



FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**“TERAPIA ANTIANGIOGÉNICA DE  
APLICACIÓN ONCOLÓGICA BASADA  
EN LA UTILIZACIÓN DE  
BEVACIZUMAB”**

AUTOR: SARA DE PEDRO LATORRE

DNI: 72898517V

TUTOR: Dra. CARMEN DE JUAN CHOCANO

CONVOCATORIA: JUNIO 2016

## ÍNDICE

1. <b>Resumen</b> .....	2
2. <b>Introducción y antecedentes</b> .....	2-8
• Definición de angiogénesis	
• Factores proangiogénicos y antiangiogénicos	
• Factor de crecimiento endotelial vascular, VEGF	
• Receptores del VEGF	
• Expresión del VEGF, principal inductor	
• Antecedentes	
3. <b>Objetivos</b> .....	9
4. <b>Material y métodos</b> .....	9
5. <b>Resultados</b> .....	9-18
• Cáncer colorrectal metastásico (mCR)	
• Cáncer de pulmón no microcítico, de células no escamosas.	
• Cáncer de mama metastásico	
• Cáncer de ovario recurrente o resistente	
• Mecanismos de resistencias	
• Toxicidad	
• Controles periódicos	
• Observaciones	
6. <b>Conclusiones</b> .....	18
7. <b>Bibliografía</b> .....	19-20

## **RESUMEN: (ABSTRACT)**

Los tumores requieren un aporte vascular extra de oxígeno y nutrientes principalmente y la eliminación de productos de deshecho, esto se logra gracias a la creación de nuevos vasos sanguíneos, a partir de los ya existentes. Las células tumorales secretan factores de crecimiento pro-angiogénico, destacando la familia de los VEGF. Se pensó que la inhibición de los VEGF, con fármacos como el Bevacizumab, representaría un gran avance en la terapia oncológica.

Se ha demostrado que el uso de anti-VEGF combinado con quimioterapia aumenta la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. Este trabajo muestra los resultados obtenidos en estudios de cáncer colorrectal metastásico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de ovario resistente o recurrente y cáncer de mama metastásico.

El papel de la terapia anti-VEGF representa un gran avance en la era de la medicina personalizada.

## **INTRODUCCIÓN y ANTECEDENTES:**

La angiogénesis es un proceso mediante el cual emergen nuevos vasos sanguíneos a partir de una red primaria de estos. Consiste en la degradación enzimática local de la membrana basal de los vasos y continúa con la proliferación y migración de las células endoteliales, reclutando a células circundantes en dirección al estímulo angiogénico. El proceso finaliza con la organización de las estructuras tridimensionales y con la participación de las células de soporte dando lugar a vasos sanguíneos funcionales. Constituye un proceso fisiológico durante el desarrollo embrionario, ya que se encuentra regulado por el equilibrio existente entre factores activadores e inhibidores de este proceso. No ocurre del mismo modo durante la formación de un tumor, en la mayoría de los cuales existe una sobreexpresión de factores activadores o pro-angiogénicos. Este proceso es vital para el crecimiento de tumores de tamaño superior a los 2-3 mm.

El proceso de vascularización es una etapa limitante, aporta nutrientes y oxígeno, permite a las células tumorales la eliminación de sustancias de deshecho, contribuyendo de esta manera al crecimiento y desarrollo del tumor. Además permite que aquellas células con capacidad metastática puedan diseminarse.

La generación de nuevos capilares, es el resultado del balance entre señales positivas (factores proangiogénicos o estimuladores) y negativas (factores antiangiogénicos o inhibidores).

En la gran mayoría de los tejidos sanos de un individuo adulto la angiogénesis es un proceso ampliamente restringido. Sin embargo, los tumores sólidos son capaces de crear un microentorno en el que el desbalance entre los factores reguladores determina la activación del proceso de angiogénesis (predominan proangiogénicos). Diversos tipos celulares en el entorno del tumor contribuyen a la producción de factores que estimulan el proceso de angiogénesis, entre ellos, las propias células tumorales, las células del estroma y las células del sistema inmune. Se ha realizado un esfuerzo por comprender los mecanismos implicados en el control de la producción de los factores reguladores de la angiogénesis en las células tumorales. Estos estudios han permitido determinar que algunas de las alteraciones genéticas que experimentan las células en la progresión tumoral (mutaciones activadoras en oncogenes y pérdida de función de genes supresores) determinan la adquisición por parte de la célula tumoral de un fenotipo angiogénico, que le permite invertir el balance que mantiene a la vasculatura del tejido donde se origina el tumor en estado quiescente. Adicionalmente, se han determinado dos eventos que contribuyen en fases muy iniciales de la progresión tumoral a la adquisición de un fenotipo angiogénico: la hipoxia y el aumento en la expresión de la angiopoyetina-2.

La formación de nuevos vasos sanguíneos comienza desde los primeros estadios del desarrollo del tumor. En las etapas tempranas de la angiogénesis, los vasos recién formados son altamente permeables y porosos, después se produce la maduración de los mismos y la estabilización se consigue a través del reclutamiento de pericitos y la deposición de la matriz extracelular, para reformar la membrana basal endotelial y garantizar la adecuada perfusión.[1]

▪ **FACTORES PROANGIOGÉNICOS Y ANTIANGIOGÉNICOS**

FACTOR ACTIVADOR	FUNCIÓN
VEGF	↑PERMEABILIDAD ↑ACTIVADORES DEL PLASMINÓGENO ↑COLAGENASAS ↑PROLIFERACIÓN Y MIGRACIÓN DE CE ↓APOPTOSIS
FGF	↑PROLIFERACIÓN Y MIGRACIÓN DE CE ↑MOLÉCULAS DE ADHESIÓN
Ang-1	FORMACIÓN DE BROTES VASCULARES Y ESTABILIZACIÓN DE LOS VASOS
TGF-β	ESTABILIZACIÓN DE LOS VASOS

FACTOR INHIBIDOR	FUNCIÓN
ANGIOSTATINA	↓PROLIFERACIÓN Y MIGRACIÓN DE CE ↑APOPTOSIS
ENDOSTATINA	↓PROLIFERACIÓN Y MIGRACIÓN DE CE ↑APOPTOSIS
TGF-β	↓PROLIFERACIÓN Y MIGRACIÓN DE CE ↓ACTIVADORES DEL PLASMINÓGENO ↑APOPTOSIS
TNF-α	INHIBE LA PROLIFERACIÓN DE LA CE INDUCIDA POR FGF ↑APOPTOSIS

▪ **FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR (VEGF)**

El VEGF es una glicoproteína homodimérica de unos 45 kDa, está considerado el mediador clave de la formación de vasos sanguíneos tanto en la vasculogénesis (formación de vasos en un tejido avascular) como en la angiogénesis (formación de vasos a partir de otros ya existentes). La familia de VEGF está compuesta por cinco miembros que son además del VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D y el factor de crecimiento placentario (PIGF). Preferentemente, VEGF o VEGF-A, VEGF-B, VEGF-E y PIGF, ejercen su acción sobre células vasculares, mientras que VEGF-C y VEGF-D lo hacen sobre las células linfáticas. De todos ellos el que tiene un papel más importante en el proceso angiogénico es el VEGF o VEGF-A.

El gen del VEGFA se localiza en el cromosoma 6p21.3 21 y está constituido por 7 intrones y 8 exones que, por splicing alternativo de su ARNm, producen hasta 6 isoformas distintas. Se denominan anotando como subíndice el número de aminoácidos que poseen, y en el caso del ser humano son; VEGFA121, VEGFA145, VEGFA165, VEGFA165b, VEGFA189 y VEGFA206. **Cuando se habla de VEGF-A hace referencia a VEGFA165.**[4]

El VEGF tiene capacidad para unirse a VEGFR-1, VEGFR-2, estos receptores son expresados en células endoteliales, estando ausentes en la mayoría de las células del organismo. También puede unirse al receptor soluble sVEGFR1 y a los heterodímeros VEGFR1/2.

El receptor de VEGF, tanto el VEGFR-1 como el VEGFR-2 son homodiméricos, es decir están formados por dos monómeros idénticos. Cada monómero posee siete dominios de tipo inmunoglobulina en la región extracelular encargados del reconocimiento del VEGF; la región transmembrana que está formada por una cadena simple y una región intracelular, que posee dos regiones con actividad tirosina quinasa.

La mayoría de los efectos reconocidos del VEGF están mediados por el VEGFR-2, siendo esta interacción la que mayor efecto angiogénico tiene, también produce un aumento de la permeabilidad vascular, de la supervivencia celular y la proliferación.

Los niveles de VEGF-A son muy superiores en tejido tumoral que en tejido normal, especialmente en cáncer de mama, pulmón, colon, útero y ovario. Como ya se ha comentado, el VEGF-A es la principal molécula inductora de la angiogénesis. [4]

- **RECEPTORES DEL VEGF:**

- **VEGFR-1 ó Flt-1**

Fue el primer receptor identificado para el VEGF, aunque no se conocen muy bien cuáles son sus funciones. El VEGFR-1 reconoce a VEGF-A, VEGF-B y PlGF.

Este receptor tiene mayor afinidad por el VEGF que el VEGFR-2. Existe una diferencia significativa entre sus Kd, siendo para el VEGFR-1 de 16 pm y para VEGFR-2 de 760 pm. En cuanto a la capacidad de autofosforilación en tirosina, son menos eficaces los VEGFR-1 que los VEGFR-2.

Para dilucidar el papel funcional de los dos receptores endoteliales del VEGF, se realizó un estudio en el que se expresó por separado los dos tipos de receptores en células endoteliales de arteria aórtica porcina. De tal manera que en una porción solo se expresaron VEGFR-1 y en la otra VEGFR-2.

En aquellas células que solo expresaban VEGFR-2, se demostró la actividad mitogénica y quimiotáctica, esto no ocurría en aquellas que sólo expresaban VEGFR-1, de los datos obtenidos se dedujo que los VEGFR-1 no son necesarios para que el VEGF ejerza sus efectos principales. Sin embargo, los ratones deficientes para VEGFR-1 mueren antes del nacimiento, por lo que, al menos durante el desarrollo, este receptor es de vital

importancia y persiste por tanto un margen de duda considerable acerca de la posible existencia de otras funciones del VEGFR-1. [4]

○ **VEGFR-2 ó KDR:**

VEGFR-2 o KDR/Flk-1: este receptor tiene menos afinidad por el VEGF que el VEGFR-1 pero presenta mayor actividad tirosina quinasa y provoca una fosforilación de un mayor número de proteínas intracelulares que el VEGFR-1 por lo que es considerado el principal mediador de las funciones del VEGF sobre la célula endotelial. Cuando VEGF-A se une a este receptor, activa una cascada de señalización mediada por MAP kinasa y PI3 K/Akt/mTOR, como resultado de esta activación se produce un desarrollo de **angiogénesis**, incremento de la **permeabilidad vascular** y **linfangiogenesis**.

In vivo, la expresión del ARNm para el VEGFR2, al igual que para el VEGFR1, está inducida por la hipoxia, pero in vitro no se ha conseguido observar incremento alguno.

Para concluir y de manera general, las funciones del VEGF son **mitogénesis**, induce la mitosis de células endoteliales. **Angiogénesis**, induce la formación de estructuras de aspecto similar a capilares. **Linfangiogénesis**, aunque no es el inductor más potente, **supervivencia endotelial**, induce la expresión de proteínas antiapoptóticas.

**Incremento de la permeabilidad vascular**, a través de eNOS y a consecuencia del aumento de NO, se produce vasodilatación, hipotensión y taquicardia. [4]

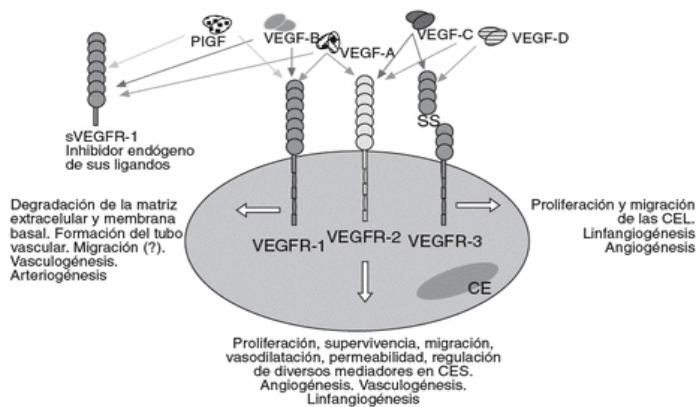


Figura 1: Respuestas del VEGF al unirse a cada receptor.

- **EXPRESION DE VEGF:**

La concentración de oxígeno regula la expresión de VEGF a través de HIF-1 $\alpha$  principalmente y también HIF-2 $\beta$ . (**FACTORES INDUCIBLES POR HIPOXIA**). La Hipoxia es el **principal estímulo** inductor de la angiogénesis.

Aquellas células deficientes en oxígeno lo producen. Este factor se encuentra en todos los eucariotas, en todos los tejidos, tanto en tejidos adultos como embrionarios. Es una proteína vital ya que regula entre otros procesos, el desarrollo del sistema vascular.

Los factores inducibles por hipoxia **son factores de transcripción heterodiméricos** compuestos por una subunidad  $\beta$  constitutiva y una subunidad  $\alpha$ , que corresponde a un sensor de oxígeno.

- **HISTORIA**

En 1983, Senger y otros, publicaron un trabajo donde describían la purificación parcial de una proteína que provocaba el aumento de permeabilidad de los vasos sanguíneos de la piel, la denominaron VPF (tumor vascular permeability factor), este factor no se pudo secuenciar hasta 1990.

En 1989, Napoleone Ferrara y su equipo, en Genentech, un miembro del grupo Roche, fueron los primeros en aislar y secuenciar una nueva proteína con capacidad mitogénica sobre las células endoteliales y a la que denominaron factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Este laboratorio ha investigado muchos aspectos de la bioquímica y la biología molecular del VEGF. En 1993, Ferrara informó de que la inhibición de la angiogénesis inducida por VEGF, por anticuerpos monoclonales específicos resultó ser muy eficaz en la supresión del crecimiento de una variedad de tumores in vivo.

Se pensó que la supresión de la angiogénesis podría suprimir el crecimiento tumoral y el bloqueo de la acción del VEGF podría ser un importante potencial terapéutico para una variedad de tumores malignos. Por lo que se tenían grandes expectativas. En 1997 se desarrolló un anticuerpo monoclonal anti-VEGF humanizado (Avastin®). [5]

La EMA lo autorizó por primera vez el 12 de Enero de 2005. [10]

## OBJETIVOS

Con este trabajo se pretende dar una visión general del tratamiento antiangiogénico basado en el uso de Bevacizumab utilizado actualmente en la práctica clínica para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer en estadios avanzados.

## METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de información basada en diferentes guías clínicas, artículos científicos publicados en los últimos años, obtenidos de Pubmed, asociaciones como la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS), Agencia Europea del Medicamento (EMA), Food and Drug Administration (FDA) páginas web y documentos que estuvieran en relación con el objeto de este trabajo.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### NOTA:

**SUPERVIVENCIA GLOBAL (OS):** periodo de tiempo a partir de la fecha de diagnóstico o el comienzo del tratamiento de una enfermedad en que los pacientes todavía están vivos.

**SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (PFS):** es el periodo de tiempo que transcurre después de terminar un tratamiento para el cáncer durante el cual, el paciente sobrevive sin signos o síntomas de la enfermedad. [10]

### ▪ **CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO (mCRC)**

Se realizó un estudio randomizado controlado con 3763 pacientes con mCRC de los cuales; 1773 recibieron sólo quimioterapia y 1990 pacientes fueron tratados con quimioterapia combinada con Bevacizumab. El 58.8% de los pacientes fueron varones, el 39.9% eran  $\geq 65$  años y el 11.3%  $\geq 75$  años. Los fármacos quimioterapéuticos utilizados fueron irinotecan, fluorouracilo y leucovorin.

De los 3763 pacientes que participaron en el ensayo, 3178 fueron tratados en primera línea y 585 en segunda línea. El efecto del Bevacizumab fue estudiado exclusivamente en la población tratada en primera línea.

El tiempo medio de tratamiento fueron 5.7 meses para los tratados con quimioterapia únicamente y 7.4 meses para los tratados con quimioterapia combinada con Bevacizumab.

El uso de Bevacizumab combinado con quimioterapia resultó en un incremento significativo tanto en la supervivencia global como en la supervivencia libre de progresión para los pacientes que fueron tratados en primera línea. La **media de supervivencia global** para pacientes que recibieron quimioterapia con Bevacizumab fue de **18.7 meses frente a 16.1 meses** para pacientes tratados sólo con quimioterapia. Esto indica que existe una diferencia estadísticamente significativa.

En cuanto a la **supervivencia libre de progresión** también se observó una mejora al combinar Bevacizumab con quimioterapia. La media de PFS fue de **8.8 meses** para pacientes con tratamiento combinado frente a los **6.4 meses** para pacientes con monoterapia, tratados en primera línea. La terapia combinada se asoció con un incremento en la respuesta global 39% frente a 33% en monoterapia.

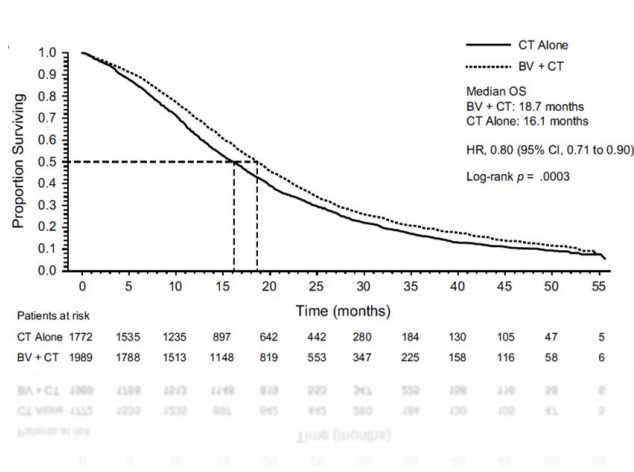


Figura 2: diferencia en la supervivencia global, entre la monoterapia y la terapia combinada con BV

Desde que se aprobó el Bevacizumab, los patrones de tratamiento para los pacientes con cáncer colorrectal metastásico han evolucionado. Se ha observado algún indicio de que el Bevacizumab podría ser más efectivo combinado con Irinotecan que con Oxaliplatino.

Este estudio muestra que la quimioterapia combinada con Bevacizumab reduce el número de muertes y la progresión de la enfermedad comparada con la quimioterapia más placebo.

Un punto débil de este estudio es la población anciana, que se encuentra infrarrepresentada ya que este subgrupo de pacientes frecuentemente están limitados porque no hay número suficiente.

Con este estudio se ha observado una mejora tanto en la supervivencia global como en la libre de progresión. [2]

### ▪ CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO EN CÉLULAS NO ESCAMOSAS. (CPNM)

Para conocer la eficacia de Bevacizumab en este tipo de cáncer, la red médica de oncología realizó un análisis retrospectivo con 498 pacientes que presentaban cáncer de pulmón no escamoso.

Se analizaron dos cohortes, una de ellas fue tratada por la combinación de quimioterapia con Bevacizumab y la otra en ausencia de Bevacizumab (sólo quimioterapia).

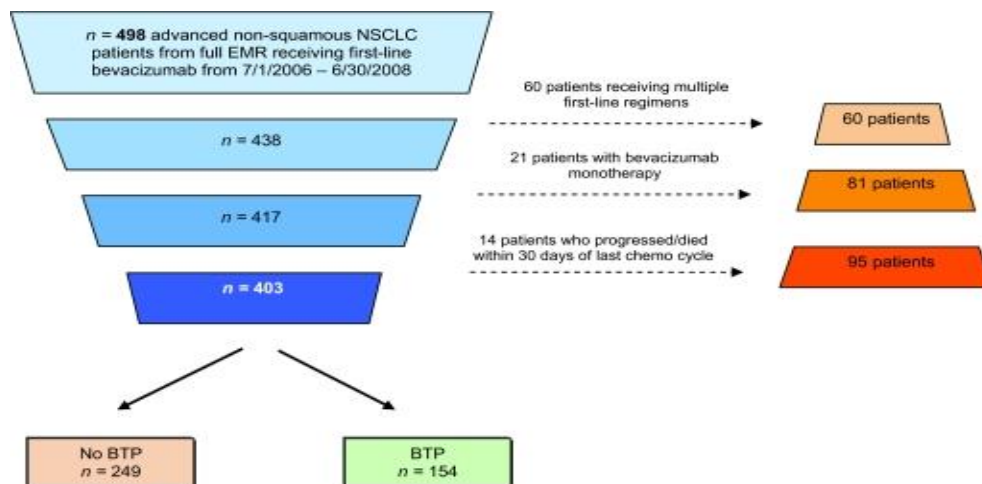


Figura 3: esquema del estudio retrospectivo

**Abreviaciones:** BTP, Bevacizumab monotherapy to progression; EMR, electronic medical record; NSCLC, non-small cell lung cancer.

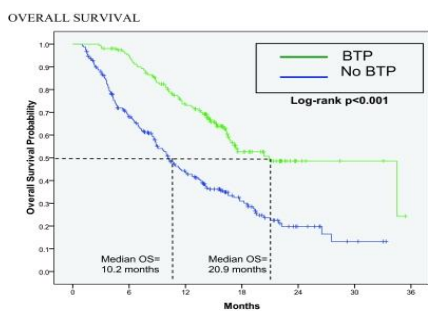
Se identificaron 498 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en células no escamosas. De los 498 pacientes, 95 fueron excluidos porque sus tratamientos fueron

modificados, porque recibían múltiples regímenes o porque murieron. La población final del estudio fueron **403 pacientes**.

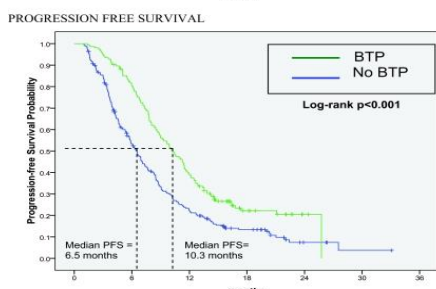
La edad media fue de 67 años (30-89 años), el 55 % eran hombres. El 80 % fueron diagnosticados con la enfermedad en estadio avanzado y el resto fueron diagnosticados con la enfermedad en estadio temprano, pero que más tarde se convirtió en enfermedad metastásica.

Los datos que se obtuvieron con respecto a la **supervivencia global** fueron significativamente más altos para la cohorte tratada con Bevacizumab, **20,9 meses con respecto a 10.2 meses**. La duración de la **supervivencia libre de progresión** también fue significativamente mayor en la cohorte con Bevacizumab, **10.3 frente a 6.5 meses** respectivamente.

Se encontró que la mortalidad global es un 49% menor para los pacientes tratados con Bevacizumab. [6]



BTP	n Patients						
No	249	155	86	35	10	3	-
Yes	154	140	98	35	6	3	-
	0	6	12	18	24	30	36



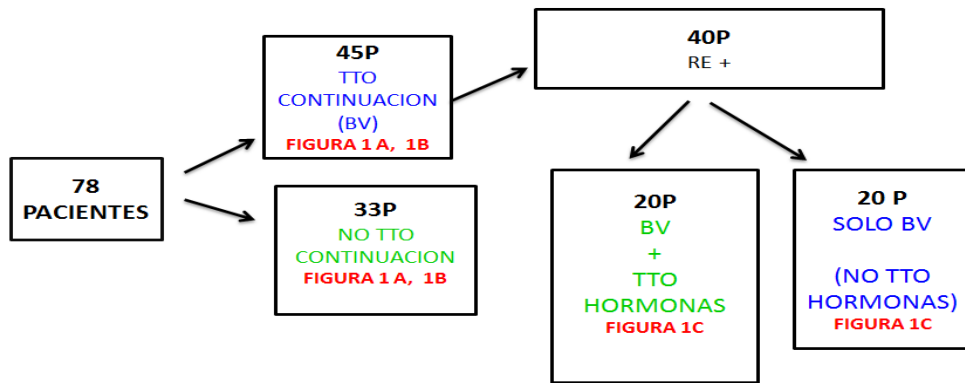
BTP	n Patients						
No	249	123	50	22	4	1	-
Yes	154	122	59	17	3	-	-
	0	6	12	18	24	30	36

Este análisis retrospectivo muestra que Bevacizumab, con la supresión del factor de crecimiento endotelial vascular, genera unos resultados clínicos favorables, ya que la diferencia entre las dos cohortes es estadísticamente significativa. Bevacizumab aumenta tanto la supervivencia global como la supervivencia libre de progresión.

[6] Figura 4: supervivencia global y supervivencia libre de progresión.

## ■ CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

Se realizó un análisis randomizado y retrospectivo en el Hospital Universitario La Paz entre Agosto de 2007 y Octubre de 2012. Participaron 78 pacientes, todos ellos tenían Cáncer de mama metastásico. La media de edad fueron los 54 años.



Este estudio engloba tres aspectos:

- 1) La **supervivencia libre de progresión** fue de **12.8 meses** para los pacientes que recibieron Bevacizumab combinado con Paclitaxel en primera línea frente a **9.3 meses** para los que recibieron Bevacizumab con Paclitaxel en segunda línea. La **supervivencia global** fue de **39 meses** frente a los **20.4 meses**, respectivamente.
- 2) 45 pacientes recibieron Bevacizumab con paclitaxel y además un tratamiento de continuación con Bevacizumab. La **supervivencia libre de progresión fue de 13.7 meses** para los que recibieron el tratamiento de continuación, **frente a 5.4 meses** para los que no lo recibieron. La **supervivencia global** fue de **37.4** frente a **13.9** meses respectivamente.
- 3) De los 45 pacientes que recibieron Bevacizumab con Paclitaxel, 40 eran Receptor de estrógeno positivos (RE +).  
Estos 40 pacientes se dividieron en dos grupos de 20 pacientes cada uno. Un grupo fue tratado con BV y HORMONOTERAPIA, y el otro grupo únicamente con BV. La **SLP fue de 21.9** meses para pacientes que **recibieron terapia con hormonas** frente a **10.6 meses** para los que no la recibieron. La supervivencia global no fue calculada en este caso. [7]

Es importante destacar que en este caso, la hormonoterapia utiliza medicamentos que reducen la cantidad de estrógenos en el cuerpo o bloquean al estrógeno para que no estimulen al tumor (RE+). De esta manera se impide el crecimiento de las células mamarias.

## ▪ **CÁNCER DE OVARIO RECURRENTE, resistente a otras terapias.**

Se realizó un estudio randomizado para determinar el efecto que resulta de la combinación de Bevacizumab con quimioterapia en pacientes con cáncer de ovario resistente a la terapia basada en platino o recurrente.

Los pacientes que se incluyeron en el estudio fueron aquellos que habían sido diagnosticados de cáncer de ovario, de trompa de Falopio o peritoneal primario que progresaron después de completar los cuatro ciclos con terapia basada en platino, también se incluyeron a aquellos pacientes que había recibido más de dos regímenes de quimioterapia anticancerígena. El número de participantes totales fue de 360.

El estudio estaba formado por dos brazos.

- Un brazo recibió SÓLO quimioterapia (Paclitaxel o Topotecan) (N=181)
- El otro brazo fue tratado con quimioterapia y además con Bevacizumab (N=179)

La duración del seguimiento fue de 13.9 meses en el brazo tratado sólo con quimioterapia mientras que para los tratados en combinación con BV fue de 13 meses.

La **supervivencia libre de progresión fue de 3.4 meses** para los tratados con quimioterapia frente a **6.7 meses** para los tratados con quimioterapia y Bevacizumab. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los dos brazos, para la supervivencia global. [8]

## **MECANISMOS DE RESISTENCIAS EN LA TERAPIA DIRIGIDA CONTRA VEGF.**

La resistencia en líneas generales se puede clasificar en

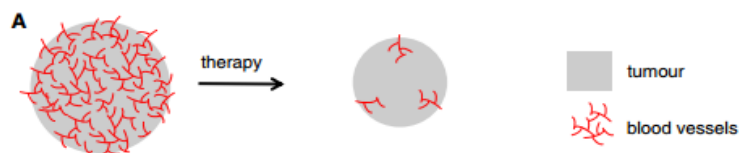
- **Resistencia intrínseca:** el tumor no responde desde el comienzo del tratamiento.
- **Resistencia adquirida:** los tumores inicialmente responden y luego dejan de hacerlo.

La terapia actúa sobre la vasculatura indirectamente. Los mecanismos que determinan la respuesta y la resistencia probablemente se derivan de una interacción entre las células tumorales y el estroma.

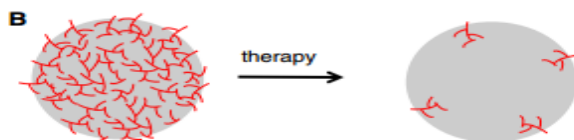
La comprensión de esta relación tumor-estroma en el entorno de la resistencia intrínseca se obtiene a partir de estudios en pacientes con mRCC.

En algunos casos, se puede observar una **fuerte respuesta vascular**, que se acompaña de una significativa reducción del tumor. Los tumores que responden así probablemente cumplen dos condiciones importantes:

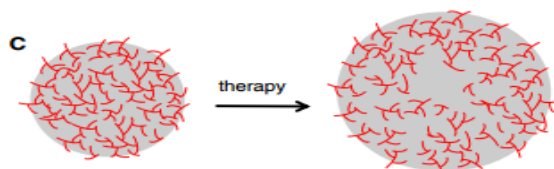
- La vasculatura es muy sensible al agente.
- La supervivencia celular es dependiente del suministro vascular.



En otros casos, a pesar de una fuerte respuesta vascular, el crecimiento del tumor solamente se estabiliza. En este escenario, las células tumorales se pueden adaptar para sobrevivir, a pesar de una reducción en el suministro vascular.



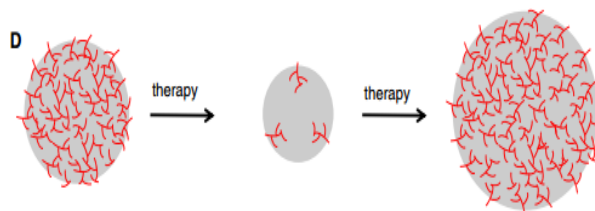
En el tercer caso, puede ser que el agente vectorizado resulte en una supresión mínima o insignificante del suministro vascular del tumor, lo que resulta en la estabilización de la enfermedad o la progresión del tumor. En este caso son poco sensibles al agente.



La evaluación de pacientes con mRCC tratados con estos agentes demuestra que la resistencia adquirida a la terapia también puede surgir después de un periodo de control

de la enfermedad inicial. La resistencia adquirida se puede deber a que el tumor encuentra medios alternativos para vascularizarse, estos casos son insensibles a la terapia porque las células tumorales se vuelven a adaptar para que puedan crecer a pesar de la reducción en el suministro vascular. La evidencia de mecanismos celulares y moleculares específicos puede ser la base de resistencia intrínseca o adquirida.

La vasculatura del tumor es heterogénea. Algunos vasos pueden ser sensibles a la terapia antiangiogénica mientras que otros pueden ser resistentes. La terapia anti-VEGF suprime el crecimiento de los vasos tumorales recién formados, pero es menos eficaz contra la vasculatura ya establecida. La explicación que prevalece es que los vasos nacientes dependen del VEGF pero con el tiempo pierden esa dependencia debido a un proceso de “maduración de los vasos”. Los vasos recién formados pueden madurar a través de diferentes rutas, esto conduce a la formación de al menos seis tipos diferentes de vasos sanguíneos que varían en su sensibilidad a la terapia anti-VEGF. Por lo tanto se piensa que los vasos maduros pueden ser resistentes a la terapia dirigida contra VEGF.



Una observación interesante es que la resistencia adquirida puede ser un fenómeno transitorio. Existen datos que muestran que la incorporación estratégica de interrupciones en el tratamiento podría ayudar a “resetear” la resistencia del tumor en pacientes con mRCC. Esta idea no se ha demostrado formalmente en la clínica.

Trabajos demuestran que las interrupciones previstas en el tratamiento podrían dar lugar a un **crecimiento rebote**. Para lograr un beneficio terapéutico máximo la terapia debe ser usada de forma prolongada. Esta observación ha sido recientemente validada gracias a un estudio prospectivo en cáncer colorrectal metastásico. [1][9]

## TOXICIDAD Y TRATAMIENTO:

La experiencia clínica revela que pueden ocurrir numerosos efectos adversos como consecuencia de la utilización de este agente.

- **Sangrado/hemorragia:** suele ocurrir en el 20-40% de los casos, es uno de los efectos adversos más comunes. Lo más frecuente es la epistaxis. Es raro que se produzcan hemorragias pulmonares serias, podría ocurrir en pacientes con cáncer de pulmón no escamoso.  
En caso de que se produzca una hemorragia grave se suspenderá el tratamiento.
- **Hipertensión arterial:** se presenta en un 20-30% de los casos, suele estar relacionado con la dosis y con HTA previa. Es importante controlar la tensión arterial en los dos primeros ciclos y posteriormente en cada ciclo. Si la TA >140/90 se puede abordar a través de medidas dietéticas, control de peso y ejercicio. Se deben usar antihipertensivos habituales o intensificar la terapia previa, si la TA > 200/110 o no se consigue control de la TA se suspenderá definitivamente.
- **Proteinuria:** (>200mg/l ó >3mg/24h) se produce en un 10-20% de los casos y se asocia a hipertensión arterial. Es importante realizar controles cada 2-3 infusiones con tiras reactivas. En el 5 % de los casos se puede llegar a desarrollar un síndrome nefrótico, en este caso y en grado cuatro de HTA se debería suspender definitivamente.
- **Trombosis arterial y venosa:** se asocia a la edad y a antecedentes de patología cardiovascular. Existe un riesgo alto de tromboembolismo. Interrumpir el tratamiento si se origina enfermedad tromboembólica no severa (grado 3). Suspender si la enfermedad tromboembólica venosa está en grado 4.
- **Sensación de entumecimiento u hormigueo en manos y pies.**
- **Retraso en la cicatrización:** no debe comenzarse la terapia con Bevacizumab hasta al menos 4 semanas tras una cirugía mayor o hasta que la herida haya cicatrizado completamente.
- **Perforaciones gastrointestinales:** es poco frecuente, de mayor incidencia en cáncer colorrectal y de ovario. Si se produce, suspender definitivamente.
- **Cansancio, debilidad, falta de energía.**

- **Diarreas, nauseas, vómitos.**
- **inflamación del recubrimiento de la mucosa de la boca e intestino, de los pulmones y vías aéreas, del aparato reproductor y tracto urinario.**
- **Llagas en la boca y el tubo que va desde la boca hasta el estómago, que pueden ser dolorosas y causar dificultad para tragar.**
- **Dolor, incluyendo dolor de cabeza, dolor de espalda, en la pelvis y regiones anales**
- **Focos localizados de pus.**
- **Infección, en particular infección en la sangre o vejiga.**
- **Disminución del riego sanguíneo al cerebro o apoplejía.**
- **Somnolencia.**

[11][12][13][14]

### **CONTROLES PERIÓDICOS**

Generalmente el tratamiento con Bevacizumab se asocia a quimioterapia, por lo que los controles hematológicos dependerán del esquema con el que se administra conjuntamente. En tratamientos de mantenimiento sólo con Bevacizumab se realizarán controles de sangre cada dos infusiones (habitualmente cada seis semanas) y de orina (proteínas) cada 3-4 infusiones (cada 9 semanas). [15]

### **OBSERVACIONES**

Para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico no se debe administrar combinado con anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR.

El fármaco debe ser usado con precaución en pacientes:

- Con antiagregación o anticoagulación plena, así como en coagulopatías congénitas o adquiridas.
- Mayores de 65 años.
- Antecedentes de tromboembolismo arterial .
- No está indicado en presencia de metástasis cerebrales si se han tratado previamente.
- No en embarazadas.
- No usar en pacientes con hipertensión no controlada.

El fármaco debe ser conservado en nevera y con un embalaje exterior para protegerlo de la luz

El fabricante del principio activo biológico es **Genentech**, San Francisco (EEUU) pero el fabricante responsable de la liberación de los lotes es **Roche Pharma**, Alemania.[12] [13] [14]

## CONCLUSIONES

El uso de Bevacizumab combinado con quimioterapia y en monoterapia para tratamientos de continuación genera beneficios en todos los casos estudiados, esto se demuestra con el aumento de la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión.

Para conseguir un mayor éxito con terapias anti-angiogénicas, se debe continuar estudiando las características de vascularización de cada tipo de cáncer e intentar determinar biomarcadores predictivos que ayuden a determinar si el tratamiento será efectivo y cual debe ser la duración óptima del mismo.

## BIBLIOGRAFÍA

[1]Naveen S. Vasudev, Andrew R. Reynolds. Anti-angiogenic therapy for cáncer: current progress, unresolved questions and future directions 2014; 17 (3): 471-494.

[2]Herbert I. Hurwitz, Niall C. Terbbutt, Fairouz Kabbinavar, Bruce J. Giantonio , Zhong-Zhen Guan, Lada Mitchell et al. Efficacy ans safety of Bevacizumab in Metastatic Colorectal Cancer: Pooled Analysis From Seven Randomized Controlled Trials. The oncologist 2013; 18: 1004-1012.

[3]Luis R. Félix, Apostolia M. Tsimberidou. Anti-vascular endothelial growth factor therapy in the area of personalized medicine. Cancer Chemother Pharmacol 2013; 72 (1): 1-12.

[4] Deudero Peña J. Inducción de la subunidad  $\alpha$  del factor inducible por hipoxia (HIF-1 $\alpha$ ) mediada por el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) en condiciones no hipóxicas: papel radical superóxido en el proceso de señalización [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, Facultad de biología departamento de bioquímica y biología molecular; 2008.

[5]Ferrara. N. From the discovery of vascular endothelial growth factor to the introduction of avastin in clinical trials- an interview with Napoleone Ferrara by Domenico Ribatti. Int J Dev Biol. 2011; 55 (4-5): 383-388.

[6]Nadler.Eric. Yu.Elaine , Ravelo. Arliene, sing. Amy, Forsyth. Michael, Gruschkus. Stephen. Bevacizumab Treatment to progression after chemotherapy: Outcomes from a U.S. community Practice Network. The oncologist. 2011; 16 (4): 486-496.

[7]Redondo. Andrés, Martínez. Virginia, Zamora. Pilar, Castelo. Beatriz, Pinto. Álvaro, Cruz.Patricia, Higuera. Oliver, Mendiola. Marta, Hardisson. David, Espinosa. Enrique. Continuation of Bevacizumab and addition of hormone therapy following weekly paclitaxel therapy in HER2-negative metastatic breast cancer. Onco Targets and Therapy 2014; 7: 2175-2181.

[8]Pujade- Lauraine. Eric, Hilper.Felix, Weber. Béatrice, Reuss. Alexander, Poveda. Andrés, Kristensen, Gunnar et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III Trial. Journal of clinical oncology 2014; 32 (13): 1287-1309.

[9]Nandini .Dey, Pradip .De, Leyland-Jones. Brian. Evading anti-angiogenic therapy: resistance to anti-angiogenic therapy in solid tumors 2015; 7(10):1675-1698.

[10]Instituto Nacional del Cáncer (NCI) [internet] Departamento de Salud y Servicios Humanos. EE.UU Disponible desde: <http://www.cancer.gov/espanol>

[11]Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) [internet] Disponible desde: <http://www.aemps.gob.es/>

[12]Centro de información online de medicamentos de la AEMPS (CIMA) [internet] Disponible desde: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>

[13]European medicines agency [data base on internet ] An agency of the European Union.  
<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=search.jsp&q=bevacizumab&btnG=Search&mid=>

[14]Official page of Avastin® [internet] Genentech,USA [2016] Disponible desde: <http://www.avastin.com/patient>

[15] Edward.Chu, Vicent T. DeVita. Cancer Chemotherapy Drug Manual. Jones and Bartlett publishers;Sudbury, Massachusetts. 2013.