

Uso de bevacizumab en pacientes con cáncer de colon metastásico en el Instituto Nacional de Cancerología: una serie de casos

Bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer at the Colombian National Cancer Institute: A case series study

Juan Andrés Rubiano¹, Alejandro Garrido¹, Juan Sebastián Castillo²

¹Grupo de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

²Grupo de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Resumen

Objetivos: Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con cáncer de colon metastásico a quienes se les administró bevacizumab en el Instituto Nacional de Cancerología (INC). **Métodos:** Se revisaron 38 historias clínicas de pacientes atendidos en la consulta de Oncología Clínica del INC con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico entre 2010 y 2011. **Resultados:** La edad promedio de los pacientes que recibieron bevacizumab fue de 57 años; los principales sitios de metástasis fueron el hígado y el peritoneo. Los esquemas de quimioterapia utilizados más a menudo con bevacizumab fueron 5 fluoruracilo/leucovorina y FOLFOX. En relación con los eventos adversos por el uso de bevacizumab, este fue, en general, bien tolerado; la supervivencia mediana global de los pacientes tratados con bevacizumab fue de 17,5 meses. **Conclusiones:** Esta serie de casos describe las características generales de pacientes en la consulta externa del INC con cáncer colorrectal metastásico, los cuales tuvieron una buena adherencia al tratamiento con bevacizumab, y su uso estuvo asociado a una baja toxicidad con los diferentes esquemas de quimioterapia utilizados en cáncer colorrectal metastásico.

Palabras clave: Neoplasia colorrectal, bevacizumab, anticuerpos monoclonales

Abstract

Objectives: To describe the clinical and epidemiological features of patients with metastatic colon cancer treated with bevacizumab at the National Cancer Institute of Colombia (NCI). **Methods:** Review was undertaken on 38 clinical cases of patients diagnosed for metastatic colorectal cancer and treated at the NCI Oncology Clinic from 2010 to 2011. **Results:** Median patient age when treated with bevacizumab was 57 years; most frequent metastatic sites were the liver and peritoneum. Most commonly used chemotherapy regimen with bevacizumab included 5 fluoruracil/leucovorin and FOLFOX. Bevacizumab was generally well tolerated, with few adverse events

Correspondencia

Juan Andrés Rubiano, Instituto Nacional de Cancerología. Av. 1ª N.º 9-85, Bogotá, D. C., Colombia.
Teléfono (571) 334 1111. Correo electrónico: jrubiano@cancer.gov.co

Fecha de recepción: 23 de julio de 2012 Fecha de aprobación: 11 de diciembre 2012

reported; median survival rate for patients treated with bevacizumab was 17.5 months. **Conclusions:** Analysis on this series of medical cases describes the general characteristics of patients treated at the NCI for metastatic colorectal cancer whose favorable adherence to treatment with bevacizumab was linked to the low toxicity of diverse chemotherapy regimens used for metastatic colorectal cancer.

Keywords: Colorectal neoplasm, bevacizumab, monoclonal antibodies.

Introducción

Los anticuerpos monoclonales son proteínas que reconocen otra proteína del organismo y se unen de forma específica y única a ella. En el INC se inició su uso en junio de 2008; se observó un incremento en su uso a través del tiempo.

La introducción de los anticuerpos monoclonales en Colombia es fundamental, ya que se amplían las posibilidades de tratar a los distintos tipos de pacientes con cáncer, y para el INC es importante situarse a la vanguardia en el uso de estas nuevas terapias, para poderlas implementar en el país.

Desde la aprobación del primer anticuerpo monoclonal para el tratamiento del cáncer, en 1997(1), se han venido desarrollando e introduciendo en el mercado nuevas moléculas; entre ellas, el bevacizumab.

El bevacizumab es el primer anticuerpo monoclonal agente antiangiogénico, el cual se usa en combinación con la quimioterapia y tiene la aprobación de las autoridades internacionales para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico (2). Se ha visto que la adición de bevacizumab a la quimioterapia mejora las tasa de respuesta en un 10% de la respuesta tumoral, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global como primera y segunda línea en el cáncer colorrectal metastásico (3).

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, y el cual se une de forma selectiva a

una proteína, que, a su vez, se llama *factor de crecimiento del endotelio vascular* (VEGF, por sus siglas en inglés), localizada en las paredes de los vasos sanguíneos y linfáticos del organismo, e inhibe así la unión del VEGF a sus receptores VEGFR 1 y VEGFR 2, situados en la superficie de las células endoteliales. Al neutralizar la actividad biológica del VEGF se reduce la vascularización de los tumores, con lo que se previene el crecimiento del tumor, al bloquearse el crecimiento de los vasos sanguíneos que aportan los nutrientes y el oxígeno necesarios para el tumor (4).

El cáncer colorrectal metastásico es la segunda causa de muerte en Estados Unidos (5); respecto a Colombia, se encuentra entre las primeras 5 causas de mortalidad para hombres y mujeres en el territorio nacional (6). En el INC se reportaron 312 casos durante 2009 (7). En general, la supervivencia a 5 años para todos los pacientes ha mejorado significativamente, del 41% durante el periodo 1950-1954 al 66% durante el periodo 1996-2004 (5). La supervivencia sigue dependiendo del estadio en el que se hace el diagnóstico de la enfermedad, con supervivencias a 5 años que van del 85% al 90% para los tumores en estadio I, hasta menos del 10% en los pacientes en estadio IV (5).

Durante varias décadas el uso de medicamentos como 5 fluoruracilo/leucovorina ha sido la terapia base del tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. A lo largo de la última década la evolución de estos pacientes ha mejorado de forma considerable con el advenimiento de nuevos regímenes de combinación de oxaliplatino o irinotecán con 5 fluoruracilo/leucovorina (5).

Respecto al uso de bevacizumab en primera línea, se encuentra un estudio inicial fase III publicado en 2004, con 813 pacientes con cáncer colorrectal metastásico, no tratados previamente, quienes fueron asignados de forma aleatoria; de

Tabla 1. Esquema de quimioterapia inicial en los pacientes del estudio

Esquema de quimioterapia inicial	n	%
5 fluoruracilo / leucovorina	16	42,1
FOLFOX	13	34,21
FOLFOX+ bevacizumab	8	21,05
Gemcitabina + oxaliplatino	1	2,63

ellos, 402 pacientes fueron tratados con irinotecán, bolos de 5-fluorouracilo y leucovorina (IFL) más bevacizumab (5 mg por kg cada 2 semanas), y 411 pacientes recibieron IFL más placebo.

El desenlace primario de interés fue la supervivencia global. Otros desenlaces secundarios fueron la supervivencia libre de progresión, la tasa de respuesta, la duración de la respuesta, la seguridad y la calidad de vida. Entre los resultados se encontró una media de supervivencia de 20,3 meses en el grupo tratado con IFL más bevacizumab, comparados con los 15,6 meses en el grupo tratado con IFL más placebo, lo que corresponde a un *hazard ratio* protector del riesgo de morir de 0,66 (estadísticamente significativo).

La duración media de la supervivencia libre de progresión fue de 10,6 meses en el grupo tratado con IFL más bevacizumab, comparados con los 6,2 meses en el grupo tratado con IFL más placebo (*hazard ratio* para progresión de la enfermedad de 0,54, estadísticamente significativo). Las correspondientes tasas de respuesta fueron del 44,8% y el 34,8% (estadísticamente significativas).

La mediana de duración de la respuesta fue de 10,4 meses en el grupo tratado con IFL más bevacizumab, comparado con los 7,1 meses en el grupo tratado con IFL más placebo (*hazard ratio* para la progresión, de 0,62 [estadísticamente significativo]). Entre los eventos más habituales se encontró hipertensión grado 3, más común durante el tratamiento con IFL más bevacizumab que con IFL más placebo (11% vs. 2,3%), pero fue fácilmente manejada.

La conclusión de este estudio inicial es que la adición de bevacizumab a la quimioterapia basada en fluorouracilo resulta en una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente relevante en la supervivencia entre los pacientes con cáncer colorrectal metastásico (8).

Respecto a la adición de bevacizumab a un régimen basado en oxaliplatino, se reporta un estudio fase II denominado TREE-2, y en el cual 213 pacientes no tratados previamente con cáncer colorrectal metastásico fueron asignados aleatoriamente

Tabla 2. Número de ciclos de quimioterapia asociado al bevacizumab

Número de ciclos de bevacizumab	n	%
1-5	10	26,32
6-10	20	52,63
11-20	6	15,79
21 o más	2	5,26

a bevacizumab (5 mg por kg cada 2 semanas) en cada uno de los 3 diferentes grupos, los cuales, a su vez, fueron: FOLFOX-6m (bolo de infusión de 5-fluorouracilo y leucovorina con oxaliplatino); oxaliplatino más bolo de 5-fluorouracilo y leucovorina (bFOL), y capecitabina más oxaliplatino (CapeOx).

Se encontró menos efectividad del bevacizumab en el brazo bFOL respecto al CapeOx y al FOLFOX-6m (los cuales demostraron una actividad similar).

El bevacizumab mejoró significativamente las tasas de respuesta de todos los regímenes. Los brazos de tratamiento con bevacizumab, en conjunto, resultaron en una mediana de supervivencia global de 23,7 meses. Esto se compara favorablemente con la mediana de 18,2 meses para los grupos que no contenían bevacizumab en el estudio TREE-1 (se evaluaron los mismos grupos). Este es uno de los más altos valores de mediana de supervivencia jamás registrados. Sin embargo, el bevacizumab también incrementó las tasas de hipertensión grados 3 o 4 (5%), las de perforación intestinal (2%), y las hemorragias (45% y 22% en los grupos tratados con FOLFOX-6m con y sin bevacizumab) (9).

La adición de bevacizumab a regímenes basados en irinotecan se reporta en un estudio fase IV, durante el cual 209 pacientes con cáncer colorrectal metastásico sin tratamiento previo recibieron bevacizumab (5 mg por kg) y esquema FOLFIRI (bolo de infusión de 5-fluorouracilo y leucovorina con irinotecan) cada 2 semanas. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad. El objetivo primario fue la supervivencia libre de progresión, con determinaciones adicionales de la supervivencia global, la respuesta y la toxicidad.

La duración media de la supervivencia libre de progresión fue de 11,1 meses, y es comparable a la observada en otros estudios fase III publicados en

primera línea con bevacizumab más FOLFIRI. La mediana de supervivencia global fue de 22,2 meses, la tasa de respuesta global fue del 53,1% y la tasa de control de la enfermedad fue del 85,6%. La mayoría de los eventos adversos fueron de grado ½, y fueron manejables (10).

En general, el bevacizumab se debe adicionar al tratamiento de primera línea en quimioterapia de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico. En casos de contraindicaciones mayores para el bevacizumab, tales como enfermedad vascular severa o eventos tromboticos arteriales previos, se debe evitar la terapia con bevacizumab en todas las líneas de tratamiento.

Respecto a la segunda línea de tratamiento, se encuentra en el estudio ECOG 3200, publicado en 2007, y cuyo objetivo era determinar el efecto de bevacizumab (10 mg por kg cada 2 semanas) sobre la supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con quimioterapia basada en oxaliplatino, previamente tratados. Se incluyó a 829 pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados previamente con una fluoropirimidina e irinotecán. Estos sujetos fueron asignados aleatoriamente a uno de los 3 grupos de tratamiento: oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina (FOLFOX4) con bevacizumab, FOLFOX4 sin bevacizumab, o bevacizumab solo.

El desenlace primario fue la supervivencia global, con determinaciones adicionales de la supervivencia libre de progresión, respuesta y toxicidad. Se encontró que la mediana de supervivencia para el grupo tratado con FOLFOX4 y bevacizumab fue 12,9 meses, en comparación con los 10,8 meses para el grupo tratado con FOLFOX4 únicamente, con una *p* de 0,0011 y un *hazard ratio* para la muerte de 0,75. La mediana de supervivencia libre de progresión en el grupo tratado con FOLFOX4 en combinación con bevacizumab fue de 7,3 meses, comparados con los 4,7 meses del grupo tratado con FOLFOX4, con un *hazard ratio* para progresión de 0,61 (estadísticamente significativo) y 2,7 meses para los tratados con bevacizumab solo. Las tasas correspondientes de respuestas fueron del 22,7%, el 8,6% y el 3,3%, respectivamente (estadísticamente significativas para FOLFOX4 con bevacizumab *vs.* FOLFOX4).

Tabla 3. Respuesta a la quimioterapia en pacientes tratados en el INC con esquemas que incluían bevacizumab

Respuesta a la quimioterapia	n	%
Parcial	2	5,71
Completa	2	5,71
Estable	7	20
Progresión	24	68,57

El bevacizumab se asoció a hipertensión, sangrado, y vómito. El mencionado estudio concluyó que la adición de bevacizumab a oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina mejora la supervivencia en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico previamente tratados (11).

Los resultados de este trabajo dieron origen en Estados Unidos a la aprobación del bevacizumab para su uso con segunda línea de quimioterapia; sin embargo, el mismo estudio no abordó directamente el beneficio de continuar el bevacizumab, ya que este no era un componente del régimen de primera línea.

La adición del bevacizumab a la quimioterapia paliativa en el cáncer colorrectal se ha determinado en algunos metaanálisis tanto en primera línea como en segunda línea.

En el primer metaanálisis, publicado por Cao *et al.*, y en el cual se obtuvo un beneficio significativo en la supervivencia libre de progresión con una *p* de 0,001 y un *hazard ratio* de 0,66, y una diferencia en la supervivencia global, con una *p* de 0,001 y un *hazard ratio* de 0,77. Las tasas de respuesta fueron significativamente mayores en el brazo que contiene bevacizumab, con una *p* de 0,021 (estadísticamente significativo) y un riesgo relativo de 1,5. Con el grupo de bevacizumab se asociaron: mayor incidencia de grado hipertensión arterial de 3/4, eventos tromboembólicos de grado 3/4, hemorragia de grado 3/4 y perforación gastrointestinal se asoció al grupo (12).

Un metaanálisis posterior, realizado por Welch *et al.* en 2010, demostró una reducción significativa en la supervivencia, con una *p* de 0,0005 y un *hazard ratio* de 0,79, así como una diferencia significativa en la progresión, con una *p* de 0,0004 y un *hazard ratio* de 0,63 a favor de bevacizumab asociado a la quimioterapia (13).

El objetivo de esta serie de casos retrospectiva es describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con cáncer de colon metastásico a quienes se les administró bevacizumab en el INC durante 2010 y 2011, describir los regímenes de quimioterapia más usados con bevacizumab, el número de ciclos recibidos y la adherencia al tratamiento, además de evaluar la respuesta al medicamento según criterios RECIST, los efectos adversos con el uso de dicho medicamento y la supervivencia global de estos pacientes.

Métodos

Para detectar a los pacientes en tratamiento con cáncer de colon metastásico se consultó la información epidemiológica y administrativa del servicio. Para integrar la serie de casos expuestos al manejo con bevacizumab se obtuvo la lista de los pacientes a quienes se les facturó este medicamento desde 2010 hasta 2011. Toda la información procedente de registros administrativos e historias clínicas en SAP fue registrada en un formato de reporte de caso, el cual fue validado, y se lo consignó en una base de datos organizada en formato Excel, en la cual se realizó un control de calidad de la digitación de información con el grupo de monitoría del INC.

El análisis descriptivo del grupo de pacientes expuestos al tratamiento se realizó usando medidas de frecuencia absoluta y relativa en el caso de las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas se resumió la información con medidas de tendencia central (promedios o medianas) y medidas de dispersión (desviaciones estándar o rangos), según la distribución de los datos. Se validó el supuesto de normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilk y la evaluación de la kurtosis y el grado de apuntalamiento de las variables cuantitativas.

Se presentó de forma descriptiva la función de tiempo a evento, de acuerdo con el último estado

Tabla 4. Eventos adversos registrados en la historia clínica

Eventos adversos	n	%
Grado 1	2	5,26
Grado 2	2	5,26
Grado 3	1	2,63
No presenta	33	86,84

disponible en la historia clínica; el tiempo de interés fue el tiempo a la muerte desde el inicio del tratamiento (supervivencia global). Para este tiempo se estimó la supervivencia por el método de Kaplan-Meier y se reportó la mediana de supervivencia correspondiente.

Resultados

En total se incluyeron en el estudio 38 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, un diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico que requirió el uso del medicamento bevacizumab durante enero de 2010 a diciembre de 2011.

Respecto a las características generales de los pacientes se encontró que la edad promedio fue de 57 años (desviación estándar: 8,79). La mayoría de pacientes fueron mujeres (60%). Hubo 9 pacientes (23%) que fueron inicialmente diagnosticados en estadios II y III, y los restantes en estadio IV; los principales sitios de metástasis fueron el hígado (24%), el peritoneo (14%), los pulmones (5%) y el retroperitoneo (5%).

El esquema de quimioterapia inicial más utilizado con el bevacizumab fue 5 fluoruracilo/ leucovorina (42,1%), seguido de FOLFOX, en 13 pacientes (34,2%), y luego, de FOLFOX+ bevacizumab en 8 pacientes (21%) (tabla 1).

Respecto al número de ciclos de quimioterapia asociados al bevacizumab, el promedio fue de 7 ciclos por paciente; 20 pacientes (52,6%) recibieron entre 6 y 10 ciclos, seguidos de aquellos entre 1 y 5 ciclos, en 10 pacientes (26,3%); luego estuvieron los de 11-20 ciclos, en 6 pacientes (15,7%), y los de más de 21 ciclos, en 2 pacientes (5,2%) (tabla 2).

En cuanto a la adherencia al tratamiento según el número de esquemas recibidos, todos los pacientes recibieron el primer esquema de quimioterapia; el segundo esquema de quimioterapia fue recibido en un 94,7%; el tercer esquema, en un 71%, y el cuarto esquema, en un 42%.

La respuesta a la quimioterapia según los criterios de RECIST en pacientes que recibieron bevacizumab fue completa en 2 pacientes (5%);

parcial, en 2 pacientes (5%); enfermedad estable, en 7 pacientes (20%), y progresión, en 24 pacientes (68,5%) (tabla 3).

Respecto a los efectos adversos asociados al uso de la terapia con bevacizumab, en general, fue bien tolerado: solo un paciente tuvo un efecto adverso grado III, por sangrado de vías digestivas altas; además, dos pacientes presentaron dos eventos adversos grado II, que fueron trombosis venosa profunda e hipertensión arterial, y hubo otros dos pacientes con efectos adversos grado I, que fueron alergia e hipertensión arterial (tabla 4).

Durante el tiempo de observación se presentaron 8 muertes (21,05%) en los 38 pacientes evaluados. En general, la mediana de la supervivencia global de los pacientes tratados con bevacizumab fue de 528 días (1,44 años), y ello equivale a que los pacientes tuvieron una supervivencia mediana de 17,5 meses, con un intervalo entre los 5 y los 21 meses (figura 1).

Discusión

A lo largo de los últimos años ha aumentado en el INC el uso de nuevas terapias, como es el caso de los anticuerpos monoclonales; específicamente, el bevacizumab para el tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal metastásico.

El uso del bevacizumab ha sobresalido como una de las combinaciones más comunes asociadas a quimioterapia con intención paliativa en pacientes con cáncer colorrectal metastásico, con una tendencia a generar mejoría en la supervivencia y cuadro clínico de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico (10).

Este fue un estudio descriptivo lo cual limita su potencial para generar conclusiones sobre la utilidad del medicamento.

El análisis del presente estudio sugiere una mediana de supervivencia en los pacientes expuestos al uso de bevacizumab de 17,5 meses, la cual fue reportada en la mayoría de estudios con seguimiento a 20 meses o más, como el de Hurwitz (8) o el estudio TREE (9), aunque este último resultado

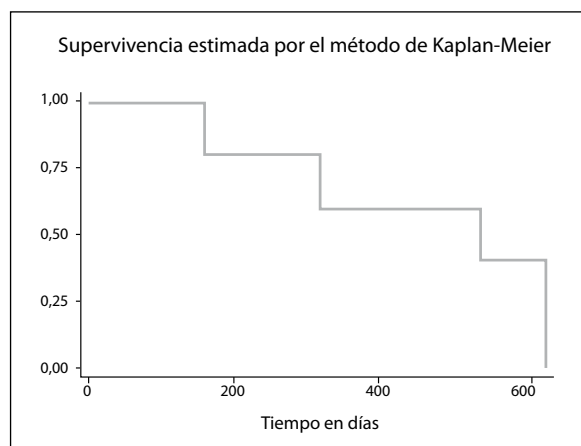


Figura 1. Supervivencia global de los pacientes del estudio

podría ser inferior, debido a la pequeña muestra en dicho estudio.

Acerca de la respuesta imagenológica según criterios RECIST asociada al uso de bevacizumab, el estudio de Brite (14) reportó una progresión del 79%; cercana a la reportada por nuestro estudio, la cual fue de 68,5%.

La literatura ha mostrado eventos adversos relacionados con el uso de bevacizumab; en particular, hipertensión, tromboembolismo venoso y arterial, proteinuria y perforación gastrointestinal. También se ha reportado hasta un 8% de eventos asociados grado III y IV, reportados en el estudio BEAT (15); sin embargo, en el presente estudio los resultados demostraron que, en general, fue bien tolerado en los pacientes del estudio, pues todos los pacientes recibieron el primer esquema de quimioterapia, no se encontró ningún efecto grado IV, solo se documentó un efecto adverso grado III (2,6%), reportado como hemorragia de vías digestivas altas, y dos eventos adversos grado II, que fueron hipertensión arterial y trombosis venosa profunda. Lo anterior puede explicarse por un subregistro de las toxicidades asociadas con el medicamento, la pequeña muestra de pacientes incluidos o una menor toxicidad del medicamento en el medio colombiano. Estas consideraciones deben ser descartadas en estudios prospectivos apropiados.

Algunas limitaciones del estudio incluyen el hecho de ser retrospectivo y el subregistro de algunos datos; no se reportaron otros hallazgos

no previstos. Sin embargo, la información del presente estudio puede constituir una base para la realización de estudios prospectivos en diferentes subpoblaciones en el país, lo cual aportaría información local sobre el manejo clínico de pacientes con cáncer colorrectal metastásico usando bevacizumab en Colombia.

Referencias

1. Boyiadzis M, Foon KA. Approved monoclonal antibodies for cancer therapy. *Expert Opin Biol Ther.* 2008;8:1151-8.
2. Köhne CH, Lenz HJ. Chemotherapy with targeted agents for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Oncologist.* 2009;14:478-88.
3. Wagner A, Arnold D, Grothey A, Haerting J, Unverzagt S. Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2009:CD005392.
4. Ellis LM. Mechanisms of action of bevacizumab as a component of therapy for metastatic colorectal cancer. *Semin Oncol.* 2006;33(5 Suppl 10):S1-7.
5. Puthillath A, Patel A, Fakih MG. Targeted therapies in the management of colorectal carcinoma: role of bevacizumab. *OncoTargets Ther.* 2009;2:1-15.
6. Instituto Nacional de Cancerología (INC). Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. Bogotá: INC; 2009.
7. Instituto Nacional de Cancerología (INC). Anuario estadístico. Bogotá: INC; 2009.
8. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W. bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:2335-42.
9. Hochster S, Hart L, Ramanathan R. Safety and efficacy of oxaliplatin/fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): final analysis of the TREE-Study. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2006;24:148s.
10. Sobrero A, Ackland S, Clarke S. Phase IV study of bevacizumab in combination with infusional fluorouracil, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) in first-line metastatic colorectal cancer. *Oncology.* 2009;77:113-9.
11. Giantonio B, Catalano P, Meropol N. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluoracil, and leucovorin (FOLFOX 4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol.* 2007;25:1539-44.
12. Cao Y, Tan A, Gao F, Liu L, Liao C, Mo Z. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing chemotherapy plus bevacizumab with chemotherapy alone in metastatic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24:677-85.
13. Welch S, Spithoff K, Rumble R, Maroun J. bevacizumab combined with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: a systematic review. *Ann Oncol.* 2010;21:1152-62.
14. Kozloff M, Yood M, Berlin J, Flynn P, Kabbinavar F. Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: the BRiTE observational cohort study. *Oncologist.* 2009;14:862-70.
15. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, Kretzschmar A, Michael M, DiBartolomeo M. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol.* 2009;20:1842-7.