



Evaluación del tratamiento con Bevacizumab en el Cáncer Colorrectal Metastásico

Grupo de Seguimiento

Dr. Henry Albornoz, MSc. Gustavo Saona, Dr. Abayuba Perna, Dr. Fernando Correa.

Fondo Nacional de Recursos

Febrero 2011

Introducción

En los últimos años, el Fondo Nacional de Recursos (FNR) ha iniciado un proceso de incorporación de medicamentos a su cobertura financiera, la misma incluyó patologías oncológicas en determinadas condiciones que se establecieron en la normativa correspondiente.

El cáncer de colon y recto es el tercer cáncer más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer en el Uruguay (900 fallecimientos por año). Se diagnostican aproximadamente 1500 casos por año, 90% de ellos en mayores de 50 años (1).

En los pacientes con enfermedad avanzada, la incorporación de nuevos agentes quimioterápicos y de terapias dirigidas contra blancos moleculares ha permitido una prolongación significativa de la sobrevida. El Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido contra el factor de crecimiento vascular endotelial, actúa inhibiendo la angiogénesis necesaria para el crecimiento y la diseminación tumoral. La asociación del bevacizumab a la quimioterapia basada en fluoropirimidina, oxaliplatino o irinotecan ha demostrado prolongar la sobrevida de pacientes con cáncer colorrectal metastático con respecto a los mismos planes sin bevacizumab, tanto cuando se utiliza en primera como en segunda línea de tratamiento (2-7).

En noviembre de 2008, por disposición del Ministerio Salud Pública el FNR incorporó la cobertura del Bevacizumab para el tratamiento del cáncer colorrectal. La misma incluyó el cáncer colorrectal avanzado de acuerdo a una normativa de tratamiento (1). Esto hizo necesario desarrollar un sistema que permita la evaluación de los resultados obtenidos con dicho tratamiento. El conocimiento de los resultados permite una gestión más eficiente, basada en el conocimiento y orientada a la equidad, la calidad y la sustentabilidad.

Objetivos

Evaluar la eficacia, la tolerancia y la seguridad del Bevacizumab en la población de pacientes con cáncer colorrectal tratados bajo la cobertura del FNR.

Material y Métodos

Se realizó un estudio de la cohorte de pacientes con cáncer colorrectal tratados con Bevacizumab bajo la cobertura del FNR que iniciaron tratamiento entre el inicio de la cobertura (noviembre de 2008) y el 31 de diciembre de 2009.

La cobertura del FNR incluye a los paciente que cumplen los siguientes criterios (1):

- diagnóstico anatomopatológico de cáncer colo-rectal,
- enfermedad diseminada a distancia y confirmada mediante biopsia en caso de tratarse de una lesión única,
- buen estado de performance funcional (valores de Índice de Karnofsky > 70%, referidos en la normativa del FNR como valores 1 a 2),
- expectativa de vida mayor a 3 meses y

- previsión al diagnóstico de que el paciente tolerará en dosis y frecuencia el protocolo de tratamiento previsto.

Se excluyen de la normativa de cobertura a los pacientes que:

- hayan recibido 2 o más líneas de quimioterapia por su enfermedad metastásica,
- presenten metástasis en el sistema nervioso central (SNC) no controladas con tratamientos previos,
- cirugía mayor dentro de los 28 días previos al inicio del tratamiento,
- patología gastrointestinal no controlada con riesgo de sangrado,
- hipertensión arterial no controlada u otra enfermedad cardiovascular clínicamente significativa,
- síndrome nefrótico, proteinuria significativa (mayor o igual a 500 mg/24 hs) o deterioro de la funcional renal,
- síndrome hemorrágico, anticoagulación terapéutica, ingesta crónica de AAS, alteración significativa de la función hepática, alteración hematológica con niveles de glóbulos blancos menores a 3000/ml o neutrófilos menores a 1500 o plaquetas menores a 100.000 previo al inicio del tratamiento,
- enfermedades psiquiátricas severas, droga-dependencia con evaluación psicológica negativa previa acerca de posibilidades de adhesión al tratamiento,
- embarazo y lactancia.

Los pacientes con un único criterio de exclusión se discuten en forma individual.

La cobertura se brinda exclusivamente para su uso en asociación con quimioterapia que incluya planes validados para el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado. Los esquemas de administración aprobados son: infusión de 5 mg/kg de Bevacizumab cada 15 días cuando se administra asociado a FOLFOX, IFL o FOLFIRI o similar o infusión de 7,5 mg/kg cada 21 días cuando se asocia a XELOX o similar; en ambos casos administrado en infusión lenta durante 90 minutos (1).

Fuente de datos

La información se obtuvo de los formularios pre-codificados enviados al FNR por los médicos tratantes. El formulario de solicitud de inicio de tratamiento (Anexo I) contiene la información referente al diagnóstico, fecha del diagnóstico, localización de las metástasis presentes, situación clínica (debut, recaída o progresión de enfermedad metastásica), estado de performance (Índice de Karnofsky), los tratamientos previos recibidos (resección quirúrgica del tumor primario, resección quirúrgica de metástasis, radioterapia y tratamientos sistémicos recibidos). El formulario de solicitud de las dosis siguientes se envía mensualmente al FNR e informa sobre la situación del paciente (vivo o fallecido), la continuidad o suspensión del tratamiento, la tolerancia y los efectos adversos durante el mes en curso (Anexo II). En este formulario se informa además trimestralmente la situación clínica del paciente (respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable o progresión lesional) a la última evaluación y la fecha de la misma.

Toda la información fue ingresada en forma prospectiva en la base de datos del FNR.

Para la información de fallecimiento se obtuvo información del registro de fallecimientos del MSP, de la seguridad social y de la suspensión de los tratamientos (formulario de dosis posterior enviado por el médico tratante, Anexo II).

Resultados medidos

De acuerdo a lo publicado en los estudios randomizados en base a los cuales se elaboró la normativa de cobertura (2-7) se analizaron los siguientes resultados:

- a) **supervivencia global**, definida como el tiempo desde el inicio del tratamiento por el FNR hasta el fallecimiento (evento) o hasta la pérdida de contacto o finalización del seguimiento (censura).
- b) **supervivencia libre de progresión**, definida como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la ocurrencia de un evento combinado que incluyó: muerte de cualquier causa ocurrida durante el tratamiento (hasta 30 días de la última dosis) o progresión de la enfermedad. Los casos fueron censurados al momento que abandonaron, suspendieron o pasaron a otro tratamiento y también cuando se perdieron.
- c) **proporción de pacientes que presentaron respuesta** (parcial o completa).
- d) **proporción de pacientes en quienes se reportaron efectos adversos** atribuidos al Bevacizumab y **proporción que suspendieron el tratamiento por intolerancia**.

Definiciones operacionales

La duración de la respuesta se midió desde el momento en que se documentó la respuesta (parcial o completa) hasta la progresión, solo se incluyeron los pacientes que presentaron respuesta.

Los criterios de respuesta fueron los definidos por la guía de respuesta al tratamiento de los tumores sólidos (RECIST) (8).

Se calculó la tasa de solicitudes cada 10.000 habitantes mayores de 14 años en el período para la población del interior y de Montevideo y según el sub-sector de asistencia (ASSE o IAMC). La información de la población de cada estrato se calculó en base a la proyección de población estimada por el INE para el 30 de junio de 2009 (9) y el informe Uruguay en Cifras 2009 – Salud (10).

La situación clínica se consideró “debut de enfermedad metastásica” cuando el bevacizumab se asoció a un plan de quimioterapia para el tratamiento de enfermedad metastásica que no progresó ni recayó previamente al inicio de dicho plan.

Se consideró “primera línea de tratamiento” cuando el Bevacizumab se asoció al primer plan de quimioterapia para el tratamiento de enfermedad metastásica, pudiendo haber recibido planes de quimioterapia previa como tratamiento neoadyuvante o adyuvante.

Análisis estadístico

Para la descripción de las variables se calcularon proporciones para las variables cualitativas y medias, desvíos estándares, medianas y percentiles para las variables cuantitativas.

Para la comparación de tasas se utilizó un test de comparación de proporciones mediante la distribución normal; para los mismos se utilizó el programa EPIDAT 3.1.

Para la comparación de proporciones se utilizó el test de chi cuadrado y para la comparación de variables cuantitativas el test de t o análisis de varianza para variables de distribución normal y test no paramétricos para distribuciones no normales.

Para la estimación de la supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier y para su comparación se realizó el test de log rank. Se estimó la proporción de supervivencia puntual a los 3, 6 y 12 meses y la mediana y el Percentil 75 (P75) para los tiempos de supervivencia.

Para la respuesta al tratamiento se calculó la proporción de pacientes con respuesta global y con respuesta parcial y completa. En el denominador se consideraron los

pacientes que tenían información de evaluación de la respuesta. Para el cálculo del tiempo de duración de la respuesta se consideró el tiempo desde la primera documentación de respuesta (parcial o completa) hasta la progresión (evento) o al final del seguimiento (censura). Los pacientes en quienes se suspendió el tratamiento al alcanzar la respuesta completa se excluyeron de este análisis.

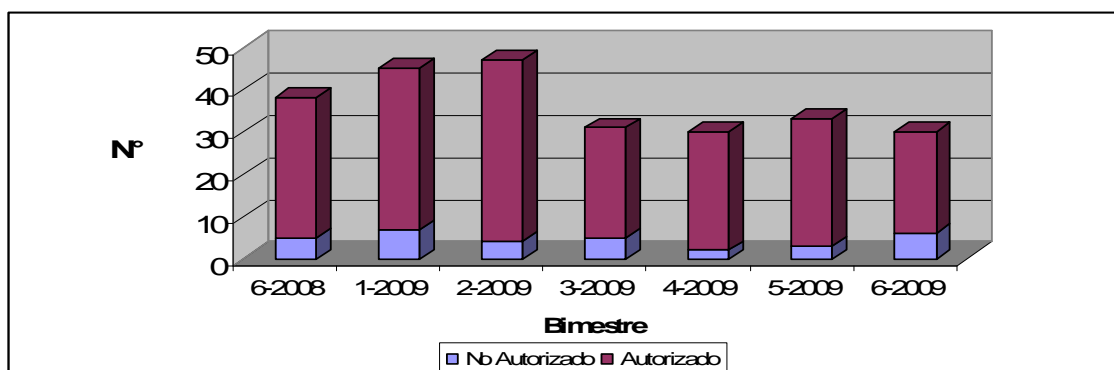
Los resultados se estratificaron según la situación clínica, la línea de tratamiento, el tiempo desde el diagnóstico, el número de líneas de quimioterapias recibidas, topografía y número de topografías de las metástasis.

Resultados

En el período analizado se solicitó tratamiento con Bevacizumab para 254 pacientes con cáncer de colon y/o recto metastático, se autorizó la cobertura en 222 pacientes (87,4%). La evolución bimestral de las solicitudes se muestra en la tabla 1 y en la gráfica 1.

**Tabla 1. Solicitudes por bimestre y decisión de cobertura.
Bevacizumab. Período Noviembre 2008 – Diciembre 2009**

| Resolución de cobertura | BIMESTRE | | | | | | | Total |
|-------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-------|
| | Bim 6-08 | Bim 1-09 | Bim 2-09 | Bim 3-09 | Bim 4-09 | Bim 5-09 | Bim 6-09 | |
| No Autorizada | 5 | 7 | 4 | 5 | 2 | 3 | 6 | 32 |
| | 13,2% | 15,6% | 8,5% | 16,1% | 6,7% | 9,1% | 20,0% | 12,6% |
| Autorizada | 33 | 38 | 43 | 26 | 28 | 30 | 24 | 222 |
| | 86,8% | 84,4% | 91,5% | 83,9% | 93,3% | 90,9% | 80,0% | 87,4% |
| Total | 38 | 45 | 47 | 31 | 30 | 33 | 30 | 254 |



**Gráfica 1. Solicitudes por bimestre y decisión de cobertura del FNR.
Bevacizumab. Período Noviembre 2008 – Diciembre 2009**

Tasas de solicitud de cobertura en mayores de 14 años

La tasa de solicitud de cobertura en el período para todo el país fue 0,98 solicitudes/10.000 habitantes mayores a 14 años. La tasa de solicitud en el interior y en Montevideo fue 0,92/10.000 y 1,02/10.000, respectivamente ($p=0,46$). La tasa de solicitud para los asistidos en el subsistema de ASSE y en el subsistema de las IAMC fue 0,53/10.000 y 1,45/10.000, respectivamente ($p<0,001$).

La tasa de solicitud de cobertura en los habitantes asistidos en el subsistema de ASSE del interior y de Montevideo fue 0,47/10.000 y 0,65/10.000, respectivamente (p=0,40). La tasa de solicitud de cobertura en los asistidos en el subsistema de las IAMC del interior y de Montevideo fue 1,53/10.000 y 1,36/10.000, respectivamente (p=0,44).

Tiempo entre la Solicitud y la Autorización

La mediana del tiempo entre el momento de ingreso de la solicitud de tratamiento al FNR y la autorización del mismo se ubicó en 9 días. En la tabla 2 se muestra los percentiles.

Tabla 2. Tiempo entre la solicitud y la autorización del tratamiento. Bevacizumab. Período Noviembre 2008 – Diciembre 2009

| Tiempo entre solicitud y autorización (días) | Percentiles del tiempo entre solicitud y autorización | | | | | | |
|--|---|----|----|----|----|----|----|
| | 5 | 10 | 25 | 50 | 75 | 90 | 95 |
| | 0 | 0 | 4 | 9 | 26 | 47 | 61 |

Población tratada

De los 222 pacientes para quienes se autorizó el tratamiento 204 efectivamente iniciaron el tratamiento antes del 31 de diciembre de 2009; 11 pacientes iniciaron el tratamiento luego de esa fecha y 7 pacientes no lo iniciaron nunca.

En la Tabla 3 se muestra la descripción de la población global y según la situación clínica en la cual se encontraban al inicio del tratamiento con Bevacizumab.

Tabla 3. Descripción de la población tratada. Bevacizumab. Período Noviembre 2008 – Diciembre 2009

| | Debut N=119 | Recaída/Progresión N= 85 | Total N=204 |
|----------------------------------|------------------|-----------------------------|-------------------|
| Edad en años (rango) | 58,3 (21-78) | 57,5 (32 – 78) | 58 (21 – 78) |
| Sexo Femenino | 47,1% (56) | 48,2% (41) | 47,5% (97) |
| Tiempo desde diagnóstico (meses) | 6,4 (3,4-15,7) # | 25,9 (15,3-42,8) # | 14,4 (4,9-26,5) # |
| Metástasis > 1 sitio | 34,5% (41) | 64,7% (55) | 47,1% (96) |
| Sitio Metástasis | | | |
| Solo Hepáticas | 52,1% (62) | 21,2% (18) | 39,2% (80) |
| Solo Pulmonares | 5% (6) | 10,6% (9) | 7,4% (15) |
| Solo Peritoneales | 8,4% (10) | 3,5% (3) | 6,4% (13) |
| Hepáticas y Pulmonares | 11,8% (14) | 25,9% (22) | 17,6% (36) |
| Múltiples otras | 22,7% (27) | 38,8% (33) | 29,4% (60) |
| Resección Tumoral previa | 85,7% (102) | 90,6% (77) | 87,7% (179) |
| Resección Metástasis | 26,1% (31) | 35,3% (30) | 29,9% (61) |
| Radioterapia previa | 8,4% (10) | 20% (17) | 13,2% (27) |
| Primera Línea | 92,4% (110) | 0% (0) | 53,9% (110) |
| Quimioterapia previa * | 67,2% (80) | 100% (85) | 80,9% (165) |
| 2 planes o más | 12,6% (15) | 51,8% (44) | 28,9% (59) |

*: incluye neoadyuvancia, adyuvancia y tratamiento previo de enfermedad metastásica.

#: los valores entre paréntesis corresponden a P25 y P75.

Respuesta al tratamiento

La mediana del tiempo de seguimiento se ubicó en 12,5 meses (P25 8,7 meses y P75 16,1 meses), la duraciones mínima y máxima fueron 0,5 y 21,5 meses, respectivamente.

La respuesta al tratamiento fue evaluable en 199 pacientes (97,5%). En 5 pacientes no se consignaron datos de la evaluación de la respuesta en los formularios de solicitud de dosis posteriores.

Cuarenta por ciento de los pacientes tratados presentaron algún grado de respuesta, respuesta completa 24 pacientes (12,1%) y respuesta parcial 56 (28,1%). La mejor respuesta alcanzada según la situación clínica al inicio del Bevacizumab se muestra en la Tabla 4. No se observó una diferencia significativa en la proporción de respuesta en los pacientes en debut comparado con los pacientes en recaída o progresión ($p=0,97$).

El tiempo a la respuesta fue 3,5 meses, IC al 95%: 3,1 – 4 meses. La mediana de la duración de la respuesta en la población global fue 11,7 meses (IC al 95%: 8,8 – 14,5). La mediana de la duración de la respuesta fue 16,8 y 11 meses, en los pacientes en debut y en recaída o progresión, respectivamente ($p=0,03$).

**Tabla 4. Respuesta al tratamiento en la población tratada.
Bevacizumab. Período Noviembre 2008 – Diciembre 2009**

| Grupos | Respuesta Completa | Respuesta Parcial | Ausencia de Respuesta |
|----------------------------|--------------------|-------------------|-----------------------|
| Debut N= 115 | 14,8% (17) | 27,0% (31) | 58,3% (67) |
| Recaída/Progresión N=84 | 8,3% (7) | 29,8% (25) | 61,9% (52) |
| Total N=199 | 12,1% (24) | 28,1 % (56) | 59,8% (119) |

Supervivencia Global

Fallecieron 96 pacientes en el seguimiento. La supervivencia global en la población tratada a los 6 y 12 meses fue 88,6 y 68,8%, respectivamente. La mediana de la supervivencia fue 16,3 meses (IC 95%, 14,7-17,8 meses).

La supervivencia global a 3, 6 y 12 meses según la situación clínica al momento del inicio del tratamiento con Bevacizumab se muestra en la Tabla 5. La mediana de la supervivencia global fue 16,3 meses (IC 95%, 12,7-19,8) en los pacientes en debut de la enfermedad metastásica y 16,4 meses (IC 95%, 14,4-18,4) en los en recaída o progresión de enfermedad metastásica ($p=0,966$).

Tabla 5. Supervivencia global según la situación clínica al inicio del tratamiento. Bevacizumab. Período Noviembre 2008 – Diciembre 2009

| Grupo | Proporción de Supervivencia | | |
|-----------------------------|-----------------------------|----------------------|-------------------|
| | 3 meses # | 6 meses # | 12 meses # |
| Debut N= 119 | 94,1% (2,2) N=111 | 86,8% (2,8) N=105 | 67% (4,7) N=57 |
| Recaída/ Progresión N=85 | 92,9% (2,8) N=78 | 86,9% (3,7) N=73 | 70,9% (5) N=47 |
| Total N=204 | 93,6% (1,7) | 88,6 % (2,2) | 68,8 % (3,4) |

#: el valor entre paréntesis corresponde al error estándar.

La supervivencia global a 3, 6 y 12 meses según la línea de quimioterapia a la cual se asoció el Bevacizumab se muestra en la Tabla 6. La mediana de la supervivencia global fue 16,3 meses (IC 95%, 13 - 19,5) en los pacientes en primera línea de tratamiento y 16,6 meses (IC 95%, 14,5 - 18,7) en los en segunda línea o posterior (p=0,937).

Tabla 6. Supervivencia global según la situación clínica al inicio del tratamiento. Bevacizumab. Período Noviembre 2008 – Diciembre 2009

| Grupo | Proporción de Supervivencia | | |
|--------------------------|-----------------------------|---------------------|---------------------|
| | 3 meses # | 6 meses # | 12 meses # |
| Primera línea N= 110 | 93,6% (2,3) N=102 | 89,9% (2,9) N=96 | 67,1% (4,9) N=51 |
| No primera línea N=94 | 93,6% (2,5) N=87 | 87,1% (3,5) N=81 | 70,3% (4,8) N=53 |
| Total N=204 | 93,6% (1,7) | 88,6 % (2,2) | 68,8 % (3,4) |

#: el valor entre paréntesis corresponde al error estándar.

La supervivencia global a 3, 6 y 12 meses según la situación clínica y la línea de quimioterapia a la cual se asoció el Bevacizumab se muestra en la Tabla 7. La mediana de la supervivencia global fue 16,3 meses (IC 95%, 13 - 19,5) en los pacientes en debut y en primera línea de tratamiento, 17,5 meses en los pacientes en recaída y en segunda línea o posterior y 16,4 meses (IC 95%, 13,8 – 19,1) en los pacientes en progresión y en segunda línea o posterior de tratamiento (p=0,531).

Tabla 7. Supervivencia global según la situación clínica y la línea de tratamiento al inicio del tratamiento.

Bevacizumab. Período Noviembre 2008 – Diciembre 2009

| Grupo & | Proporción de Supervivencia | | |
|-------------------------------------|-----------------------------|---------------------|---------------------|
| | 3 meses # | 6 meses # | 12 meses # |
| Debut - Primera línea N= 110 | 93,6% (2,3) N=102 | 89,9% (2,9) N=96 | 67,1% (4,9) N=51 |
| Recaída-No primera línea N=36 | 97,2% (2,7) N=35 | 88,9% (5,2) N=32 | 71% (7,8) N= 17 |
| Progresión-No primera línea N=48 | 89,4% (4,5) N=42 | 85,2% (5,2) N=40 | 70,1% (6,7) N=30 |

&: se excluyeron 10 pacientes (9 en debut - no primera línea y 1 en progresión - no en primera línea).

#: el valor entre paréntesis corresponde al error estándar.

La supervivencia global a 6 y 12 meses y la mediana y el P75 de la supervivencia según la topografía de las metástasis se muestra en la Tabla 8. La supervivencia en los pacientes con metástasis hepáticas fue mayor que la de los pacientes con metástasis peritoneales y la de los con otras metástasis múltiples, $p=0,04$ y $p=0,04$, respectivamente. La supervivencia en los pacientes con metástasis pulmonares fue mayor que la de los pacientes con metástasis peritoneales, la de los con otras metástasis múltiples y la de los pacientes con metástasis hepáticas y pulmonares asociadas, $p=0,006$, $p=0,01$ y $p=0,026$, respectivamente.

**Tabla 8. Supervivencia global según la topografía de las metástasis.
Bevacizumab. Período Noviembre 2008 – Diciembre 2009**

| Grupo | Proporción de Supervivencia | | Tiempo de Supervivencia Global | |
|------------------------------------|-----------------------------|---------------------|--------------------------------|----------------------|
| | 6 meses # | 12 meses # | P75 (meses) | Mediana (meses)** |
| M. Pulmonares exclusivas N= 15 | 100% N=13 | 92,9% (6,9) N=8 | NE* | NE* |
| M. Hepáticas exclusivas N=80 | 92,5% (2,9) N=74 | 71,8% (5,3) N=44 | 11,3 | 18,6 (15,5-21,8) |
| M. Hepáticas y Pulmonares N=36 | 88,6% (5,3) N=30 | 69,2% (8,2) N=19 | 9,1 | 15,3 (12,4- 18,1) |
| M. Múltiples otras \$ N=60 | 84,7% (4,7) N=50 | 62,4% (6,6) N=28 | 9 | 14,9 (11,6-18,2) |
| M. Peritoneales exclusivas N=13 | 69,2% (12,8) N=9 | 49,5% (14,9) N=5 | 5,5 | 11,4 (8-14,7) |
| Total N=204 | 88,6% (2,2) | 68,7% (3,4) | 10,6 | 16,3 (14,7-17,8) |

* NE: no estimable por no ocurrencia del evento en 50 ni en 25% de la población.

#: valor entre paréntesis corresponde al error estándar. **: valor entre paréntesis corresponde al IC 95%.

\$: incluye peritoneales o hepáticas y pulmonares asociadas a otras topografías.

Supervivencia libre Progresión

El evento progresión ocurrió en 93 pacientes en el seguimiento. La supervivencia libre de progresión en la población tratada a los 6 y 12 meses fue 80,6 y 48,9%, respectivamente. La mediana de la supervivencia libre de progresión fue 13,7 meses (IC 95%, 11,8-15,5 meses).

Tabla 9. Supervivencia libre de progresión según la situación clínica al inicio del tratamiento.

Bevacizumab. Período Noviembre 2008 – Diciembre 2009

| Grupo | Proporción de Supervivencia | | |
|----------------------------|-----------------------------|---------------------|---------------------|
| | 3 meses # | 6 meses # | 12 meses # |
| Debut N= 118 | 92,9% (2,4) N=96 | 82,7% (3,9) N=70 | 55,5% (6,4) N=23 |
| Recaída/Progresión N=85 | 90,4% (3,2) N=71 | 78% (4,7) N=50 | 40,6% (7,2) N=13 |
| Total N=203 | 91,8% (2) | 80,6 % (3) | 48,9 % (4,8) |

#: el valor entre paréntesis corresponde al error estándar.

La supervivencia libre de progresión a 3, 6 y 12 meses según la situación clínica al momento del inicio del tratamiento con Bevacizumab se muestra en la Tabla 9. La mediana de la supervivencia libre de progresión fue 13,1 meses (IC 95%, 11,7-14,4) en los pacientes en debut de la enfermedad metastásica y 10,2 meses (IC 95%, 7,03-13,3) en los en recaída o progresión de enfermedad metastásica (p=0,145).

La supervivencia libre de progresión a 3, 6 y 12 meses según la línea de quimioterapia a la cual se asoció el Bevacizumab se muestra en la Tabla 10. La mediana de la supervivencia libre de progresión fue 12,5 meses (IC 95%, 10,5 - 14,4) en los pacientes en primera línea de tratamiento y 11,5 meses (IC 95%, 8,6 – 14,4) en los en segunda línea o posterior (p=0,039).

Tabla 10. Supervivencia libre de progresión según la situación clínica al inicio del tratamiento.

Bevacizumab. Período Noviembre 2008 – Diciembre 2009

| Grupo | Proporción de Supervivencia | | |
|--------------------------|-----------------------------|---------------------|---------------------|
| | 3 meses # | 6 meses # | 12 meses # |
| Primera línea N= 109 | 93,2% (2,5) N=88 | 84,4% (3,9) N=65 | 53,1% (7,1) N=18 |
| No primera línea N=94 | 90,2% (3,1) N=79 | 76,5% (4,6) N=55 | 44,5% (6,6) N=18 |
| Total N=203 | 91,8% (2) | 80,6 % (3) | 48,9 % (4,8) |

#: el valor entre paréntesis corresponde al error estándar.

La supervivencia libre de progresión a 3, 6 y 12 meses según la situación clínica y la línea de quimioterapia a la cual se asoció el Bevacizumab se muestra en la Tabla 11. La mediana de la supervivencia libre de progresión fue 12,5 meses (IC 95%, 10,5 - 14,4) en los pacientes en debut y en primera línea de tratamiento, 14,2 meses (IC 95%, 7,5 – 20,9) en los pacientes en recaída y en segunda línea o posterior y 8,9 meses (IC 95%, 6,9 – 11) en los pacientes en progresión y en segunda línea o posterior de tratamiento (p=0,008).

Tabla 11. Supervivencia libre de progresión según la situación clínica y la línea de tratamiento al inicio del tratamiento.

Bevacizumab. Período Noviembre 2008 – Diciembre 2009

| Grupo | Proporción de Supervivencia | | |
|--------------------------------------|-----------------------------|---------------------|----------------------|
| | 3 meses # | 6 meses # | 12 meses # |
| Debut - Primera línea N= 109 | 93,2% (2,5) N=88 | 84,4% (3,9) N=65 | 53,1% (7,1) N=18 |
| Recaída-No primera línea N= 36 | 94,3% (3,9) N=29 | 83,2% (7) N=17 | 54,7% (13,3) N= 5 |
| Progresión-No primera línea N= 48 | 87,3% (4,8) N=41 | 74% (6,5) N=32 | 31,2% (8,4) N=7 |

#: el valor entre paréntesis corresponde al error estándar.

La supervivencia libre de progresión a 6 y 12 meses según la topografía de las metástasis se muestra en la Tabla 12. Se muestra la proporción de supervivencia libre de

progresión a los 6 y 12 meses y la mediana y el P75 para cada categoría. No se puso en evidencia diferencia significativa en la supervivencia libre de progresión según la topografía de las metástasis ($p=0,11$).

Tabla 12. Supervivencia libre de progresión según la topografía de las metástasis. Bevacizumab. Período Noviembre 2008 – Diciembre 2009

| Grupo | Proporción de Supervivencia | | Tiempo Supervivencia Libre de Progresión | |
|------------------------------------|-----------------------------|---------------------|--|-----------------------|
| | 6 meses # | 12 meses # | P75 (meses) | Mediana (meses) * |
| M. Pulmonares exclusivas N= 15 | 91,7% (8) N=11 | 82,5% (11,3) N=8 | 13,2 | 16,4 (12,5 – 20,3) |
| M. Hepáticas exclusivas N=79 | 88,7% (3,8) N=54 | 64,7% (6,7) N=22 | 8,7 | 16,6 (13,3 – 19,9) |
| M. Hepáticas y Pulmonares N=36 | 72,6% (7,8) N=18 | 53,6% (10,1) N=8 | 4,9 | 12,4 (8,3 – 16,5) |
| M. Múltiples otras \$ N=60 | 78,2% (5,6) N=37 | 48,4% (7,7) N=15 | 6,9 | 11 (5,3 – 16,8) |
| M. Peritoneales exclusivas N=13 | 65,3% (14,4) N=6 | 49% (17,8) N=3 | 5,7 | 13,6 (5,2 – 22) |
| Total N=203 | 80,6 % (3) | 48,9 % (4,8) | 7,7 | 13,7 (11,8-15,5) |

#: el valor entre paréntesis: error estándar.

*: el valor entre paréntesis: IC 95%.

\$ incluye peritoneales o hepáticas y pulmonares asociadas a otras topografías.

Efectos Adversos

Sesenta y un pacientes (29,9%) presentaron efectos adversos al tratamiento. Dos pacientes (1%) suspendieron el tratamiento y un (0,5%) paciente requirió cambio de la dosis por efectos colaterales atribuidos al Bevacizumab. En la Tabla 13 se muestra la incidencia acumulada de cada tipo de efecto adverso y los que requirieron suspensión o modificación de la dosis.

Tabla 13. Efectos adversos en la población tratada. Bevacizumab. Período Noviembre 2008 – Diciembre 2009

| Tipo de Efecto adverso | % * (N) | Suspensión o modificación de dosis |
|-----------------------------|-------------|------------------------------------|
| Reacción Adversa a infusión | 2,5% (5) | 0,5% (1) |
| HTA | 6,9% (14) | 1% (2) |
| Sangrado | 3,4% (7) | |
| Digestivos | 14,7% (30) | 0,5% (1) |
| Hematológicos | 4,9% (10) | |
| Otros | 8,3% (17) | |
| Total pacientes con EA | 29,9** (61) | 1,5% (3) |

* % de pacientes con cada tipo de Efecto Adverso.

** % de pacientes con por lo menos un tipo de efecto adverso, algunos pacientes presentaron más de un tipo de efecto adverso.

Discusión

La evolución de las solicitudes mostró una frecuencia mayor inicial (dos primeros bimestres), para estabilizarse posteriormente. Quizá hubiera una demanda inicial no satisfecha, la cual se agotó en los dos primeros bimestres y posteriormente las solicitudes se han mantenido estables.

La mayoría de las de las mismas han estado dentro de la normativa de cobertura y ello coincide con que 87% de las solicitudes se han autorizado y esa proporción no ha presentado variaciones muy importantes a lo largo del tiempo. (Tabla 1)

El tiempo en que se han autorizado los tratamientos ha sido inferior a 9 días para la mitad de los pacientes. Por otra parte, en 25% de los pacientes el proceso requirió más de 26 días. Esta demora se genera en solicitudes que no se acompañan de toda la información necesaria y determinan la solicitud por parte del FNR de completar la valoración. Las solicitudes que ingresan con toda la información necesaria se resuelven en plazos menores a una semana y más de 10% se resuelven el mismo día. (Tabla 2)

Las tasas de solicitudes por 10.000 habitantes mayores de 14 años del subsector público tanto de Montevideo como del interior fueron inferiores a las del subsector privado. Esta diferencia plantea un problema de probable inequidad en el sistema, generada en la fase de solicitud del tratamiento.

En 40% de los pacientes tratados se observó algún grado de respuesta clínica al tratamiento y dicha respuesta ha presentado una duración de casi 12 meses, algo mayor en los pacientes en debut que en los pacientes en recaída o progresión. En los ensayos clínicos randomizados en primera línea la frecuencia de respuesta fue 40 - 47% (2, 3, 6, 7) y la duración de la respuesta fue 9,2 a 10,4 meses (3, 4). En un estudio observacional de una cohorte de pacientes de Estados Unidos de América con cáncer colorrectal metastático tratados con Bevacizumab asociado a quimioterapia en primera línea la respuesta ocurrió en 44,4% de los pacientes tratados (14,4 y 30,3% lograron respuesta completa y parcial, respectivamente) (11, 12). Los resultados observados en la población tratada bajo cobertura del FNR están dentro de lo reportado internacionalmente en los pacientes en primera línea de tratamiento.

En los pacientes en segunda línea de tratamiento o posterior, se observó respuesta en 38,1%. En los estudios randomizados publicados en segunda línea o posterior la frecuencia de respuesta reportada fue 22,7 a 37% (5, 13). Los resultados observados en este grupo se ubicaron en los niveles de respuesta más altos de los reportados. Se debe considerar que en la población analizada en el FNR probablemente exista una selección, de forma que los pacientes que reciben tratamiento con Bevacizumab en segunda línea o posterior se encuentren en mejor situación funcional o con una enfermedad oncológica de genio evolutivo menos agresivo respecto del total de la población de pacientes en recaída o progresión.

La supervivencia global fue 16,3 meses y no hubo diferencia en la supervivencia en los pacientes en debut y en recaída o progresión, ni tampoco en primera versus líneas posteriores de tratamiento. Aquí también podría influir un efecto de selección de los pacientes en recaída o progresión que explique que los que estaban en mejores condiciones y estado funcional (Criterio de Karnofsky y expectativa de vida mayor a tres meses de la normativa del FNR) y con una enfermedad menos agresiva fueran seleccionados positivamente para el tratamiento con Bevacizumab. A favor de lo anteriormente planteado, se observó una menor supervivencia en los pacientes que

iniciaron el tratamiento en los primeros 90 días desde diagnóstico del tumor (13,1 meses) respecto a los que llevaban más de 90 días (22,6 meses). En forma general el tiempo de supervivencia fue unos 4 a 6 meses inferior a lo reportado en los ensayos clínicos en primera línea de tratamiento (16,6 – 26,1 meses en los estudios referidos (3, 4, 6, 7)). Se observó una diferencia similar respecto a los estudios observacionales que incluyeron pacientes en primera línea (11, 14). En el estudio BRiTE se mantuvo el tratamiento con Bevacizumab post-progresión en un tercio de la población inicial, por lo cual los resultados a largo plazo no son comparables (11). (Tabla 14)

En los pacientes en segunda línea o posterior de tratamiento y en los pacientes en recaída o progresión la supervivencia observada en la población del FNR fue algo mayor (2 a 4 meses) a la reportada en los estudios en segunda línea (5, 13). Es probable que el factor selección de pacientes también participe en esta observación. (Tabla 14)

La supervivencia varió de acuerdo al número y a la topografía de las metástasis. Los pacientes con metástasis hepáticas o pulmonares exclusivas (algunas de las cuales fueron resecaadas) tuvieron mejor evolución.

La supervivencia libre de progresión fue próxima a 14 meses, la misma fue mejor en los pacientes en primera línea de tratamiento y en los pacientes en recaída y fue inferior en los pacientes en progresión de la enfermedad metastásica. En los estudios randomizados el tiempo de supervivencia libre de progresión en los pacientes en primera línea se ha ubicado entre 8,3 - 10,4 meses (3, 6, 7). En los estudios observacionales en primera línea el tiempo de supervivencia libre de progresión fue 9,4 -10,8 meses (11, 14). Los resultados observados fueron mejores a los de los estudios referidos. Es llamativo que la supervivencia global de los pacientes en primera línea sea inferior a la de los estudios y la supervivencia libre de progresión sea superior. Estimando la diferencia entre el tiempo de supervivencia (mediana) y el tiempo a la progresión (mediana), se observa que en los estudios publicados en primera línea la misma se ubica entre 7,4 y 16 meses (media 12,3 meses) mientras que en la población analizada dicha diferencia fue entre 3 y 4 meses. Esta observación podría corresponder a una demora en el diagnóstico de la progresión, en el envío de la información o a una evolución más agresiva en esta población con fallecimientos cercanos en el tiempo una vez que ocurre la misma. La tardanza de envío de información no debería ocurrir, ya que los formularios de dosis posteriores se realizan de forma mensual, solicitándose por lo menos informe de respuesta al tratamiento cada tres meses. Puede existir cierta tardanza en el diagnóstico debido a los tiempos para coordinar los estudios necesarios para documentar la progresión, de cualquier manera la magnitud de la diferencia de tiempo observada parece excesiva para que éste sea el único factor. Respecto a la rápida evolución al fallecimiento una vez detectada la progresión y suspendido el Bevacizumab, algunos autores han planteado la posibilidad de un recrecimiento del tumor en forma rápida una vez suspendido el tratamiento con los anticuerpos monoclonales inhibidores de la angiogénesis y otros autores plantearon que la isquemia de las células tumorales facilitara la emergencia de clonas de células neoplásicas más agresivas y resistentes (15, 16). Pero la eventual ocurrencia de este fenómeno no debería ser diferente a lo observado en los pacientes que recibieron el fármaco en los estudios internacionales.

La supervivencia libre de progresión en segunda línea de tratamiento en los estudios randomizados publicados se ha ubicado en 7,3 meses (5, 13). Nuevamente aquí los resultados observados (11,5 meses) son mejores a los reportados internacionalmente. Los mismos elementos planteados respecto la probable selección de pacientes en los

comentarios de la supervivencia global son también pertinentes. No se observó en este subgrupo la diferencia entre el tiempo de progresión y el tiempo de supervivencia observado en primera línea de tratamiento. (Tabla 14)

Se reportó la presencia de efectos adversos en 30% de los pacientes. Esta proporción fue similar a la de eventos adversos serios reportados en uno de los estudios observacionales (12 - 33%) (12, 14). Fue inferior a la frecuencia reportada de eventos adversos grado 3 o 4 reportada en los estudios randomizados, la cual se ha ubicado entre 70 y 87% (4-7). También es llamativamente baja la frecuencia reportada de eventos adversos que requirió suspensión o ajuste de la medicación (1,5%). La frecuencia de este tipo de eventos en los estudios publicados oscila entre 8 y 30% y fueron causa de muerte en 2 a 4% de los pacientes según los diferentes estudios (4-7). Es muy probable la existencia de un subregistro de los eventos adversos en general y también de los más severos en la población del FNR analizada.

Los eventos adversos más frecuentemente asociados al Bevacizumab en la literatura coinciden con algunos reportados en la población del FNR, especialmente inicio o agravación de hipertensión arterial (4-16%), hemorragias (2-9%), digestivos (29-41%), hematológicos (3-37%). Otros eventos reportados en la literatura asociados al Bevacizumab y no reportados en la población analizada son eventos trombóticos (18-26%) y perforación digestiva (2%) (17, 18).

Otro indicador utilizado para medir el impacto de la toxicidad del tratamiento es la mortalidad a los 60 días de iniciado el tratamiento. En los diversos estudios la misma se ha ubicado entre 1,9 y 5% (3 -7, 12, 13). En la población analizada del FNR, la mortalidad por todas las causas a los 60 días fue 3%, similar a la anteriormente referida.

Tabla 14. Resultados de Eficacia de Bevacizumab asociado a Quimioterapia estudios publicados.

| Línea Tratamiento | Tipo Estudio \$ | N° ptes | Autor/Año publicación | Supervivencia Global | | Supervivencia Libre Progresión | | Respuesta |
|-------------------|-----------------|---------|-----------------------|----------------------|----------|--------------------------------|----------|-----------|
| | | | | Tiempo # | 12 meses | Tiempo # | 12 meses | |
| 1era línea | ECR- FIII | 402 | Hurwitz- 2004 | 20,3 | 74% | 10,6 | 38% | 45% |
| | ECR- FIII | 699 | Saltz- 2008 | 21,3 | 79% | 9,4 | 30% | 47% |
| | ECR- FII | 213 | Hochster-2008 | 26-27* | 75-84%* | 8,3-10,3* | | 39-52%* |
| | ECR- FIII | 117 | Fuchs - 2007 | NA | 61-87% | 8,3-11,2 | | 53-58% |
| | ECR- FII | 104 | Kabbinavar-2005 \$\$ | 16,6 | 63% | 9,2 | 35% | 26% |
| | Observac. | 1953 | Kozloff - 2009 | 22,9 | 74,4% | 9,9 | | 44,4% |
| | Observac. | 1914 | Van Cutsem- 2009 | 22,7 | 65-78% | 10,8 | 30- 45% | |
| | Observac. | 110 | FNR-2010 | 16,3 | 67,1% | 12,5 | 53,1% | 42,6% |
| 2da línea | ECR-FII | 43 | Saltz - 2007 | 14,5 | 50% | 7,3 | 32% | 37% |
| | ECR-FII | 286 | Giantonio - 2007 | 12,9 | 56% | 7,3 | 18% | 23% |
| | Observac. | 94 | FNR ## | 16,6 | 70,3% | 11,5 | 44,5% | 38,1% |

\$ ECR: ensayo clínico randomizado, FIII: Fase III, FII: Fase II.

\$\$ Estudio que incluyó pacientes no candidatos a regimenes de quimioterapia con irinotecan; pacientes con por lo menos uno de los siguientes: ≥ 65 años, performance status 1 o 2, albúmina $\leq 3,5$ d/dL o radioterapia previa abdominal o pélvica.

* valores según la quimioterapia asociada recibida; para el tiempo libre progresión se reporta el tiempo a la progresión.

Mediana

2da línea y posterior

CONCLUSIONES

La demanda de tratamientos con Bevacizumab para el cáncer colorrectal metastásico se estabilizó rápidamente luego de la incorporación del tratamiento por parte del FNR. La gran mayoría de las solicitudes (87%) fueron adecuadas a la normativa de cobertura del FNR y se autorizaron en un proceso que insumió un tiempo menor a 9 días calendario.

La tasa de solicitud de tratamiento fue menor en los usuarios del subsistema público de asistencia.

La respuesta global al tratamiento fue 40% y fue similar a la reportada internacionalmente. En los pacientes en debut y en primera línea de tratamiento los resultados en cuanto a la frecuencia de respuesta fueron similares a lo informado en los estudios internacionales, aunque la supervivencia global de los pacientes fue inferior. En los pacientes en recaída o progresión y en segunda línea de tratamiento o posterior, los resultados en cuanto a la frecuencia de respuesta y a la supervivencia global fueron superiores a lo mostrado por los estudios internacionales, se propone que dicho resultado pueda ser explicado fundamentalmente por un sesgo de selección en los pacientes en este estadio que accedieron al tratamiento bajo cobertura del FNR.

La supervivencia libre de progresión fue mayor a la reportada internacionalmente y mostró un comportamiento inconsistente comparado con la supervivencia global, especialmente en los pacientes en debut y primera línea de tratamiento. Se hace necesario introducir ajustes en el sistema de información disponible, a los efectos de disponer del dato de progresión en forma expeditiva; con el sistema de información disponible la supervivencia libre de progresión no parece ser un parámetro adecuado para evaluar la efectividad del tratamiento.

La ocurrencia de efectos adversos del tratamiento fue similar a la reportada en otros estudios observacionales y muy inferior a la de los ensayos clínicos, seguramente por sub-reporte especialmente de los efectos menos severos.

Bibliografía

1. Fondo Nacional de Recursos. Tratamiento sistémico del cáncer colo-rectal. Normativa de Cobertura. Octubre 2008. Disponible en: http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/norm_trat_colorectal.pdf
2. Kabbinavar F, Hurwitz H, Fehrenbacher L, Meropol W, Novotny W, Lieberman G, et al. Phase II, Randomized trial comparing Bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:60-65.
3. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
4. Kabbinavar F, Schultz J, McCleod M, Patel T, Hamm J, Hecht J, 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;23:3697-3705.
5. Giantonio B, Catalano P, Meropol N, O'Dwyer P, Mitchell E, Alberts S, 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;25:1539-44.
6. Saltz L, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figuer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013-19.
7. Hochster H, Hart L, Ramanathan R, Childs B, Hainsworth J, Cohn A, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol* 2008;26:3523-3529.
8. Therase P, Arbuck S, Eisenhauer E, Wanders J, Kaplan R, Rubinstein L, et al. New guideline to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.
9. Instituto Nacional de Estadística (INE). Proyecciones de Población. Disponible en <http://www.ine.gub.uy/socio-demograficos/proyecciones2008.asp>
10. Instituto Nacional de Estadística (INE). Uruguay en cifras 2009. Salud. Disponible en <http://www.ine.gub.uy/biblioteca/uruguayencifras2009/04%20Salud.pdf>
11. Grothey A, Sugrue M, Purdie D, Dong W, Sargent D, Hedrick E, Kozloff M. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol* 2008;26:5326-5334.
12. Kozloff M, Yood M, Berlin J, Flynn P, Kabbinavar F, Purdie D, et al. Clinical outcomes associated with Bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: the BRiTE observational cohort study. *The Oncologist* 2009;14:862-70.
13. Saltz L, Lenz HF, Kindler H, Hochster H, Wadler S, Hoff P, et al. Randomized phase II trial of Cetuximab, Bevacizumab, and Irinotecan compared with Cetuximab and Bevacizumab alone in Irinotecan-refractory colorectal cancer: the BOND-2 Study.
14. Van Cutsem E, Rivera F, Berry, Kretzschmar A, Michael M, DiBartolomeo M, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX,

- FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol* 2009;20:1842-47.
15. Montagnani F, Migali C, Fiorentine G. Progression-free survival in Bevacizumab-based first-line treatment for patients with colorectal cancer: Is it a really good en point? *J Clin Oncol* 2009;28:e132-e133.
 16. Cacheux W, Boisserie T, Staudacher L, Vignaux O, Dousset B, Soubrane O et al. Reversible tumor growth acceleration following bevacizumab interruption in metastatic colorectal cancer patients scheduled for surgery. *Ann Oncol*. 2008;19(9):1659-61.
 17. McCormack P, Kearn S. Bevacizumab: a review of its use in metastatic colorectal cancer. *Drugs* 2008;68:487-506.
 18. Welch S, Spithoff K, Rumble R, Maround J, and the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Bevacizumab combined with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: a systematic review. *Ann Oncol* 2010;21:1152-62.

ANEXO I

Formulario de Solicitud de Tratamiento de cáncer colorrectal metastásico

Fecha de solicitud : ___/___/___

Nombre del paciente _____ C.I. _____

Edad: ___ años Sexo: Femenino Masculino Institución de origen _____

Los datos que se solicitan en este formulario deben ser completados por el Médico tratante del paciente. Deben ser volcados en forma rigurosa, teniendo en cuenta que formaran parte de una Base de Datos de uso común entre el Fondo Nacional de Recursos y los IMAE, que podrá ser utilizada, además, por otras Instituciones asistenciales o académicas. El Médico se hace responsable, con su firma, de un documento de carácter médico-legal.

MEDICO ONCÓLOGO SOLICITANTE:

C.I.: _____ Nombre _____

Firma _____

DIAGNÓSTICO:

Cáncer colorrectal Fecha de diagnóstico ___/___/___

Metástasis:

- Hepáticas
- Pulmonares
- Peritoneales
- SNC
 - No controladas Controladas
 - Resecadas Radioterapia Quimioterapia Otros
- Otras localizaciones metastásicas. Especificar _____

SITUACIÓN CLÍNICA

- Debut de enfermedad.
- Recaída.
- Progresión de enfermedad metastásica

ANTECEDENTES PERSONALES

CARDIOVASCULARES No Si

- Cardiopatía isquémica Claud. intermitente
- Cardiopatía valvular Insuf. venosa crónica
- Arritmias TVP
- HTA Otros
- Insuficiencia cardíaca
- Clase funcional NYHA: I II III IV

RESPIRATORIOS No Si

- Asma TBC
- Bronquitis crónica Otros
- EPOC

NEUROLÓGICOS No Si

- AVE Sind.
- Parkinsoniano
- Encefalopatía vascular Demencia
- Epilepsia Otros

ENDOCRINO METABÓLICOS No Si

- Diabetes Obesidad
- Hipotiroidismo Otros
- Hipertiroidismo

NEFRO UROLÓGICOS No Si

- Insuficiencia renal Infección urinaria
- Diálisis Otros

- DIGESTIVOS** No Si
- Hepatopatía Otros
- Enfermedad diverticular
- HEMATOLÓGICOS** No Si
- Trastornos hemorrágicos Anemia
- Estados trombofílicos Otros

- OTRAS NEOPLASIAS** No Si
- Cual _____
- Localizada
- Diseminada Espec. _____
- OTROS** No Si
- HIV Tabaquismo
- Alcoholismo Otros

DIAGNÓSTICO DE CAPACIDAD FUNCIONAL (Karnofsky)

- I- Actividad irrestricta
- II- Actividad normal con limitaciones
- III- Actividad muy limitada
- IV- Incapacidad de cuidarse

TRATAMIENTOS PREVIOS

- Cirugía de tumor colorrectal 1º. Fecha ___/___/___ 2º. Fecha ___/___/___
- Cirugía de metástasis. Localización. _____ Fecha ___/___/___
- Localización. _____ Fecha ___/___/___
- Localización. _____ Fecha ___/___/___
- Radioterapia. Localización. _____ Fecha ___/___/___
- Localización. _____ Fecha ___/___/___

Tratamiento sistémico:

| Tratamiento | SI | Nº de ciclos | Fecha última serie o ciclo |
|-----------------------|----|--------------|----------------------------|
| Ninguno | | | |
| FOLFOX | | | |
| XELOX | | | |
| FOLFIRI | | | |
| IFL | | | |
| Capecitabine | | | |
| Fluoracilo (i/c) | | | |
| Fluoracilo/leucovorin | | | |
| Bevacizumab | | | |
| Otros | | | |

TRATAMIENTO PROPUESTO

| Tratamiento | SI | Nº de ciclos | Fecha última serie o ciclo |
|-------------|----|--------------|----------------------------|
| Ninguno | | | |
| FOLFOX | | | |
| XELOX | | | |
| FOLFIRI | | | |
| IFL | | | |
| Otros | | | |

DOSIS PROPUESTA DE BEVACIZUMAB

Peso _____ Kg. Talla _____ cm. Sup. Corporal _____ m² IMC _____

Dosis: _____ mg./ cada _____ semanas.

Nº de dosis en el mes: ____ (de 1 a 4)

Administración:

Fechas propuestas de las dosis:

| | | | |
|----------|----------|----------|----------|
| __/__/__ | __/__/__ | __/__/__ | __/__/__ |
|----------|----------|----------|----------|

Consideración que juzgue relevante:

ANEXO II

Formulario de solicitud de DOSIS MENSUAL de BEVACIZUMAB para tratamiento de Cáncer colorrectal

Fecha de solicitud : __/__/__

Nombre del paciente _____ C.I. _____

Edad: ____ años Sexo: Femenino Masculino Institución de origen _____

Los datos que se solicitan en este formulario deben ser completados por el Médico tratante del paciente. Deben ser volcados en forma rigurosa, teniendo en cuenta que formaran parte de una Base de Datos centralizada en el Fondo Nacional de Recursos, que podrá ser utilizada, además por otras Instituciones asistenciales o académicas. El Médico se hace responsable, con su firma, de un documento de carácter médico-legal.

MEDICO ONCÓLOGO SOLICITANTE:

C.I.: _____ Nombre _____ Firma _____

Información del mes en curso

Fecha de inicio del tratamiento __/__/__ Fecha de último control __/__/__

Tolerancia

Efectos adversos: No Si

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Relacionados con la infusión. | <input type="checkbox"/> Hipertensión arterial |
| <input type="checkbox"/> Sangrados. Cuales _____ | <input type="checkbox"/> Trombosis. Cual _____ |
| <input type="checkbox"/> TEP | <input type="checkbox"/> Gastro-intestinales. Cual/es _____ |
| <input type="checkbox"/> Hematológicos. Cual/es _____ | <input type="checkbox"/> Otros. Cual/es _____ |

Seguimiento: En forma trimestral informe sobre respuesta al tratamiento, documentado con paraclínica

Imagenología de abd/pelvis CEA / CA19-9 Otros exámenes patológicos al inicio

Respuesta al tratamiento: Respuesta Completa Respuesta parcial Enf. Estable Progresión lesional

Comentarios _____

Situación del paciente:

Continúa Suspende Fecha __/__/__

Motivo: Intolerancia. Abandono.
 Progresión lesional. Fallecimiento. Causa _____
 Otros. Cual/es _____

Dosis mensual solicitada:

Ajuste de dosis : No Si Motivo: _____ N° de dosis en el mes: __ dosis

Administración: Fechas propuestas de las dosis:

| | | | |
|----------|----------|----------|----------|
| __/__/__ | __/__/__ | __/__/__ | __/__/__ |
|----------|----------|----------|----------|

Ciclo: cada ____ semanas

Cantidad total de Bevacizumab solicitada: ____ mg