

Bevacizumab en Cáncer Colorrectal Avanzado: Un Reto para el Paradigma Actual

PARA EL EDITOR: Con gran interés he leído los artículos de Cassidy et al¹ y Saltz et al², que describen los resultados del estudio clínico NO16966. Los autores deben ser felicitados por la realización de este estudio clínico, bien diseñado para hacer frente a cuestiones críticas en el manejo contemporáneo de la enfermedad de cáncer colorrectal avanzado (CRC). El primer artículo demuestra claramente que la capecitabina puede ser sustituida por la infusión de fluorouracilo en un régimen de primera línea basada en oxaliplatino. Esto proporciona una opción terapéutica menos engorrosa y es probable cambiar la práctica para el beneficio de nuestros pacientes.

El segundo artículo reporta los resultados de bevacizumab en comparación con placebo, en pacientes que recibieron quimioterapia basada en oxaliplatino. Al demostrar que no había evidencia de interacción en el tratamiento, los autores fueron capaces de llevar a cabo el análisis en conjunto de capecitabina y oxaliplatino, oxaliplatino, fluorouracilo y leucovorina con o sin bevacizumab. A pesar de que el objetivo primario de mejora en el tiempo de supervivencia libre de progresión (PFS) cumplió con la significancia estadística (razón de riesgo, 0.83; 97.5% CI, 0.72 a 0.95, $P = 0.0023$), la mejoría absoluta en la media PFS de 1.4 meses, no es clínicamente significativa. Adicionalmente, a diferencia de estudios aleatorios controlados (RCTs por sus siglas en inglés) previos, que evaluaron bevacizumab en CRC avanzado, NO16966 no mostró ninguna mejora en el índice de respuesta o supervivencia global. Como señalan los autores, sólo el 5% de los pacientes en el grupo de control recibieron bevacizumab en las líneas de terapia subsiguientes, por lo que es poco probable que la falta de beneficio en la supervivencia se confunda por un análisis entre cruzado.

Si este fue el primer gran RCT para abordar el papel de bevacizumab en CRC avanzado, sospecho que las conclusiones de los autores deberían ser muy diferentes. Aunque este estudio fue claramente negativo y (en aislamiento) no soportó el uso de bevacizumab en esta población de pacientes, los autores presentan una hipótesis alternativa para explicar sus resultados. A diferencia de estudios previos, la duración total del tratamiento con bevacizumab y placebo fue similar (aproximadamente 6 meses) a pesar de la mejoría en el PFS en el grupo experimental. El protocolo del estudio especificó que el tratamiento podría continuar hasta la progresión de la enfermedad, y por lo tanto, parece que los investigadores pueden haber suspendido el fármaco del estudio antes de tiempo. Los autores concluyen que "la continuación del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad puede ser necesario para optimizar la contribución de bevacizumab a la terapia."² Me ha decepcionado que los autores no postularan en cualquier parte del artículo, que tal vez bevacizumab no es eficaz en una amplia población de pacientes tratados con quimioterapia contemporánea.

Es importante colocar los resultados de este estudio clínico bien diseñado RCT en contexto para la revisión de la evidencia fundamental a la fecha en apoyo de bevacizumab. En 2004, Hurwitz et al³ reportó que la adición de bevacizumab a irinotecán, fluorouracilo y leucovorina en ajuste de primera línea, se asoció con un aumento clínicamente importante en la supervivencia media de 4.7 meses. En 2007, el Dr. Giantonio et al⁴ demostraron que bevacizumab mejora la supervivencia media por 2.1

meses, cuando se administra con oxaliplatino, fluorouracilo y leucovorina en ajuste de segunda línea. Recientemente, dos grandes estudios observacionales fase IV internacionales, han encontrado resultados impresionantes cuando bevacizumab se administra en la población general.^{5,6} Por último, una comparación no aleatorizada entre los tres cohortes de regímenes de Evaluación de Eloxatin (TREE) -1 y TREE-2, también sugieren un beneficio de bevacizumab en CRC metastático.⁷ Como los médicos, muchos de nosotros no estamos seguros de cómo interpretar los datos de Hurwitz et al, ya que irinotecán, fluorouracilo y leucovorina no son más el tratamiento estándar para CRC. Por otra parte, las limitaciones de los datos observacionales y la comparación no aleatorizada son bien conocidos. Sin embargo, creo que hasta la publicación de NO16966, la mayoría de oncólogos gastrointestinales sentimos, que bevacizumab ha tenido un papel significativo en el manejo clínico de los pacientes con CRC avanzado.

Los resultados presentados por Saltz et al² representan un reto considerable para el paradigma actual en el manejo de CRC avanzado. En muchas jurisdicciones la práctica clínica ha avanzado en pruebas y bevacizumab se ha convertido en estándar de atención en el tratamiento de primera línea de CRC avanzado. Creo que los resultados de NO16966 deberían introducir algún elemento de incertidumbre respecto al papel de bevacizumab en esta enfermedad. Teniendo en cuenta la totalidad de las pruebas, yo no propongo que bevacizumab no juega ningún papel en el manejo de CRC. Sin embargo, dado que la mayoría de los RCT contemporáneos han demostrado un beneficio clínicamente significativo para los pacientes, creo que sería inapropiado aceptar que bevacizumab en combinación con quimioterapia basada en oxaliplatino es el estándar de atención en el tratamiento de primera línea de CRC metastático. Por el contrario, este estudio debería alentar a futuros estudios para explorar los biomarcadores predictivos que permitan a los oncólogos tratar a pacientes que son susceptibles de beneficiarse con bevacizumab y evitar el tratamiento de pacientes con un medicamento potencialmente tóxico y costoso, y del cual puedan beneficiarse.

Como los médicos e investigadores, necesitamos tener un diálogo abierto sobre el beneficio real de estas nuevas terapias contra el cáncer en la población general y distinguir los resultados que son clínicamente significativos de los que son sólo estadísticamente significativos.

Christopher Booth

Division of Cancer Care and Epidemiology, Queen's University Cancer Research Institute, Kingston, Ontario, Canadá

DIVULGACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS DEL AUTOR

El autor (s) indicaron que no existe un potencial conflicto de interés

REFERENCIAS

1. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al: Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26:2006-2012, 2008
2. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al: Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized phase III study. *J Clin Oncol* 26:2013-2019, 2008
3. 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
4. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al: Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative

4. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al: 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

5. Berry S, Cuninghanm D, Michael M, et al: Preliminary efficacy of bevacizumab with first-line FOLFOX, XELOX, FOLFIRI, and fluoropyrimidines in mCRC: First BEAT. Proc Gastrointestinal Cancers Symposium, January 25-27, 2008 (abst 350)

6. Kozloff M, Sugrue M, Berlin J, et al: Safety and effectiveness of bevacizumab and chemotherapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer:

7. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al: Regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Results of the TREE study. J Clin Oncol 21:3523-3529, 2008
DOI: 10.1200/JCO.2008.18.8060

EN RESPUESTA: A los comentarios del Dr. Booth con respecto al reporte del ensayo NO16966 son apreciados. Estamos de acuerdo en que este gran, estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, añade nueva información - de acuerdo- inesperada sobre bevacizumab en el manejo de cáncer colorrectal (CCR), y que la nueva información debería añadirse - y se interpretó en el contexto- de que los resultados de otro estudio e información que disponemos sobre el tema. Sin embargo, del estado del Dr. Booth en su carta: " Si este fue el primer gran RCT para abordar el papel de bevacizumab en CCR avanzado, sospecho que las conclusiones de los autores deberían ser muy diferentes." En desacuerdo, con respeto. La conclusión del artículo dice lo siguiente: " 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."¹

Las declaraciones en la conclusión son una suma adecuada de los resultados del estudio. Está fuera del alcance de este artículo para establecer qué criterios deberían utilizarse para definir los paradigmas de tratamiento estándar. Sin embargo, es bien dentro del ámbito del Dr. Booth y otros considerar la información presentada, y para desafiar sus suposiciones sobre lo que debería o no debería ser una práctica estándar.

¿Son los beneficios observados con la adición de bevacizumab substanciales como los observados en estudios previos? Claramente no. ¿Que sea la primera interrupción de bevacizumab una explicación satisfactoria para estas diferencias? Tal vez, es una hipótesis razonable, pero que es poco probable que sea interrogado por otro RCT, dado el costo y la complejidad de tal empresa. ¿Podrían otros tomarse en cuenta otros factores de estas diferencias? Por supuesto. Deberían los resultados del estudio NO16966 cambiar el paradigma para el tratamiento de CCR? Es una pregunta complicada, sin una respuesta clara y simple.

En nuestro paradigma actual de desarrollo de fármacos, el éxito o fracaso se basa sobre la mejora de las variables primarias preespecificadas, en este caso una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia libre de progresión. Para la variable objetivo se logró en el estudio NO16966.

El Dr. Booth plantea la importante cuestión subjetiva de que es una mejora clínicamente significativa del PFS. Esta es una pregunta difícil de responder, un desafío al que nosotros, como comunidad de médicos oncólogos, pacientes, industria, gobierno y sociedad en su conjunto, todavía no ha planteado. El Dr. Booth escribe: "Como médicos e investigadores, necesitamos tener un diálogo abierto sobre el beneficio real de estas nuevas terapias contra el cáncer en la población general y distinguir los resultados que son clínicamente significativos de los que sólo son estadísticamente significativos." No estoy totalmente de acuerdo. ¿Cómo hacer esto?, sin aún no es del todo claro.

La incorporación de bevacizumab dentro de los paradigmas en el tratamiento actual se basa en el estudio reportado por Hurwitz et al², que mostró una ventaja sobre PFS de 4.4 meses y un OS de 4.7 meses.

Para aquellos de nosotros que traten a los pacientes y lleven a cabo investigación clínica, estos hallazgos pueden parecer sólidos y significativos. Sin embargo, para un paciente con CCR, o al miembro de la familia o un amigo de ese paciente, les puede parecer mucho menos. En el estudio NO16966, la ventaja de PFS fue de 1.4 meses. El beneficio OS fue también de 1.4 meses, sin embargo, el valor de p fue 0.078, lo que no cumplen con el nivel pre-especificado de significación estadística, por lo que es un resultado negativo tal como se define en el estudio (note que esto no significa que no hay ventaja en la supervivencia, sino que significa que la diferencia en la supervivencia observadas es sólo de 1.4 meses, y no podemos decir que esta dentro del 95% de confianza, esta modesta diferencia se debe a un efecto real del medicamento, y no sólo debido a la ocasión, sólo podemos decir esto con un 92% de confianza).

Entonces, ¿cómo debemos interpretar los resultados del estudio NO16966? ¿Quiere decir que los estudios previos, se equivocaron? No. ¿Quiere decir que no hay ningún beneficio al añadir bevacizumab a los regímenes de fluorouracilo-leucovorin-oxaliplatino o de oxaliplatino-capecitabina? No, pero los beneficios parecen ser más modestos que los esperados, en concreto, los datos son más atractivos que la adición de bevacizumab a la terapia de primera línea basada en oxaliplatino no mejora la tasa de respuesta en absoluto. ¿Cómo, entonces, llegamos a un consenso sobre lo que es clínicamente significativo? En el contexto de lo difícil que ha sido mostrar ningún beneficio para ninguna nueva intervención en CCR, tanto el estudio NO16966 y el estudio de Hurwitz et al, podrían ser considerados como clínicamente significativos, en el contexto de lo que queramos para nuestros pacientes y lo que ellos necesitan, podría decirse que no hay prueba de colon hasta la fecha que se cumple el criterio de significancia clínica. Mucha discusión se requiere para llegar a un acuerdo sobre que significa una mejora clínicamente significativa en las variables proporcionadas. Sería útil para los criterios que se definirán en los ensayos clínicos, a priori, pero me temo que llegar a la definición social en consenso sobre la significancia clínica, si es que se acuerden de que el medicamento no se utilizará en caso de no cumplir clínicamente con lo pre-especificado de significancia umbral, será tan difícil como el proceso de desarrollo del medicamento en sí.

Por el momento, casi no se puede discutir con la llamada a desarrollar significativos marcadores predictivos que permitan una selección adecuada del paciente. Sin embargo, aquí también debemos tener cuidado de reconocer que es lo que ofrece un marcador predictivo en el marco de bevacizumab en CCR, que nos diga que no tratar. Esto no abrirá una nueva opción para cualquier paciente con CCR, sólo el desarrollo de un nuevo medicamento eficaz haría eso. Lo que es un marcador predictivo útil, se encontrará y se ofrece a la comunidad con CCR como una delimitación más precisa de para quienes el uso de bevacizumab no proporcionará un beneficio que es clínicamente significativo.

Leonard Saltz

Department of Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Gastrointestinal Oncology Service, New York, NY

DIVULGACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS DEL AUTOR

Aunque todos los autores completaron la declaración de divulgación, los siguientes autor (es) indican un interés financiero o de otro tipo que sea relevante para el tema.