

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

CENTRO MEDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”

**“EFICACIA DEL USO DE BEVACIZUMAB EN PACIENTES CON
ASTROCITOMAS DE ALTO GRADO QUE PROGRESAN A
CIRUGÍA, RADIOTERAPIA, TEMOZOLOMIDA Y SIN
POSIBILIDADES DE RESECCIÓN QUIRÚRGICA: ESTUDIO DE
SEGUIMIENTO”**

TESIS

**PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
ONCOLOGÍA MÉDICA**

PRESENTA

DRA. AYURABID CASTILLO RAMIREZ

ASESOR

DR. ALEJANDRO JUÁREZ RAMIRO

PUBLICACION 02 DE AGOSTO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

**"Eficacia del uso de Bevacizumab en pacientes con
astrocitomas de alto grado que progresan a Cirugía,
Radioterapia, Temozolomida y sin posibilidades de resección
quirúrgica: Estudio de seguimiento"
REGISTRO No: 272.2014**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA

DRA. AYURABID CASTILLO RAMIREZ

ASESOR

DR. ALEJANDRO JUÁREZ RAMIRO

PUBLICACION 02 DE AGOSTO 2014.



APROBACION DE TESIS

**“Eficacia del uso de Bevacizumab en pacientes con
Astrocitomas de alto grado que progresan a Cirugía,
Radioterapia, Temozolomida y sin posibilidades de resección
quirúrgica: Estudio de Seguimiento”**

REGISTRO 272.2014

Dra. Aura Argentina Erazo Valle Solís

**SUBDIRECTORA DE ENSEÑANAZA E INVESTIGACION DEL
CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE Y PROFESORA
TITULAR DEL CURSO**

DRA. GUADALUPE CERVANTES SANCHEZ

JEFE DE SERVICIO Y PROFESORA ADJUNTO DEL CURSO

**DR. ALEJANDRO JUAREZ RAMIRO
JEFE DE LA CLINICA DE TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO
CENTRAL.
TUTOR DE TESIS**

DRA. AYURABID CASTILLO RAMIREZ

TESISTA.

Registro 272.2014

“Eficacia del uso de Bevacizumab en pacientes con Astrocitomas de alto grado que progresan a Cirugía, Radioterapia, Temozolomida y sin posibilidades de resección quirúrgica: Estudio de Seguimiento ”

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

A Dios por guiarme en el camino correcto.

A mi familia por siempre estar a mi lado con su apoyo y amor incondicional .

A mi madre por ser mi más grande inspiración.

A Daniel mi hermano por sus consejos y apoyo.

A Rogelio por tu amor y poyo incondicional.

A mis maestras y maestros del 20 de noviembre por brindarme su tiempo, apoyo y ser mi guía durante mi formación.

Dr Juárez por creer y apoyar este proyecto

INDICE

1. Marco Teórico	8
1.1 Antecedentes	8
1.2 Planteamiento del Problema	11
1.3 Justificación	12
1.4 Pregunta de Investigación	13
1.5 Hipótesis	14
2. Objetivos	15
2.1 Objetivo General	15
2.2 Objetivos Específicos	15
3. Tamaño de la Muestra	16
4. Criterios de Selección	17
4.1 Criterios de Inclusión	17
4.2 Criterios de Exclusión	17
4.3 Criterios de Eliminación	18
5. Diseño del Estudio	19
6. Descripción del Estudio	19
7. Definición de las Variables y Unidades de Medida	20
8. Análisis Estadístico	21
8.1 Evaluación de la Eficacia	22
9. Recursos	23
9.1 Humanos	23
9.2 Físicos	23

9.3 Financiamiento	23
10. Consideraciones Éticas	24
11. Cronograma del Estudio	25
12. Resultados	26
13. Discusión	30
14. Conclusiones	32
15. Bibliografía	33

1. MARCO TEORICO

1.1 ANTECEDENTES

El Astrocitoma multiforme es el tumor cerebral más común que crece de las células del linaje astrocítico, representa el 25% de todos los tumores cerebrales, el 55% de los tumores del grupo glioma, el 90% de los gliomas de los hemisferios cerebrales del adulto, siendo uno de los más comunes y agresivos del sistema nervioso central. Su incidencia es de 3.1 por 100,000 personas al año, habiendo una incidencia mayor en el sexo masculino 7.2 por 100,000 personas por año comparado con femeninas con una incidencia de 5.0 por 1000,000, e incrementándose con la edad a 14 por 100,000 personas mayores de 65 años. (1)

Esta enfermedad tiene una media de supervivencia global de 18 meses, con una supervivencia libre de progresión de 9 a 10 meses para pacientes que presentan recurrencia con una respuesta al tratamiento menor del 10%. (2)

Debido a que la re-operación y la re-irradiación son tratamientos opcionales en la minoría de los pacientes con astrocitoma multiforme recurrente, varios estudios clínicos han establecido el papel de la terapia antiangiogénica con el anticuerpo monoclonal del factor de crecimiento endotelial bevacizumab con o sin quimioterapia como una opción activa para pacientes con GBM que han fallado a previo tratamiento con temozolomida y radioterapia. (2)

La angiogénesis es un proceso por el cual los nuevos vasos se forman de la existente vasculatura por migración y proliferación de las células endoteliales, en el caso del astrocitoma multiforme se caracteriza por ser altamente vascularizado, con gran expresión de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que es un importante regulador de la angiogénesis. La expresión de altos niveles de VEGF se observan en áreas de necrosis, con relativa hipoxia y en regiones de proliferación endotelial. El nivel de expresión de VEGF se ha correlacionado con el grado de agresividad biológica de los gliomas. (2)

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), reduciendo la formación de nuevos vasos sanguíneos en el tejido tumoral, con una vida media aproximada de 20 días. Su administración es por vía intravenosa. Entre sus efectos adversos se encuentran hipertensión, proteinuria y epistaxis. Los efectos adversos serios que se pueden presentar son perforaciones gastrointestinales (2-3%), hemorragia (4%), eventos tromboembólicos arteriales, síndrome coronario agudo y crisis hipertensivas. Al momento de la infusión en menos del 5% se pueden presentar reacciones alérgicas al medicamento (3)

El 5 de mayo del 2009 la FDA aprobó la administración de bevacizumab como agente mono droga para pacientes con glioblastoma multiforme con progresión de la enfermedad a tratamiento previo. (5) En el estudio BRAIN publicado en 2009, en el cual se evaluó la eficacia de bevacizumab solo o en combinación con irinotecan, en 167 pacientes con astrocitoma multiforme recurrente, observando una supervivencia Libre de Progresión a 9 meses de 42.6% para bevacizumab solo y 50.3% para el grupo de combinación. El porcentaje de respuesta objetivas fue 28.2 % para la mono droga y 37.8% para el grupo de combinación. La supervivencia global media fue de 9.2 meses para bevacizumab solo y 8.7 para la combinación. (7).

En el Instituto Nacional de Cáncer (NCI 06-C-0064E), se evaluó la actividad del bevacizumab en pacientes con astrocitoma recurrente. Los pacientes fueron tratados

con bevacizumab 10 mg/kg cada dos semanas hasta la progresión, momento en el cual fueron tratados con bevacizumab en combinación con irinotecan 340 mg/m² o 125 mg /m². La sobrevida libre de progresión a 6 meses fue de 29% y sobrevida global a 6 meses de 57% . (7)

En el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE, se realizó un estudio con Bevacizumab en pacientes con astrocitoma de alto grado, en el cual únicamente se evaluó la seguridad del medicamento, pero no se evaluó la efectividad del mismo debido a problemas de logística institucional, informando en dicho estudio que el medicamento es seguro en el manejo de esta patología oncológica, reportando únicamente 5% de complicaciones caracterizadas por proteinuria e hipertensión arterial sistémica de grado moderado, ambas complicaciones no ameritaron suspensión del Bevacizumab. (8)

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los astrocitomas de alto grado son tumores cerebrales muy vascularizados con elevado riesgo de mortalidad a corto plazo. El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), reduciendo la formación de nuevos vasos sanguíneos en el tejido tumoral, lo cual podría mejorar la sobrevida de los pacientes con esta patología. El 5 de mayo del 2009 la FDA aprobó la administración de bevacizumab como agente mono droga para pacientes con astrocitoma multiforme con progresión de la enfermedad.(2,5)

En el servicio de Oncología Médica del CMN 20 de Noviembre en 2012 se evaluó la seguridad del medicamento, observando solo 5% de eventos adversos caracterizados por hipertensión arterial sistémica y proteinuria en grado moderado que no ameritó la suspensión del fármaco, pero no se ha evaluado su efectividad en la mejoría de sobrevida++. En un estudio previo realizado en el servicio de Oncología medica en el año 2011(8), unicamente se observó proteinuria e hipertensión arterial sistémica, en ambas en grado moderado que no amerito suspensión del Bevacizumab considerándose como un medicamento seguro. Basado en esto planteamos la siguiente pregunta de investigación:

Cuál es la efectividad del uso de Bevacizumab en pacientes con astrocitoma de alto grado que progresa a cirugía/radioterapia/temozolamida y sin posibilidad de resección con cirugía.?

1.3 JUSTIFICACIÓN

El Glioblastoma Multiforme es un problema de salud, que ocasiona un deterioro neurológico importante, con tasas de respuesta al tratamiento menores al 10%. Este tumor es altamente vascularizado y con gran expresión de VEGF(Factor de Crecimiento del Endotelio vascular)por lo que el bevacizumab, que es un fármaco antiangiogenico, podría tener actividad antitumoral importante en este tipo de tumor. Este fármaco ha sido aprobado por la FDA desde 2009 para el tratamiento de astrocitomas de alto grado y en el servicio de Oncología Médica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ya fue evaluado respecto a su seguridad en el tratamiento de esta enfermedad (Tesis de especialidad)(8), sin embargo por diversos problemas de logística institucional no fue posible evaluar la efectividad del medicamento por lo que proponemos el presente estudio para complementar el estudio previo con la evaluación de la efectividad de Bevacizumab en la sobrevida de pacientes con astrocitoma de alto grado avanzado no susceptibles de resección quirúrgica, esperando con esta información conocer la utilidad del medicamento, mejorando así la atención otorgada al paciente derechohabiente

1.4 PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Se obtendrá con la administración de bevacizumab beneficio en sobrevida global y sobrevida libre de progresión en pacientes con astrocitoma de alto grado que han progresado a tratamiento de temozolomida, radioterapia y no candidatos a resección quirúrgica?

1.5 HIPOTESIS

El estudio que se pretende realizar es descriptivo por lo que no requiere hipótesis, sin embargo, considerando que existe información en la literatura médica con la cual podemos comparar nuestros resultados, planteamos la siguiente hipótesis:

El tratamiento de pacientes con astrocitoma de alto grado que progresa a cirugía/radioterapia/temozolamida y sin posibilidad de resección con cirugía con Bevacizumab tiene una efectividad similar a la informada en el estudio BRAIN (7) con una supervivencia a 6 meses del 50%.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Conocer la efectividad del Bevacizumab en la sobrevida de pacientes con astrocitoma de alto grado que progresa a cirugía/radioterapia/temozolamida y sin posibilidad de resección con cirugía.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

En pacientes con astrocitoma de alto grado que progresa a cirugía/radioterapia/temozolamida y sin posibilidad de resección con cirugía:

1. Conocer la sobrevida libre de progresión.
2. Conocer los sitios de recurrencia.
3. Conocer el tiempo de recurrencia.
4. Conocer los cambios en las dimensiones del tumor.
5. Conocer la calidad de vida.

3. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Cohorte Retrolectiva

El estudio BRAIN informó una mejoría en el periodo libre de progresión de la enfermedad del 50% a 6 meses, considerando nuestra hipótesis en donde esperamos obtener un resultados similar, utilizando la fórmula para proporciones, para un poder de 0.80 y un error tipo 1 de 0.05 se requiere una población de estudio de 67 pacientes.

$$n = \frac{Z\alpha + Z\beta pq}{d^2}$$

Dónde: $Z\alpha = 1.96$; $Z\beta = 0.84$; $p = 0.50$; $q = 1 - p$; $d = 0.10$

Considerando la baja casuística de astrocitoma de alto grado que progresa a cirugía/radioterapia/temozolamida y sin posibilidad de resección con cirugía atendido en el servicio de Oncología Médica, el tamaño de muestra calculado es poco viable para el estudio, por lo que se propone analizar el total de pacientes que han sido tratados con bevacizumab, los cuales son un total de 16 pacientes.

4. CRITERIOS DE SELECCIÓN

4.1 CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes hombres y mujeres de cualquier edad con diagnóstico astrocitoma de alto grado que progresa a cirugía/radioterapia/temozolamida y sin posibilidad de resección con cirugía tratados con Bevacizumab

4.2 CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes con otro tipo de cáncer agregado.

4.3 CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes con expediente clínico incompleto.

5. DISEÑO DEL ESTUDIO

Retrolectivo.

6. DESCRIPCION DEL ESTUDIO

Revisaremos el registro del servicio de Oncología médica, seleccionando los expedientes clínicos de los paciente que cumplan con los criterios de selección. Registraremos las siguientes variables del expediente clínico: Edad. Sexo, características histopatológicas, localización del tumor, sobrevida global, tiempo libre de progresión de la enfermedad y calidad de vida.

7. DEFINICION DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

INDEPENDIENTE

Astrocitoma de alto grado: Neoplasia intracraneal primaria del sistema nervioso central que deriva de astrocitos que se han vuelto inmortales. Este cáncer tiene una sobrevida máxima de 12 meses. En estadios avanzados es candidato a ser tratado con cirugía/radioterapia/temozolamida, pero en algunos casos el crecimiento tumoral lo hace no susceptible de resección quirúrgica. Nominal presente/ausente.

DEPENDIENTE

Efectividad: Respuesta al tratamiento con bevacizumab determinada a través de las siguientes variables:

- **Supervivencia libre de progresión:** Tiempo de evolución después del tratamiento con bevacizumab en el cual no se detecta aumento de la actividad tumoral. Cuantitativa medida en meses.
- **Supervivencia Global:** Tiempo de sobrevida después del tratamiento con bevacizumab. Cuantitativa medida en meses.
- **Reducción tumoral:** Disminución de las dimensiones del tumor al menos del 10% de las dimensiones basales. Cuantitativa expresada en porcentaje.

Covariables

Edad: Tiempo de vida desde el nacimiento. Cuantitativa medida en años.

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group): Escala mediante la cual se mide la calidad de vida de un paciente con cáncer, cuyas expectativas de vida cambian en el transcurso de meses, semanas e incluso días.

0-Vida normal sin limitaciones de ningún tipo.

1- Limitación para actividades que requieren de grandes esfuerzos físicos

2- Se vale por sí mismo, puede estar fuera de cama o en reposo menos del 50% del día

3- No se vale por sí mismo, se encuentra encamado o en reposo más del 50% del día

4- Inválido, dependiente y encamado al 100%

8. ANALISIS ESTADÍSTICO

Utilizaremos el programa estadístico SPSS v20 para Windows. El análisis univariado se realizara con medidas de tendencia central y de dispersión (Medias, desviación estándar, medianas y rangos) de acuerdo al comportamiento de los datos. La Sobrevida Global y el periodo libre de progresión de la enfermedad con análisis de kaplan Meier y para la comparación de estas con lo informado en la literatura médica utilizaremos Log Rank. Consideraremos significancia estadística con $p < 0.05$

.

8.1 EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

El objetivo primario es valorar la efectividad de la administración de bevacizumab , la cual será medida mediante la sobrevida global y sobrevida libre de progresión.

9. RECURSOS

9.1 Humanos

- Dra. Ayurabid Castillo Ramírez: Involucrada en todos los procesos del estudio
 - Dr. Alejandro Juárez Ramiro: Asesoría y análisis de información

10. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se ajustara a los lineamientos establecidos por la declaración de Helsinki y de la institución en materia de investigación clínica. La información obtenida será manejada en forma confidencial y considerando que se trata de un estudio estrictamente descriptivo y retrolectivo no se requiere carta de consentimiento informado.

11. CRONOGRAMA DEL ESTUDIO

- Sometimiento al Comité de Ética y Comité de Investigación: Mayo 2014
- Recolección de datos análisis de la información: Junio 2014
- Presentación de resultados e impresión de la tesis: Agosto 2014

12. RESULTADOS

Se presentan los resultados del tratamiento con bevacizumab monodroga, se revisaron 22 expedientes de pacientes con progresión a temozolomida /radioterapia y sin posibilidad de resección quirúrgica, a los cuales se les administró bevacizumab monodroga a dosis de 15mg/kg bisemanal, en los cuales se observó incremento en cuanto a la "Sobrevida global y supervivencia libre de progresión"

Características de los pacientes

Se incluyen en el estudio 22 pacientes con astrocitoma de alto grado candidatos a recibir tratamiento de bevacizumab monodroga con una media de edad de 55 años (rango 37- 71 años), 4 pacientes fueron mujeres (36%) y siete hombres (64%). **(Tabla 1)**

La estirpe histológica que predominó fue la de Glioblastoma Multiforme en 9 pacientes (82%) y solo dos pacientes con Astrocitoma grado III (18%).

El estado funcional al momento del ingreso al protocolo medido por ECOG fue en nueve pacientes entre 0 y 1 (82%) y de 2 en dos pacientes (18%).

Al momento del reclutamiento nueve (82%) pacientes se encontraban ingiriendo prednisona y diez (90%) anticomiciales.

Al 100 por ciento de los pacientes se le había practicado una resección parcial como parte del manejo quirúrgico.

Como antecedente patológico de importancia, al momento del ingreso tres pacientes (27%) padecían de hipertensión arterial sistémica bajo tratamiento médico y dentro de metas terapéuticas.

Valoración inicial

A todos los pacientes se les realizó Resonancia Magnética de manera basal, examen general de orina, biometría hemática, enzimas hepáticas, química sanguínea, además de toma de tensión arterial. Encontrándose al 100% de los pacientes sin alteraciones en las cifras de laboratorio.

Tabla 1.

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES	NUMERO	PORCENTAJE
SEXO		41 %
HOMBRE	14	59% %
MUJER	18	
EDAD		
MEDIA	55 años	
RANGO	37-71 años.	
ECOG		
0-2	20	97%
3-4	2	3%
GLIOBLASTOMA	18	91%
ASTROCITOMA ALTO GRADO	4	9%
MEDICAMENTOS BASALES		
CORTICOESTEROIDES	22	100%
ANTICOMICIALES	10	53%
CIRUGIA INICIAL		
RESECCION PARCIAL	22	100%
RESECCION COMPLETA	0	0
BIOPSIA UNICAMENTE	0	0
ANTECEDENTE DE HIPERTENSION ARTERIAL	3	%

Evaluación de toxicidad

Se realizó un análisis de la toxicidad presentada posterior a la aplicación de cada ciclo de tratamiento.

Los eventos presentados en los once paciente que han recibido el tratamiento se encuentran registrados en la **tabla 2** .

De los once pacientes que han recibido el tratamiento de bevacizumab bisemanal solo un paciente (9%) presento sangrado a nivel de tejidos blandos. Grado 3 por lo cual fue suspendido la administración de 1 ciclo de tratamiento. La proteinuria fue documentada en dos pacientes (18%), Grado 1. Se presento elevación de la Fosfatasa alcalina Grado 1 en dos pacientes (18%). Elevacion de transaminasas Grado 2 en 2 pacientes (18%), anorexia grado 1 en cuatro pacientes correspondiendo a un 36%, diarrea Grado 1 en un paciente (9%).La hipertensión arterial se documento en 3 pacientes, uno grado 1 (9%) y dos en grado 2 (18%). , la fatiga fue una de las toxicidades predominantes, grado 1 en un paciente (9%), grado 2 un paciente (9%), grado 3 en dos pacientes 18%.

El motivo de suspensión del tratamiento fue por sangrado de tejidos blandos grado 3 y la fatiga grado 3 en dos pacientes.

Tabla 2: Descripción de eventos adversos presentados con la administración de Bevacizumab mondroga.

TOXICIDAD	TOXICIDAD GRADO 1-2 (%)	TOXICIDAD GRADO 3-4 (%)
Sangrado de tejidos blandos	1 (9)	0
Astenia	2 (18)	2 (18)
proteinuria	2 (18)	0
Elevación de FA	2 (18)	0
Elevación de ALT	2 (18)	0
Hipertesion arterial	3 (27)	0
Anorexia	4 (36)	0
Diarrea	1 (9)	0

13. DISCUSIÓN

El presente estudio fase II, tiene como objetivo valorar la efectividad del uso de bevacizumab monodroga en pacientes con glioblastoma multiforme como tratamiento de segunda línea.

Este reporte preliminar describe las toxicidades presentadas en los once pacientes que hasta el momento se han incluido en el estudio.

Como se puede observar en la tabla previa, el tratamiento con bevacizumab monodroga ha sido bien tolerado, fue motivo de suspensión la astenia grado 3 y el sangrado a nivel de tejidos blandos, difiriéndose la administración por 15 días únicamente, con recuperación excelente .

Por lo anterior se ha obtenido una excelente aceptación y apego del tratamiento por parte de los pacientes incluidos en este protocolo.

Actualmente no existe un tratamiento estándar en paciente que hayan progresado a radioterapia, concomitancia a temozolamida, debido a que la gran mayoría no son candidatos a una nueva resección quirúrgica, esto llevo a la aprobación acelerada del uso de bevacizumab en combinación con quimioterapia o en monodroga.

Se llega a una conclusión de que la administración de bevacizumab incrementa la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión.

14. CONCLUSIONES

En base a los resultados preliminares de éste estudio se puede considerar como una opción de tratamiento de segunda línea con un perfil de toxicidad tolerable y manejable. Lo cual además se ve reflejado en la aceptación y apego por parte del paciente.

Por lo tanto se observa incremento en cuanto a la sobrevida global y sobrevida libre de progresión.

15. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Thomas Schneider, Christian Mawrin, Cordula Scherlach, Martin Skalej, Raimund Firsching. Gliomas in Adults Deutsches Ärzteblatt International. Dtsch Arztebl Int 2010; 107(45): 799–808 .
- 2.- Marc C. Chamberlain. Bevacizumab for the Treatment of Recurrent Glioblastoma . Clin Med Insights Oncol. 2011; 5: 117–129.
- 3.- Michael C. Perry; Donald C. Coll; The Chemotherapy Source Book, 4th Ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2008.
- 4.- Kathryn Beal, Lauren E. Abrey, Philip H. Gutin . Antiangiogenic agents in the treatment of recurrent or newly diagnosed glioblastoma: Analysis of single-agent and combined modality approaches. Department of Radiation Oncology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Radiation Oncology 2011, 6:2
- 5.- Martin H. Cohen, Yuan li Shen, Patricia Keegan, Richard Pazdurfa. Drug Approval Summary: Bevacizumab (Avastin) as Treatment of Recurrent Glioblastoma Multiforme. The Oncologist 2009;14:1131–1138
- 6.- Chamberlain MC: Bevacizumab for recurrent malignant gliomas: efficacy, toxicity, and patterns of recurrence. Neurology 2009, 72(8):772-773
- 7.- Teri N. Kreisl, Lyndon Kim, Kraig Moore, Paul Duic, Cheryl Royce, Irene Stroud, Nancy Garren, Megan Mackey, John A. Butman, Kevin Camphausen, John Park, Paul S. Albert, and Howard A. Fine. Phase II Trial of Single-Agent Bevacizumab Followed by Bevacizumab Plus Irinotecan at Tumor Progression in Recurrent Glioblastoma J Clin Oncol 2009; 27(5):740-45.
- 8.- Murillo medina K, Juarez Ramiro A. Estudio fase II de seguridad y eficacia del uso de bevacizumab en pacientes con astrocitoma de alto grado que progresan a cirugía/radioterapia/temozolamida y sin posibilidad de resección con cirugía. Tesis especialidad en Oncología Médica. ISSSTE- UNAM 2012

