriTE). *J Clin Oncol* 24:155s, 2006 (abstr 3536)
- Van Cutsem E, Michael M, Berry S, et al: Preliminary safety and efficacy of bevacizumab with first-line FOLFOX, XELOX, FOLFIRI, and capecitabine for mCRC: First BEATrial. Proceedings of the 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium, Orlando, FL, January 19-21, 2007 (abstr 346)