



Universidad Nacional Autónoma de México
Programa de Maestría y Doctorado
en Ciencias Médicas y Odontológicas y de la Salud

Estudio retrospectivo que compara la eficacia entre dos intensidades de dosis de bevacizumab en pacientes con cáncer de ovario epitelial recurrente platino-resistente

Tesis
Que para optar por el grado de
Maestría en Ciencias Médicas

PRESENTA:

José Antonio Bahena González

Tutor:

Dra. Lucely del Carmen Cetina Pérez
Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud

Ciudad de México, marzo de 2021



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.

ÍNDICE

	Pág
ABREVIATURAS	4
RESUMEN	5
1. MARCO TEÓRICO	5
1.1. Cáncer de ovario	9
1.1.1. Estadísticas del cáncer de ovario	9
1.1.2. Clasificación histológica del cáncer de ovario	10
1.1.3. Diagnóstico y etapificación del cáncer de ovario	11
1.1.4. Factores pronóstico	13
1.1.4.1. Etapa y tipo histológico	13
1.1.4.2. Enfermedad residual	15
1.1.4.3. Sensibilidad a tratamiento a base de platinos	16
1.2. Tratamiento del cáncer de ovario	16
1.2.1. Tratamiento inicial	16
1.2.2. Tratamiento para la recurrencia de la enfermedad	17
1.3. Tratamiento con bevacizumab	18
1.3.1. Bevacizumab en primera línea de tratamiento	18

1.3.2. Bevacizumab en el tratamiento de la recurrencia	22
1.4. Dosis de bevacizumab	27
1.4.1. Dosis de bevacizumab en cáncer de ovario	29
1.5. Seguridad del bevacizumab	31
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	35
3. JUSTIFICACIÓN.	37
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	38
5. HIPÓTESIS	39
6. OBJETIVOS	40
6.1. Objetivo primario	40
6.2. Objetivos secundarios	40
7. METODOLOGÍA	41
7.1. Diseño del estudio	41
7.2. Lugar	41
7.3. Población	41
7.4 Muestra	41
7.5. Criterios de selección	41

7.5.1. Criterios de inclusión	41
7.5.2. Criterios de exclusión	42
7.6. Procedimientos	42
7.7. Operacionalización de variables	44
7.8. Análisis estadístico	45
8. RESULTADOS	47
9. DISCUSIÓN	58
10. CONCLUSIÓN	62
11. REFERENCIAS	63

ABREVIATURAS

AJCC	American Joint Committee on Cancer
AUC	Area bajo la curva
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
FDA	Administración de Medicamentos y Alimentos
FIGO	Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
GOG	Grupo de Oncología Ginecológica
ILP	Intervalo libre de platino
IV	Intravenoso
SG	Supervivencia global
SLP	Supervivencia libre de progresión
OMS	Organización mundial de la salud
RECIST	Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos
SEER	Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales
SERP	Síndrome de encefalopatía reversible posterior
VEGF	Factor de crecimiento del endotelio vascular
VEGF-R	Receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular

RESUMEN

Marco teórico

El tratamiento inicial del cáncer de ovario consiste en la cirugía (etapificadora en etapas tempranas o citorreductora en etapas avanzadas) y quimioterapia basada en platinos. En algunos casos se puede agregar bevacizumab o un inhibidor de la Poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) para mejorar la supervivencia libre de enfermedad (SLE).

El cáncer de ovario platino-resistente se suele tratar con quimioterapia con un solo fármaco citotóxico. Además de esto, el bevacizumab ha demostrado mejorar la supervivencia libre de progresión (SLP) y las tasas de respuesta de pacientes en quienes se agrega este fármaco.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido hacia el factor de crecimiento del endotelio vascular A (VEGF-A) que inhibe a esta proteína. Tiene aprobaciones para el tratamiento del cáncer de ovario epitelial (1) en etapas III/IV, con base en los resultados del estudio GOG 218; (2) con recurrencia platino-sensible, con base en el estudio OCEANS; y (3) con recurrencia platino-resistente, con base en el estudio AURELIA.

La dosis óptima de bevacizumab aún no se conoce. Los ensayos clínicos han evaluado dos intensidades de dosis en las diferentes patologías: las dosis equivalentes a 5 mg/kg/semana y las dosis equivalentes a 2.5 mg/kg/semana. Hay muy poca información de estudios fase I que evalúen la dosis de bevacizumab. Además, la variabilidad de las dosis estudiadas ha sido muy amplia (de 0.1 a 20 mg/kg) con esquemas que van de aplicaciones semanales a cada tres semanas.

El único estudio que ha comparado dos dosis de bevacizumab frente a frente fue el estudio EAGLE, un ensayo fase III en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que fallaron a una primera línea de tratamiento que incluía bevacizumab. La dosis de 5 mg/kg/semana no aumentó la SLP en comparación con la de 2.5 mg/kg/semana y los autores concluyeron que si se pretende continuar bevacizumab en pacientes con cáncer colorrectal luego de una primera línea, la dosis de 2.5 mg/kg/semana es apropiada.

Las dosis que recomienda la FDA para cáncer de ovario equivalen a 5 mg/kg/semana, tanto para la primera línea de tratamiento, como para las recurrencias platino-sensible y platino-resistente. Sin embargo, un ensayo fase III evaluó el beneficio de bevacizumab 2.5 mg/kg/semana en la primera línea de tratamiento y confirmó que también mejora la SLE en comparación con placebo. El único estudio que ha evaluado el beneficio de bevacizumab con dosis bajas en pacientes con cáncer de ovario previamente tratado, es una serie de casos retrospectiva que incluyó a 15 pacientes tratadas con dosis de 5 a 7.5 mg/kg cada 3 semanas en combinación con quimioterapia. Se observaron respuestas del 73.4% y respuestas completas del 26.7%. La mediana de SLP fue de 21 meses. A pesar de las limitaciones del estudio, los autores concluyen que el uso de dosis bajas es eficaz y bien tolerado en esta población.

El bevacizumab tiene un perfil de toxicidad tolerable y manejable. Los eventos adversos más comunes son hipertensión, proteinuria y epistaxis. Algunos ensayos clínicos que evaluaron bevacizumab a diferentes dosis sugieren que la dosis altas podrían asociarse a una mayor proporción de eventos adversos no graves y graves.

Planteamiento del problema

Aún no se conoce la dosis óptima de bevacizumab. Los estudios fase I y fase II intentaron definir las dosis óptimas para diseñar los ensayos fase III, sin embargo no contaron con un diseño adecuado para hacer conclusiones sobre una relación dosis/efecto y dosis/seguridad. La dosis de bevacizumab para pacientes con cáncer de ovario recomendada por las principales agencias regulatorias es la equivalente a 5 mg/kg/semana (dosis altas). Dependiendo del esquema acompañante, se puede administrar cada 2 semanas (10 mg/kg) o cada 3 semanas (15 mg/kg).

La indicación de bevacizumab a dosis altas podría asociarse a una prevalencia mayor de efectos secundarios. Aunado a esto, el uso de este fármaco está restringido en algunos países debido a su elevado costo.

Justificación del estudio

Si se comprueba que las dosis bajas de bevacizumab son igual de efectivas que las dosis altas y/o se asocian a una menor frecuencia de efectos adversos, el uso de estas dosis podría mejorar el perfil de seguridad de este medicamento y/o facilitar su accesibilidad.

Metodología

Se trata de un estudio observacional, de cohorte retrospectiva, en un grupo de pacientes con cáncer de ovario epitelial recurrente, platino-resistente, tratadas con diferentes intensidades de dosis de bevacizumab entre septiembre de 2012 y mayo de 2018.

La hipótesis consistió en que la SLP de pacientes con cáncer de ovario epitelial recurrente platino-resistente tratadas con quimioterapia más bevacizumab a ≤ 2.5 mg/kg/semana (dosis bajas) es similar a la de pacientes con quimioterapia más bevacizumab a > 2.5 mg/kg/semana (dosis altas).

Se admitieron pacientes con cáncer de ovario histológicamente confirmado; con edad igual o mayor a 18 años; con recurrencia de la enfermedad documentada por estudio de imagen, dentro de los 6 meses o menos posteriores a tratamiento con platinos; que hubieran recibido una o dos líneas de tratamiento previo al esquema con bevacizumab; que hubieran recibido tratamiento con quimioterapia y bevacizumab para la enfermedad platino-resistente; y que tuvieran un estado de desempeño físico con escala Karnofsky $\geq 70\%$. Se excluyeron pacientes con tumores de ovario benignos o limítrofes; que hubieran recibido bevacizumab previamente; y que hubieran recibido menos de dos ciclos de bevacizumab.

Se realizó una búsqueda a partir de los expedientes de las pacientes con cáncer de ovario tratadas con bevacizumab. Se recabaron los datos demográficos y clínicos a partir de los expedientes clínicos electrónicos de la base de datos del Instituto Nacional de Cancerología. Las pacientes se clasificaron en dos grupos a comparar, con base en la intensidad de dosis de bevacizumab que recibieron.

Para el análisis estadístico se realizó un análisis descriptivo que incluyó las variables cualitativas y cuantitativas. Las características clínicas de las pacientes de ambos grupos fueron comparadas por medio Chi-cuadrada, y por medio de t-Student o U de Mann-Whitney. Se estimaron las curvas de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global por el método de Kaplan-Meier y se utilizó el examen de log-rank para calcular diferencias en las curvas de supervivencia.

Resultados

Entre septiembre de 2012 y mayo de 2018 fueron tratadas 79 pacientes con cáncer de ovario epitelial recurrente, platino-resistente.

La cohorte de 79 pacientes se dividió en los siguientes dos grupos: 41 pacientes que recibieron dosis baja (≤ 2.5 mg/kg/semana) y 38 pacientes que recibieron dosis alta (> 2.5 mg/kg/semana). No hubo diferencias significativas en la distribución de las características poblacionales.

La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) en el grupo de pacientes que recibieron dosis bajas fue de 7.5 meses (4.55 – 10.55), mientras que la mediana de SLP en el grupo de dosis altas fue de 7.7 meses (4.5 – 10.93); $p=0.4$. El grupo con dosis bajas tuvo una mediana de SLP bioquímica de 11.8 meses (3.19 – 20.52) y el grupo con dosis altas tuvo una mediana de SLP bioquímica de 8.7 meses (2.96 – 14.44); $p=0.2$. La supervivencia global (SG) en el grupo con dosis bajas fue de 28.1 meses (23.49 – 32.75) y en el grupo con dosis altas fue de 21.6 meses (16.49 – 26.81); $p=0.1$.

El 64% de los pacientes tuvo algún evento adverso de cualquier grado, sin embargo, la incidencia de eventos grados ≥ 3 fue de solo 10%. No hubo diferencia en la incidencia general de eventos adversos de cualquier grado entre el grupo que recibió dosis baja y el que recibió dosis alta.

Conclusiones

Este es el primer estudio que compara la eficacia entre dos intensidades de dosis de bevacizumab diferentes en pacientes con cáncer de ovario epitelial. Los resultados apoyan la teoría de que dosis más bajas podrían tener un efecto similar a las dosis más aceptadas. El diseño de este estudio requiere una interpretación cuidadosa de los resultados, y para obtener conclusiones más sólidas es necesario llevar a cabo estudios con diseños que aporten un mayor nivel de evidencia. En caso de que se confirmara que las dosis bajas son suficientes para lograr un efecto clínico adecuado, se podrá adoptar esta opción como nuevo estándar de tratamiento, lo cual permitirá reducir los costos y mejorar la accesibilidad a este fármaco.

1. MARCO TEÓRICO

1.1. Cáncer de ovario

1.1.1. Estadísticas del cáncer de ovario

De acuerdo con las últimas estadísticas de GLOBOCAN, el cáncer de ovario ocupa la octava causa de cáncer en mujeres en el mundo.¹ Se estima una incidencia anual de 295,414 (tasa ajustada para la edad de 6.6 casos por 100,000 habitantes) y una mortalidad de 184,799 (3.9 por 100,000).

En México representa la sexta causa de cáncer en mujeres, con una incidencia anual de 4,759 (6.8 por 100,000 habitantes) y una mortalidad de 2,765 (4.0 por 100,000).

El riesgo estimado de una mujer para tener cáncer de ovario es de 1.3%, o una de cada 78 mujeres, y su riesgo de morir por dicha enfermedad es de 0.9%.² El riesgo de adquirir esta enfermedad es mayor aún en mujeres con alguna predisposición genética.

La mayoría de los casos de cáncer de ovario epitelial se diagnostica en mujeres postmenopáusicas, con una mediana de edad al diagnóstico de 63 años.³

Existen varios factores que pueden aumentar el riesgo de desarrollar cáncer de ovario, incluyendo factores genéticos, edad, uso de terapia hormonal luego de la menopausia, infertilidad y nuliparidad.

En Estados Unidos, la incidencia de cáncer de ovario ha ido en descenso desde la década de los 80s. Esto podría obedecer, en parte, a la disminución en el uso de terapia de remplazo hormonal entre mujeres de raza blanca, así como al aumento en la toma de anticonceptivos hormonales.^{2,4-6}

1.1.2. Clasificación histológica del cáncer de ovario

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica a los tumores malignos del ovario de acuerdo a su tejido de origen en epitelial superficial (65%), de células germinales (15%), de cordones sexuales-estroma (10%), metastásicos (5%) y misceláneos.⁷

El cáncer de ovario epitelial es una enfermedad heterogénea que incluye varios tipos histológicos con distintas características epidemiológicas, moleculares y clínicas.⁸ Estas categorías son reproducibles entre patólogos cuando se apoyan de un uso racional de estudios de inmunohistoquímica.⁹

En 2014 la OMS modificó la clasificación de los tumores ginecológicos y a partir de entonces consideran la existencia de cinco tipos histológicos de cáncer de ovario epitelial: seroso de alto grado, endometriode, de células claras, mucinoso y seroso de bajo grado (Tabla 1).⁷ Algunos expertos incluyen al carcinosarcoma y al tumor de Brenner maligno entre los carcinomas epiteliales de ovario.

Tabla 1. Subtipos histológicos del cáncer de ovario epitelial y sus proporciones (no se incluyen el carcinosarcoma y el tumor de Brenner)⁷

Subtipo histológico	Proporción
Carcinoma seroso de alto grado	70-80%
Carcinoma endometriode	10%
Carcinoma de células claras	10%
Carcinoma mucinoso	3%
Carcinoma seroso de bajo grado	<5%

El Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos, publicó un análisis de 28,118 casos de cáncer de ovario en el que mostró que el tipo histológico más frecuente es el seroso de alto grado (63.4%), seguido del endometriode (9.9%), el de células claras (9.6%), el mucinoso (9.4%), el carcinosarcoma (4.9%), el seroso de bajo grado (2.5%) y el tumor de Brenner maligno (0.3%).¹⁰

1.1.3. Diagnóstico y etapificación del cáncer de ovario

La presentación más frecuente es con síntomas gastrointestinales como constipación, diarrea, náusea, vómito y reflujo, así como con ascitis. Otros síntomas incluyen dolor abdominal y/o pélvico, oclusión intestinal, disnea y tos.¹¹ Los síntomas respiratorios pueden deberse a una gran extensión abdominal del cáncer, con ascitis que comprime el diafragma, así como a derrame pleural o embolismo pulmonar.

Los síntomas iniciales del cáncer de ovario suelen ser generales e inespecíficos, por lo que pueden ser ignorados o atribuidos a otros procesos patológicos. Por esta razón, el diagnóstico de esta enfermedad ocurre frecuentemente cuando el cáncer ha alcanzado una etapa avanzada (etapa III o IV) porque los síntomas ya son más evidentes y requieren una intervención urgente.³ Una de las principales líneas de investigación consiste en encontrar el método ideal para la prevención y la detección temprana, ya que la supervivencia a 5 años suele ser buena cuando se diagnostica en etapas tempranas.

En pacientes con sospecha clínica, la evaluación diagnóstica incluye un examen físico completo y estudios de imagen (ultrasonido transvaginal, ultrasonido abdominal, tomografía, resonancia magnética y/o PET).¹² La elevación del marcador tumoral CA 125 también puede aumentar la sospecha.¹³

El diagnóstico histológico se logra con una ooforectomía del lado afectado y su estudio transoperatorio (ETO) de patología. El abordaje quirúrgico puede ser por laparoscopia o laparotomía.¹⁴ Se debe retirar la masa con la superficie intacta, ya que abrirla resultaría en una etapa más avanzada y afectaría el pronóstico.^{15,16} Cuando el ETO resulta positivo para un carcinoma de ovario, se procede a realizar una cirugía etapificadora o rutina de ovario.

El cáncer de ovario epitelial clínicamente temprano se clasifica por etapas de acuerdo al sistema de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y al de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) en su octava edición (Tabla 2).¹⁶ La rutina de ovario incluye la citología peritoneal; la evaluación visual del abdomen superior, las superficies peritoneales, y el mesenterio de intestino delgado, colon y los demás órganos abdominales, con biopsia de cualquier hallazgo anormal; histerectomía con salpingooforectomía contralateral; disección ganglionar pélvica y paraaórtica; y omentectomía infracólica o infragástrica. Cuando la

clasificación quirúrgica se realiza por un ginecooncólogo o un cirujano oncólogo se obtienen mejores resultados en la estadificación y en la citorreducción, y el pronóstico es mejor, que cuando se lleva a cabo por otros cirujanos.¹⁷

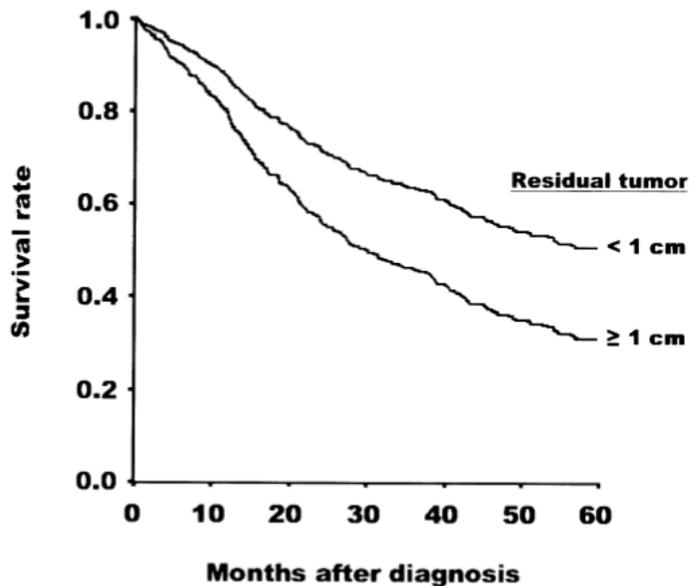
Tabla 2. Clasificación de la FIGO para estadificación del cáncer de ovario¹⁶

Etapa I	El cáncer está confinado a uno o ambos ovarios.
IA	El cáncer está en el interior de un ovario, no penetra la cápsula y no está presente en ascitis
IB	El cáncer está dentro de ambos ovarios, cápsula intacta, ascitis negativa para células malignas
IC	El cáncer está limitado a uno o ambos ovarios, con afectación capsular o células malignas en ascitis
Etapa II	El cáncer está en uno o ambos ovarios y se extiende a los tejidos pélvicos
IIA	Extensión o implantes en útero y/o tubas
IIB	Extensión a otros tejidos interaperitoneales pélvicos, incluyendo sigmoides
Etapa III	Cáncer en uno o ambos ovarios, con extensión a peritoneo fuera de la pelvis y/o al retroperitoneo
IIIA	Ganglios retroperitoneales positivos o involucro peritoneal extrapélvico microscópico
IIIB	Metástasis peritoneales extrapélvicas macroscópicas de hasta 2 cm
IIIC	Metástasis peritoneales extrapélvicas microscópicas mayores de 2 cm
Etapa IV	Metástasis a distancia. Se divide en IVA (derrame pleural con citología positiva) y IVB (metástasis a parénquima hepático, GL extraabdominales y otros órganos)

Si al momento de la presentación hay implantes en la cavidad abdominal se debe hacer una cirugía citorreductora, la cual consiste en retirar toda la enfermedad visible. En estos casos, el tamaño de la enfermedad residual es un factor pronóstico muy importante.¹⁸ Una citorreducción subóptima se define como enfermedad residual >1 cm de diámetro máximo en un tumor. La citorreducción óptima es la enfermedad residual ≤1 cm de diámetro máximo.¹⁹ La citorreducción

completa es cuando no queda enfermedad visible. El volumen residual es de suma importancia porque correlaciona de forma inversa con la supervivencia (Figura 1).²⁰

Figura 1. Supervivencia a 5 años estimada por tumor residual ajustado por edad y etapa de la FIGO (Tomado de Tingulstad, et al. *Obstet Gynecol* 2003;101:885-891)²⁰



En los casos avanzados en los que la evaluación inicial por imagen muestra un grado de afección que no permitirá el retiro de toda la enfermedad (enfermedad irsecable), se requiere una biopsia del tumor ovárico y de algún implante de carcinomatosis para confirmar el diagnóstico.¹² Estas pacientes requerirán tratamiento sistémico de inducción antes de revalorar la factibilidad de una cirugía citorreductora de intervalo.

1.1.4. Factores de pronóstico

La supervivencia relativa global (que incluye todas las etapas) a 5 años de pacientes con cáncer de ovario es del 47.4%,² mientras que en mujeres diagnosticadas con extensión de la enfermedad a distancia (etapas III – IV) esta supervivencia disminuye al 29%.²¹ Existen varios factores asociados a la supervivencia, incluyendo la etapa, el tipo histológico, y el tamaño de tumor residual luego de una cirugía citorreductora.¹⁰

1.1.4.1. Etapa y tipo histológico

Alrededor de la mitad de los tipos serosos de bajo grado se diagnostican con diseminación a distancia (53.4%), la mayoría de los serosos de alto grado (78.9%) y los carcinosarcomas (75.2%) se detectan con diseminación a distancia, y todos los demás tipos histológicos se diagnostican más comúnmente en etapas localizadas o regionales.¹⁰ La definición de diseminación a distancia incluye a la etapa III (diseminación fuera de la pelvis) y la etapa IV de la FIGO.

Los tipos endometriode y seroso de bajo grado suelen tener los mejores resultados de supervivencia independientemente de la etapa al momento del diagnóstico. Entre las mujeres con enfermedad localizada/regional (etapas I-II), los casos de carcinosarcoma tienen la supervivencia más baja, especialmente durante los primeros dos años a partir del diagnóstico. En el caso de enfermedad a distancia, los casos de células claras, mucinoso y carcinosarcoma tienen una supervivencia pobre y similar, con una alta tasa de mortalidad en los primeros dos años a partir del diagnóstico.

La supervivencia global a 5 años en enfermedad localizada es de 80% para todos los tipos histológicos, excepto para carcinosarcoma, el cual tiene peores desenlaces a 5 años (70.7%). A los 10 años, los casos de tumor de Brenner tienen la peor supervivencia (59.1%), y la supervivencia para mucinoso, carcinosarcoma, y seroso de alto grado cae a menos de 70%.

Para la enfermedad a distancia, la supervivencia es menor a 40% en el primer año en el caso de mucinoso y alrededor de 60% para células claras y carcinosarcoma. Todos los demás tipos tienen supervivencias mayores al 80%. A los 5 años del diagnóstico, la mayoría de los tipos tienen supervivencias menores al 35%, con supervivencias igual o menores al 22% para células claras, carcinosarcoma y mucinoso. La supervivencia a 10 años para células claras, mucinoso y carcinosarcoma son similares a las estimaciones a 5 años. Para los demás tipos, la supervivencia continúa disminuyendo cinco a diez años después del diagnóstico. El seroso de bajo grado tiene la mejor supervivencia de todos los tipos con enfermedad a distancia, pero aún así, sólo 37% sobrevive 10 años después del diagnóstico.

Las estimaciones de supervivencia entre el cáncer de ovario, el de trompa de falopio y el primario de peritoneo son similares en términos generales.

1.1.4.2. Enfermedad residual

La enfermedad residual luego de la cirugía citorreductora para la enfermedad avanzada se calcula como el diámetro mayor de tumor remanente, y es uno de los factores de pronóstico más importantes en cáncer de ovario.²²

El Grupo de Oncología Ginecológica (GOG) de Estados Unidos ha definido enfermedad residual óptima como tumor residual ≤ 1 cm en su diámetro mayor.²³ Sin embargo, la enfermedad residual óptima ha tenido varias definiciones en un rango que va de ausencia de enfermedad residual macroscópica hasta nódulos remanentes de ≤ 2 cm. Los datos más actuales sugieren que los mejores desenlaces de supervivencia están asociados con una citorreducción completa, definido como la ausencia de enfermedad residual macroscópica.²⁴⁻²⁶

Un meta-análisis de 18 estudios evaluó el impacto de la citorreducción completa en comparación con “enfermedad residual óptima pero aún visible” en el contexto actual del tratamiento adyuvante basado en platino y taxano.²⁶ La proporción de pacientes en cada cohorte con enfermedad residual ≤ 1 cm en su diámetro máximo fue de 62.3% (rango, 0-100%), y la proporción de pacientes en cada cohorte con citorreducción completa fue 25.9% (rango, 0-86%). El análisis de regresión lineal simple mostró que ambas variables predictoras del resultado quirúrgico (no enfermedad residual macroscópica y enfermedad residual óptima) estuvieron asociadas a la mediana de tiempo de supervivencia de la cohorte. Cada incremento de 10% en la proporción de pacientes tratadas con una citorreducción completa se asoció a un aumento en la mediana de supervivencia de la cohorte de 3.8 meses ($p=0.002$). De manera similar, cada incremento de 10% en la proporción de pacientes con enfermedad residual óptima se asoció a un aumento de 2.5 meses ($p<0.001$). El análisis de regresión lineal múltiple para controlar otros factores mostró que cada incremento del 10% en la proporción de pacientes con citorreducción completa se asoció a un aumento de 2.3 meses en la mediana de supervivencia de la cohorte ($p=0.01$), mientras que el incremento del 10% en la proporción de pacientes con enfermedad residual óptima se asoció a un aumento de 1.8 meses ($p=0.004$). En conclusión, la proporción de pacientes sin enfermedad macroscópica luego de la cirugía se asocia con un aumento en la supervivencia de mayor magnitud que la proporción con enfermedad residual óptima.

1.1.4.3. Sensibilidad a tratamiento a base de platinos

El cáncer de ovario recurrente se ha clasificado con base en el intervalo libre de platino (ILP), que se calcula desde el último ciclo de un tratamiento con platino hasta el momento de la recurrencia.²⁷ Cuando las pacientes tienen una progresión durante regímenes que contienen platino o dentro de las primeras cuatro semanas después de la última dosis de platino, su enfermedad se considera refractaria a platino. Cuando ocurre una recurrencia en los primeros seis meses desde la última administración de platino, se dice que tienen enfermedad resistente a platino. Si la enfermedad recurre luego de un ILP de al menos 6 meses, entonces la enfermedad se considera sensible a platino.

La clasificación de la enfermedad recurrente basada en la sensibilidad a los platinos es un factor de pronóstico de la supervivencia. El pronóstico es pobre para las pacientes con enfermedad refractaria y para aquellas con enfermedad resistente. Mientras que las pacientes con enfermedad platino-sensible tratadas con bevacizumab, evaluadas en el estudio OCEANS tuvieron una mediana de supervivencia de 33.6, las pacientes con enfermedad platino-resistente tratadas con bevacizumab en el estudio AURELIA alcanzaron a vivir 16.6 meses.^{28,29} A pesar de que comparar resultados de ensayos distintos no es confiable desde el punto de vista estadístico, la diferencia en la supervivencia de estas pacientes es bastante notoria.

1.2. Tratamiento del cáncer de ovario

1.2.1. Tratamiento inicial

El tratamiento del cáncer de ovario incluye inicialmente a la cirugía (etapificadora o citorreductora) y la quimioterapia basada en platinos.

La cirugía es el principal tratamiento para la mayoría de las pacientes con cáncer de ovario. En etapas tempranas, el resultado de la cirugía etapificadora definirá la necesidad de ofrecer un tratamiento sistémico adyuvante.

El principal objetivo de la cirugía en etapas avanzadas es lograr resecciones macroscópicas completas de la carcinomatosis diseminada, y para esto suelen requerirse técnicas quirúrgicas complejas, incluyendo la resección en bloque de intestino o la peritonectomía.

Después de la cirugía inicial, el tratamiento adyuvante con 3 a 6 ciclos de quimioterapia basada en platinos se recomienda en la mayoría de las pacientes con cáncer de ovario epitelial en etapa temprana. Sólo las pacientes con riesgo bajo (etapas IA-IB, grado 1) con una correcta estadificación quirúrgica son candidatas a vigilancia.¹² En todas las pacientes con enfermedad localmente avanzada o metastásica se recomiendan 6 ciclos de quimioterapia.

En pacientes con citorreducción subóptima o etapas IV se puede usar bevacizumab como tratamiento adyuvante adicional y de mantenimiento.^{30,31}

En pacientes inoperables o con enfermedad irreseccable, una opción de tratamiento consiste en quimioterapia de inducción con carboplatino y paclitaxel por 3 ciclos, seguidos de una cirugía citorréductora (citorreducción de intervalo) y quimioterapia postoperatoria adicional, para un total de seis ciclos de quimioterapia.^{32,33}

Con la combinación de la cirugía y la quimioterapia se pueden lograr remisiones clínicas completas en más del 80% de casos, sin embargo, la mayoría de las pacientes tendrá una recurrencia.

1.2.2. Tratamiento para la recurrencia de la enfermedad

La probabilidad de recurrencia global (en todas las etapas), después del tratamiento inicial para mujeres con cáncer de ovario epitelial es de 62%. En pacientes con etapas tempranas el porcentaje de recurrencia es de 25%, mientras que en etapas avanzadas es del 80% aproximadamente.^{34,35}

La recurrencia puede detectarse con ayuda de marcadores tumorales (p. ej, el CA 125) y/o por signos clínicos o radiológicos de progresión.^{12,36}

El tratamiento de la recurrencia depende del ILP.²⁷ Las pacientes con cáncer de ovario recurrente platino-sensible pueden ser consideradas para una cirugía citorréductora secundaria y

quimioterapia de segunda línea basada en platinos.³⁷ Las combinaciones se asocian a una mayor tasa de respuestas y una mayor supervivencia libre de progresión (SLP). A pesar de que se desconoce la combinación de quimioterapia ideal, las opciones incluyen: carboplatino con paclitaxel, carboplatino con gemcitabina y carboplatino con doxorubicina liposomal pegilada.³⁸⁻
⁴⁰ Aunado al tratamiento con quimioterapia se sugiere agregar bevacizumab a la combinación y luego como tratamiento de mantenimiento, con base en dos ensayos clínicos de mujeres con enfermedad platino-sensible.^{41,42}

Existen varias opciones de tratamiento para mujeres con enfermedad platino-resistente. En la mayoría de las pacientes se suele usar quimioterapia con un solo fármaco, más que la combinación de citotóxicos. Hay múltiples fármacos útiles en la recurrencia o como tratamientos subsecuentes, pero ninguno se prefiere de forma universal. Un metaanálisis de Peng y cols. que incluyó 6 ensayos de pacientes con enfermedad platino-resistente (n=1323) concluyó que paclitaxel, topotecan y doxorubicina liposomal tienen una eficacia similar, pero diferentes perfiles de toxicidad.⁴³ Igual que en el caso de la enfermedad platino-sensible, las pacientes con enfermedad platino-resistente también se pueden beneficiar de agregar bevacizumab.

1.3. Tratamiento con bevacizumab

La angiogénesis es un proceso muy importante en el desarrollo del cáncer. La familia del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y sus receptores (VEGFR) regulan la angiogénesis fisiológica y patológica.^{44,45} El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido hacia el VEGF-A que produce un efecto inhibitor de esta proteína. Este fármaco recibió su primera aprobación por la agencia reguladora de Estados Unidos (FDA) en 2004 para tratamiento de pacientes con cáncer de colon metastásico, con base en los resultados de un estudio que demostró su superioridad en combinación con quimioterapia, en comparación con quimioterapia sola.⁴⁶

1.3.1. Bevacizumab en primera línea de tratamiento

En pacientes con cáncer de ovario avanzado que tienen un alto riesgo de recurrencia (p. ej, etapa IV y citorreducción subóptima) se recomienda agregar bevacizumab al esquema de quimioterapia inicial.

La incorporación de bevacizumab como parte de una primera línea en mujeres con reciente diagnóstico de cáncer de ovario fue evaluada en dos ensayos (GOG 218 y ICON 7).

- El estudio GOG 218 fue un ensayo aleatorizado, controlado por placebo, que incluyó a 1873 mujeres con cáncer de ovario epitelial que habían sido tratadas con una citorreducción.⁴⁷ Los criterios de selección incluyeron a pacientes con etapas III con resección incompleta o cualquiera con etapa IV, que se encontraran dentro de las primeras 12 semanas a partir del intento de citorreducción de máximo esfuerzo; una clase funcional del GOG de 0 a 2; y sin historia de eventos vasculares clínicamente significativos o evidencia de oclusión intestinal. Se permitió el reclutamiento de pacientes con etapa III sin lesiones residuales mayores a 1 cm. Las pacientes se estratificaron por clase del GOG y etapa, y por estatus de citorreducción (etapa III y diámetro de residual < 1 cm vs. etapa III y diámetro de residual > 1 cm vs. etapa IV).

Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a alguno de tres grupos que recibieron 22 ciclos. Los tres grupos recibieron carboplatino (AUC 6) IV y paclitaxel (175 mg/m²) IV, cada 3 semanas, por 6 ciclos. El grupo control recibió la quimioterapia y se agregó placebo IV en los ciclos 2 a 22. El grupo de “inicio con bevacizumab” recibió bevacizumab (15 mg/kg) IV junto con la quimioterapia en los ciclos 2 a 6, y posteriormente se les dio placebo en los ciclos 7 a 22. En el grupo de “bevacizumab durante todo” se dio la quimioterapia y se agregó bevacizumab (15 mg/kg) IV en los ciclos 2 a 22 (alrededor de 16.5 meses). El motivo de iniciar bevacizumab en el ciclo 2 fue para reducir las complicaciones de herida quirúrgica.

Inicialmente, el objetivo primario fue la supervivencia global (SG) pero posteriormente cambió a la SLP. Ambas se calcularon a partir del momento del reclutamiento. La progresión podía definirse por criterios de imagen de RECIST, criterios del nivel de CA-125, deterioro global de la salud o muerte por cualquier causa.

Los eventos adversos fueron motivo de discontinuación en 15% de pacientes en el grupo de inicio con bevacizumab, 17% de pacientes en el grupo de bevacizumab durante todo y 12% en el grupo control.

Con una mediana de seguimiento de 17.4 meses, no hubo una diferencia en SLP al agregar bevacizumab de inicio en comparación con la quimioterapia estándar sin bevacizumab (11.2 vs 10.3 meses). Sin embargo, la SLP sí fue mayor en las pacientes con bevacizumab durante todo

(14.1 meses), lo cual se tradujo en una reducción en el riesgo de progresión (HR 0.71, IC 05% 0.62-0.82). El beneficio de bevacizumab durante todo en comparación con el grupo control fue consistente con varios factores de pronóstico y con los diferentes factores de estratificación.

Un análisis de calidad de vida realizado con la herramienta validada FACT-O TOI no mostró diferencias entre los grupos.

En cuanto a eventos adversos, la hipertensión grado ≥ 2 fue más común con bevacizumab que con placebo, pero sólo llevó a la discontinuación de bevacizumab en 2.4% de pacientes en el grupo de bevacizumab durante todo. En otros eventos como perforación o fístula, proteinuria grado ≥ 3 , trombosis y complicaciones de heridas no hubo diferencias significativas.

Un análisis posterior evaluó el efecto de bevacizumab en las pacientes con ascitis, ya que esta condición clínica es frecuente en varios casos de cáncer de ovario avanzado y la expresión del VEGF está implicada en la patogénesis de la ascitis.⁴⁸ En este estudio se incluyeron 1107 pacientes de los brazos control (brazo 1) y de bevacizumab durante todo (brazo 3). El modelo multivariado para SLP no demostró una mejoría en todas las pacientes tratadas con bevacizumab. Las pacientes sin ascitis tuvieron una SLP que no fue diferente entre el brazo 1 y el brazo 3. Sin embargo, cuando se analizaron pacientes con ascitis se observaron mejorías tanto en SLP como en SG. La diferencia en SLP fue de 10.4 vs. 15.2 meses (HR 0.71) ($p < 0.001$) y la diferencia en SG fue de 39.9 vs. 43.3 meses (HR, 0.82) ($p = 0.014$).

En el 2019 se publicó el análisis final de SG de este estudio, además de un análisis exploratorio de algunos factores patológicos y moleculares (estado del BRCA 1/2, genes de la reparación por recombinación homóloga [HRR] y CD31). Con una mediana de seguimiento de 102.9 meses, en relación al grupo control, el HR para mortalidad fue de 0.96 para el grupo de bevacizumab durante todo. Tampoco se observó un beneficio en supervivencia tras censurar los casos que recibieron bevacizumab posterior al entrecruzamiento de grupos o como segunda línea. Entre las pacientes con etapa IV, la SG de pacientes con bevacizumab durante todo fue de 42.8 vs. 32.6 meses para el grupo control (HR, 0.75). Los marcadores patológicos y moleculares no predijeron la actividad de bevacizumab.⁴⁹

- El ICON 7 fue un estudio aleatorizado, controlado por placebo, que reclutó a 1528 pacientes con cáncer de ovario para investigar el efecto de agregar bevacizumab a la

quimioterapia en pacientes con cáncer de ovario.³⁰ Las pacientes fueron previamente sometidas cirugía. Se incluyeron pacientes con etapa temprana de alto riesgo (etapas I – IIA grado 3 o de células claras) o etapas avanzadas (IIB – IV); una clase funcional del ECOG de 0 a 4; y función de médula ósea, hígado, riñón y coaguladora normales. El reclutamiento de pacientes con etapa temprana de alto riesgo se restringió a un 10% de la población a estudiar. Se realizó la estratificación de acuerdo por grupo del GCIG, la etapa y la enfermedad residual (etapas I a III y enfermedad residual \leq 1 cm, etapas I a III y enfermedad residual $>$ 1 cm, etapa III inoperable o etapa IV) y el intervalo planeado entre la cirugía y el inicio de la quimioterapia (\leq 4 semanas o $<$ 4 semanas).

Las participantes se aleatorizaron a recibir 6 ciclos trisemanales de carboplatino (AUC 5 o 6) IV y paclitaxel (175 mg/m²) IV (grupo de quimioterapia de estándar) o el mismo régimen más bevacizumab (7.5 mg/kg) concomitante por 5 a 6 ciclos, seguidos de un mantenimiento por 12 ciclos (alrededor de 12.5 a 13.5 meses). Si la quimioterapia se iniciaba dentro de las 4 semanas post-cirugía se omitía el ciclo 1 de bevacizumab.

Los principales objetivos de interés fueron SLP y SG, ambos calculados desde la fecha de aleatorización. La SLP se calculó con la fecha del primer indicador de progresión o de la muerte. La progresión se registró de acuerdo a criterios de RECIST o datos de progresión clínica y no incluyó a la progresión basada en niveles de CA-125.

Los grupos de tratamiento estuvieron bien balanceados con respecto a características basales. El 9% tenían enfermedad temprana de alto riesgo; el 30% tenían alto riesgo de progresión, definido como etapa IV con citorreducción subóptima o etapa IV; el 69% tenían tipo seroso; el 21% tenían etapa IIIA – IIIB; el 70% tenían etapas IIIC – IV; el 26% tenía antecedente de citorreducción subóptima.

Después de la progresión, alrededor de 44 (3%) pacientes (30 del grupo control y 14 del grupo con bevacizumab) recibieron algún antiangiogénico.

En el análisis actualizado para SLP, después de un seguimiento de 28 meses, la mediana de SLP fue de 19.8 meses en el brazo control y 17.4 meses en el brazo de bevacizumab (HR, 0.81; p = 0.004). Las medias restringidas de SLP fueron de 24.1 y 22.4 meses (HR, 0.87; p = 0.04). Las medias restringidas se calcularon debido a que las razones de riesgos convencionales no

son confiables en los casos de riesgos no proporcionales, los cuales fueron detectados en el análisis. Entre las pacientes con alto riesgo de progresión, la mediana de SLP fue mejor con bevacizumab (16.0 meses) que con tratamiento estándar (10.5 meses); y las medias restringidas fueron 18.1 y 14.5 meses, respectivamente (HR, 0.73; $p = 0.002$).

Se evaluó la calidad de vida con los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y QLQ-OV28 y se encontró una mejoría de esta con el paso del tiempo en ambos grupos. No hubo diferencias significativas entre los grupos.

Los eventos adversos grado ≥ 3 se reportaron en 56% de mujeres en el grupo control y 66% en el grupo de bevacizumab. El uso de bevacizumab se asoció con un incremento en el sangrado (principalmente mucocutáneo grado 1), hipertensión grado ≥ 2 (18% con bevacizumab vs. 2% sin bevacizumab), eventos tromboembólicos grado ≥ 3 (7% con bevacizumab vs. 3% sin bevacizumab) y perforación gastrointestinal (en 10 pacientes con bevacizumab y 3 pacientes sin bevacizumab).

En una actualización preplaneada de la SG no se encontró diferencia entre las pacientes que recibieron bevacizumab y las que recibieron pura quimioterapia.³¹ La mediana de seguimiento fue de 48.9 meses. Las medias restringidas fueron de 44.6 y 45.5 meses para quimioterapia y para quimioterapia más bevacizumab. En un análisis exploratorio que incluyó al subgrupo de pacientes con alto riesgo de progresión, las medias restringidas fueron de 34.5 y 39.3 meses, con una diferencia significativa a favor del grupo experimental ($p = 0.03$).

1.3.2. Bevacizumab en el tratamiento de la recurrencia de la enfermedad

Como se mencionó previamente, el tratamiento de la enfermedad recurrente se basa en el ILP. El bevacizumab ha sido evaluado tanto en enfermedad platino-sensible (estudio OCEANS) como en el escenario de la enfermedad platino-resistente (estudio AURELIA).

- El OCEANS fue un ensayo clínico controlado que incluyó a 484 pacientes con cáncer de ovario recurrente platino-sensible.⁴¹ Para ser elegibles, las pacientes debían tener un diagnóstico de cáncer de ovario con una recurrencia ≥ 6 meses después de haber completado la quimioterapia de primera línea basada en platinos. No se permitieron pacientes que hubieran recibido tratamiento sistémico en el escenario de enfermedad recurrente. Las pacientes tenían

enfermedad medible por criterios de RECIST. Solo se aceptaron pacientes clase funcional 0 A 1 de ECOG, con una esperanza de supervivencia de al menos 12 semanas, y con buena función medular, de la coagulación, renal y hepática. Se excluyeron pacientes con historia de fístula, perforación intestinal o absceso intra-abdominal; signos de oclusión intestinal; y un procedimiento quirúrgico en los 28 días previos al reclutamiento. La aleatorización se estratificó por tiempo desde el último platino hasta la recurrencia (6 a 12 vs. > 12 meses) y cirugía citorreductora para enfermedad recurrente (sí vs. no).

Las pacientes elegibles se aleatorizaron a carboplatino y gemcitabina con o sin bevacizumab. Todas recibieron gemcitabina a 1,000 mg/m² los días 1 y 8, y carboplatino a área bajo la curva de 4 (4mg/mL/min) en el día 1, con ciclos cada 21 días. El ensayo se planeó para administrar 6 ciclos de carboplatino y gemcitabina, pero permitió que se administraran hasta 10 ciclos si se documentaba respuesta. El bevacizumab se administró a 15 mg/kg los días 1. Después de completar la quimioterapia se continuó bevacizumab o placebo hasta la progresión o toxicidad inaceptable.

El objetivo primario fue SLP, calculada a partir de la aleatorización. La SG fue un objetivo secundario. A todas las pacientes se les realizó una tomografía cada 9 semanas desde el primer ciclo.

Ambos brazos de tratamiento estuvieron bien balanceados por características de las pacientes y de la enfermedad. Alrededor del 80% de las pacientes tenían histología serosa; el 90% no tuvieron una cirugía citorreductora para la enfermedad recurrente; más de la mitad tuvieron un periodo libre de platino mayor a 12 meses.

Los grupos de tratamiento estuvieron bien balanceados con respecto a características basales. El 9% tenían enfermedad temprana de alto riesgo; el 30% tenían alto riesgo de progresión, definido como etapa IV con citorreducción subóptima o etapa IV; el 69% tenían tipo seroso; el 21% tenían etapa IIIA – IIIB; el 70% tenían etapas IIIC – IV; el 26% tenía antecedente de citorreducción subóptima. La mediana del número de ciclos de carboplatino y gemcitabina fue 6 (rango, 1 a 10). La mediana de ciclos de bevacizumab fue 12 (rango, 1 a 43).

La mediana de seguimiento para el análisis de SLP fue de 24 meses. Agregar bevacizumab al esquema de quimioterapia resultó en un incremento de la SLP (12.4 vs. 8.4 meses; HR 0.48, IC

95% 0.38-0.60) en comparación con el placebo. El uso de bevacizumab también se asoció a una mejoría en la tasa de respuesta objetiva de 21.1% (78.5% vs. 57.4%; $p < 0.0001$).

Los eventos adversos grado 3 a 5 se reportaron en 82.4% y 89.5% de las pacientes en los brazos de placebo y bevacizumab. El brazo de bevacizumab se asoció a una mayor frecuencia de hipertensión grado 3 (0.4% vs. 17.4%) y proteinuria (0.9% y 8.5%). La incidencia de hipertensión llevó a la discontinuación del tratamiento en 3.6% y la proteinuria en 2.4% de las pacientes.

Los eventos adversos grado ≥ 3 se reportaron en 56% de mujeres en el grupo control y 66% en el grupo de bevacizumab. El uso de bevacizumab se asoció con un incremento en el sangrado (principalmente mucocutáneo grado 1), hipertensión grado ≥ 2 (18% con bevacizumab vs. 2% sin bevacizumab), eventos tromboembólicos grado ≥ 3 (7% con bevacizumab vs. 3% sin bevacizumab) y perforación gastrointestinal (en 10 pacientes con bevacizumab y 3 pacientes sin bevacizumab).

Para el análisis de la SG se alcanzó una mediana de seguimiento de 57.5 meses.²⁸ La mediana de SG fue similar para ambos grupos de tratamiento (33.6 meses para el grupo con bevacizumab y 32.9 meses para el grupo con placebo), con un HR de 0.95 ($p = 0.65$). Ninguno de los subgrupos evaluados tuvo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento.

- El estudio AURELIA es el único ensayo clínico fase III que evaluó el papel de bevacizumab en mujeres con cáncer de ovario recurrente platino-resistente.²⁹ Incluyó a 361 pacientes. Las participantes tuvieron enfermedad medible por RECIST o evaluable por CA-125. Se encontraban con progresión de la enfermedad dentro de los primeros 6 meses después de haber completado al menos 4 ciclos con tratamiento basado en platinos. Otros criterios de elegibilidad fueron: Clase funcional 0 a 2 de ECOG; adecuada función hepática, renal y de médula ósea; no haber recibido más de dos líneas previas de tratamiento oncológico; no tener enfermedad refractaria (progresión durante un tratamiento previo basado en platinos); no tener historia de oclusión o suboclusión intestinal, fístula abdominal, perforación o absceso intra-abdominal; no tener evidencia de involucro intestinal por tomografía; y no haber sido operadas dentro de las 4 semanas previas al inicio del tratamiento y no tener planes quirúrgicos dentro de los siguientes 30 días. Se implementaron criterios de selección estrictos para reducir el riesgo de perforación intestinal.

Se dio la oportunidad de que cada investigador seleccionara un agente quimioterapéutico entre las siguientes opciones: paclitaxel 80 mg/m² IV en los días 1, 8, 15 y 22 cada 4 semanas; doxorubicina liposomal pegilada 40 mg/m² IV el día 1 cada 4 semanas; o topotecan 4 mg/m² IV en los días 1, 8 y 15 cada 4 semanas o 1.25 mg/m² en los días 1 a 5 cada 3 semanas. Posteriormente se aleatorizó a las pacientes a recibir la quimioterapia seleccionada sola o con bevacizumab 10 mg/kg IV cada 2 semanas o 15 mg/kg cada 3 semanas en el esquema con topotecan trisemanal. La quimioterapia y el bevacizumab se continuaron hasta la progresión o toxicidad inaceptable. Las pacientes se estratificaron de acuerdo a la quimioterapia seleccionada (doxorubicina liposomal pegilada vs. paclitaxel vs. topotecan), el antecedente de tratamiento antiangiogénico (sí o no) y el ILP (<3 meses vs. 3 a 6 meses).

El objetivo primario fue la SLP por RECIST, definida a partir del momento de la asignación aleatoria y hasta la primera progresión de la enfermedad documentada radiográficamente o la muerte. Algunos objetivos secundarios fueron la SG, la tasa de respuesta objetiva y la calidad de vida. Se planeó un análisis exploratorio para seguridad y eficacia para el subgrupo de pacientes con ascitis al momento basal.

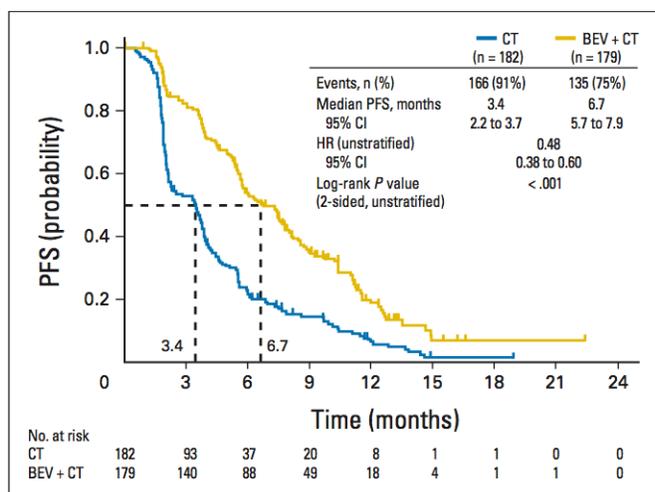
La selección de los 3 diferentes fármacos por parte de los investigadores se distribuyó de forma equitativa (adriamicina liposomal, n = 126; paclitaxel, n = 115; topotecan, n = 120), debido a que se fijó un tope a cada cohorte. La mayoría de los casos tenía histología serosa (84% en el grupo de quimioterapia sola y 87% en el grupo con bevacizumab). El porcentaje de pacientes que recibió tratamiento antiangiogénico previamente fue menor al 10%. Recibieron dos líneas de quimioterapia previa el 43% y el 40%. El intervalo libre de platinos fue menor a 3 meses en el 25% y el 28%. El porcentaje de pacientes con ascitis fue de 30 y 33%.

La mediana de duración de tratamiento fue de 3 ciclos (rango, 1 a 17 ciclos) en el brazo sin bevacizumab vs. 6 ciclos (rango, 1 a 24 ciclos) en el brazo con bevacizumab. Al momento del cierre de datos para el análisis de SG, el 40% de las pacientes del brazo de quimioterapia recibieron bevacizumab monodroga tras la progresión a la quimioterapia.

La mediana de seguimiento fue de 13.9 y 13 meses en los brazos de quimioterapia y de quimioterapia más bevacizumab, respectivamente. El estudio demostró una mejoría significativa con bevacizumab, incrementando la SLP de 3.4 a 6.7 meses (HR, 0.48; p <0.001) (Figura 2A). Este beneficio se observó en todos los subgrupos evaluados. La tasa de respuesta por RECIST

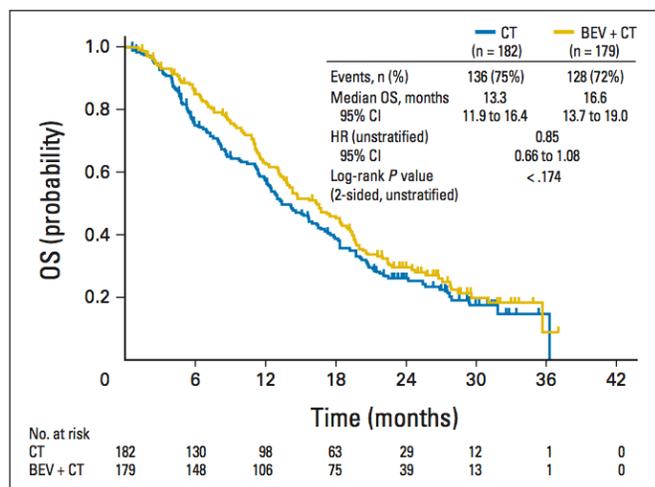
y/o CA – 125 fue 12.6% con quimioterapia y de 30.9% con quimioterapia y bevacizumab (diferencia de 18.3 puntos porcentuales). En pacientes con respuestas evaluables por RECIST, la diferencia fue de 11.8% vs. 27.3% ($p < 0.001$) (diferencia de 15.5 puntos), y de acuerdo a criterios de CA – 125 del GCIG fue de 11.6% vs. 31.8% ($p < 0.001$) (diferencia de 20.2 puntos). No hubo diferencia en la SG entre ambos regímenes (HR, 0.85, $p < 0.17$). La mediana fue de 13.3 meses con quimioterapia vs. 16.6 meses con quimioterapia y bevacizumab (Figura 2B).

Figura 2A. Supervivencia libre de progresión de pacientes tratadas con quimioterapia y con quimioterapia mas bevacizumab (Pujade-Lauraine E, et al. J Clin Oncol 2014;32:1302-1308)²⁹



CT: quimioterapia; BEV: bevacizumab

Figura 2B. Supervivencia global de pacientes tratadas con quimioterapia y con quimioterapia mas bevacizumab (Pujade-Lauraine E, et al. J Clin Oncol 2014;32:1302-1308)



CT: quimioterapia; BEV: bevacizumab

El uso de bevacizumab se asoció a un incremento en la incidencia de hipertensión y proteinuria grado >2. En 4 pacientes con bevacizumab (2.2%) se observó perforación gastrointestinal. Otros eventos adversos de especial interés no tuvieron un aumento importante con bevacizumab.

El subgrupo de pacientes con ascitis en el tiempo basal estuvo conformado por 113 pacientes (31% de la población incluida en el estudio). De estas, nueve pacientes (18%) tratadas con quimioterapia requirieron paracentesis en comparación con una paciente (2%) del grupo con bevacizumab.

Los resultados de los cuestionarios EORTC QLQ-OV28 e índice FOSI fueron evaluados en el momento basal y luego cada 2-3 ciclos hasta la progresión. Hubo más pacientes en el grupo con bevacizumab que lograron una mejoría en los síntomas abdominales/gastrointestinales mayor al 15% (21.9 vs. 9.3%; $p = 0.002$).

Como se mencionó previamente, las pacientes aleatorizadas a quimioterapia sola pudieron recibir bevacizumab luego de la progresión. El 40% de ellas sí recibió bevacizumab y el 60% nunca lo recibió. Un análisis exploratorio evaluó el efecto del bevacizumab en las pacientes del grupo de quimioterapia sola. Se evaluaron tres subgrupos: quimioterapia sola, quimioterapia sola seguida de bevacizumab a la progresión, y quimioterapia más bevacizumab. El resultado fue que en comparación con las pacientes que nunca recibieron bevacizumab, el riesgo de muerte disminuyó en comparación con las que sí lo recibieron, ya sea al inicio (HR, 0.68) o después de la progresión (HR, 0.60). Esto significa que el uso de bevacizumab después de la progresión pudo ser factor confusor y pudo haber afectado los resultados de SG del estudio AURELIA.

1.4. Dosis de bevacizumab

Mientras que el bevacizumab ha mostrado su efectividad en ensayos clínicos, su farmacodinamia no ha podido ser comprendida por completo y no se ha podido demostrar una relación dosis/efecto in vivo. Sin embargo, se han aprobado dos intensidades de dosis por las diferentes agencias internacionales: las dosis equivalentes a 2.5 mg/kg/semana (dosis bajas) y las dosis equivalentes a 5 mg/kg/semana (dosis altas).

En el 2001 se publicó un estudio fase I que investigó la seguridad de bevacizumab con dosis de 0.1 a 10 mg/kg en días 0, 28, 35 y 42. En este estudio no se detectó una toxicidad dosis-limitante, aún con la dosis más alta de 10 mg/kg.⁵⁰

Un ensayo fase I/II de escalamiento de dosis utilizó bevacizumab a dosis de 3 mg/kg, 10 mg/kg y 20 mg/kg cada dos semanas en 75 pacientes con cáncer de mama previamente tratadas.⁵¹ La respuesta se evaluó antes del ciclo 6 y el ciclo 12, mientras que la seguridad se evaluó para todos los ciclos. La respuesta objetiva para las dosis de 3 mg/kg, 10 mg/kg y 20 mg/kg fue de 5.6%, 7.3% y 6.3%, respectivamente, mientras que la tasa de control de la enfermedad fue de 11%, 17% y 19%. En cuanto a los eventos adversos, el uso de bevacizumab se asoció a hipertensión grados 3-4 en 22%, 17% y 19%. La media en el incremento de la presión arterial sistólica fue de +7.3, +10 y +15.5 mmHg. En el grupo de pacientes que recibió la dosis de 20 mg/kg, dos pacientes presentaron un cuadro de cefalea con náusea y vómito reportados como serios. Los autores concluyeron que la dosis óptima es de 10 mg/kg cada dos semanas (equivalente a la intensidad de dosis altas) porque las pacientes tuvieron un mayor número de respuestas parciales con esta dosis, mientras que la dosis de 20 mg/kg se asoció a muchos eventos adversos. Esta deducción con el poder de un estudio fase I/II es motivo de controversia y discusión. Aún así, los resultados de este estudio influenciaron varios estudios posteriores, que utilizaron la dosis de 10 mg/kg cada dos semanas para evaluar los efectos de bevacizumab.

Desafortunadamente hay muy poca información de estudios fase I que evalúen la dosis óptima de bevacizumab. Además, la variabilidad de las dosis estudiadas ha sido muy amplia (de 0.1 a 20 mg/kg) con esquemas van de aplicaciones semanales a cada tres semanas. Es importante mencionar que en el estudio fase I de Gordon, previamente mencionado, se pudo comprobar un efecto biológico de bevacizumab incluso a partir de la dosis de 0.3 mg/kg, lo cual podría significar que dosis bajas podrían causar algún efecto en el contexto clínico.⁵⁰

En cáncer de colon metastásico, tres estudios tempranos usaron bevacizumab a la dosis de 5 mg/kg bisemanales (equivalente a la intensidad de dosis bajas) en combinación con quimioterapia.^{46,52,53} Sus resultados positivos dieron lugar a la aprobación del fármaco a estas dosis por parte de las agencias reguladoras internacionales. Por otro lado, el estudio ECOG 3200 comparó el régimen FOLFOX4 con o sin bevacizumab a 10 mg/kg bisemanal, y dio pauta para la aprobación de bevacizumab a dosis altas.⁵⁴

El primer y único estudio que ha comparado dos dosis de bevacizumab frente a frente fue el estudio EAGLE.^{55,56} Fue un ensayo clínico fase III, aleatorizado, en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que fallaron a una primera línea de tratamiento basado en oxaliplatino con bevacizumab. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir una segunda línea con FOLFIRI más bevacizumab a 5 mg/kg cada dos semanas vs. FOLFIRI más bevacizumab a 10 mg/kg cada dos semanas. El objetivo primario fue evaluar si el brazo con bevacizumab a dosis altas aumenta significativamente la SLP en comparación con brazo de dosis bajas. Se incluyeron 387 pacientes con características basales bien balanceadas entre ambos grupos. La dosis de 10 mg/kg no prolongó la SLP de forma significativa y los autores concluyeron que si se pretende continuar bevacizumab en pacientes con cáncer colorrectal luego de una primera línea, la dosis de 5 mg/kg es apropiada para la segunda línea.

En cáncer de pulmón también se ha estudiado el beneficio de bevacizumab con dosis bajas. Un estudio fase II comparó quimioterapia con bevacizumab a 7.5 mg/kg o 15 mg/kg cada 3 semanas vs. el mismo esquema de quimioterapia vs. placebo.⁵⁷ Agregar bevacizumab se asoció a una mayor tasa de respuesta, y solo las pacientes que recibieron dosis altas de bevacizumab tuvieron un aumento de la SLP, pero el estudio no tuvo suficiente poder para establecer una relación entre dosis y efecto. Un ensayo fase III estudió la combinación de quimioterapia sola o con bevacizumab a 15 mg/kg cada 3 semanas y demostró un beneficio a favor del grupo con antiangiogénico.⁵⁸ El estudio AVAiL comparó quimioterapia con bevacizumab a 7.5 mg/kg, 15 mg/kg o placebo cada 3 semanas.⁵⁹ Ambos grupos con bevacizumab tuvieron una SLP mayor al grupo con placebo, pero este estudio tampoco fue diseñado para comparar las dosis utilizadas. Un meta-análisis incluyó estudios de quimioterapia con bevacizumab en comparación con quimioterapia; los pacientes con bevacizumab tuvieron una mejoría en SLP y SG, pero no se encontró alguna diferencia entre las dosis.⁶⁰

1.4.1. Dosis de bevacizumab en cáncer de ovario

En 2007 se presentaron los resultados de un estudio fase II de pacientes con cáncer de ovario recurrente que recibieron bevacizumab en monoterapia a 15 mg/kg cada tres semanas. Los resultados fueron positivos y se siguieron de otros tres ensayos fase II con resultados similares al usar bevacizumab a dosis altas sólo o en combinación. Este régimen inspiró para que también fuera usado en el ensayo fase III multicéntrico GOG 218, mientras que no ha habido algún ensayo fase II que haya tenido interés en estudiar las dosis bajas.

El ensayo GOG 218 comparó carboplatino/paclitaxel y placebo vs carboplatino/paclitaxel y bevacizumab a 15 mg/kg cada 3 semanas (dosis altas) por 5 ciclos vs carboplatino/paclitaxel y bevacizumab por 21 ciclos.⁴⁷ Los resultados a favor del brazo de bevacizumab confirmaron su efectividad en la primera línea de tratamiento.

A pesar de que ningún ensayo fase II estudió el beneficio de bevacizumab a dosis bajas, en el escenario adyuvante, el ensayo clínico ICON 7 comparó carboplatino/paclitaxel por 6 ciclos con carboplatino/paclitaxel y bevacizumab a 7.5 mg/kg cada 3 semanas (dosis bajas) por 5 a 6 ciclos seguido de 12 ciclos adicionales.³⁰ El brazo de bevacizumab fue superior, principalmente en el subgrupo de pacientes con alto riesgo de recurrencia, que fue una población similar a la del GOG 218. Estos resultados sugieren que la dosis de 2.5 mg/kg/semana podría dar un beneficio equivalente a la de 5 mg/kg/semana.

Otros dos ensayos fase III confirmaron la eficacia de las dosis altas de bevacizumab en combinación con quimioterapia, tanto en cáncer de ovario recurrente platino-sensible como en el platino-resistente. El estudio OCEANS comparó el uso de carboplatino/gemcitabina con o sin bevacizumab a 15 mg/kg cada tres semanas, mientras que el estudio AURELIA estudió el beneficio de agregar bevacizumab al tratamiento con quimioterapia a elección del investigador, usando la dosis de 10 mg/kg cada dos semanas (para los esquemas mensuales con paclitaxel, topotecan o doxorubicina liposomal) o la de 15 mg/kg cada tres semanas (para el esquema de topotecan trisemanal).^{29,41} Ambos estudios demostraron una ventaja a favor de los brazos con bevacizumab en términos de SLP y tasas de respuesta.

El único estudio que ha evaluado el beneficio de bevacizumab con dosis bajas en pacientes con cáncer de ovario previamente tratado, es una serie de casos retrospectiva que incluyó a 15 pacientes tratadas con dosis de 5 a 7.5 mg/kg cada 3 semanas en combinación con quimioterapia.⁶¹ Las pacientes habían recibido una media de 4 regímenes citotóxicos previos. Se observó una respuesta en 11 pacientes (73.4%), entre las cuales, 4 (26.7%) tuvieron respuesta completa. La mediana de SLP fue de 21 meses. La mayoría de los eventos adversos fueron leves o moderados (proteinuria n = 5, hipertensión, n = 8). Se reportaron dos casos de hipertensión grado 3 y un caso de proteinuria grado 3. A pesar de las limitaciones del estudio, los autores concluyen que el uso de dosis bajas es eficaz y bien tolerado en esta población.

1.5. Seguridad del bevacizumab

En términos generales, el bevacizumab tiene un perfil de toxicidad tolerable y manejable. Sin embargo, algunos eventos adversos, aunque poco frecuentes, son considerados graves y de relevancia clínica especial.

Algunos eventos graves de especial relevancia son:

- Perforaciones gastrointestinales. Se han notificado con una incidencia de entre 1 y 3% en pacientes tratados con bevacizumab por diferentes tipos de cáncer. Este tipo de evento puede tener un desenlace mortal en aproximadamente un tercio de los casos graves de perforaciones gastrointestinales, los cuales representan entre el 0.2% y el 1%.

- Fístulas gastrointestinales. Se han notificado con una incidencia de hasta el 2% en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y cáncer de ovario, principalmente.

- Alteraciones en la cicatrización de heridas. Debido a su impacto negativo en la cicatrización de heridas, los ensayos fase III excluyeron a pacientes que se habían sometido a cirugía mayor en los últimos 28 días. En ensayos clínicos con cáncer de ovario, se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de grado 3-5 hasta en un 1.8% de las pacientes con bevacizumab.

- Hipertensión. En los ensayos clínicos con bevacizumab, la incidencia global de hipertensión de cualquier grado es de hasta un 42.1%, mientras que la hipertensión en grados 3-4 se produjo en 0.4 al 17.9% de los pacientes y la hipertensión grado 4 en hasta un 1%. En general, la hipertensión se controla adecuadamente con antihipertensivos orales tales como IECAs, diuréticos y bloqueadores de canales de calcio.

- Proteinuria. La incidencia de proteinuria con bevacizumab va desde el 0.7% hasta el 54.7% en los diferentes ensayos. La gran mayoría de estos casos se presenta como proteinuria grado 1. Se ha registrado proteinuria de grado 3 hasta en un 10.9% y de grado 4 hasta en un 1.4%.

- Hemorragia. La incidencia global de hemorragias de grado 3-5 osciló desde 0.4% hasta 6.9% en pacientes tratados con bevacizumab. La mayoría de las hemorragias fueron asociadas al tumor y hemorragias mucocutáneas menores (p. ej, epistaxis).

- Tromboembolismo arterial. El uso de bevacizumab también se ha asociado a un aumento en la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales, que se pueden presentar como accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio, ataques isquémicos transitorios y otras reacciones. En los ensayos clínicos, la incidencia global fue de hasta un 3.8%.

- Tromboembolismo venoso. Las reacciones tromboembólicas venosas que se han asociado al uso de bevacizumab incluyen trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y tromboflebitis. En los ensayos clínicos, la incidencia global osciló desde 2.8% hasta 17.3% y la de reacciones grado 3-5 desde 2.8 hasta 17.3%, sin embargo, estas incidencias son similares a las de pacientes tratados sin bevacizumab. Por otro lado, los pacientes que han tenido un evento tromboembólico previamente pueden tener un riesgo mayor de recurrencia con bevacizumab.

- Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP). Se han reportado casos raros de pacientes que desarrollan signos y síntomas de SERP, cuyas manifestaciones pueden incluir convulsiones, cefalea, alteración del estado mental, alteraciones visuales, o ceguera cortical. Su diagnóstico requiere confirmación mediante resonancia magnética.

Un meta-análisis que incluyó 24 ensayos clínicos de 8 diferentes tipos de cáncer (sin incluir estudios en cáncer de ovario) reportó los riesgos de presentar eventos adversos con bevacizumab.⁶² Los resultados mostraron un aumento en la presencia de eventos adversos fatales en los brazos de tratamiento con bevacizumab, con un riesgo relativo de 1.48 (RR) (IC 95%, 1.11-1.98). El estudio también mostró un incremento del riesgo de eventos adversos grados 3-4 (RR 1.2; IC 95%, 1.15-1.24). Los principales eventos adversos fueron: hipertensión (RR 4.96), proteinuria (RR 7.08), hemorragia (RR 1.34) y perforación gastrointestinal (RR 2.3).

Otro meta-análisis hizo un análisis de los eventos adversos reportados con la aplicación de bevacizumab en cinco ensayos clínicos de pacientes con cáncer de ovario. En este análisis se pudo observar un aumento significativo en el riesgo de desarrollar los siguientes eventos: hipertensión (RR 21.27), proteinuria (RR 4.77), complicaciones de heridas (RR 3.55), hemorragia (RR 3.16), perforación gastrointestinal (RR 2.76), eventos tromboembólicos arteriales (RR 2.39) y eventos tromboembólicos venosos (RR 1.43).

En el estudio AURELIA, en el que se evaluaron los efectos de bevacizumab en pacientes con cáncer de ovario recurrente platino-resistente, se reportaron los resultados de seguridad. Los eventos de interés especial ocurrieron en 57% de pacientes con bevacizumab en comparación con 40.3% de pacientes sin bevacizumab. La hipertensión grado ≥ 2 aumentó de 7 a 20%, la proteinuria aumentó de 0 a 2%, la perforación gastrointestinal aumentó de 0 a 2%, la fístula grado ≥ 2 y la trombosis arterial aumentó de 0 a 2%. Los casos de hemorragia no aumentaron con bevacizumab (1 vs. 1%). Se reportó un caso de SERP en el brazo de tratamiento con bevacizumab.

La falta de estudios que comparan las dosis altas con las dosis bajas y la baja incidencia de efectos adversos dificulta la asociación de estos efectos con las distintas dosis.

Algunos estudios de otros tumores primarios sugieren una mayor toxicidad en los brazos de dosis altas. El estudio AVAIL en pacientes con cáncer de pulmón comparó cisplatino/gemcitabina con placebo, cisplatino/gemcitabina con bevacizumab a 7.5 mg/kg, y cisplatino/gemcitabina con bevacizumab a 15 mg/kg trisemanal; la incidencia de efectos adversos graves fue mayor en el grupo de bevacizumab a dosis altas (44%) que en el de dosis bajas (35%).⁵⁹ Por otro lado, el estudio AVADO comparó docetaxel sólo con docetaxel más bevacizumab a 7.5 mg/kg y 15 mg/kg cada tres semanas en pacientes con cáncer de mama; la frecuencia de epistaxis, hipertensión y proteinuria fue más frecuente en el brazo de bevacizumab con dosis altas.⁶³

Un estudio retrospectivo investigó los eventos adversos de pacientes tratadas con bevacizumab por cáncer de ovario.⁶⁴ Se incluyeron 154 pacientes que recibieron bevacizumab como primera línea, a la primera recurrencia y a las recurrencias subsecuentes. Se definieron las incidencias acumuladas de varios eventos adversos. El 27.1% recibió < 1.5 mg/kg/sem, el 29.5% recibió 1.5 – 1.99 mg/kg/sem, el 23.1% recibió 2 – 3 mg/kg/sem y el 7.6% recibió > 3 mg mg/kg/sem. Las incidencias acumuladas de hipertensión tuvieron una meseta de 30% para todos los grados y 10% para grados 3 y 4, a las dosis por encima de 8,080 y 3,510 mg, respectivamente. Las incidencias acumuladas de proteinuria tuvieron una meseta de 35% para todos los grados y 3% para grados 3 y 4, a las dosis por encima de 11,190 y 4,530 mg, respectivamente. Se concluyó que las dosis de bevacizumab tienen un efecto de meseta en la incidencia de hipertensión y proteinuria.

Sin embargo, el estudio EAGLE en pacientes con cáncer de colon, que ha sido el único estudio diseñado para comparar ambas intensidades de dosis, y que no demostró diferencias en SLP entre ambos brazos, tampoco mostró diferencias en términos de seguridad.⁵⁶

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo con las últimas estadísticas de la base de datos GLOBOCAN, el cáncer de ovario representa la sexta causa de cáncer en mujeres, con una incidencia anual de 4,759 (6.8 por 100,000 habitantes) y una mortalidad de 2,765 (4.0 por 100,000).

El diagnóstico de esta enfermedad ocurre frecuentemente cuando el cáncer ha alcanzado una etapa tardía (etapa III o IV) porque los síntomas ya son más evidentes y requieren una intervención.³

El tratamiento del cáncer de ovario incluye inicialmente a la cirugía (etapificadora o citorreductora) y la quimioterapia basada en platinos. Con la combinación de la cirugía y la quimioterapia se pueden lograr remisiones clínicas completas en más del 80% de casos, sin embargo, la mayoría de las pacientes tendrá una recurrencia.

El cáncer de ovario recurrente puede ser clasificado como platino-sensible o platino-resistente. El tratamiento para la enfermedad platino-resistente consiste en quimioterapia no basada en platinos, y los fármacos más activos son doxorubicina liposomal, paclitaxel y topotecan. Estas pacientes tienen un pronóstico pobre, con progresiones cada vez más prontas y con una supervivencia global de alrededor de 12 meses.

El bevacizumab es un fármaco antiangiogénico que se incorporó a las opciones terapéuticas para cáncer de ovario desde que se publicaron por primera vez sus beneficios en ensayos clínicos fase III en 2011. El estudio AURELIA evaluó el beneficio de agregar bevacizumab al tratamiento citotóxico de pacientes con una recurrencia platino-resistente. Dicha estrategia se asoció a una mejoría de la SLP de 3.4 vs 6.7 meses (HR 0.48).

Aún no se conoce la dosis óptima de bevacizumab, a pesar de que han pasado dos décadas desde su desarrollo y más de 10 años desde que inició su distribución comercial. Los estudios fase I y fase II intentaron definir las dosis óptimas para diseñar los ensayos fase III, sin embargo no contaron con un diseño adecuado para hacer conclusiones sobre una relación dosis/efecto y dosis/seguridad. La dosis de bevacizumab para pacientes con cáncer de ovario recomendada por las principales agencias regulatorias es la equivalente a 5 mg/kg/semana (dosis altas).

Dependiendo del esquema acompañante, se puede administrar cada 2 semanas (10 mg/kg) o cada 3 semanas (15 mg/kg).

La indicación de bevacizumab a dosis altas podría asociarse a una prevalencia mayor de efectos secundarios. Aunado a esto, el uso de este fármaco está restringido en algunos países debido a su elevado costo.

3. JUSTIFICACIÓN

El tratamiento inicial del cáncer de ovario, que incluye la cirugía y la quimioterapia basada en platinos, se asocia a una alta tasa de éxito. Sin embargo, la mayoría de las pacientes tendrá una recurrencia. Existen varios esquemas de quimioterapia que pueden mejorar la supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario recurrente, pero en casi todos los casos, la enfermedad irá adquiriendo resistencia y terminará por causar la muerte.

El bevacizumab es un fármaco antiangiogénico que ha demostrado estar asociado a un beneficio en diferentes escenarios clínicos de pacientes con cáncer de ovario. En la actualidad, bevacizumab tiene tres indicaciones para pacientes con cáncer de ovario: (1) en combinación con quimioterapia para pacientes con cáncer de ovario avanzado, posterior a la cirugía inicial; (2) en combinación con quimioterapia para pacientes con cáncer de ovario recurrente, platino-sensible; y (3) en combinación con quimioterapia para pacientes con cáncer de ovario recurrente, platino-resistente.

La dosis óptima de bevacizumab aún no se conoce. Para pacientes con cáncer de ovario, la dosis recomendada por las principales agencias regulatorias es la de 5 mg/kg/semanas (dosis altas). Sin embargo, esta dosis se escogió a partir de algunos ensayos fase I y fase II que no tuvieron un diseño adecuado para hacer conclusiones sobre la dosis más conveniente.

Solamente existe un ensayo diseñado para comparar las diferentes intensidades de dosis de bevacizumab en cáncer de colon, y este no demostró diferencias entre las dosis altas y las dosis bajas. Además, un cálculo del costo-efectividad que midió años de vida ajustados por calidad comparó dosis bajas vs dosis altas de bevacizumab en primera línea y resultó a favor del mantenimiento con dosis bajas.

Si se comprueba que las dosis bajas de bevacizumab son igual de efectivas que las dosis altas y/o se asocian a una menor frecuencia de efectos adversos, el uso de estas dosis podría facilitar el acceso a este medicamento y/o mejorar su perfil de seguridad.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Hay alguna diferencia en la supervivencia libre de progresión (SLP) de pacientes con cáncer de ovario epitelial recurrente platino-resistente tratadas con quimioterapia más bevacizumab a ≤ 2.5 mg/kg/semana (dosis bajas) en comparación con la de pacientes tratadas con quimioterapia más bevacizumab a >2.5 mg/kg/semana (dosis altas)?

5. HIPÓTESIS

La supervivencia libre de progresión (SLP) de pacientes con cáncer de ovario epitelial recurrente platino-resistente tratadas con quimioterapia más bevacizumab a ≤ 2.5 mg/kg/semana (dosis bajas) es similar a la de pacientes con quimioterapia más bevacizumab a > 2.5 mg/kg/semana (dosis altas).

6. OBJETIVOS

6.1. Objetivo primario

- Comparar la supervivencia libre de progresión (SLP) de las pacientes con cáncer de ovario epitelial recurrente platino-resistente tratadas con quimioterapia más bevacizumab a ≤ 2.5 mg/kg/semana con la de pacientes tratadas con quimioterapia más bevacizumab a > 2.5 mg/kg/semana.

6.2. Objetivos secundarios

- Comparar la supervivencia libre de progresión (SLP) bioquímica de las pacientes con quimioterapia más bevacizumab a ≤ 2.5 mg/kg/semana con la de pacientes tratadas con quimioterapia más bevacizumab a > 2.5 mg/kg/semana.
- Comparar la supervivencia global (SG) de las pacientes con quimioterapia más bevacizumab a ≤ 2.5 mg/kg/semana con la de pacientes tratadas con quimioterapia más bevacizumab a > 2.5 mg/kg/semana.
- Comparar el perfil de toxicidad entre ambas dosis de bevacizumab.

7. METODOLOGÍA

7.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, de cohorte retrospectiva, en un grupo de pacientes con cáncer de ovario epitelial recurrente, platino-resistente, tratadas con diferentes intensidades de dosis de bevacizumab entre septiembre de 2012 y mayo de 2018.

7.2. Lugar

Clínica de Tumores ginecológicos del Instituto Nacional de Cancerología.

7.3. Población

Pacientes con cáncer de ovario epitelial tratadas con bevacizumab entre septiembre de 2012 y mayo de 2018.

7.4. Muestra

Pacientes con cáncer de ovario epitelial recurrente, platino-resistente, que hubieran recibido una o dos líneas de tratamiento previo, y que hayan recibido un tratamiento combinado de quimioterapia y bevacizumab entre septiembre de 2012 y mayo de 2018.

7.5. Criterios de selección

7.5.1. Criterios de inclusión:

- Mujeres con cáncer de ovario histológicamente confirmado.
- Edad igual o mayor de 18 años.

- Recurrencia de la enfermedad documentada por estudio de imagen, platino-resistente (progresión de la enfermedad dentro de los 6 meses o menos posteriores a tratamiento con platinos).
- Haber recibido una o dos líneas de tratamiento previo al esquema de tratamiento con bevacizumab.
- Haber recibido tratamiento con quimioterapia y bevacizumab para la enfermedad platino-resistente.
- Estado de desempeño físico con escala Karnofsky $\geq 70\%$.

7.5.2. Criterios de exclusión

- Tumores de ovario benignos o limítrofes.
- Haber incluido bevacizumab en el tratamiento de alguna línea previa de tratamiento.
- No haber recibido más de un ciclo de bevacizumab.
- Antecedente de otro tumor maligno.
- Radioterapia previa a la pelvis o al abdomen.

7.6. Procedimientos

Se realizó una búsqueda a partir de los expedientes de las pacientes con cáncer de ovario tratadas con bevacizumab que cumplieran los criterios de inclusión y de exclusión. Se recabaron los datos demográficos y clínicos a partir de los expedientes clínicos electrónicos de la base de datos del Instituto Nacional de Cancerología. Los datos que se registraron fueron número de expediente, fecha de nacimiento, fecha de procedimiento diagnóstico, edad al diagnóstico, tipo histológico, grado histológico, etapa clínica, número de línea de tratamiento, antecedente de hipertensión arterial, línea de tratamiento, realización de laparotomía citorreductora, fecha de inicio del tratamiento, dosis de bevacizumab, regularidad de la aplicación de bevacizumab, peso

de la paciente, intensidad de dosis, grupo de intensidad de dosis, total de ciclos de bevacizumab, quimioterapia concomitante, presencia o ausencia de progresión, fecha de progresión, presencia o ausencia de progresión bioquímica, fecha de progresión bioquímica, presencia o ausencia de muerte, fecha de muerte, grado de hipertensión, grado de proteinuria, grado de hemorragia, grado de complicación de herida quirúrgica, grado de trombosis venosa, grado de trombosis arterial, grado de perforación gastrointestinal, grado de fístula y grado de síndrome de encefalopatía reversible posterior.

El tipo histológico se basó en la clasificación de Prat. El estadiaje se basó en el sistema de la FIGO de 2014. El resultado de la laparotomía citorreductora se clasificó en citorreducción óptima (aquella con un diámetro de tumor residual menor a 1 cm) y citorreducción subóptima (con un diámetro de tumor residual igual o mayor a 1 cm).

Se permitió incluir a las pacientes que hubieran recibido cualquier esquema de tratamiento con quimioterapia para tratar la enfermedad recurrente. El tratamiento con bevacizumab consistió en el uso concomitante de este fármaco con el fármaco citotóxico elegido por el médico tratante. En los casos en que se finalizó el esquema de quimioterapia, se continuó con bevacizumab de mantenimiento hasta criterio del médico tratante. La regularidad de la aplicación de bevacizumab es el intervalo de semanas entre las dosis indicadas. La intensidad de dosis de bevacizumab se calculó con la fórmula: dosis aplicada / peso en kg / regularidad de la aplicación.

Las pacientes se clasificaron en dos grupos a comparar, con base en la intensidad de dosis de bevacizumab que recibieron. Debido a la heterogeneidad de las dosis que se utilizaron, se eligió un punto de corte que cumpliera con las siguientes características: (1) dividir a la cohorte en grupos con números de participantes similares, (2) dividir a la cohorte en dos grupos que cada uno incluyera a las intensidades de dosis que históricamente se han utilizado en estudios clínicos (2.5 mg/kg/semana y 5 mg/kg/semana), y (3) dividir a la cohorte en dos grupos cuya media de intensidad de dosis fuera estadísticamente distinta a la del contrario.

Todas las pacientes fueron evaluadas para medir la respuesta con tomografía axial contrastada, con intervalos de tiempo a criterio del médico tratante. Se definió progresión de la enfermedad como un aumento del volumen de la enfermedad mayor al 20% o la aparición de al menos una lesión nueva (criterios RECIST v. 1.1). La fecha de progresión es la fecha en que se documentó esta progresión por imagen. La progresión de la enfermedad bioquímica se definió como una

elevación del CA 125 ≥ 2 veces el límite superior normal, o el nadir. La fecha de progresión bioquímica es la fecha en que se documentó dicha elevación.

Los eventos adversos adjudicables a bevacizumab se clasificaron con base en el sistema CTCAE v. 4.0. Los eventos adversos de interés para este estudio fueron hipertensión, proteinuria, hemorragia, complicación de herida quirúrgica, trombosis venosa, trombosis arterial, perforación gastrointestinal, fístula y síndrome de encefalopatía reversible posterior.

7.7. Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Unidad de medición
Edad	Años cumplidos al momento del diagnóstico	Cálculo de años entre la fecha de nacimiento y la del diagnóstico	Cuantitativa continua	Años
Subtipo histológico	Subtipo de presentación con base en características morfológicas y de inmunohistoquímica.	Subtipo de presentación en la clasificación de Prat	Cualitativa nominal	1 = seroso de alto grado 2 = seroso de bajo grado 3 = mucinoso 4 = endometrioides 5 = céls claras 6 = carcinosarcoma
Etapa clínica al diagnóstico	Estadificación quirúrgica del avance de la enfermedad	Clasificación de la presentación por método de la FIGO	Cualitativa nominal	1 = I-II 2 = IIIA-B 3 = IIIC 4 = IVA-B
Karnofsky al inicio del tratamiento	Escala de medición de la calidad de vida de un paciente con cáncer	Clasificación con base en hallazgos clínicos asociados a calidad de vida	Cualitativa nominal	1 = 100% 2 = 90% 3 = 80% 4 = 70%
Línea de tratamiento	Número de línea de tratamiento sistémico	Número de orden de la línea de tratamiento	Cualitativa nominal	1 = 1era línea 2 = 2da línea platino-sensible 3 = 2da línea platino-resist 4 = 3era línea

Dosis de bevacizumab	Cantidad de medicamento aplicado	Cantidad de medicamento por kg de peso, por ciclo de tratamiento	Cuantitativa continua	mg/kg
Grupo de dosis	Grupo al que pertenece la intensidad de dosis aplicada	Nivel de intensidad de la dosis	Cualitativa nominal	0 = dosis bajas 1 = dosis altas
Fecha de inicio de bevacizumab	Fecha de inicio del tratamiento	Fecha en que se aplica el primer ciclo de tratamiento que incluye bevacizumab	Cualitativa	dd/mm/año
Fecha de suspensión de bevacizumab	Fecha del fin del tratamiento	Fecha en la que sucede el motivo de suspensión de bevacizumab	Cualitativa	dd/mm/año
Motivo de suspensión de bevacizumab	Causa de la decisión de suspender bevacizumab	Causa de la decisión de suspender bevacizumab	Cualitativa nominal	0 = no se suspendió 1 = toxicidad 2 = progresión
Fecha de fin de seguimiento	Fecha en la que se vio a la paciente por última ocasión	Fecha de la última cita	Cualitativa	dd/mm/año
Motivo de fin de seguimiento	Estado de la paciente en la fecha de fin de seguimiento	Estado de salud de la paciente el día que se tuvo contacto con ella por última vez	Cualitativa nominal	0 = viva 1 = muerta

7.8. Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo que incluyó las variables cualitativas y cuantitativas. Las variables cualitativas se presentan en frecuencias y proporciones. Las variables cuantitativas se expresan como medias más desviación estándar (si tienen distribución normal), o medianas y rangos intercuantiles (en caso de distribución anormal).

Las características clínicas de las pacientes con bevacizumab a dosis altas y con bevacizumab a dosis bajas fueron comparadas por medio de Chi cuadrada, y por t-Student o U de Mann-Whitney.

Se estimaron las curvas de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global por el método de Kaplan-Meier y se utilizó el examen de log-rank para calcular diferencias en las curvas de supervivencia.

Se definió a una diferencia significativa como un valor de p menor a 0.05.

El análisis de datos se realizó con el paquete estadístico SPSS v. 21.

8. RESULTADOS

Población estudiada

Entre septiembre de 2012 y mayo de 2018 fueron tratadas 79 pacientes con cáncer de ovario epitelial recurrente, platino-resistente. La figura 3 muestra el proceso de selección de los casos participantes.

La media de edad fue de 51.4 años (DE 9.97) (Tabla 3). El tipo histológico más frecuente fue el seroso de alto grado (n=58, 73.4%), mientras que las frecuencias del endometrioides (n=7, 8.9%) y el de células claras (n=6, 7.6%) fueron similares. Otras histologías representadas fueron seroso de bajo grado (n=4, 5.1%), carcinosarcoma (n=1, 1.3%) y carcinoma poco diferenciado (n=3, 3.8%). No se incluyeron pacientes con cáncer de ovario mucinoso. La mayoría de los casos tuvo un grado histológico 3 (n=68, 86.1%). Casi todas las pacientes fueron diagnosticadas en etapas avanzadas (n=78, 98.7%). Alrededor de tres cuartas partes tuvo una etapa clínica IIIC de la FIGO (n=57, 72.2%) y una cuarta parte tuvo una etapa IV (n=21, 26.6%). Solamente un caso se diagnosticó en etapa IC (1.3%). Trece pacientes (16.5%) tenían hipertensión arterial sistémica entre sus antecedentes patológicos; todas ellas tenían buen control de su enfermedad con tratamiento farmacológico. La mayoría de las pacientes (n=56, 70.9%) había recibido una línea de quimioterapia previa a la recurrencia platino-resistente y el resto (n=23, 29.1%) había recibido dos líneas previas. Los esquemas de quimioterapia citotóxica que fueron utilizados fueron, en orden de frecuencia: doxorubicina liposomal (n=46, 58.2%), topotecan (12, 15.2%), paclitaxel (n=9, 11.4%), carboplatino/paclitaxel (n=7, 8.9%), y gemcitabina (n=5, 6.3%). Doce pacientes (15.2%) fueron sometidas a una laparotomía con intento de citorreducción; de estas, 7 (58.3%) tuvieron una citorreducción óptima y 5 (41.6%) tuvieron una citorreducción subóptima. La media de ciclos de bevacizumab administrados por paciente fue 6.78 (DE 5.44) y la media de intensidad de dosis de bevacizumab fue 3.26 mg/kg/semana (DE 1.20).

Diferencias en la población entre grupos

Tomando la referencia del punto de corte elegido, la cohorte de 79 pacientes se dividió en los siguientes dos grupos: 41 pacientes que recibieron dosis baja (≤ 2.5 mg/kg/semana) y 38 pacientes que recibieron dosis alta (> 2.5 mg/kg/semana). La tabla 4 muestra las características clínicas y patológicas de cada grupo. No hubo diferencias significativas en la distribución de edad,

histología, grado histológico, etapa clínica, antecedente de hipertensión, número de líneas previas de quimioterapia, número de ciclos de bevacizumab administrados y laparotomía con intento de citorreducción. La doxorubicina liposomal fue el fármaco más utilizado en ambos grupos, pero el porcentaje de pacientes que lo recibieron fue menor en el grupo de dosis baja que en el de dosis alta (43.9% vs 73.7%, respectivamente; $p=0.046$).

Las medias de edad fueron 51.8 y 51.0 años para el grupo de dosis bajas y dosis altas, respectivamente. El porcentaje de pacientes con histología seroso de alto grado fue 75.6% y 71.1%; de seroso de bajo grado, 9.8 y 0%; de endometriode, 7.3% y 10.5%; de células claras 4.9% y 10.5%; de carcinosarcoma, 0 y 2.6%; y de carcinoma poco diferenciado, 2.4% y 5.3%. El grado 1 está representado en 9.8% y 0 para cada grupo; el grado 2, en 7.3% y 10.5%; y el grado 3, en 82.9% y 89.5%. La única paciente que tuvo el diagnóstico en etapa I formó parte del grupo de dosis alta. La etapa IIIC representó al 75.5% de las pacientes que recibieron dosis baja y al 68.4% de las que recibieron dosis alta; mientras que la etapa IV representó al 24.4% y al 28.9%, respectivamente. El 22% de las pacientes con dosis baja tenía hipertensión, en comparación con el 10.5% de las pacientes con dosis alta. El porcentaje de pacientes que tenía un régimen previo de tratamiento fue 73.2% en el grupo de dosis baja y de 68.4% en el grupo de dosis alta; por otro lado, el porcentaje que tenía dos regímenes previos fue de 26.8% y 31.6% para cada grupo. La media de ciclos aplicados fue 7.2 y 6.2. para los grupos de dosis baja y dosis alta, respectivamente.

Resultados de eficacia

La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) en el grupo de pacientes que recibieron dosis bajas fue de 7.5 meses (4.55 – 10.55), mientras que la mediana de SLP en el grupo de dosis altas fue de 7.7 meses (4.5 – 10.93); $p=0.4$. (Tabla 5; Figura 4) El grupo con dosis bajas tuvo una mediana de SLP bioquímica de 11.8 meses (3.19 – 20.52) y el grupo con dosis altas tuvo una mediana de SLP bioquímica de 8.7 meses (2.96 – 14.44); $p=0.2$. (Tabla 5; Figura 5) Finalmente la supervivencia global (SG) en el grupo con dosis bajas fue de 28.1 meses (23.49 – 32.75) y en el grupo con dosis altas fue de 21.6 meses (16.49 – 26.81); $p=0.1$. (Tabla 5; Figura 6).

Resultados de seguridad

El 64% de los pacientes tuvo algún evento adverso de cualquier grado del CTCAE, sin embargo, la incidencia de eventos grados ≥ 3 fue de solo 10%. (Tabla 6) Los eventos adversos de cualquier grado más comunes en ambos grupos fueron hipertensión (54.4%), proteinuria (8.9%) y sangrado (10.1%). Otros eventos adversos de cualquier grado fueron tromboembolismo venoso (2.5%) y perforación gastrointestinal (1.3%). El evento adverso grado ≥ 3 más común fue hipertensión (7.6%). Otros eventos adversos grado ≥ 3 fueron tromboembolismo venoso (1.3%) y perforación gastrointestinal (1.3%).

No hubo diferencia en la incidencia general de eventos adversos de cualquier grado entre el grupo que recibió dosis baja y el que recibió dosis alta. La incidencia de hipertensión de cualquier grado en el grupo de dosis baja fue de 61%, mientras que en el grupo de dosis alta fue de 47.4% ($p=0.3$). La hipertensión grado 3 tampoco fue diferente entre los grupos de dosis baja y alta (12.2% y 7.9%, respectivamente) ($p=0.4$). En pacientes que recibieron dosis bajas, la proteinuria de cualquier grado se presentó con una incidencia del 7.3%, y en pacientes que recibieron dosis altas esta fue del 10.5% ($p=0.5$). El sangrado de cualquier grado fue similar en ambos grupos (7.3% en el grupo de dosis baja y 13.2% en el grupo de dosis alta) ($p=0.4$). Tampoco hubo diferencia significativa en la presentación de tromboembolismo venoso, perforación gastrointestinal y otros eventos adversos entre ambos grupos.

Figura 3. Proceso de selección de los casos participantes

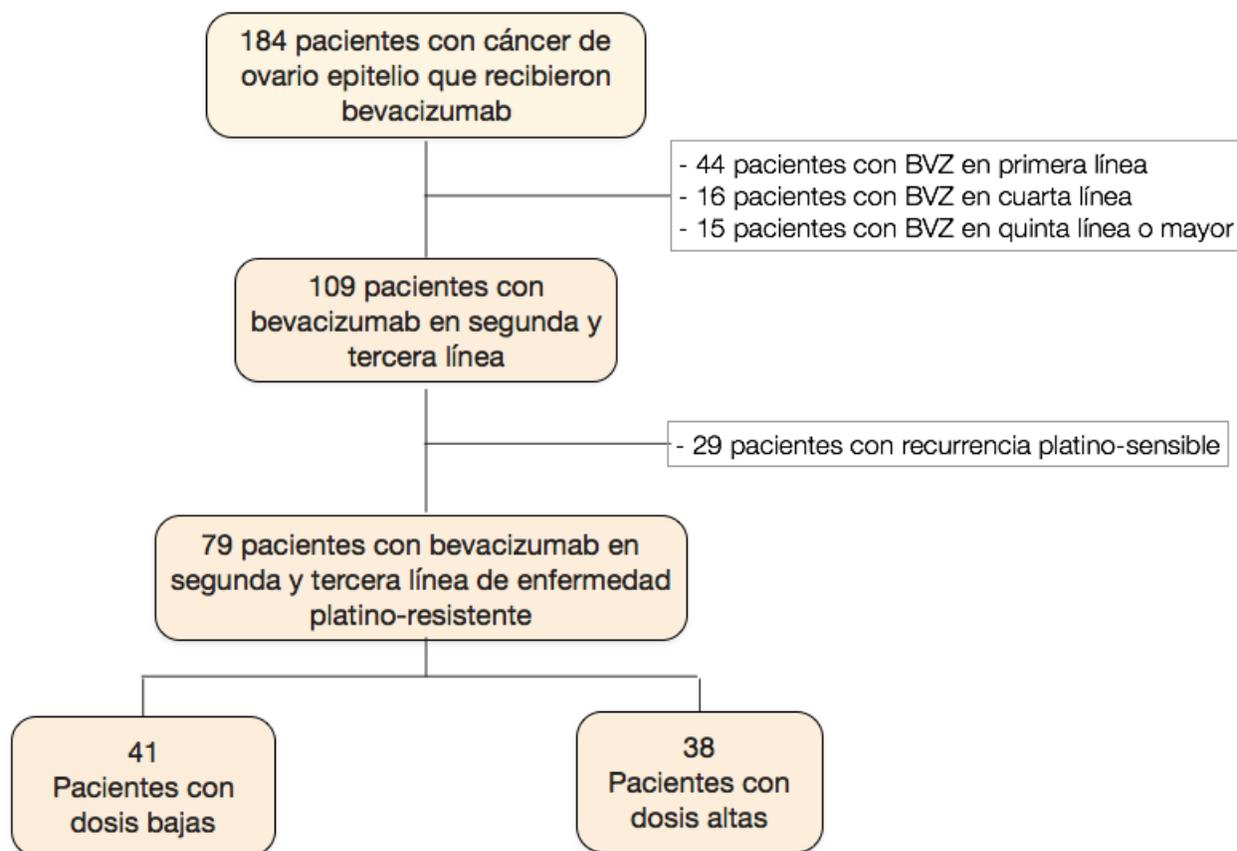


Tabla 3. Características basales de 79 pacientes con cáncer de ovario platino-resistente tratadas con bevacizumab

Edad (años)		
Mediana (rango)	55 (27-74)	
Tipo histológico		
Seroso de alto grado	58	73.4
Seroso de bajo grado	4	5.1
Endometroide	7	8.9
Células claras	6	7.6
Mucinoso	0	0
Carcinosarcoma	1	1.3
Carcinoma	3	3.8
Grado histológico		
Bajo (grado 1)	4	5.1
Grado 2	7	8.9
Alta (grado 3)	68	86.1
Etapas FIGO		
I	1	1.3
II	0	0
IIIA-IIIB	0	0
IIIC	57	72.2
IV	21	26.6
Historia médica previa		
Hipertensión arterial		
Sí	13	16.5
No	66	83.5
Regímenes de quimioterapia previos		
1	56	70.9
2	23	29.1
Esquema de quimioterapia combinada con bevacizumab		
Doxorrubicina liposomal	46	58.2
Paclitaxel	9	11.4
Gemcitabina	5	6.3
Topotecan	12	15.2
Carboplatin/paclitaxel	7	8.9
Cirugía citorreductora a la recurrencia		
Sí		
Optima	7	8.9
Subóptima	5	6.3
No	67	84.8
Número de ciclos de bevacizumab		
Mediana (rango)	6 (1 - 29)	
Intensidad de dosis bevacizumab (mg/kg/sem)		
Mediana (rango)	2.5 (1.25 - 7.25)	

Tabla 4. Características basales por grupo de tratamiento

Características	Grupo				P*
	Intensidad de dosis baja (≤2.5mg/kg/sem) (n=41)		Intensidad de dosis alta (>2.5 mg/kg/sem) (n=38)		
Edad (años)					
Mediana (rango)	50 (27 – 74)		51 (27 – 72)		0.8
Tipo histológico (n %)					
Seroso de alto grado	31	75.6	27	71.1	0.2
Seroso de bajo grado	4	9.8	0	0	
Endometriode	3	7.3	4	10.5	
Células claras	2	4.9	4	10.5	
Mucinoso	0	0	0	0	
Carcinosarcoma	0	0	1	2.6	
Carcinoma	1	2.4	2	5.3	
Histological grade (n %)					
Bajo (grado 1)	4	9.8	0	0	0.1
Grado 2	3	7.3	4	10.5	
Alto (grado 3)	34	82.9	34	89.5	
FIGO stage (n %)					
I	0	0	1	2.6	0.5
II	0	0	0	0	
IIIA-IIIB	0	0	0	0	
IIIC	31	75.6	26	68.4	
IV	10	24.4	11	28.9	
Historia médica previa (n %)					
Hipertensión arterial					0.1
Sí	9	22	4	10.5	
No	32	78	34	89.5	
Regímenes de quimioterapia previos (n %)					
1	30	73.2	26	68.4	0.4
2	11	26.8	12	31.6	
Esquema de quimioterapia combinada con bevacizumab (n %)					
Doxorrubicina liposomal	18	43.9	28	73.7	0.046
Paclitaxel	6	14.6	3	7.9	
Gemcitabina	5	12.2	0	0	
Topotecan	7	17.1	5	13.2	
Carboplatin/paclitaxel	5	12.2	2	5.3	
Cirugía citorrreductora a la recurrencia (n %)					
Sí					0.2
Optima	5	12.2	2	5.3	
Subóptima	4	9.8	1	2.6	
No	32	78	35	92.1	
Número de ciclos de bevacizumab					
Mediana (rango)	6 (2 – 29)		5.5 (2 – 18)		0.3
Intensidad de dosis bevacizumab (mg/kg/sem)					
Mediana (rango)	2.48 (1.25 – 2.5)		3.75 (2.67 – 7.25)		<0.001

*Con base en la prueba de chi-cuadrado y en U de Mann Whitney

Tabla 5. Análisis de supervivencia

	Mediana (meses)	IC 95%		P*
		Límite inferior	Límite superior	
Supervivencia libre de progresión				
Intensidad de dosis baja	7.5	4.55	10.55	0.4
Intensidad de dosis alta	7.7	4.5	10.93	
Supervivencia libre de progresión bioquímica				
Intensidad de dosis baja	11.8	3.19	20.52	0.2
Intensidad de dosis alta	8.7	2.96	14.44	
Supervivencia global				
Intensidad de dosis baja	28.1	23.49	32.75	0.1
Intensidad de dosis alta	21.6	16.49	26.81	

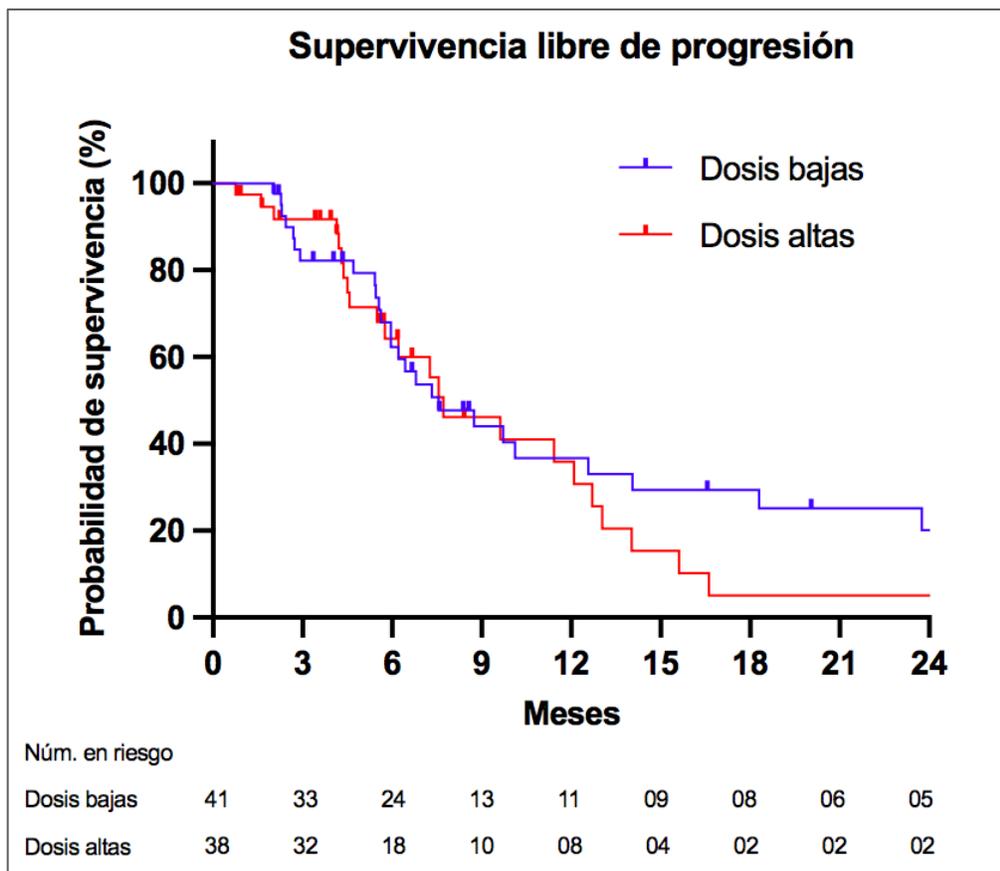
*Con base en la prueba de log-rank

Tabla 6. Resumen de eventos adversos de interés especial por grupo de tratamiento

Característica	Total (n=79)	Grupo				P*	
		Intensidad de dosis baja (n=41)		Intensidad de dosis alta (n=38)			
Cualquier evento adverso (n %)							
Cualquier grado	51	64.6	28	68.3	23	60.5	0.3
Grados ≥ 3	8	10.1	5	12.2	3	7.9	0.4
Hipertensión (n %)							
Cualquier grado	43	54.4	25	61	18	47.4	0.2
Grados ≥ 3	6	7.6	3	7.3	3	7.9	0.6
Proteinuria (n %)							
Cualquier grado	7	8.9	3	7.3	4	10.5	0.5
Grados ≥ 3	0		0		0		
Sangrado (n %)							
Cualquier grado	8	10.1	3	7.3	5	13.2	0.3
Grados ≥ 3	0		0		0		
Complicación de herida quirúrgica (n %)							
Cualquier grado	0		0		0		
Grados ≥ 3	0		0		0		
Tromboembolismo venoso (n %)							
Cualquier grado	2	2.5	1	2.4	1	2.6	0.7
Grados ≥ 3	1	1.3	1	2.4	0		0.5
Tromboembolismo arterial (n %)							
Cualquier grado	0		0		0		
Grados ≥ 3	0		0		0		
Perforación gastrointestinal (n %)							
Cualquier grado	1	1.3	1	2.4	0		0.5
Grados ≥ 3	1	1.3	1	2.4	0		0.5
Fístula (n %)							
Cualquier grado	0		0		0		
Grados ≥ 3	0		0		0		
Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible							
Cualquier grado	0		0		0		
Grados ≥ 3	0		0		0		

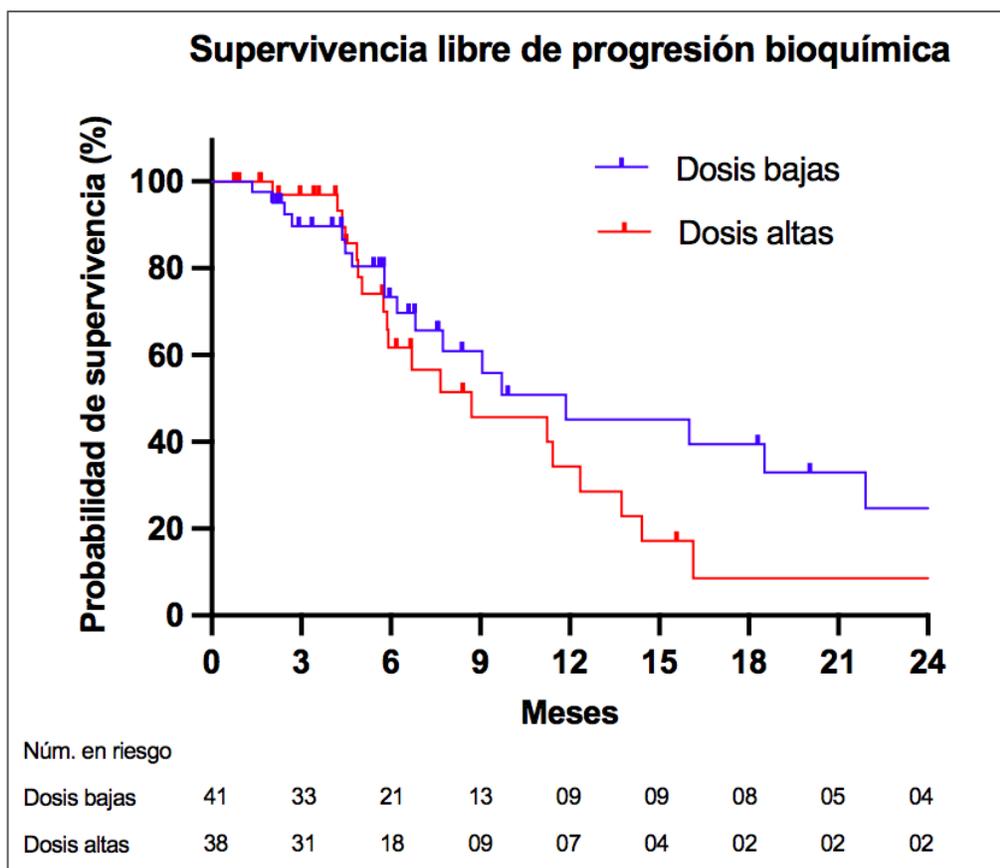
*Con base en la prueba de chi-cuadrado

Figura 4. Supervivencia libre de progresión de ambos grupos de tratamiento*



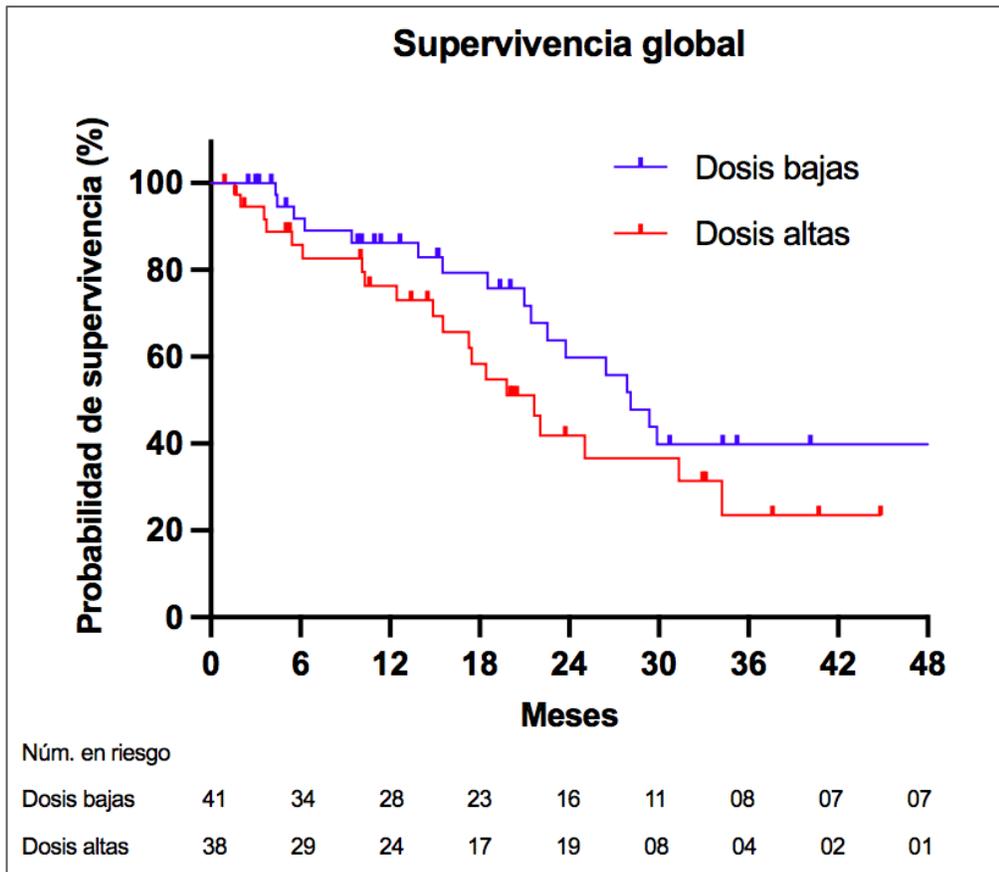
*Se utilizó el método de Kaplan Meier para generar las curvas de supervivencia

Figura 5. Supervivencia libre de progresión bioquímica de ambos grupos de tratamiento*



*Se utilizó el método de Kaplan Meier para generar las curvas de supervivencia

Figura 6. Supervivencia global de ambos grupos de tratamiento



*Se utilizó el método de Kaplan Meier para generar las curvas de supervivencia

9. DISCUSIÓN

El presente estudio tuvo como objetivo primario el de comparar la SLP de las pacientes con cáncer de ovario con recurrencia platino-resistente tratadas con quimioterapia más bevacizumab a ≤ 2.5 mg/kg/semana, con la de pacientes tratadas con quimioterapia más bevacizumab a >2.5 mg/kg/semana. Esta comparación no mostró una diferencia estadísticamente significativa entre las dosis bajas (mediana de 7.5 meses [IC 95%, 4.55 – 10.55]) y las dosis altas (mediana de 7.7 meses [IC 95%, 4.5 – 10.93]) ($p = 0.4$). Como resultado de una búsqueda, este es el primer estudio que realizó una comparación directa entre dos intensidades de dosis en pacientes con cáncer de ovario epitelial.

Los resultados de este estudio retrospectivo apoyan los hallazgos de ensayos clínicos realizados en pacientes con otros tumores primarios. Algunos estudios realizados en pacientes con cáncer de colon y cáncer de pulmón sugieren que la dosis de bevacizumab equivalente a 2.5 mg/kg/sem tiene un efecto comparable al de la dosis equivalente a 5 mg/kg/sem.^{46,52,53,56,59,60} Con base en los resultados de dichos estudios, la FDA aprueba el uso de este fármaco para cáncer de colon con ambas intensidades de dosis.⁶⁵ Por otro lado, en Europa la EMA aprueba ambas intensidades de dosis para cáncer de colon y para cáncer de pulmón.⁶⁶

Bevacizumab es un fármaco inhibidor de VEGF que tiene un efecto antiangiogénico y que tiene aprobaciones de la FDA como tratamiento oncológico de diversas patologías oncológicas. Existe muy poca información de estudios que evaluaron la dosis óptima de bevacizumab. Uno de los estudios que influyeron para adoptar la intensidad de dosis altas en los ensayos clínicos fase II y fase III fue un ensayo de escalamiento de dosis realizado en pacientes con cáncer de mama.⁵¹ La conclusión fue que la dosis óptima fue la de 10 mg/kg cada dos semanas (equivalente a la intensidad de dosis altas) porque las pacientes tuvieron un mayor número de respuestas parciales con esta dosis, mientras que la dosis de 20 mg/kg se asoció a muchos efectos adversos. Sin embargo, el número de pacientes incluidas y los resultados de este estudio no son suficientes para concluir que dosis menores o mayores a 10 mg/kg cada dos semanas son más o menos efectivas. Más aún, un estudio preclínico pudo demostrar que bevacizumab produce un efecto biológico a partir de la dosis de 0.3 mg/kg. Esto significa que las dosis bajas podrían ser suficientes para causar un beneficio en el contexto clínico.

Para pacientes con cáncer de ovario, la dosis recomendada por la FDA y la EMA es la de 5 mg/kg/semana (dosis altas). Esto se debe a que los ensayos fase III que dieron lugar a las

aprobaciones para la primera línea (estudio GOG 218), la recurrencia platino-sensible (estudio OCEANS) y la recurrencia platino-resistente (estudio AURELIA), utilizaron bevacizumab con esta dosis.^{29,41,47} El estudio ICON 7, que también demostró la utilidad de bevacizumab en la primera línea de pacientes con cáncer de ovario, se publicó a la par del estudio GOG 218.³⁰ Una de las principales diferencias entre estos dos estudios fue que el ICON 7 empleó bevacizumab a 2.5 mg/kg/semana. Los resultados positivos de este estudio también sugieren que las dosis bajas podrían ser suficientes o podrían ser similares a las dosis altas en términos de eficacia.

En la actualidad, el tratamiento de elección para pacientes con cáncer de ovario epitelial que presentan una recurrencia platino-resistente se basa en los resultados del estudio AURELIA, publicado en el 2014. En él se evaluó el beneficio de agregar bevacizumab a 5 mg/kg/semana al tratamiento con un fármaco citotóxico, y se encontró una mejoría de la SLP en el grupo experimental. A diferencia de lo que sucede en el escenario de la primera línea, previo al estudio realizado para esta tesis, no existía alguno otro que evaluara la eficacia de bevacizumab con dosis bajas. Las medianas de SLP reportadas en este estudio (7.5 y 7.7 meses) son ligeramente mayores a la mediana de SLP del grupo de pacientes tratadas con bevacizumab en el estudio AURELIA (6.7 meses). Una de las fortalezas de este estudio consiste en que los criterios de selección se basaron, en gran medida, en los criterios utilizados para la ejecución del estudio AURELIA. A pesar de esto, las características de las pacientes evaluadas en este estudio reflejan que existen diferencias importantes entre nuestra población y la población estudiada en el AURELIA, tales como la edad de las pacientes (pacientes más jóvenes), la distribución de las histologías (menor proporción de tumores serosos) y las proporciones del grado tumoral (mayor proporción de grado 3). Un criterio que pudo contribuir ligeramente a las diferencias en los resultados de los estudios es que el ensayo fase III incluyó una pequeña proporción de pacientes que recibieron tratamiento antiangiogénico previo (7%), mientras que este estudio incluyó solamente a pacientes que no hubieran recibido este tipo de tratamiento. Otro aspecto que diferencia a las poblaciones de los estudios es el de líneas previas recibidas; la proporción de pacientes que recibieron 2 líneas de tratamiento previo en nuestro estudio fue de 29.1% y la del estudio AURELIA fue de 40%.

Otros objetivos de eficacia evaluados en este estudio fueron el de comparar la supervivencia libre de progresión bioquímica y el de comparar la supervivencia global entre ambos grupos de tratamiento. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en estos desenlaces. Aun así, llama la atención que las curvas de supervivencia y las medianas obtenidas en ambos

desenlaces muestran una tendencia a favor del grupo de dosis bajas (Fig. 5 y Fig. 6). Las características de este estudio no permiten establecer el motivo de esta tendencia y la importancia de estos hallazgos.

Para el análisis de seguridad, este estudio se enfocó a analizar eventos adversos de interés especial (reportados en ensayos clínicos de bevacizumab previos). La proporción de pacientes que tuvo algún evento adverso de cualquier grado en nuestra población (64.6%) fue ligeramente mayor que la de las pacientes tratadas con bevacizumab en el ensayo clínico de aprobación (57%). Al igual que lo reportado en estudios previos, el evento adverso más frecuente en el nuestro fue hipertensión (54.4%), y la proporción de hipertensión grado 3 fue igual que la del estudio AURELIA (7%). Otros eventos adversos comunes fueron proteinuria en cualquier grado (8.9%) y sangrado (10.1%).

Al comparar la incidencia de eventos adversos entre el grupo de dosis bajas y el de dosis altas, no se encontró alguna diferencia estadísticamente significativa. Este resultado difiere de los que se publicaron en un estudio retrospectivo que se diseñó para analizar los eventos adversos de bevacizumab y su correlación con diferentes intensidades de dosis (<1.5, 1.5-1.99, 2-3, >3 mg/kg/sem). Dicho estudio concluyó que la dosis de bevacizumab tiene un efecto acumulativo en la incidencia hipertensión y de proteinuria.

El diseño de este estudio tiene algunas limitaciones que impiden hacer conclusiones fuertes sobre relaciones causales y que exigen la realización de ensayos más sólidos. Al tener un diseño retrospectivo, el estudio tiene la desventaja de que los investigadores no tuvimos control sobre la selección de las pacientes, la asignación de los tratamientos, la calidad de la información y las mediciones. La decisión sobre el tratamiento de las pacientes y las dosis utilizadas dependieron de varios factores, tales como la disponibilidad de los tratamientos, la capacidad de cobertura y el criterio del médico tratante; esto deriva en sesgos de selección que podrían restar validez interna a los resultados. Un aspecto relevante es la variabilidad de intensidades de dosis que se utilizaron, cuyo intervalo abarcó de los 1.25 a los 7.25 mg/kg/sem. Por esta razón se eligió un punto de corte que dividiera a la población en dos grupos y que permitiera hacer una comparación más confiable. Otra fuente que introdujo un sesgo de selección a nuestro estudio son las pérdidas de sujetos durante el periodo del seguimiento; en algunos casos, la pérdida de seguimiento ocurrió en el periodo de tiempo en el que las pacientes recibían bevacizumab.

Durante el diseño del estudio se intentó utilizar definiciones precisas de las variables, así como instrumentos de mediciones válidos, con el objetivo de evitar sesgos de información en la medida de lo posible. Sin embargo, la naturaleza retrospectiva del diseño provoca que la información recabada sea menos confiable y que puedan existir sesgos de información no diferenciales que afecten los resultados.

10. CONCLUSIÓN

Este es el primer estudio que compara la eficacia entre dos intensidades de dosis de bevacizumab diferentes en pacientes con cáncer de ovario epitelial. Los resultados apoyan la teoría de que dosis más bajas podrían tener un efecto similar a las dosis más aceptadas. El diseño de este estudio requiere una interpretación cuidadosa de los resultados, y para obtener conclusiones más sólidas es necesario llevar a cabo estudios con diseños que aporten un mayor nivel de evidencia. En caso de que se confirmara que las dosis bajas son suficientes para lograr un efecto clínico adecuado, se podrá adoptar esta opción como nuevo estándar de tratamiento, lo cual permitirá reducir los costos y mejorar la accesibilidad a este fármaco.

11. REFERENCIAS

1. Global Cancer Observatory. Accessed November 16, 2018. <https://gco.iarc.fr/>
2. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. Published online 2018:284-296. doi:10.3322/caac.21456
3. Cancer stat facts: Ovarian cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>
4. Sopik V, Iqbal J, Rosen B, Narod SA. Why have ovarian cancer mortality rates declined? Part I. Incidence. *Gynecol Oncol*. 2015;138(3):741-749. doi:10.1016/j.ygyno.2015.06.017
5. Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer, V Beral, K Gaitskell et al. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet*. 2015;385(9980):1835-1842. doi:10.1016/S0140-6736(14)61687-1
6. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, V Beral, R Doll et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls. *Lancet*. 2008;371(9609):303-314. doi:10.1016/S0140-6736(08)60167-1
7. Kurman RJ, Carcangiu ML, Harrington CS, Young RH. WHO classification of tumours of female reproductive organs. *IARC Press*. Published online 2014. doi:10.1007/s11538-009-9393-y
8. Soslow RA. Histologic subtypes of ovarian carcinoma: An overview. *Int J Gynecol Pathol*. 2008;27(2):161-174. doi:10.1097/PGP.0b013e31815ea812
9. Köbel M, Rahimi K, Rambau PF, et al. An Immunohistochemical Algorithm for Ovarian Carcinoma Typing. *Int J Gynecol Pathol*. 2016;35(5):430-441. doi:10.1097/PGP.0000000000000274
10. Peres LC, Cushing-Haugen KL, Köbel M, et al. Invasive Epithelial Ovarian Cancer Survival by Histotype and Disease Stage. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2018;111(May 2018):1-9. doi:10.1093/jnci/djy071
11. Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Melancon CH. Ovarian Carcinoma Diagnosis. *Cancer*. 2000;89(10):2068-2075. doi:10.1136/jcp.2006.040030
12. *NCCN Guidelines Version 3.2019 Ovarian Cancer*. Accessed November 16, 2018. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf
13. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Practice Bulletin No. 174: Evaluation and management of adnexal masses. *Obstet Gynecol*. 2016;128(5):e210-e226. doi:10.1097/AOG.0000000000001768
14. Demir RH, Marchand GJ. Adnexal Masses Suspected to Be Benign Treated with Laparoscopy. *JSL S J Soc Laparoendosc Surg*. 2012;16(1):71-84. doi:10.4293/108680812X13291597716069
15. Sainz de la Cuesta R, Goff BA, Fuller AF, Nikrui N, Eichhorn JH, Rice LW. Prognostic importance of intraoperative rupture of malignant ovarian epithelial neoplasms. *Obstet Gynecol*. 1994;84(1):1-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8008300>
16. Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynecol Obstet*. 2014;124(1):1-5. doi:10.1016/j.ijgo.2013.10.001
17. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No. 477: The Role of the Obstetrician–Gynecologist in the Early Detection of Epithelial Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol*. 2011;117(3):742-746. doi:10.1097/AOG.0b013e31821477db
18. Shin KK, Chi DS. Maximal cytoreductive effort in epithelial ovarian cancer surgery. *J Gynecol Oncol*. 2010;21(2):75-80. doi:10.3802/jgo.2010.21.2.75
19. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol*. 2006;103(2):559-564. doi:10.1016/j.ygyno.2006.03.051

20. TINGULSTAD S. Survival and prognostic factors in patients with ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2003;101(5):885-891. doi:10.1016/S0029-7844(03)00123-6
21. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(1):7-30. doi:10.3322/caac.21387
22. Bristow BRE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival Effect of Maximal Cytoreductive Surgery for Advanced Ovarian Carcinoma During the Platinum Era : 2002;20(5):1248-1259.
23. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170(4):974-980. doi:10.1016/S0002-9378(94)70090-7
24. Bois A Du, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the arbeitgemeinschaft gynaekologische onkologie studiengruppe ovarialkarzin. *Cancer.* 2009;115(6):1234-1244. doi:10.1002/cncr.24149
25. Chang SJ, Bristow RE. Evolution of surgical treatment paradigms for advanced-stage ovarian cancer: Redefining "optimal" residual disease. *Gynecol Oncol.* 2012;125(2):483-492. doi:10.1016/j.ygyno.2012.02.024
26. Chang S-J, Hodeb M, Chang J, Bristow RE. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2013;130:493-498. doi:10.1016/j.ygyno.2013.05.040
27. Luvero D, Milani A, Ledermann JA. Treatment options in recurrent ovarian cancer: Latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol.* 2014;6(5):229-239. doi:10.1177/1758834014544121
28. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, Wang Y V., Husain A, Blank S V. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2015;139(1):10-16. doi:10.1016/j.ygyno.2015.08.004
29. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(13):1302-1308. doi:10.1200/JCO.2013.51.4489
30. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(26):2484-2496. doi:10.1056/NEJMoa1103799
31. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): Overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(8):928-936. doi:10.1016/S1470-2045(15)00086-8
32. Vergote I, Tropé CG, Amant F. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(1):943-953. doi:10.1097/00000637-199801000-00006
33. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): An open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2015;386(9990):249-257. doi:10.1016/S0140-6736(14)62223-6
34. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2006;354(1):34-43. doi:10.1056/NEJMoa052985
35. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(2):105-112. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12529343>

36. Rustin G, van der Burg M, Griffin C, Qian W, Swart AM. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer. *Lancet (London, England)*. 2011;377(9763):380-381. doi:10.1016/S0140-6736(11)60126-8
37. Du Bois A, Vergote I, Ferron G, et al. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. *J Clin Oncol*. 2017;35(15_suppl):5501-5501. doi:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5501
38. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: The ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet*. 2003;361(9375):2099-2106. doi:10.1016/S0140-6736(03)13718-X
39. Pfisterer J, Plante M, Vergote I. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol*. 2006;24(29):4699-4707. doi:10.1200/JCO.2006.06.0913
40. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3323-3329. doi:10.1200/JCO.2009.25.7519
41. Aghajanian C, Blank S V., Goff BA, et al. OCEANS: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(17):2039-2045. doi:10.1200/JCO.2012.42.0505
42. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):779-791. doi:10.1016/S1470-2045(17)30279-6
43. Peng LH, Chen XY, Wu TX. Topotecan for ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2). doi:10.1002/14651858.CD005589.pub2
44. Kerbel RS. Tumor Angiogenesis. *N Engl J Med*. 2008;358(19):2039-2049. doi:10.1056/NEJMra0706596
45. Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(8):579-591. doi:10.1038/nrc2403
46. Hurwitz H, Fehrenbacher L, William N. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2335-2342. doi:10.1056/NEJMoa1402685
47. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2011;365:2473-2483. doi:10.1056/NEJMoa1104390
48. Ferriss JS, Java JJ, Bookman MA, et al. Ascites predicts treatment benefit of bevacizumab in front-line therapy of advanced epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers: An NRG Oncology/GOG study. *Gynecol Oncol*. 2015;139(1):17-22. doi:10.1016/j.ygyno.2015.07.103
49. Tewari KS, Burger RA, Enserro D, et al. Final overall survival of a randomized trial of bevacizumab for primary treatment of ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(26):2317-2328. doi:10.1200/JCO.19.01009
50. Gordon MS, Margolin K, Talpaz M, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19(3):843-850. doi:10.1200/JCO.2001.19.3.843
51. Cobleigh MA, Langmuir VK, Sledge GW, et al. A Phase I/II Dose-Escalation Trial of

- Bevacizumab in Previously Treated Metastatic Breast Cancer. *Semin Oncol.* 2003;30(5 Suppl. 16):117-124. doi:10.1053/j.seminoncol.2003.08.013
52. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al. Phase I/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(1):60-65. doi:10.1200/JCO.2003.10.066
 53. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol.* 2005;23(16):3697-3705. doi:10.1200/JCO.2005.05.112
 54. 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.* 2007;25(12):1539-1544. doi:10.1200/JCO.2006.09.6305
 55. Mishima H, Oba K, Sakamoto J, et al. FOLFIRI Plus Bevacizumab 5 mg/kg Versus 10 mg/kg as Second-line Therapy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Who Have Failed First-line Bevacizumab Plus Oxaliplatin-based Therapy: A Randomized Phase III Study (EAGLE Study). *Jpn J Clin Oncol.* 2012;42(2):134-138. doi:10.1093/jjco/hyr180
 56. Iwamoto S, Takahashi T, Tamagawa H, et al. FOLFIRI plus bevacizumab as second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer after firstline bevacizumab plus oxaliplatin-based therapy: The randomized phase III EAGLE study. *Ann Oncol.* 2015;26(7):1427-1433. doi:10.1093/annonc/mdv197
 57. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized Phase II Trial Comparing Bevacizumab Plus Carboplatin and Paclitaxel With Carboplatin and Paclitaxel Alone in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(11):2184-2191. doi:10.1200/JCO.2004.11.022
 58. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(24):2542-2550. doi:10.1056/NEJMoa061884
 59. Reck M, Von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAiL. *J Clin Oncol.* 2009;27(8):1227-1234. doi:10.1200/JCO.2007.14.5466
 60. Soria J-C, Mauguen A, Reck M, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2013;24(1):20-30. doi:10.1093/annonc/mds590
 61. Defferrari C, Campora S, D'Amico M, et al. A case series of low dose bevacizumab and chemotherapy in heavily pretreated patients with epithelial ovarian cancer. *J Ovarian Res.* 2012;5(1):17. doi:10.1186/1757-2215-5-17
 62. Amit L, Ben-Aharon I, Vidal L, Leibovici L, Stemmer S. The Impact of Bevacizumab (Avastin) on Survival in Metastatic Solid Tumors - A Meta-Analysis and Systematic Review. *PLoS One.* 2013;8(1):1-10. doi:10.1371/journal.pone.0051780
 63. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(4):792-799. doi:10.1200/JCO.2005.05.098
 64. Lee S-P, Hsu H-C, Tai Y-J, et al. Bevacizumab Dose Affects the Severity of Adverse Events in Gynecologic Malignancies. *Front Pharmacol.* 2019;10. doi:10.3389/fphar.2019.00426
 65. FDA Avastin Label. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125085s301lbl.pdf
 66. EMA Avastin Product Information. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product->

information/avastin-epar-product-information_en.pdf