

Bevacizumab más irinotecan, fluorouracilo y leucovorin para cáncer metastático colorectal

Herbert Hurwitz, M.D., Louis Fehrenbacher, M.D., William Novotny, M.D., Thomas Cartwright, M.D., John Hainsworth, M.D., William Heim, M.D., Jordan Berlin, M.D., Ari Baron, M.D., Susan Griffing, B.S., Eric Holmgren, Ph.D., Napoleone Ferrara, M.D., Gwen Fyfe, M.D., Beth Rogers, B.S., Robert Ross, M.D. y Fairouz Kabbinavar, M.D.

RESUMEN

ANTECEDENTES

El bevacizumab, un anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento vascular endotelial, ha mostrado una actividad pre clínica y clínica prometedora contra el cáncer metastático colorectal, particularmente la combinación con quimioterapia.

MÉTODOS

De 813 pacientes con cáncer colorectal metastático no tratado previamente, asignamos aleatoriamente 402 de ellos para recibir irinotecan, un bolo de fluorouracilo, y leucovorin (IFL) más bevacizumab (5 mg por kilo de peso corporal cada dos semanas) y 411 para recibir IFL más placebo. El criterio de evaluación final primario fue la sobrevida general. Los criterios de evaluación final secundarios fueron la sobrevida libre de progresión, el índice de respuesta, la duración de la respuesta, la seguridad y la calidad de vida.

RESULTADOS

La duración promedio de la sobrevida fue de 20.3 meses en el grupo al que se le dio IFL más bevacizumab, comparado con 15.6 meses en el grupo al que se le dio IFL más placebo, correspondiente a un índice de riesgo de muerte de 0.66 ( $P < 0.001$ ). La duración promedio de sobrevida libre de progresión fue de 10.6 meses en el grupo al que se le dio IFL más bevacizumab, comparado con 6.2 meses en el grupo al que se le dio IFL más placebo (índice de riesgo de progresión de la enfermedad, 0.54;  $P < 0.001$ ); los índices de respuesta correspondientes fueron 44.8 por ciento y 34.8 por ciento ( $P = 0.004$ ). La duración promedio de la respuesta fue de 10.4 meses en el grupo al que se le dio IFL más bevacizumab, comparado con 7.1 meses en el grupo al que se le dio IFL más placebo (el índice de riesgo de progresión, 0.62;  $P = 0.001$ ). La hipertensión de grado 3 fue más común durante el tratamiento con IFL más bevacizumab que con IFL más placebo (11.0 por ciento contra 2.3 por ciento) pero fue manejada con facilidad.

CONCLUSIONES

El agregar bevacizumab a la quimioterapia de combinación basada en fluorouracilo resulta una mejora estadísticamente significativa y de importancia clínica en la sobrevida entre pacientes con cáncer colorectal metastático.

De la Universidad de Duke, Durham, N.C. (H.H.); Kaiser Permanente, Vallejo, Calif. (L.F.); Genentech, Sur de San Francisco, Calif. (W.N., S.G., E.H., N.F., G.F., B.R., R.R.); Ocala Oncology, Ocala, Fla. (T.C.); Centro de cáncer Sarah Cannon, Nashville (J.H.); Asociados de hematología y oncología del noroeste de Pensilvania, Scranton, Pa. (W.H.); Universidad Vanderbilt, Nashville (J.B.); Centro médico californiano pacífico, San Francisco (A.B.); y la Universidad de California en Los Ángeles, Los Ángeles (F.K.). Enviar las solicitudes de reimpresión al Dr. Hurwitz en el departamento de oncología médica y trasplantes, Rm. 3802 Red Zone, Duke South Clinics, Box 3052, Centro médico de la universidad de Duke, Durham, NC 27710, o al correo [hurwi004@mc.duke.edu](mailto:hurwi004@mc.duke.edu).

N Engl J Med 2004;350:2335-42.  
Copyright © 2004 Sociedad médica de Massachusetts.

El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF, por sus siglas en inglés), es una glicoproteína difusible producida por células normales y neoplásicas, siendo un importante regulador de la angiogénesis fisiológica y patológica.<sup>1</sup> Los estudios preclínicos han mostrado que un anticuerpo murino monoclonal antihumano contra el VEGF puede inhibir el crecimiento de xenoinjertos de tumores humanos,<sup>2</sup> y una variante humanizada de este anticuerpo (bevacizumab [Avastin])<sup>3</sup> está siendo evaluada en estudios clínicos como tratamiento para varios tipos de cáncer.

Además de sus efectos anti angiogénicos directos, el bevacizumab también puede mejorar el alcance de la quimioterapia alterando la vasculatura del tumor y disminuyendo la elevada presión intersticial en los tumores.<sup>4, 5</sup> En un estudio fase 2 del tratamiento de cáncer colorectal, agregar bevacizumab al fluorouracilo más leucovorin<sup>6</sup> incremento el índice de respuesta, el tiempo promedio para la progresión de la enfermedad, y la duración promedio de la sobrevida. El presente estudio fase 3 fue diseñado para determinar si el agregar bevacizumab a una combinación de irinotecan, fluorouracilo y leucovorin (IFL)<sup>7</sup> mejora la sobrevida entre pacientes con cáncer colorectal metastático más que un régimen de IFL más placebo.

## MÉTODOS

### PACIENTES

Los pacientes elegibles tenían carcinoma colorectal metastático confirmado, con enfermedad medible de manera bidimensional. Otros criterios de inclusión incluyeron una edad de al menos 18 años, un estado de desempeño del grupo cooperativo de oncología del este (ECOG)<sup>8</sup> de 0 o 1, una expectativa de vida de más de tres meses, y un formato de consentimiento informado firmado. También se requirió funciones hematológica, hepática y renal (incluyendo excreción urinaria de no más de 500 mg de proteína por día) adecuadas.

Los criterios de inclusión incluyeron quimioterapia o terapia biológica previa para enfermedad metastática (uso adyuvante o radiosensibilizador de fluoropirimidinas con o sin leucovorin o levamisole no más de 12 meses antes de que se permitiera la entrada al estudio), haber recibido radioterapia en los 14 días previos a empezar con el tratamiento del estudio, enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, ascitis clínicamente detectable, embarazo o lactancia, uso regular de aspirina (más de 325 mg por día) u otro agente anti inflamatorio no esteroideo, diátesis previa a sangrado o coagulopatía o la necesidad de dosis completas de anticoagulante, y metástasis conocida del sistema nervioso.

El protocolo fue aprobado por los comités de revisión institucional de todas las instituciones participantes y se llevo a cabo conforme a la declaración de Helsinki, a las buenas prácticas clínicas actuales de la administración de comida y medicamentos, a los requerimientos éticos y legales locales.

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Los pacientes elegibles fueron asignados al tratamiento con uso de un algoritmo dinámico de asignación aleatoria que fue diseñado para lograr el balance general entre los grupos; la asignación aleatoria fue estratificada conforme al centro de estudio, el estado de desempeño del ECOG basal (0 contra 1), el sitio de la enfermedad primaria (colon contra recto), y número de sitios metastáticos (uno contra más de uno). Inicialmente, los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1:1 para recibir IFL más placebo, IFL más bevacizumab o fluorouracilo y leucovorin más bevacizumab (Tabla 1), cada uno de los cuales debía continuar hasta la progresión de la enfermedad o un efecto adverso inaceptable o por un máximo de 96 semanas.

Se programó un análisis intermedio para después de la asignación aleatoria de 300 pacientes, en el que un comité de monitoreo de datos cegado e independiente debía evaluar la seguridad del IFL más bevacizumab, con base en toda la información de seguridad disponible, incluyendo el número de muertes en cada grupo, pero en la ausencia de información relacionada a la respuesta del tumor. Si el comité de monitoreo de datos encontraba ningún evento adverso perjudicial atribuible al agregar bevacizumab al IFL, no se debía continuar con la inclusión de pacientes en el grupo asignado para recibir fluorouracilo y leucovorin más bevacizumab, y los pacientes adicionales deberían ser asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 para recibir ya sea IFL más placebo o IFL más bevacizumab. Sin embargo, si el comité de monitoreo de datos concluía que el perfil de seguridad del IFL más bevacizumab no era aceptable, no se debía continuar con la asignación a ese tratamiento, y los pacientes serían asignados de manera aleatoria en una proporción 1:1 para recibir ya sea la combinación de fluorouracilo y leucovorin más bevacizumab o IFL más placebo.

La respuesta tumoral y la progresión fueron determinadas con el uso de los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos.<sup>9</sup> Al momento de la progresión de la enfermedad, el tratamiento asignado era abierto y se le podía ofrecer a los pacientes tratamiento de segunda línea. Tales pacientes en el grupo asignado a un tratamiento con bevacizumab tenían la opción de continuar con el bevacizumab durante esta segunda línea de tratamiento. No se permitió ningún cambio de tratamiento en el grupo al que se le dio IFL más placebo. Los pacientes a los que se les asignó un tratamiento con bevacizumab y que no manifestaron signos de progresión de la enfermedad al final del periodo de estudio de 96 semanas podía continuar recibiendo bevacizumab en un estudio de extensión separado. Los pacientes en un grupo recibiendo bevacizumab y que tuvieron una respuesta completa confirmada o efectos adversos inaceptables por la quimioterapia podían discontinuarla y recibir solo bevacizumab.

El bevacizumab (o el placebo) fue administrado concomitantemente con quimioterapia. La dosis de bevacizumab y quimioterapia fueron recalculadas si el peso de un paciente cambiaba en al menos 10% durante el estudio. Se permitieron modificaciones de dosis estándar intraciclo e interciclo de irinotecan y fluorouracilo (de acuerdo al inserto)<sup>10</sup> en pacientes con eventos adversos relacionados con el tratamiento. Las dosis de leucovorin y bevacizumab no fueron alteradas.

En el análisis de sobrevida y tratamiento subsecuente, se siguió a todos los pacientes hasta su muerte, pérdida de seguimiento o fin del estudio.

## EVALUACIONES

Después de la evaluación basal, el estado del tumor fue evaluado cada 6 semanas por las primeras 24 semanas del estudio y posteriormente cada 12 semanas por el resto de la terapia. Todas las respuestas completas y parciales<sup>9</sup> requirieron confirmación al menos cuatro semanas después de ser notadas por primera vez.

La seguridad fue evaluada con base en los reportes de eventos adversos, resultados de las pruebas de laboratorio y mediciones de los signos vitales. Los eventos adversos fueron categorizados de acuerdo a los criterios comunes de toxicidad del instituto nacional del cáncer, versión 2, en el cual una calificación de 1 indica eventos adversos leves, una calificación de 2 indica eventos adversos moderados, una calificación de 3 indica eventos adversos serios y una calificación grado 4 indica eventos adversos que amenazan la vida. Las medidas de seguridad pre especificadas incluyeron la incidencia de todos los eventos adversos, todos los eventos adversos serios, y eventos adversos que han sido asociados con el bevacizumab – hipertensión, trombosis, sangrado de grado 3 o 4 y cambios de la basal en varios valores de laboratorio y signos vitales.

Tratamiento	Dosis inicial	Esquema
Irinotecan	125 mg/m <sup>2</sup> de área corporal	1 vez/semana por 4 semanas; repetición de ciclo c/6 semanas
Fluorouracilo	500 mg/m <sup>2</sup>	Cada 2 semanas
Leucovorin	20 mg/m <sup>2</sup>	
Placebo		
Irinotecan	125 mg/m <sup>2</sup>	1 vez/semana por 4 semanas; repetición de ciclo c/6 semanas
Fluorouracil	500 mg/m <sup>2</sup> *	Cada 2 semanas
Leucovorin	20 mg/m <sup>2</sup>	
Bevacizumab	5 mg/kg de peso corporal	
Fluorouracil	500 mg/m <sup>2</sup>	1 vez/semana por 6 semanas; repetición de ciclo c/8 semanas
Leucovorin	500 mg/m <sup>2</sup>	Cada 2 semanas
Bevacizumab	5 mg/kg	Cada 2 semanas

\*El tratamiento con fluorouracilo, leucovorin y bevacizumab se discontinuó después de que la seguridad de agregar bevacizumab al régimen de irinotecan, fluorouracilo y leucovorin se confirmó. La confirmación se dio después de la asignación aleatoria de 313 pacientes. Todos los medicamentos se administraron de manera intravenosa.

Para controlar la seguridad del régimen de IFL más placebo y de IFL más bevacizumab, se monitoreó la incidencia de muerte, eventos adversos serios, diarrea de grado 3 o 4, sangrado de grado 3 o 4 de cualquier fuente, y de trombosis durante el estudio de una manera abierta por parte del comité de monitoreo de datos de seguridad hasta completar el reclutamiento o

hasta el análisis intermedio de eficacia, lo que sucediera primero.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El criterio de evaluación primario fue la duración de la sobrevida general; la sobrevida se midió sin tomar en cuenta los tratamientos subsecuentes. Sin embargo, no hubo cambios entre grupos. Los criterios de evaluación secundarios fueron la sobrevida libre de progresión, índices objetivos de respuesta (respuesta completa y parcial), la duración de la respuesta y la calidad de vida.

Para los pacientes que estaban vivos al momento del análisis, los datos de sobrevida fueron censurados al momento del último contacto. La sobrevida libre de progresión se definió como el tiempo desde la asignación aleatoria a la progresión o muerte durante el estudio, con la muerte durante el estudio definida como cualquier muerte que ocurriera 30 días después de la última dosis de bevacizumab o quimioterapia. Para pacientes sin progresión de la enfermedad al momento del análisis final, los datos de sobrevida libre de progresión fueron censurados en la última evaluación de estado del tumor o al día 0 si no se realizó ninguna otra evaluación desde la basal. Los pacientes sin datos adecuados de seguimiento fueron categorizados como sin respuesta.

Característica	IFL más Placebo (N=411)	IFL más Bevacizumab (N=402)
Genero (%)		
Hombre	60	59
Mujer	40	41
Edad promedio (años)	59.2	59.5
Raza (%)†		
Blanco	80	79
Negro	11	12
Otro	9	9
Localización del centro (%)		
Estados Unidos	99	99
Australia o Nueva Zelanda	<1	<1
Estado de desempeño de la ECOG (%)		
0	55	58
1	44	41
2	<1	<1
Tipo de cáncer (%)		
Colon	81	77
Rectal	19	23
Número de sitios metastáticos (%)		
1	39	37
>1	61	63
Terapia previa contra cáncer (%)		
Quimioterapia adyuvante	28	24
Terapia de radiación	14	15
Duración promedio de enfermedad metastática (mo)	4	4

\*No hubo diferencias significativas entre grupos. IFL se refiere a irinotecan, fluorouracilo y leucovorin, y ECOG a grupo cooperativo de cáncer del este.

†La raza se atribuyó por los investigadores.

Tabla 3. Análisis de eficacia.*			
Criterio de evaluación	IFL más placebo	IFL más bevacizumab	Valor P
Promedio de sobrevida (mo)	15.6	20.3	<0.001
Índice de riesgo para muerte		0.66	
Índice de sobrevida de 1 año (%)	63.4	74.3	<0.001
Sobrevida libre de progresión (mo)	6.2	10.6	<0.001
Índice de riesgo para progresión		0.54	
Índice general de respuesta (%)	34.8	44.8	0.004
Respuesta completa	2.2	3.7	
Respuesta parcial	32.6	41.0	
Duración promedio de respuesta (mo)	7.1	10.4	0.001
Índice de riesgo para recaída		0.62	

\*IFL se refiere a irinotecan, fluorouracilo y leucovorin.

Para detectar el índice de riesgo de 0.75 para muerte en el grupo al que se le dio IFL más bevacizumab comparado con el grupo control, se requirieron aproximadamente 385 muertes. Todos los cálculos fueron realizados con la prueba de log-rank usando valores P de dos lados, con un valor alfa de 0.05, un poder estadístico del 80% y un análisis intermedio de eficacia.

Los análisis intermedio se condujeron de manera abierta por un comité independiente de monitoreo de datos. Se realizó un análisis intermedio de seguridad después de la asignación aleatoria de aproximadamente 100 pacientes a cada grupo. Se realizó un segundo análisis intermedio de seguridad y eficacia después de 193 muertes (la mitad del número requerido de eventos). De acuerdo con el protocolo, estos análisis intermedios de seguridad fueron controlados por una regla de paro secuencial de grupo formal basada en una función de gasto de O'Brien-Fleming.

Los análisis de eficacia se realizaron conforme al principio de intensión de tratamiento. Los análisis de seguridad incluyeron a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio.

El estudio fue diseñado por Genentech en colaboración con los investigadores. Genentech recolectó y analizó los datos; toso los autores tuvieron acceso a los datos primarios. La decisión de publicar el artículo fue de los investigadores. El artículo fue escrito por el Dr. Hurwitz.

## RESULTADOS

### CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Entre septiembre del 2000 a mayor del 2002, 923 pacientes fueron asignados aleatoriamente a 164 sitios en los Estados Unidos, Australia y Nueva Zelanda. Después de haber asignado aleatoriamente a 313 pacientes a uno de los tres grupos – 100 al de IFL más placebo, 103 al de IFL más bevacizumab y 110 al de fluorouracilo, leucovorin y bevacizumab – la asignación al grupo de fluorouracilo, leucovorin y bevacizumab se detuvo (los resultados de este grupo no son reportados). Este paso fue requerido por el protocolo después de que el primer análisis intermedio formal de seguridad concluyera que el régimen de IFL más bevacizumab tuvo un perfil de seguridad aceptable y que se podía seguir asignando a este grupo.

El análisis de intensión de tratamiento del criterio primario de evaluación de sobrevida general incluyó 411 pacientes en el grupo al que se le dio IFL más placebo y 402 pacientes en el grupo al que se le dio IFL más bevacizumab. La Tabla 2 muestra la demografía y características basales seleccionadas, que fueron balanceadas entre los grupos. Números similares de pacientes en cada grupo ya habían tenido una cirugía o recibido terapia de radiación o quimioterapia adyuvante para cáncer colorectal.

## TRATAMIENTO

La duración promedio de la terapia fue de 27.6 semanas en el grupo al que se le dio IFL más placebo y 40.4 semanas en el grupo al que se le dio IFL más bevacizumab. El porcentaje de la dosis planeada de irinotecan que fue administrada fue similar en los dos grupos (78 por ciento en el grupo al que se le dio IFL más placebo y 73 por ciento en el grupo al que se le dio IFL más bevacizumab).

Desde abril del 2003, 33 pacientes en el grupo al que se le dio IFL más placebo y 71 en el grupo al que se le dio IFL más bevacizumab todavía estaban tomando su terapia inicial asignada. Los índices de uso de segundas líneas de terapia que pudieran haber afectado la sobrevida, como el oxaliplatino o la metastasectomía, fueron bien balanceados entre los dos grupos. En ambos grupos, aproximadamente 50 por ciento de los pacientes recibieron alguna forma de segunda línea de tratamiento; 25 por ciento de todos los pacientes recibieron oxaliplatino y menos del 2 por ciento de los pacientes tuvo una metastasectomía.

## EFICACIA

La duración promedio de la supervivencia general, el criterio primario de evaluación, fue significativamente más larga en el grupo al que se le dio IFL más bevacizumab que en el grupo al que se le dio IFL más placebo (20.3 meses contra 15.6 meses), que corresponde a un índice de riesgo de muerte de 0.66 ( $P<0.001$ ) (Tabla 3 y Fig. 1), o una reducción de 34 por ciento en el riesgo de muerte en el grupo de bevacizumab. El índice de supervivencia de un año fue de 74.3 por ciento en el grupo al que se le dio IFL más placebo ( $P<0.001$ ). En el subgrupo de pacientes que recibieron una segunda línea de tratamiento con oxaliplatino, la duración promedio de supervivencia general fue de 25.1 meses en el grupo al que se le dio IFL más placebo.

El agregar bevacizumab al IFL se asoció con incrementos en la duración promedio de la supervivencia libre de progresión (10.6 meses contra 6.2 meses; índice de riesgo para progresión, 0.54, para la comparación con el grupo al que se le dio IFL más placebo;  $P<0.001$ ); índice de respuesta (44.8 por ciento contra 34.8 por ciento;  $P=0.004$ ); y la duración promedio de respuesta (10.4 meses contra 7.1 meses; índice de riesgo de progresión, 0.62;  $P=0.001$ ) (Tabla 3). La figura 2 muestra los estimados de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión. Los efectos del tratamiento fueron consistentes entre los subgrupos pre especificados, incluyendo los definidos conforme a la edad, género, raza, estado de desempeño de la ECOG, localización del tumor primario, presencia o ausencia de terapia adyuvante previa, duración de la enfermedad metastásica, número de sitios de metástasis, años desde el diagnóstico de cáncer colorectal, presencia o ausencia de radioterapia previa, carga tumoral basal, y concentraciones séricas de albúmina, fosfatasa alcalina y lactato deshidrogenasa (datos no mostrados).

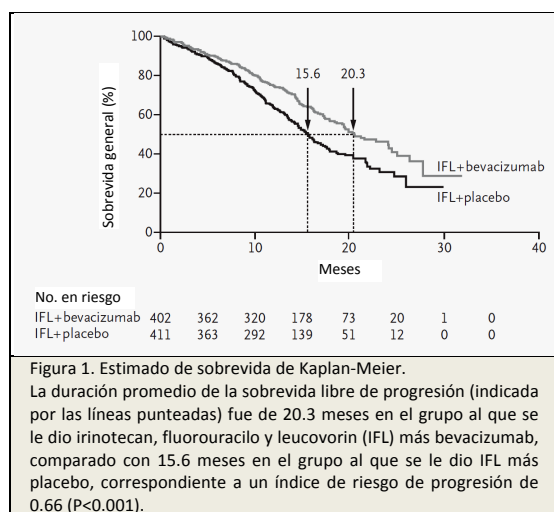


Figura 1. Estimado de supervivencia de Kaplan-Meier.

La duración promedio de la supervivencia libre de progresión (indicada por las líneas punteadas) fue de 20.3 meses en el grupo al que se le dio irinotecan, fluorouracilo y leucovorin (IFL) más bevacizumab, comparado con 15.6 meses en el grupo al que se le dio IFL más placebo, correspondiente a un índice de riesgo de progresión de 0.66 ( $P<0.001$ ).

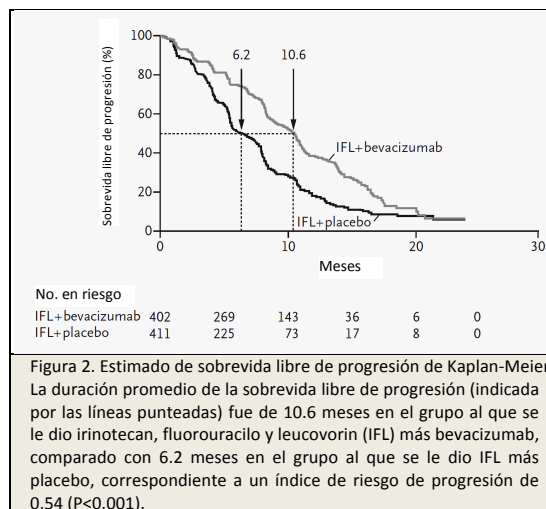


Figura 2. Estimado de supervivencia libre de progresión de Kaplan-Meier. La duración promedio de la supervivencia libre de progresión (indicada por las líneas punteadas) fue de 10.6 meses en el grupo al que se le dio irinotecan, fluorouracilo y leucovorin (IFL) más bevacizumab, comparado con 6.2 meses en el grupo al que se le dio IFL más placebo, correspondiente a un índice de riesgo de progresión de 0.54 ( $P<0.001$ ).

## SEGURIDAD

La Tabla 4 presenta la incidencia de eventos grado 3 o 4 seleccionados durante el tratamiento asignado, sin ajuste para la duración promedio de la terapia (27.6 semanas en el grupo al que se le dio IFL más placebo y 40.4 semanas en el grupo al que se le dio IFL más bevacizumab). La incidencia de cualquier evento adverso grado 3 o 4 fue aproximadamente 10 puntos porcentuales más alto entre pacientes recibiendo IFL más bevacizumab que entre pacientes recibiendo IFL más placebo, principalmente debido a un incremento en la incidencia de hipertensión grado 3 (que requirió tratamiento) y pequeños aumentos en la incidencia de diarrea y leucopenia grado 4. Sin embargo, no hubo una diferencia significativa en la incidencia de eventos adversos que llevaran a hospitalización o a la discontinuación del tratamiento del estudio o en el índice de 60 días de muerte por cualquier causa.

Tabla 4. Eventos adversos seleccionados.*		
Evento adverso	IFL plus Placebo (N=397)	IFL plus Bevacizumab (N=393)
	Por ciento	
Cualquier evento adverso grado 3 o 4	74.0	84.9†
Eventos adversos a hospitalización	39.6	44.9
Evento adverso a discontinuación del tratamiento	7.1	8.4
Evento adverso que lleva a muerte	2.8	2.6
Muerte en 60 días	4.9	3.0
Leucopenia grado 3 o 4	31.1	37.0
Diarrea 3 o 4	24.7	32.4
Hipertensión		
Cualquiera	8.3	22.4†
Grado 3	2.3	11.0†
Cualquier evento trombotico	16.2	19.4
Tromboflebitis aguda	6.3	8.9
Embolismo pulmonar	5.1	3.6
Sangrado grado 3 o 4	2.5	3.1
Proteinuria		
Cualquiera	21.7	26.5
Grado 2	5.8	3.1
Grado 3	0.8	0.8
Perforación gastrointestinal	0.0	1.5

\*Los datos no fueron ajustados para diferencias en la duración promedio de la terapia entre el grupo al que se le dio irinotecan, fluorouracilo y leucovorin (IFL) más placebo y el grupo al que se le dio IFL más bevacizumab (27.6 semanas contra 40.4 semanas).

† $P<0.01$ . Solo pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio son incluidos.

Los estudios fase 1 y 2 han identificado a hemorragia, tromboembolismo, proteinuria e hipertensión como efectos adversos posiblemente asociados al bevacizumab. Sin embargo, en nuestro estudio, solo la incidencia de hipertensión se incrementó de manera clara en el grupo al que se le dio IFL más bevacizumab comparado con el grupo al que se le dio IFL más placebo. Todos los episodios de hipertensión fueron manejables con agentes antihipertensivos orales estándar (e.g., bloqueadores de canales de calcio, inhibidores de la angiotensina y diuréticos). No hubo discontinuaciones de la terapia con bevacizumab, crisis hipertensivas o muertes relacionadas a la hipertensión en el grupo de bevacizumab.

Los índices de proteinuria grado 2 o 3 (no hubo episodios de proteinuria grado 4 o síndrome nefrótico) y sangrado de grado 3 o 4 de cualquier causa fueron similares en ambos grupos, aunque todos los tres casos de sangrado grado 4 fueron en el grupo al que se le dio IFL más bevacizumab. La incidencia de todos los eventos venosos y arteriales trombóticos fue de 19.4 por ciento en el grupo al que se le dio IFL más bevacizumab y del 16.2 por ciento en el grupo al que se le dio IFL más placebo ( $P=0.26$ ).

La perforación gastrointestinal se dio en seis de los pacientes (1.5 por ciento) en el grupo de IFL más bevacizumab. Un paciente murió como resultado directo de este evento, mientras que los otros cinco se recuperaron (tres de ellos fueron capaces de reiniciar el tratamiento sin complicaciones subsecuentes). De los seis pacientes con perforación, tres tuvieron una respuesta completa o parcial al IFL más bevacizumab. Otros factores aparte del tratamiento del estudio que pudieron ser asociados con la perforación gastrointestinal fueron cirugía de colon en los dos meses previos en dos pacientes y enfermedad de úlcera péptica en un paciente.

### DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio fase 3 proporcionan un soporte para el uso de agentes antiangiogénicos en el tratamiento del cáncer. Cuando este estudio fue diseñado e iniciado, se había probado recientemente que el agregar irinotecan al fluorouracilo y al leucovorin prolongaba la supervivencia en pacientes con cáncer colorectal metastásico y se consideró como el tratamiento de primera línea estándar para esta enfermedad. Nuestro estudio con asignación aleatoria fue diseñado para comparar la seguridad y eficacia relativas de dos regímenes para cáncer colorectal metastásico: IFL solo y con bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra el VEGF.

Encontramos que el agregar bevacizumab al IFL mejora la supervivencia general. Además, el incremento de 4.7 meses en la duración promedio de supervivencia atribuible a bevacizumab es tan o más grande que el observado en cualquier otro estudio fase 3 para el tratamiento de cáncer colorectal.<sup>11</sup> La supervivencia promedio de 20.3 meses en la población tratada con

bevacizumab se dio a pesar de la limitada disponibilidad de oxaliplatino para terapia de segunda línea durante este estudio.

Comparado con el IFL solo, el régimen de IFL más bevacizumab incrementó la supervivencia libre de progresión de un promedio de 6.2 meses a 10.6 meses, el índice general de respuesta de 34.8 por ciento a 44.8 por ciento, y la duración promedio de respuesta de 7.1 meses a 10.4 meses. Estas mejoras son clínicamente significativas. No habríamos predicho que la mejora absoluta en el índice de respuesta de 10 por ciento con el IFL más bevacizumab sería asociado con un incremento de la supervivencia de esta magnitud. Esta observación sugiere que el mecanismo primario del bevacizumab es la inhibición del crecimiento tumoral, en vez de la citoreducción.

Este beneficio clínico es acompañado por un incremento relativamente modesto en los eventos colaterales del tratamiento, que fueron manejados fácilmente. Hubo un incremento absoluto de aproximadamente 10 por ciento en la incidencia general de efectos adversos grado 3 y 4, atribuible en gran parte a hipertensión que requirió tratamiento, diarrea y leucopenia. Los índices de muerte de 60 días por cualquier causa, hospitalización y discontinuación del tratamiento no se incrementaron significativamente por agregar bevacizumab al IFL.

Estudios clínicos previos de fase 1 y 2 sugieren que el tratamiento con bevacizumab solo o con quimioterapia resulta en un incremento en la incidencia de trombosis, sangrado, proteinuria e hipertensión.<sup>6, 12</sup> Con la excepción de la hipertensión, no encontramos un exceso de estos efectos colaterales comparado con su incidencia en el grupo al que se le dio IFL más placebo, por tanto resaltando la importancia de realizar estudios con asignación aleatoria controlados con placebo para la evaluación de seguridad así como de eficacia. Un potencial efecto adverso nuevo que encontramos fue la perforación gastrointestinal. Esta complicación fue poco común y tuvo presentaciones clínicas variadas. Complicaciones intestinales severas, particularmente pacientes con neutropenia, han sido reportadas con el IFL y con otros regímenes de quimioterapia para cáncer colorectal,<sup>7, 13</sup> y en una serie, se reportaron fístulas en más del 2% de los pacientes tratados con regímenes basados en fluorouracilo.<sup>14</sup> Ningún evento como ese sucedió en el grupo al que se le dio IFL más placebo, mientras que se observaron seis casos en el grupo al que se le dio IFL más bevacizumab (1.5 por ciento), algunas veces en el caso de respuestas generales al tumor. Aunque tres de estos seis pacientes fueron capaces de reiniciar el tratamiento sin complicaciones subsecuentes, un paciente murió y dos discontinuaron el tratamiento permanentemente como resultado de esta complicación. EL VEGF está asociado al sanado de heridas,<sup>15, 16</sup> y los inhibidores del VEGF pueden inhibir la angiogénesis de heridas cutáneas en pacientes con cáncer. Aunque el riesgo de este evento adverso, que no es frecuente y está asociado con el cáncer colorectal



y sus complicaciones, puede incrementarse por el uso de bevacizumab.

Recientemente, el oxaliplatino fue aprobado en los Estados Unidos para el tratamiento de primera y segunda línea de cáncer colorectal.<sup>17</sup> Aunque todavía no hay suficientes datos a largo plazo concernientes a la eficacia del bevacizumab en combinación con regímenes basados en oxaliplatino, hay actualmente estudios investigando el papel de estas combinaciones.<sup>18</sup> La mejora del resultado clínico que permitió el agregar bevacizumab al IFL o a fluorouracilo solo<sup>6, 19</sup> sugiere que bloquear el VEGF puede ser un enfoque ampliamente aplicable para el tratamiento del cáncer colorectal.

En resumen, agregar bevacizumab al bolo de IFL proporcionó una mejora clínicamente y estadísticamente significativa en la sobrevida general, sobrevida libre de progresión e índice de respuesta.

Estos resultados sugieren que el bevacizumab más quimioterapia basada en fluorouracilo debe ser considerado como una nueva opción para el tratamiento de cáncer colorectal metastático.

Patrocinado por Genentech. El Dr. Hurwitz fue apoyado en parte por una beca de desarrollo profesional (K23 CA085582-04).

El Dr. Hurwitz reporta haber recibido honorarios de consulta de Genentech, Pfizer e Imclone; honorarios de lectura de Genentech y Pfizer; y apoyo para investigación de AstraZeneca, Cephalon, Bristol-MyersSquibb, Genentech, GlaxoSmithKline, y Sanofi-Synthelabo; el Dr. Cartwright honorarios de consulta de Genentech; el Dr. Hainsworth honorarios de lectura de Genentech y apoyo para investigación de Genentech, Sanofi-Synthelabo, y Novartis; el Dr. Heim honorarios de consulta de Genentech acciones en Genentech; el Dr. Berlin honorarios de consulta de Genentech y Pfizer y honorarios de lectura de Sanofi-Synthelabo; y el Dr. Kabbavar honorarios de lectura de Genentech. La Srta. Griffing y la Srta. Rogers y las Doctoras Ferrara, Novotny, Holmgren, y Fyfe son empleadas de Genentech y reportar tener acciones de Genentech. El Dr. Ross fue empleado de Genentech durante el estudio.

## REFERENCIAS

1. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9:669-76.
2. Kim KJ, Li B, Winer J, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. *Nature* 1993;362:841-4.
3. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997;57:4593-9.
4. Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy. *Nat Med* 2001;7:987-9.
5. Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E, et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. *Nat Med* 2004; 10:145-7.
6. Kabbinnar F, Hurwitz H, Fehrenbacher L, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:60-5.
7. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:905-14.
8. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-55.
9. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.
10. CPT-11 (Camptosar). Kalamazoo, Mich.: Pharmacia & Upjohn, 2002 (inserto).
11. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:23-30.
12. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial cell growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:427-34.
13. Rothenberg ML, Meropol NJ, Poplin EA, Van Cutsem E, Wadler S. Mortality associated with irinotecan plus bolus fluorouracil/ leucovorin: summary findings of an independent panel. *J Clin Oncol* 2001;19: 3801-7.
14. Tebbutt NC, Norman AR, Cunningham D, et al. Intestinal complications after chemotherapy for patients with unresected primary colorectal cancer and synchronous metastases. *Gut* 2003;52:568-73.
15. Nissen NN, Polverini PJ, Koch AE, Volin MV, Gamelli RL, DiPietro LA. Vascular endothelial growth factor mediates angiogenic activity during the proliferative phase of wound healing. *Am J Pathol* 1998;152: 1445-52.
16. Hurwitz H, Holden SN, Eckhardt SG, et al. Clinical evaluation of ZD6474, an orally active inhibitor of VEGF signaling, in patients with solid tumors. *Prog Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:82. abstract.
17. Oxaliplatin. (Eloxatin). New York: Sanofi-Synthelabo, 2004 (inserto).
18. Benson AB, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Giantonio BJ. Bevacizumab (anti-VEGF) plus FOLFOX4 in previously treated advanced colorectal cancer (advCRC): an interim toxicity analysis of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. *Prog Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:243. abstract.
19. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Cartwright T, et al. A phase III trial of bevacizumab in combination with bolus IFL (irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin) as first-line therapy in subjects with metastatic CRC: efficacy results in arm 3 (5-FU/LV/BV) and other exploratory analyses. Presented at the 94th AACR Annual Meeting, Washington, D.C., July 11-14, 2003. abstract. (Revisado el 10 de mayo del 2004 en <http://www.aacr.org/1132ag.asp>.)

Copyright © 2004 Massachusetts Medical Society.

## PULICACIÓN EN INTERNET DE PRESENTACIONES DE CONGRESOS MÉDICOS

Publicar una grabación de una presentación oral de un congreso médico en internet, con diapositivas seleccionadas de la presentación, no se considerará como publicación previa. Esto permitirá a los estudiantes y médicos que no son capaces de asistir al congreso el oír la presentación y ver la diapositivas. Si hay cualquier pregunta acerca de esta política, los autores deben sentirse en libertad de llamar a las oficinas editoriales del diario.