

Tratamiento de cáncer colorectal con y sin bevacizumab: un estudio de fase III

G.P. Stathopoulos, C. Batziou, D. Trafalis, J. Koutantos, S. Batzios, J. Stathopoulos, J. Legakis A., Armakolas

Primera clínica de oncología, Hospital Errikos Dunant, Atenas, Grecia

Palabras clave

Bevacizumab · Cáncer colorectal

tratados solo con la combinación, sin bevacizumab (brazo B).

Copyright © 2010 S. Karger AG, Basel

Resumen

Objetivo: El objetivo de este estudio fase III fue comparar la quimioterapia combinada con bevacizumab contra la quimioterapia sola en el tratamiento de pacientes con cáncer colorectal avanzado. **Métodos:** De septiembre del 2004 a septiembre del 2008, 222 pacientes vírgenes a tratamiento fueron incluidos y divididos en 2 brazos: 114 pacientes del brazo A fueron tratados con leucovorin, 5-fluorouracilo más irinotecan en combinación con bevacizumab, y 108 pacientes del brazo B fueron tratados de igual manera pero sin bevacizumab. Todos los pacientes estaban en fase IV con adenocarcinoma confirmado histológicamente. **Resultados:** La sobrevida general promedio de los pacientes del brazo A fue de 22.0 meses (95% IC; 18.1-25.9) y 25.0 meses (IC: 18.1-31.9) para los pacientes del brazo B. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los dos brazos con respecto al índice de respuesta observado: respuesta parcial, 42 pacientes (36.8%) y 38 pacientes (35.2%) para los brazos A y B, respectivamente. La toxicología hematológica no difirió en la comparación de los 2 brazos. La toxicidad no hematológica en el brazo A involucró hipertensión en 23 (20.2%) de los pacientes y proteinuria en 7 (6.1%); 3 pacientes experimentaron hemorragia y 1 pacientes perforación intestinal. Ninguno de estos efectos colaterales se observó en pacientes del brazo B. **Conclusión:** No se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida general promedio en pacientes con cáncer colorectal avanzado tratados con bevacizumab más terapia de combinación (brazo A) y aquellos

Introducción

En los últimos años, se han introducido nuevos agentes para el tratamiento de cáncer colorectal metastático. Uno de estos agentes es el bevacizumab (Avastin; Genentech Inc.), un anticuerpo monoclonal, un mitógeno específico del endotelio y un anticuerpo contra el factor de crecimiento endotelial (VEGF). El VEGF es un ligando secretado que se une a receptores específicos expresados por los angioblastos y las células endoteliales [1]. El familia de ligandos del receptor VEGF (VEGFR), VEGFR-1 y VEGF-2, están relacionados biológicamente a la angiogénesis, y VEGF-c y D-VEGFR-3 están asociados con la linfangiogénesis. La angiogénesis tumoral es compleja en que muchos tipos de células y factores están involucrados: i.e., como el factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento de fibroblasto-b, VEGFA, HGF, TGF α y EGF [2]. Las características del tumor y su ambiente promueven la expresión del VEGF [3].

[LOGO KARGER]

Fax +41 61 306 12 34
E-Mail karger@karger.ch
www.karger.com© 2010 S. Karger AG, Basel
0030-2414/10/0786-0376\$26.00/0Disponible en línea en:
www.karger.com/oclG.P. Stathopoulos, Dr.
Primera clínica de oncología, Hospital Errikos Dunant Hospital
Semitelou 2A
GR-115 28 Atenas (Grecia)
Tel. +30 210 775 2600, Fax +30 210 725 1736, E-Mail dr-gps@ath.forthnet.gr

El VEGF es sobre expresado en numerosas neoplasias y se considera un importante regulador de la angiogénesis fisiológica y patológica [4]. Hay estudios pre clínicos que han mostrado la inhibición de xenoinjertos humanos con bevacizumab. También hay estudios clínicos que han mostrado un aumento de la sobrevida cuando se combina bevacizumab con quimioterapia [5] contra quimioterapia sin bevacizumab. El bevacizumab disminuye el tamaño del tumor, mejora el alcance de la quimioterapia, detiene el crecimiento de nuevos vasos y evita que vuelvan a crecer por medio de los “andamios” de los vasos [6, 7]. Los tumores pequeños (1-2 mm) pueden no tener vasos (latentes), mientras que los tumores grandes son vasculares y con potencias metastático [8]. Después de una sola infusión solo de bevacizumab, se han observado reducciones significativas (80%) en el volumen y densidad vascular del tumor, en modelos clínicos y pre clínicos [6, 9]. En varios estudios antes de que se aplicara el bevacizumab, los resultados de la sobrevida promedio eran variados y era atribuido a los diferentes agentes citotóxicos usados [10-18]. Es muy posible que la efectividad de un agente antiangiogénico pueda no producir una respuesta en cada paciente con enfermedad metastática, pero podría tenerla en ciertos subgrupos que tienen un perfil diferente con base en genes de tipo salvaje o mutados. Un estudio en retrospectiva mostró la efectividad del bevacizumab al dividir en subgrupos las pruebas de genes de cáncer colorectal K-ras, b-raf y p-53 tipo salvaje o mutado [19]. Se ha realizado investigación en los biomarcadores de terapia angiogénica y su eficacia [5, 20-23].

El objetivo del presente estudio fue comparar 2 grupos de pacientes con cáncer colorectal avanzado, tratado con quimioterapia más bevacizumab (brazo A) y sin bevacizumab (brazo B). El objetivo primario del estudio fue determinar la sobrevida y el segundo objetivo el índice de respuesta y la toxicidad.

Materiales y métodos

Elegibilidad de los pacientes para tratamiento con o sin bevacizumab.

La elegibilidad para el estudio requirió cáncer colorectal confirmado histologicamente clasificado como de fase IV, incluyendo a los pacientes con una o múltiples metástasis. Todos los pacientes a los que se les había practicado una cirugía y se les extirpo el tumor primario. Los pacientes cuya enfermedad fue medible de manera bidimensional durante la exploración física, rayos X, tomografía computada, estado de desempeño de la OMS de 0-2, esperanza de sobrevida ≥ 12 semanas, reservas adecuadas de medula espinal (conteo de leucocitos $\geq 3,500 \mu\text{L}^{-1}$,

conteo de plaquetas $\geq 100,000 \mu\text{L}^{-1}$ y hemoglobina $\geq 10 \text{ g/dl}^{-1}$), función renal adecuada (creatinina sérica $\leq 1.5 \text{ mg dl}^{-1}$) y función hepática (bilirrubina sérica $\leq 1.5 \text{ mg dl}^{-1}$) y transaminasas séricas ≤ 3 veces el límite superior de lo normal o ≤ 5 veces el límite superior de lo normal en casos de metástasis hepática y edad ≥ 18 años fueron elegibles. Los pacientes con una segunda neoplasia también fueron excluidos. El estudio se condujo conforme a la declaración de Helsinki y las guías de las buenas prácticas clínicas [24] y fue aprobado por el comité de ética de los hospitales. Todos los pacientes dieron su consentimiento firmado antes de entrar al estudio.

Diseño del estudio

El diseño del estudio es de fase III, asignación aleatoria y un solo sitio. Se le dio poder para detectar una diferencia en el índice de respuesta y sobrevida entre los 2 brazos. El tamaño de muestra se planeó inicialmente para incluir a 200 pacientes (100 en cada brazo) con un incremento en el número de pacientes si no se llegaba a una diferencia estadística del 5% entre los 2 brazos, con respecto al índice de respuesta y la sobrevida promedio.

Plan de tratamiento

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente al brazo A o al brazo B. Los pacientes del brazo A debían ser tratados con 200 mg/m^2 de leucovorin, 500 mg/m^2 de 5-fluorouracilo más 135 mg/m^2 de irinotecan, y adicionalmente 7.5 mg de bevacizumab por kilogramo de peso corporal, cada 3 semanas. Los pacientes del brazo B recibieron el mismo tratamiento sin bevacizumab. El tratamiento se dio el día 1 en 4 horas para los agentes citotóxicos, más 90 minutos para el bevacizumab a los pacientes del brazo A. El pre tratamiento incluyo 8 mg de ondasetron vía i.v. y 8 mg de dexametasona vía i.v. media hora antes de empezar el tratamiento y se repitió después de terminar la quimioterapia. El número planeado de ciclos fue de 8 y los pacientes que lograron una respuesta o estabilidad de la enfermedad permanecieron sin tratamiento hasta la progresión de la enfermedad. Para pacientes con progresión de la enfermedad, se reemplazó el irinotecan por oxaliplatino. Se permitieron retrasos de ciclo de 1 semana, debido a efectos adversos. Se permitieron las terapias de soporte, como los factores estimulantes de colonias de granulocitos o transfusiones sanguíneas, antibióticos y agentes eritropoyéticos de acuerdo a las guías de la asociación americana de oncología clínica [25].

Análisis y evaluación de la basal y el tratamiento

Antes de entrar al estudio, todos los pacientes fueron evaluados de la siguiente manera: antecedentes médicos, exploración física, medición o evaluación del tumor, estado de desempeño de la OMS, ECG, conteo sanguíneo completo, pruebas de función hepática y renal y urianálisis. La determinación de la fase fue a través de tomografía computada de tórax y abdomen, escaneo óseo y ocasionalmente resonancia magnética. Se midió el conteo sanguíneo, la urea sanguínea y la creatinina sérica antes de cada periodo de tratamiento, las pruebas radiológicas se llevaron a cabo después de 6 ciclos o al final del estudio o después de cualquier ciclo si los signos clínicos indicaban progresión de la enfermedad. El estado de la enfermedad se determinó conforme a los criterios de evaluación de respuesta en tumores cancerosos sólidos. Se evaluó la toxicidad de todos los pacientes de ambos brazos conforme a los criterios comunes del instituto nacional del cáncer, versión 2.0 [25]. Se consideró como respuesta completa la desaparición de toda medida de la enfermedad confirmada a las 8 semanas mínimo y una respuesta parcial se consideró como una disminución del 30% en todas las medidas de la enfermedad,

también confirmado a las 8 semanas mínimo. Con la enfermedad estable, no se cumplían los criterios de la respuesta parcial ni de progresión de la enfermedad; la progresión de la enfermedad se consideró como un incremento del 20% de la carga del tumor y sin respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable documentado antes de que aumentara la enfermedad [26]. Un deterioro de 2 pasos en el estado de desempeño, una pérdida > 10% del peso de antes del tratamiento o un incremento de los síntomas, no constituían por sí mismos la progresión de la enfermedad. Sin embargo, la apariencia de estas quejas se siguió por una nueva evaluación de la extensión de la enfermedad. Todas las respuestas debían mantenerse por al menos 4 semanas y confirmarse por un panel independiente de radiólogos y oncólogos.

Tabla 1. Características de los pacientes

	Brazo A	Brazo B
Pacientes	114	108
Edad, años		
Promedio	67	62
Rango	45-82	30-87
Genero		
Hombre	73 (64.0)	68 (63.0)
Mujer	41 (36.0)	40 (37.0)
En fase 4 de la enfermedad	114	108
Histología		
Adenocarcinoma	114	108
Diferenciación moderada	109 (95.6)	105 (97.2)
Estado de desempeño		
0-1	85 (74.6)	78 (72.2)
2	29 (25.4)	30 (27.8)
Sitio de metástasis		
Solo hígado	53 (46.5)	51 (47.2)
Solo pulmón	12 (10.5)	8 (7.4)
Solo abdomen	6 (5.3)	4 (3.7)
Múltiple	43 (37.7)	45 (41.7)

Las cantidades en paréntesis son porcentajes.

Tabla 2. Índice de respuesta

	Brazo A	Brazo B
Número total de pacientes	114 (100)	108 (100)
Respuesta completa	-	-
Respuesta parcial	42 (36.8)	38 (35.2)
Enfermedad estable	50 (43.9)	50 (46.3)
Enfermedad progresiva	22 (19.3)	20 (18.5)

Las cantidades en paréntesis son porcentajes.

Diseño estadístico

El criterio final de evaluación principal para determinar el tamaño de la muestra fue el índice de sobrevida. Para detectar una diferencia \pm en un punto de tiempo de 3 años, se necesitaban 200 pacientes para tener un poder del 80% con un nivel de significancia de 5%. Se realizó un análisis intermedio basado en el límite de O'Brien/Fleming cuando se llegó al 50% del criterio final de evaluación (100 muertes). El estudio habría terminado prematuramente si se hubiera detectado una diferencia significativa en la sobrevida. La asignación aleatoria de los pacientes se realizó conforme al método de bloques permutados aleatoriamente dentro de un estrato. Se realizó el balanceo dinámico por parte del hospital. Se usó la prueba χ^2 de Pearson para la comparación de las variables categóricas, o la prueba exacta de Fisher, cuando fue apropiado. Se aplicó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney para la comparación de variables continuas. Los análisis de tiempo al evento se realizaron cuando la distribución de la sobrevida se estimó con la curva de Kaplan-Meier (fig. 1), y la comparación de tratamiento

se realizó usando la prueba Log-rank. Todos los valores P reportados son de 2 lados. Un valor P <0.05 fue considerado significativo.

Resultados

De septiembre del 2004 hasta septiembre del 2008, 222 pacientes fueron incluidos en este estudio de un solo centro. Todos los pacientes (114 en el brazo A y 108 en el brazo B) fueron evaluables para sobrevida, índice de respuesta y toxicidad. Las características de los pacientes se muestran en la tabla 1, que indica género, edad, fase de la enfermedad, histología, estado de desempeño y el sitio de la metástasis.

Evaluación de respuesta

El índice de respuesta se muestra en la tabla 2. No hubo respuestas completas en ninguno de los dos brazos. En el brazo A, se logró la remisión parcial en 44/114 pacientes (36.8%) y en el brazo B en 38/108 pacientes (35.2%). Con respecto a la enfermedad estable, no hubo diferencia significativa entre los 2 brazos: 43.9 y 46.3% en los brazos A y B respectivamente. Ninguna diferencia estadística se encontró entre los 2 brazos con respecto a la progresión de la enfermedad y la duración de la respuesta.

Tiempo de sobrevida

El periodo promedio de seguimiento fue de 36 meses y el rango de 12-72 meses. El tiempo de sobrevida para pacientes del brazo A fue de 22 meses (95% IC: 18.1-25.9) y los pacientes del brazo B fue de 25.0 meses (95% IC: 18.1-31.9) (tabla 3). No se determinó ninguna diferencia significativa (Valor p = 0.1391 de la prueba log-rank).

Toxicidad

Los resultados de toxicidad se muestran en la tabla 4. Se observó la toxicidad hematológica (leucopenia, anemia y trombocitopenia) y resultó similar en los pacientes de ambos brazos; un tercio de los pacientes tuvo leucopenia y anemia. La trombocitopenia fue escasa (4/114, 3.5% y 5/108, 4.6%, en los brazos A y B respectivamente). La toxicidad no hematológica difirió entre los 2 brazos con respecto a cuatro efectos colaterales: se detectó hipertensión en 23/114 (20.2%) de los pacientes del brazo A tratados con la combinación con bevacizumab, proteinuria en 7/114 pacientes (6.1%) y hemorragia en 3/114 (2.6%); 1 paciente con diseminación abdominal de la enfermedad e infiltración intestinal murió de perforación entérica.

La náusea/vómito, diarrea y la astenia fueron similares en ambos brazos.

Discusión

El presente estudio no mostró diferencia significativa en la sobrevida entre los 2 brazos. Cabe mencionar que ningún paciente del brazo A continuó el tratamiento con bevacizumab después de que el tratamiento citotóxico se detuviera. En otras palabras, no se dio ningún tratamiento de mantenimiento de bevacizumab. De acuerdo con otro estudio, la sobrevida general fue de 25.1 meses y la sobrevida promedio del grupo tratado con bevacizumab más allá de la progresión fue de 31.8 meses, mientras que en el grupo sin bevacizumab más allá de la progresión, la sobrevida promedio fue de 19.9 meses [23]. El tratamiento de mantenimiento todavía está en investigación. Es cuestionable el si un agente sin un efecto citotóxico puede prolongar la sobrevida. Se ha señalado [27] que un alto índice de respuesta hubiera sugerido que el bevacizumab es un agente sensibilizador hacia la quimioterapia a través de múltiples líneas de quimioterapia. En contraste, ningún incremento en el índice de respuesta acompañado por una prolongada sobrevida general puede determinar que este agente es cito estático [28]. Además, no hay evidencia de que el bevacizumab como agente singular es efectivo en pacientes con cáncer colorectal metastático, especialmente en tumores refractarios [20]. Se han observado ciertas controversias en los datos de estudios previos con respecto a la sobrevida general promedio. Un estudio recién publicado de 1,401 pacientes divididos en subgrupos, a los que se les dio bevacizumab en combinación con quimioterapia basada en oxaliplatino o quimioterapia basada en oxaliplatino combinada con placebo, no mostró una diferencia estadísticamente significativa y ninguna superioridad del grupo que recibió bevacizumab, $p = 0.077$ [21]. Solo la sobrevida libre de progresión de 9.4 meses para el grupo al que se le administró bevacizumab contra 8 meses para el grupo al que se le administró placebo mostró una diferencia estadísticamente significativa) $p = 0.0023$). Otros dos estudios, por comparación, mostraron la superioridad estadística del brazo de bevacizumab [5, 29].

Tabla 3. Tiempo de sobrevida (meses), valor $p = 0.1391$ de la prueba log-rank

	Pacientes	Promedio	95%IC
Brazo A (quimioterapia con bevacizumab)	114	22.0	18.1-25.9
Brazo B (quimioterapia sin bevacizumab)	108	25.0	18.1-27.6
Muestra total	222	24.0	20.4-27.6

Tabla 4. Toxicidad

	Brazo A	Brazo B
Hematológica	39 (34.2)	39 (36.1)
Leucopenia	36 (31.6)	36 (33.3)
Anemia	4 (3.5)	5 (4.6)
Trombocitopenia		
No hematológica		
Náusea/vómito	40 (35.1)	36 (33.3)
Diarrea	17 (15.0)	19 (17.6)
Astenia	29 (25.4)	30 (27.8)
Cardiotoxicidad	-	-
Nefrotoxicidad	-	-
Neuropatía	-	-
Hipertensión	23 (20.2)	-
Proteinuria	7 (6.1)	-
Perforación entérica	1 (0.9)	-
Hemorragia	3 (2.6)	-
Falla cardíaca congestiva	-	-
Trombosis arterial	-	-

Las cantidades en paréntesis son porcentajes.

En nuestro estudio la sobrevida promedio del brazo que recibió bevacizumab fue de 22 meses y esto es similar a uno de los estudios antes mencionados [21] donde la sobrevida promedio fue de 21.3 meses. Hay otra diferencia entre nuestro estudio y el que se acaba de mencionar, una diferencia que concierne a la sobrevida general promedio de los pacientes tratados solo con quimioterapia citotóxica: nuestra sobrevida promedio del brazo que no recibió bevacizumab fue de 25 meses, mientras que en el estudio antes mencionado fue de 19.9 meses. En otro estudio, también se lograron 19.8 meses para la sobrevida general promedio en pacientes tratados con XELOX y 19.6 meses en otro grupo tratado con FOLFOX-4 [30]. El índice de sobrevida más largo observado durante nuestro estudio también se reportó en otro estudio de 342 pacientes. La sobrevida promedio fue también de 25 meses. Los pacientes que respondieron en ese estudio tuvieron una sobrevida promedio de 30 meses y los pacientes con la enfermedad estable de 19 meses [31]. En otras palabras, la sobrevida promedio de los pacientes con enfermedad estable en el último estudio es la

misma que la sobrevida general promedio de otros estudios antes mencionados. Con respecto a la enfermedad estable y a la enfermedad no progresiva, la estabilidad puede suceder mientras los pacientes están en tratamiento o cuando están sin tratamiento. ¿Se puede interpretar esta condición de enfermedad estable como que no debe haber angiogénesis para que el bevacizumab sea efectivo? Esta condición de enfermedad estable podría ser clasificada como tumor latente [8]. El estudio que examinó tales biomarcadores como K-ras, b-raf y p-53 en relación con el efecto del tratamiento, con o sin bevacizumab [19] concluyó que el benefició a la sobrevida al agregar bevacizumab en el tratamiento de cáncer colorectal metastático es independiente del estado de los antes mencionados biomarcadores.

Ninguna diferencia estadísticamente significativa se observó en cuanto a la sobrevida general en pacientes con cáncer colorectal avanzado tratados con bevacizumab más una terapia de combinación (brazo A) y aquellos tratados con solo la combinación, sin bevacizumab (brazo B).

Referencias

- 1 Ferrara N, Davis-Smyth T: The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997; 19: 4–25.
- 2 Ferrara N, Kerbel RS: Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature* 2005; 438: 967–974.
- 3 Presta LG, Chen H, O' Connor SJ, Chisholm VY, Meng G: Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997; 57: 4593–4599.
- 4 Jubb AM, Pham TQ, Handy AM, Frantz GD, Peale FV, Wu TD, Koeppen HW, Hillan KJ: Expression of vascular endothelial growth factor, hypoxia-inducible factor 1a and carbonic anhydrase IX in human tumours. *J Clin Pathol* 2004; 57: 504–512.
- 5 Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hamsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335–2342.
- 6 Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E, Duda DG, Munn LL, Tong RT, Chung DC, Sahani DV, Kalva SP, Kozin SV, Mino M, Cohen KS, Scadden DP, Hartford AC, Fischman AG, Clark JW, Ryan DP, Zhu AX, Blaszkowsky LS, Chen HX, Shellito PC, Lauwers GY, Jain RK: Direct evidence that VEGF-specific antibody bevacizumab has antivasculature effects in human rectal cancer. *Natl Med* 2004; 10: 145–147.
- 7 Gerber HP, Ferrara N: A specific approach to VEGF inhibition. *Cancer Res* 2005; 65: 671–680.
- 8 Berger MM: Fluorescent inhibitors for LspF. *Nature* 2002; 418: 785–789.
- 9 Yuan Y, Sherman DR, Barry CE: Exploring drug-induced alteration in gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 14321–14326.
- 10 Rougier P, van Cutsem E, Bajetta E, Niederle N, Possinger K, Labianca R, Navarro M, Morant R, Bleiberg H, Wils J, Awad L, Herait P, Jacques P: Randomized trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1407–1412.
- 11 Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, Punt CJ, Hickish TF, Heikkila R, Johannesen TB, Starkhammar H, Topham CA, Awad L, Jacques C, Herait P: Randomized trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1413–1418.
- 12 Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggivolo R, Focan C, Chollet P, Llory JF, Letourneau Y, Coudert B, Bertheaut-Cvitkovic F, Larregain-Fournier D, Le Rol A, Walter S, Adam R, Misset JL, Levi F: Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as a first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 136–147.
- 13 Stathopoulos GP, Stergiou GS, Golematis B, Thalassinou N, Fillipakis M: Effects of adriamycin 5-fluorouracil and mitomycin-C combination chemotherapy in advanced colorectal cancer. *Oncology* 1995; 54: 306–309.
- 14 De Grammont A, Bosset JF, Milan C, Rougier F, Bouche O, Etienne P-L, Morvan F, Louvet C, Guillot T, Francois E, Bedenne L: Randomized trial comparing monthly lowdose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus infusion for advanced colorectal cancer: a French Intergroup study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 808–815.
- 15 Douillard J-Y, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, Jandi KP, Iveson T, Carmichael J, Alaki M, Gruia G, Awad L, Rougier P: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicenter randomized trial. *Lancet* 2000; 355: 1041–1047.
- 16 De Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin F, Hmissi A, Cassidy J, Boni C, Cortes-Funes H, Cervantes A, Freyer G,

- Papamichael D, Le Bail N, Louvet C, Hendler D, de Braud F, Wilson C, Morvan F, Bonetti A: Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938–2947.
- 17 Scheithauer W, Kornek GV, Raderer M, Schüll B, Schmid K, Kovats E, Schneeweiss B, Lang F, Lenaver A, Depisch D: Randomized multicenter phase II trial of two different schedules of capecitabine plus oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1307–1312.
- 18 Souglakos J, Mavroudis D, Kakolyris S, Kouroussis CH, Vardakis N, Androulakis N, Angelaki S, Kalbakis K, Tsetis D, Athanasiadis N, Samonis G, Georgoulas V: Triplet combination with irinotecan plus oxaliplatin plus continuous-infusion fluorouracil and leucovorin as first-line treatment in metastatic colorectal cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2651–2657.
- 19 Ince WL, Jubb AM, Holden SN, Holmgren EB, Tobin P, Sridhar M, Hurwitz H, Kabbinavar F, Novotny WF, Hillan KJ, Koeppe H: Association of K-ras, b-raf and p-53 status with the treatment effect of bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 13: 981–989.
- 20 Giantonio Bruce J, Katalano PJ, Meropol NJ, O' Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, Schwartz MA, Benson AIB III: Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group study E 3200. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1539–1544.
- 21 Saltz LA, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang T-S, Rivera F, Couture F, Sirzèn F, Cassidy J: Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013–2019.
- 22 Sandler A, Herbst R: Combining targeted agents: blocking the epidermal growth factor and vascular endothelial growth factor pathways. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 4221s–4425s.
- 23 Grothey A, Sugrue MM, Pardie DM, Dong W, Sergeant D, Hedrick E, Kozloff M: Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRITE). *J Clin Oncol* 2008; 26: 5326–5334.
- 24 ICH Efficacy EG (R1) Good Clinical Practice Consolidated Guidelines. <http://ich.org/cache/comp/475-175.html>.
- 25 Arbuck SG, Ivy SP, Setser A: The Revised Common Toxicity Criteria: Version 2.0. <http://ctep.info.nih.gov>.
- 26 Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, Van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors, European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205–216.
- 27 Carmeliet P: VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer. *Oncology* 2005; 69 (suppl 3):4–10.
- 28 Ellis LM, Haller DG: Bevacizumab beyond progression: does this make sense? Editorial. *J Clin Oncol* 2009; 3: 1–3.
- 29 Kabbinavar F, Hurwitz H, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, Griffing S, Bergsland E: 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* 2003; 21: 60–65.
- 30 Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang T-S, Rivera F, Couture F, Sirzèn F, Saltz L: 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* 2008; 26: 2006–2012.
- 31 Stathopoulos GP, Rigatos SK, Malamos NA, Stathopoulos JG, Thallasinou P, Papazachariou E, Antoniou F, Kondopodis E, Xynotroulas G: Long-term survival of patients with advanced colorectal cancer may not be due to the response to chemotherapy. *Oncology Rep* 2004; 12: 1295–1300.