



Universidad de Valladolid

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL:

**Seguridad de bevacizumab en pacientes con cáncer con enfermedad inflamatoria
intestinal: experiencia preliminar unicentro**

Presentada por Doña Ruth Gabriela Herrera Gómez

para optar al grado de **Doctora por la Universidad de Valladolid**

Director:

Prof. Dr. Félix J. De Paz Fernández

Año 2023

A mis padres por haberme forjado la persona que soy y me enseñaron desde pequeña a luchar para alcanzar mis metas.

A mi hermano Paco, que nunca dudó que lograría este triunfo y me motivó para seguir adelante.

A mi esposo Marcel, gracias a su apoyo incondicional, paciencia y amor llegué a finalizar éste proyecto.

A mi niño, Jacob quien me prestó el tiempo que le pertenecía para lograr éste objetivo.

|

Índice

Resumen/abstract	11
Capítulo 1. Antecedentes: La enfermedad inflamatoria intestinal y el cáncer	19
Brechas de información	26
Capítulo 2. Justificación: El aporte de los datos del mundo real	29
Ensayos tradicionales versus mundo real	32
Aplicaciones para los datos del mundo real	32
Los datos del mundo real en oncología	33
Fuentes de datos del mundo real en oncología	36
Capítulo 3. Hipótesis y objetivos	39
Objetivo principal	42
Objetivos secundarios	43
Capítulo 4. Parte experimental	45
Diseño de estudio	47
Población objetivo	48
Exclusiones	55
Análisis de la información	55
Capítulo 5. Resultados y Discusión	57
Enfermedad inflamatoria intestinal y cáncer	68
Sobre las mutaciones en el oncogén k-ras	70
Quimioterapia en combinación con bevacizumab	71
Efectos adversos de la medicación	75
Consideraciones finales	76
Capítulo 6. Limitaciones del estudio	79
Conclusiones	83
Bibliografía	87

Aportación presentada

101

Lista de tablas

Tabla 1. Cánceres relacionados con la inflamación crónica del tracto gastrointestinal.

Tabla 2. Cánceres relacionados con la inmunosupresión farmacológica incluidos agentes biológicos.

Tabla 3. Riesgo de recurrencia de cáncer en pacientes con EII con inmunosupresión y antecedentes de tumores.

Tabla 4. Método RECIST 1.1 empleado para la evaluación de la respuesta al tratamiento.

Tabla 5. Graduación considerada de la severidad de los efectos adversos.

Tabla 6. Órganos o sistemas, etiología, alteraciones analíticas y otros problemas consideradas efectos adversos.

Tabla 7. Características demográficas y clínicas de la población objetivo.

Tabla 8. Tumores y tiempo hasta su diagnóstico según el tipo de EII.

Tabla 9. Efectos adversos del tratamiento con quimioterapia y bevacizumab.

Lista de figuras

Figura 1. Modelo conceptual para guiar la selección de la fuente de datos del mundo real en investigación en oncología.

Figura 2. Ejemplo de evaluación de la respuesta al tratamiento en una lesión diana.

Figura 3. SLP de pacientes con EII y CCR tratados con quimioterapia y bevacizumab en primera línea.

Resumen/Abstract

La información de la que se dispone sobre la seguridad del tratamiento con bevacizumab en combinación con quimioterapia en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y tumores del tracto gastrointestinal y extra-intestinales es limitada. Este manuscrito de tesis doctoral presenta una evaluación transversal de datos recopilados retrospectivamente de pacientes adultos con cáncer y EII atendidos en un centro de referencia para el tratamiento del cáncer (periodo de estudio: entre el 1 de abril de 2007 y 31 de mayo de 2016). La información de estos pacientes se recabó a partir de los historiales de salud electrónicos (HSE), y todos los partes a partir de los cuales se tuvo acceso, siguiendo las recomendaciones actuales para la realización y presentación de estudios con datos del mundo real. En total, veintisiete pacientes con EII (enfermedad de Crohn, n = 22; colitis, n = 5) fueron tratados con bevacizumab y quimioterapia tras haber desarrollado cáncer. En el momento del diagnóstico de malignidad, 18 pacientes presentaban una EII en remisión y 9 una EII con actividad calificada como moderada. Entre aquellos con EII con actividad moderada, 5 habían recibido corticosteroides, y un paciente con EII en remisión había recibido infliximab, todo esto antes de los 6 meses del diagnóstico de cáncer. Los cánceres tratados fueron cáncer colorrectal (n = 13), cáncer de intestino delgado (n = 4), cáncer de pulmón de células no-pequeñas (n = 3), cáncer de mama (n = 3) y otros cánceres (n = 4). Los pacientes recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia como tratamiento de primera línea (n = 18) o segunda línea (n = 9), durante un periodo de tiempo promedio de 6,7 meses. Se recogieron los siguientes efectos adversos de la medicación, que fueron todos de grado 2 o superior según la versión 4.0 de los criterios comunes para la evaluación de las reacciones adversas (CTCAE por *Common Terminology Criteria for Adverse Events*): proteinuria (n = 2), hipertensión (n = 1), fístula orolingival (n = 1), epistaxis (n = 1), diarrea (n = 1), sangrado rectal (n = 1), perforación intestinal (n = 1), neutropenia (n = 2), y trombopenia (n = 1). La supervivencia libre de progresión (SLP) fue de más de 5 meses. No se observaron brotes de EII durante el tratamiento con bevacizumab. Se puede concluir que bevacizumab combinado con quimioterapia es seguro y no se asocia a menos eficacia en los pacientes con EII que desarrollan cáncer.

The safety of bevacizumab in combination with chemotherapy in patients with inflammatory bowel disease (IBD) and digestive and nondigestive cancers is poorly documented. This PhD manuscript presents a cross-sectional evaluation of retrospectively collected patient' data covering all adult patients with cancer and IBD treated at a reference institution for treatment of cancer (study period: April 1st, 2007 to May 31th, 2016). This information was collected from patient' electronic medical records (EMR) and all reports presenting them, following current recommendations for conducting and presenting real-world data studies. Twenty-seven patients with a history of IBD (Crohn's disease, n = 22; ulcerative colitis, n = 5), who were treated with bevacizumab and chemotherapy for solid organ tumors were identified. At the time of cancer diagnosis, 18 patients had quiescent IBD, whereas 9 patients had moderately active IBD. Among those with moderately active IBD, 5 had received corticosteroids, and one patient with quiescent IBD had received infliximab, less than six months prior to cancer diagnosis. The treated cancers were colorectal cancer (n = 13), small bowel cancer (n = 4), non-small cell lung cancer (n = 3), breast cancer (n = 3), and other cancers (n = 4). Patients received bevacizumab in combination with chemotherapy as 1st or 2nd line treatment for a mean time of 6.7 months. Grade 2 or higher treatment-related adverse effects (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versión 4.0) were: proteinuria (n = 2), hypertension (n = 1), oral fistula (n = 1), epistaxis (n = 1), diarrhea (n = 1), rectal bleeding (n = 1), intestinal perforation (n = 1), neutropenia (n = 2), and trombopenia (n = 1). Progression-free survival (PFS) was more than 5 months. No clinical IBD flares were observed during bevacizumab treatment. In conclusion, bevacizumab combined with chemotherapy is safe and efficaciously in cancer patients with IBD.

Capítulo 1

Antecedentes

La enfermedad inflamatoria intestinal y el cáncer

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y cáncer representan una población cuyo manejo es fuente de cada vez más controversias y debate, que principalmente enfrentan a gastroenterólogos y oncólogos alrededor de las dudas sobre todo de cómo continuar el tratamiento de una EII en aquellos pacientes con cáncer, y cómo tratar el cáncer de los pacientes con EII (1).

Las dos caras de esta misma moneda que constituyen la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC), caracterizadas por la inflamación crónica del tracto gastrointestinal, así como por sus manifestaciones extra-intestinales como el eritema nodoso, y la artritis periférica durante la EII activa, y otras complicaciones, como la espondilitis anquilosante, la iritis y la colangitis esclerosante primaria que pueden desarrollarse independientemente de la actividad de la EII, mantienen una relación por demás conocida con el desarrollo de cáncer colorrectal (CCR; 2) y de otros tumores extra-intestinales (3). No obstante, esta relación, sobre todo aquella que incide en la aparición de tumores fuera del tracto gastrointestinal no es inequívoca y puede ser la consecuencia del impacto de otros factores (p. ej., tabaquismo, tratamiento inmunosupresor de la EII, manifestaciones extra-intestinales de la EII, etc.; 3). El conocimiento de esta intrincada relación ayudará a entender aspectos que no se observan en los mismos tumores en pacientes sin EII.

En pacientes con EII, la inflamación crónica del tracto gastrointestinal resulta ser el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer a este nivel, pero esta relación va más allá de la clásica entre la EII y el CCR, llegando desarrollar estos pacientes tumores a nivel del intestino delgado, específicamente adenocarcinoma del íleon, que se suele observar en pacientes con EC de larga duración (5). También se observa y conoce bien la relación entre el desarrollo de colangiocarcinoma en pacientes con CU que presentan colangitis esclerosante primaria (CEP; Tabla 1; 8).

Tabla 1.

Cánceres relacionados con la inflamación crónica del tracto gastrointestinal.

Tipo de cáncer	RIA (IC-95 %)
CCR (4)	5,7 (4,6–7,0)
Adenocarcinoma de intestino delgado (5)	27,1 (14,9–49,2)
Linfoma intestinal (6)	17,51 (6,43–38,11)
Cáncer anal (7)	SI
Colangiocarcinoma (8)	916,63 (297,88–2140,99) para CU

Abreviaturas: CCR, cáncer colorrectal; CU, colitis ulcerosa; IC, intervalo de confianza; RIA, razón de incidencia ajustada; SI, sin información.

No obstante, el riesgo de cáncer, tanto tumores del tracto gastrointestinal y extra-intestinales, puede no entenderse bien si no se considera el influjo de factores universales como el tabaquismo, y otros específicos para determinados tumores (p. ej., número de parejas sexuales para el cáncer de cervix) en estos pacientes (9). Una vigilancia más asidua de la EII puede también explicar una mayor incidencia de tumores como el de próstata, que no se relacionan con la propia EII, y que podrían observarse como consecuencia de una mayor frecuencia del tacto rectal en estos individuos, o el propio CCR con un seguimiento más de cerca via colonoscopias (9).

Es importante saber también que, con respecto al CCR, Los factores de riesgo son similares a los observados en la población sin EII, es decir, ser mayor de 50 años, varón, tener antecedentes familiares de primer grado, etc., aunque para los casos de CCR asociado a la EII sean importantes la extensión, duración y gravedad de la inflamación del colon (5).

En números, la relación entre la CU y el CCR se cuantifica a través de una incidencia del 2 % tras 10 años de enfermedad, 8 % después de 20 años y 18 % pasados los 30 años (4). Además, los estudios de CCR y CU

coinciden en una relación estrecha entre el riesgo de CCR y la ubicación y extensión de la CU, con una razón de incidencia ajustada (RIA) de 1,7 para la proctitis, 2,8 para la colitis del lado izquierdo y 14,8 para la pancolitis (10).

Esta relación entre la EII y el CCR sería similar a la descrita, por ejemplo, con la mutación del gen de la poliposis adenomatosa del colon (APC por *adenomatosis poliposis coli*), o la aneuploidía, metilación del ADN, inestabilidad de microsatélites, activación del oncogén K-ras, activación de la COX -2 (ciclooxigenasa-2), mutación de los genes supresores de tumores DCC (*deleted in colorectal carcinoma*) y DPC4 (*deleted in pancreatic carcinoma, locus 4*), y la eventual pérdida de función de la proteína p53 (11), pero el proceso ocurre con mayor rapidez y llega a ser multifocal a causa de la inflamación local en la EII (2). De hecho, en los estudios de cribado de inestabilidad genómica secundaria a aneuploidía del ADN en pacientes con EII se ha observado una distribución amplia de las poblaciones celulares con este cambio en su ADN, llegando a poner en riesgo a todo el colon en su conjunto (12).

Sobre todo se describen alteraciones de la proteína p53 en biopsias de mucosa inflamada en más del 50% de pacientes con CU que no tenían cáncer, lo que indica un papel importante de la inflamación en estas mutaciones (13), así como en la de otros genes que participan en el desarrollo normal de estas células, que a su vez son responsables del aumento de riesgo de CCR en estos individuos.

También el estrés oxidativo juega un papel fundamental, que puede observarse a través del aumento de expresión de los genes de la COX-2 y NOS-2 (óxido nítrico sintasa-2), contribuyendo sinérgicamente con los mecanismos moleculares antes mencionados tanto en el inicio como en la progresión del proceso de carcinogénesis (12). La conjunción de todos estos factores termina por crear un microambiente inflamatorio local en el que participan no sólo células de la inmunidad, sino además células epiteliales, del estroma, y un intercambio de citocinas y quimiocinas que son cruciales para el desarrollo de cáncer (14).

Además, junto al resto de factores mencionados, se ha observado que las alteraciones en la microbiota contribuyen al desarrollo de cáncer en estos pacientes. En modelos murinos no desarrollaban cáncer los

ratones libres de gérmenes o tratados con antibióticos (15,16). Los estudios de la microbiota en pacientes con CCR demuestran la participación de poblaciones de *Fusobacterium*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Streptococcus* y *Peptostreptococcus*, Firmicutes, Bacteroidetes, y un agotamiento de bacterias pertenecientes a la familia Lachnospiraceae (17,18), y que dejan la puerta abierta a su potencial manipulación terapéutica.

Tabla 2.

Cánceres relacionados con la inmunosupresión farmacológica incluidos agentes biológicos.

Riesgo con antimetabolitos	Riesgo con anti-FNT- α	Riesgo con antimetabolitos y anti-FNT- α
Linfoma no-Hodgkin (28–30)	Melanoma (24)	Linfoma hepato-esplénico de células T (32)
leucemia mieloide aguda y síndromes mielodisplásicos (33)		
Cánceres de piel no-melanoma (carcinomas de basocelular y espinocelular; 34–36)		
Cánceres del tracto urinario (37)		

Abreviaturas: FNT- α , factor de necrosis tumoral- α .

La inmunosupresión farmacológica que puede reducir la incidencia de cáncer asociado con la inflamación también contribuye al desarrollo de cáncer en estos pacientes (19,20). Las tiopurinas (azatioprina, mercaptopurina) y el metotrexato son capaces de dañar directamente el ADN, activar oncogenes, reducir la inmunovigilancia fisiológica de células malignas, e interferir con el control inmunitario de virus oncogénicos (21–23). Se conoce menos, sobre todo por la escasez de información, respecto a cómo las

terapias biológicas contribuyen al desarrollo de tumores (24). En todo caso, los anticuerpos anti-FNT (factor de necrosis tumoral)- α , podrían hacerlo interviniendo en la apoptosis de células malignas (25–27).

Una lista de tumores relacionados con la inmunosupresión que se emplea para tratar la EII incluyen a linfomas, leucemia mieloide aguda, síndromes mielodisplásicos, cánceres de piel y cánceres del tracto urinario (Tabla 2).

En lo referente a los síndrome linfoproliferativos, se describen RIAs para el linfoma no-Hodgkin de entre 1,6 a 37,5 con el tratamiento con tiopurinas (28–30), la mayoría relacionados con el antecedente de infección por el virus de Epstein-Barr (EBV; 31). Queda excluido el linfoma intestinal primario, relacionado más que todo con la duración y severidad de la EC (6). El linfoma hepatoesplénico de células T, aunque es muy raro, se asocia principalmente con el tratamiento con tiopurinas en combinación con anti-FNT- α , y ocurre sobre todo en varones adolescentes y adultos jóvenes (32), no pareciendo existir un aumento de la incidencia de estos linfomas en aquellos que sólo recibieron anti-FNT- α (24).

Referente a los trastornos mieloides, en la cohorte CESAME (*Cancers Et Surrisque Associé aux Maladies inflammatoires intestinales En France*) estos no aumentaron entre los pacientes con EII en tratamiento con tiopurinas (RIA: 1,54; intervalo de confianza al 95 % (IC-95 %): 0,05–8,54), pero sí lo hicieron entre aquellos que en algún momento recibieron estos inmunosupresores (RIA: 6,98; IC-95 %: 1,44–20,36; 20).

Para los cánceres de piel, existen pruebas suficientes de que las tiopurinas aumentan el riesgo de carcinomas basocelular y espinocelular (34–36). En la cohorte CESAME se observó un aumento del riesgo de padecer estos tumores en pacientes con EII en tratamiento con tiopurinas (cociente de riesgos (CR): 5,9; IC-95 %: 2,1–16,4) y en aquellos que en algún momento se trataron con estos inmunosupresores (CR: 3,9; IC-95 %: 1,3–12,1; 20). En una gran cohorte retrospectiva de pacientes con EII, no se observó un exceso de riesgo para estos tumores en relación con el tratamiento con anti-FNT- α (35).

Los estudios han demostrado un mayor riesgo de melanoma en pacientes con EII, sin un mayor riesgo en relación con el tratamiento con tiopurinas (35,36), en comparación con el tratamiento con anti-FNT- α (24). Los pacientes con EII tratados con estos anticuerpos tienen entre 1,5 y 2 veces más probabilidades de desarrollar melanoma que aquellos que no los recibieron (24).

Los estudios con trasplantados de órganos sólidos ya confirmaban que las tiopurinas, así como los inhibidores de la calcineurina, aumentan el riesgo de desarrollar un nuevo cáncer o la recurrencia de un cáncer previo en pacientes con antecedentes de tumores (38,39). Por esta razón, los oncólogos y gastroenterólogos generalmente suspenden la inmunosupresión en los pacientes EII después del diagnóstico de cáncer, no reiniciándose esta hasta la remisión del tumor.

En los 17047 pacientes de la cohorte CESAME, el tratamiento con tiopurinas se asoció de forma independiente con el desarrollo de cáncer con un CR ajustado de 1,9 (IC-95 %: 1,2–3,0; 19). Sin embargo, en el estudio NYCCO (*New York Crohn's and Colitis Organisation*) no se encontró que el tratamiento con anti-FNT- α , antimetabolitos (tiopurinas, metotrexato), o su combinación se relacionara con un mayor riesgo de desarrollar cáncer (cáncer *de novo* o recurrencia de un tumor previo) durante los 5 años posteriores al diagnóstico de malignidad (P = 0,14, prueba del orden logarítmico; 40). Además, no se observaron diferencias en el riesgo de cáncer *de novo* o la recurrencia de un tumor previo entre los grupos de exposición considerados (CR con IC-95 % para el tratamiento con anti-FNT- α /antimetabolitos/antimetabolitos con anti-FNT- α : 0,32, 0,09–1,09/1,08, 0,54–2,15/0,64, 0,26–1,59; 40). Los datos de NYCCO mostraron también que la duración del tratamiento con anti-FNT- α después del diagnóstico de cáncer no se asoció con el tipo del tumor desarrollado (40).

Los estudios en artritis reumatoide corroboran los hallazgos de NYCCO, demostrando que no existe diferencia en el riesgo de cáncer entre los que estuvieron en tratamiento con anti-FNT- α en comparación con aquellos que recibieron antimetabolitos solos o combinados con anti-FNT- α (41,42).

Tabla 3.

Riesgo de recurrencia de cáncer en pacientes con EII con inmunosupresión y antecedentes de tumores.

Riesgo de recurrencia	Tipo o localización del tumor
Bajo (< 10 %)	Incidentaloma renal Linfoma (Hodgkin, no-Hodgkin) Testículo Cervix Tiroides
Intermedio (11–25 %)	Útero Colon Próstata Tumor de Wilms
Elevado (> 25 %)	Vejiga Sarcoma Melanoma Cánceres de piel no-melanoma Mieloma múltiple Tumor renal sintomático

Adaptación del trabajo de Berheim y colaboradores (43).

Abreviaturas: EII, enfermedad inflamatoria intestinal.

No obstante, debe mencionarse que una limitación importante de estos estudios sobre cáncer en pacientes con EII es el reducido tamaño de sus muestras. En estos estudios se consideraron, además, conjuntamente distintos tipos de tumores. En el estudio NYCCO, por ejemplo, se consideraron todos los tumores sólidos, como mama, próstata y pulmón, por lo que es posible que no se refleje la realidad de la actividad biológica natural de la carcinogénesis en estos individuos. Hacen falta por tanto más estudios en

los que se pueda evaluar directamente los efectos de la inmunosupresión en el desarrollo de cada uno de los tumores que presentan los pacientes con EII.

El tratamiento de la EII en pacientes que ya presentan el antecedente de malignidad no deja de ser un tema de continuo debate. Aunque el sentir sea el de suspender toda medicación inmunosupresora, deben considerarse y se consideran en la clínica factores como el tiempo transcurrido desde el tratamiento del cáncer, la gravedad de este y el tipo y localización del tumor (Tabla 3).

En la práctica, en la mayoría de los casos, se debe esperar 2 años desde el tratamiento del cáncer antes de empezar o reiniciar el tratamiento inmunosupresor para una EII. Este período se puede extender a 5 años en los casos de tumores que presenten un mayor riesgo de recurrencia como es el caso de cánceres del tracto urinario, leucemias y mieloma múltiple. Debe prestarse una atención especial a los tumores con riesgo de metástasis tardías como el cáncer de mama, melanoma y carcinoma de células renales.

Brechas de información

Habida cuenta de la información limitada referente al riesgo de cáncer por efecto de la inmunosupresión que reciben los pacientes con EII, se conoce aún menos sobre el impacto del tratamiento para el cáncer en la propia EII, y aún menos sobre el influjo de la medicación para tratar una EII en resultados específicos del cáncer en estos pacientes.

En un estudio del Hospital General de Massachusetts, se evaluó el efecto del tratamiento del cáncer en el curso de la EII de 84 pacientes que además presentaban cáncer extra-intestinal (44). Los autores encontraron que un 66,7 % de los pacientes con EII activa en el momento del diagnóstico de cáncer experimentaron una remisión de su EII por efecto de la quimioterapia. Por el contrario, el 17,4 % de los pacientes en remisión de una EII, en el momento del diagnóstico de cáncer o dentro de los 5 años posteriores a este experimentaron un brote en relación con el tratamiento de su tumor (44). En el grupo de remisión, los autores encontraron que el riesgo para un nuevo brote era mayor entre los pacientes que recibieron terapias hormonales solas (CR: 11,56; IC-95 %: 1.39–96.43) o en combinación con

quimioterapia (CR: 12,25; IC-95 %: 1,51–99,06). Esto sugiere que las terapias hormonales para el cáncer, como el de mama o próstata, podrían interferir con el efecto que pudiera tener la quimioterapia sobre la remisión de una EII (44).

En esta cohorte, tras el diagnóstico de cáncer, los pacientes pudieron continuar con el tratamiento con anti-FNT- α , apreciándose una ligera disminución del uso de inmunosupresores, del 22 % al 14 % tras el diagnóstico de cáncer (44).

Otros estudios han demostrado una modificación importante en el tratamiento de una EII después del diagnóstico de cáncer. En un estudio de una base de datos prospectiva clínica francesa, un diagnóstico de cáncer extraintestinal tuvo un impacto marcado en el tratamiento de una EII, pero esto no se asoció con modificaciones significativas en la actividad de la EII (45). El diagnóstico de cáncer extraintestinal en estos pacientes motivó algunos cambios en la estrategia terapéutica, como un menor uso de tiopurinas (19 % versus 25 %, $P < 0,001$) y un mayor uso de cirugía intestinal (4 % versus 2,5 %, $P = 0,05$; 45).

Referente a la radioterapia, en general, los oncólogos se muestran reacios a la irradiación pélvica de los pacientes con EII, ya que se desconoce en gran medida la tolerancia a este tratamiento en estos pacientes. Solo existe un estudio en la literatura, el trabajo de Green y colaboradores (46) que examinó retrospectivamente a 47 pacientes con EII y cáncer de recto que fueron atendidos en un período de 34 años (1960–1994) en el Hospital Monte Sinai de Nueva York. Los autores encontraron una tasa de supervivencia general a 5 años del 42 % y una supervivencia libre de enfermedad del 43 % en este mismo periodo de tiempo, que fueron comparables a los resultados publicados para este tumor en pacientes sin EII, aunque estos hallazgos excluían a aquellos pacientes que presentaban tumores de alto grado (46). Además, las complicaciones referentes a la morbilidad gastrointestinal, incluyendo la obstrucción intestinal, fueron comparables a las notificadas en varios ensayos con muestras más grandes en que se habían utilizado quimioterapia y radioterapia (46).

En cuanto a la quimioterapia, un estudio muy pequeño con 8 pacientes con EII y cáncer gastrointestinal mostró que el evento adverso gastrointestinal más común fue la diarrea, con un 38 % de pacientes que experimentaron más de 7 deposiciones diarias respecto a su ritmo habitual, todo lo cual ocurrió en pacientes con EC (47).

En lo referente a la inmunoterapia para tratar el cáncer en los pacientes con EII, se han hecho estudios con anti-CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4* ó antígeno 4 del linfocito T citotóxico) para tratar el melanoma, y anti-PD-L1 (*programmed death ligand 1* ó ligando 1 de muerte programada) para tratar el melanoma, cáncer de pulmón de células no-pequeñas y otros tumores. Estos estudios describen una colitis inmune asociada a estos agentes similar a la observada en la EII, que suele responder al tratamiento con corticoides, aunque en algunos casos es necesario emplear anti-FNT- α (48,49). Estos hallazgos coinciden con los de un estudio reciente en el que la mitad de los pacientes con melanoma avanzado y que presentaban de base una artritis reumatoide, EII, o psoriasis, presentaron brotes de su enfermedad auto-inmune al ser tratados con ipilimumab (50). Estos brotes respondieron satisfactoriamente a los corticoides y al tratamiento con infliximab (50), como en los estudios llevados a cabo sólo con pacientes con EII (48,49).

Asimismo, varios estudios han examinado el efecto del tratamiento para la EII en varios resultados del cáncer. Los resultados de muchos de estos estudios resultan inconcluyentes al respecto del papel de los anti-FNT- α en la mejora de la caquexia y el aumento de la tolerancia a la quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón de células no-pequeñas, carcinoma de células renales y cáncer de páncreas (51–53). Además, en los pacientes tratados con estos agentes biológicos la aparición de cáncer durante el tratamiento parece no asociarse a un peor pronóstico del tumor, aunque queda pendiente confirmar si tendrían un efecto protector frente a tipos agresivos de cáncer de mama y otros tumores (54,55).

Capítulo 2

Justificación

El aporte de los datos del mundo real

El término “pruebas del mundo real”, que lo utilizan ampliamente aquellos que desarrollan productos médicos o que estudian, brindan y pagan por la atención sanitaria, posee una acepción en investigación en salud que para los no conocedores puede resultar esquivo. Este hace referencia a la información procedente de la atención sanitaria obtenida de fuentes distintas a la clásica en investigación en salud que aportan los ensayos clínicos. Esta información la proveen los historiales de salud electrónicos (HSE), datos de facturación y reclamaciones, registros de productos sanitarios y enfermedades, y todos los datos recopilados a través de dispositivos personales y aplicaciones de salud, entre otros (56).

La clave para comprender, por tanto, este término yace en la utilidad de este tipo de pruebas científicas, que no es otra que complementar el conocimiento obtenido a través de los ensayos clínicos tradicionales, dadas sus limitaciones bastante conocidas, sobre todo aquellas referentes a la generalización de sus hallazgos (57). En este sentido, las pruebas del mundo real surgen de la necesidad de ver cuál es el desempeño en circunstancias de la vida real de aquellas intervenciones que se ha investigado con el rigor que ha permitido concluir que estas funcionan.

La aportación que hacen las pruebas del mundo real al conocimiento conciernen al desarrollo de los tratamientos, la atención centrada en el paciente, los sistemas de atención sanitaria incluida su mejora, y la vigilancia de la eficacia y los efectos adversos de las intervenciones en salud. Además, este tipo de pruebas permiten conocer cómo factores como el entorno de la atención sanitaria incluidas las características de los proveedores y del sistema de salud en sí influyen en el efecto del tratamiento y los resultados asociados a este.

La ventaja más importante atribuible a las pruebas del mundo real es probablemente su capacidad de permitir responder a las preguntas de investigación planteadas sobre la base de exploraciones incluyendo

un amplio número de personas (58). No obstante, el que la información recogida provenga de distintos tipos de fuentes puede hacer temer respecto a la calidad de esta, y respecto a cómo evaluarla de la mejor manera. La experiencia de los investigadores que tratarán estos datos es por tanto crucial, sobre todo en lo que respecta a la concepción de diseños de estudio específicos, para extraer conclusiones correctas y fiables respecto a las intervenciones de interés para la población definida por la o las fuentes de datos.

Ensayos tradicionales versus mundo real

Frente a los límites que impone la realización de los “tradicionales” ensayos clínicos, que se llevan a cabo en poblaciones específicas y seleccionadas sobre la base de criterios de inclusión estrictos, y que requieren de rigurosas condiciones de estudio para confirmar el efecto de la intervención de interés, los estudios con datos del mundo real son capaces de permitir la generalización de los hallazgos obtenidos en los ensayos clínicos al confirmar que las intervenciones estudiadas “formalmente” funcionan en condiciones de la vida real (validez externa), y todo esto con un menor coste (59).

No obstante, el empleo de datos del mundo real puede verse limitado por el hecho de que la información recogida suele no haber sido provista con el fin de hacer investigación (60). En este sentido, las iniciativas por dotar de esta finalidad a los HSE, registros y otras fuentes claves en esta provisión de información continúa siendo una tarea pendiente de resolver. Quizás haga falta ir más allá de la definición de “fenotipos” (p. ej., condiciones de salud y enfermedad, enfermos) que, de momento, permiten a los investigadores saber cómo buscar lo que se quiere buscar en las fuentes que proporcionan la información a evaluar (61), sin poner límites al número de participantes que se pueden estudiar.

Aplicaciones para los datos del mundo real

Los datos del mundo real alimentan fundamentalmente el conocimiento que aporta la investigación observacional, pero también es posible con ellos la evaluación de las intervenciones, ya sea con o sin aleatorización, aunque esto último resulte contradictorio, pero a la vez se espere como parte de la evolución de los usos de este tipo de información.

El estudio ADAPTABLE (*Aspirin Dosing: A Patient-centric Trial Assessing Benefits and Long-Term Effectiveness*) es un ejemplo claro del uso de datos del mundo real en los entornos de intervención. En este ensayo, 20.000 participantes se asignaron aleatoriamente a una de las dos dosis de aspirina comúnmente utilizadas para determinar cuál de estos dos regímenes era el mejor para la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular (62). Este y otros ensayos denominados “pragmáticos”, como su nombre lo indica, proveen al clínico de una visión real de lo que ocurre en la práctica clínica, con el fin de mejorar la toma de decisiones frente al paciente.

No obstante, se recomienda cautela en la interpretación de los resultados procedentes de los estudios con estos datos, sobre todo cuando se evalúa el efecto de una intervención determinada y no se ha previsto la aleatorización a los participantes (60). En este sentido, el desarrollo de enfoques metodológicos “innovadores” destinados a vencer sobre todo el influjo de los factores de confusión deja la puerta abierta a innumerables técnicas, pero estas deberán antes confirmar su utilidad para su puesta en marcha formal.

Los datos del mundo real en oncología

Los datos del mundo real son también un componente importante en investigación en oncología. Las pruebas que se generan respecto al uso, efectividad y seguridad de los nuevos tratamientos, así como de la combinación de estos con los clásicos citostáticos para tratar el cáncer en la práctica clínica, ocupan un papel preponderante y de interés para todos los involucrados en las decisiones referentes a la mejora de la atención de estos enfermos (63). Con estos datos es posible apreciar los patrones de uso de los medicamentos y los resultados asociados a estos en el tratamiento del cáncer.

Sin embargo, para el empleo apropiado de este tipo de información es necesario un diseño correcto de estudio, que a su vez necesita de una pregunta de investigación correctamente planteada. Sobre la base de un modelo conceptual, para la elaboración de la pregunta de investigación, deberán considerarse elementos como la población, intervención, el comparador, resultados, momento y contexto, en una intención de hacer investigación centrada en el paciente (64). Estos elementos se definen previamente a

la realización de todo ensayo clínico, y constituyen una manera de “sistematizar” una investigación con datos del mundo real como se hace en los ensayos (65).

Puede también ser útil considerar qué se responderá con la pregunta de investigación (Figura 1), si se describirá un hecho (p. ej., los patrones de uso de determinados medicamentos), irá a predecir algo (p. ej., identificar a aquellos sujetos que probablemente estén en riesgo de desarrollar un evento determinado), o estimará el efecto de una intervención determinada (63). Esto ayudará a aclarar los objetivos que se han de plantear tras formularse la pregunta de investigación (66).

Asimismo, es necesario conocer los datos a los que se va a tener acceso, es decir, qué información aportan estos, así como la población que estos datos involucran. Nuevamente, los elementos que ayudaron a construir la pregunta de investigación, la población, intervención, el comparador, resultados, momento y contexto permitirán saber qué información se exigirá de las fuentes a acceder (63).

Finalmente, se debe conocer la adecuación de la fuente de datos a la pregunta de investigación propuesta. Esto incluye saber el propósito inicial por el que se recogieron los datos a los que se va a acceder, y la posibilidad de adaptar la fuente que aporta estos datos a la investigación a desarrollar (63). Constituye otro componente clave para un correcto diseño de estudio saber además que podrán definirse las variables de interés con los datos recabados, al garantizarse la validez e integridad de esta información, y tras identificar los límites de esta (Figura 1).

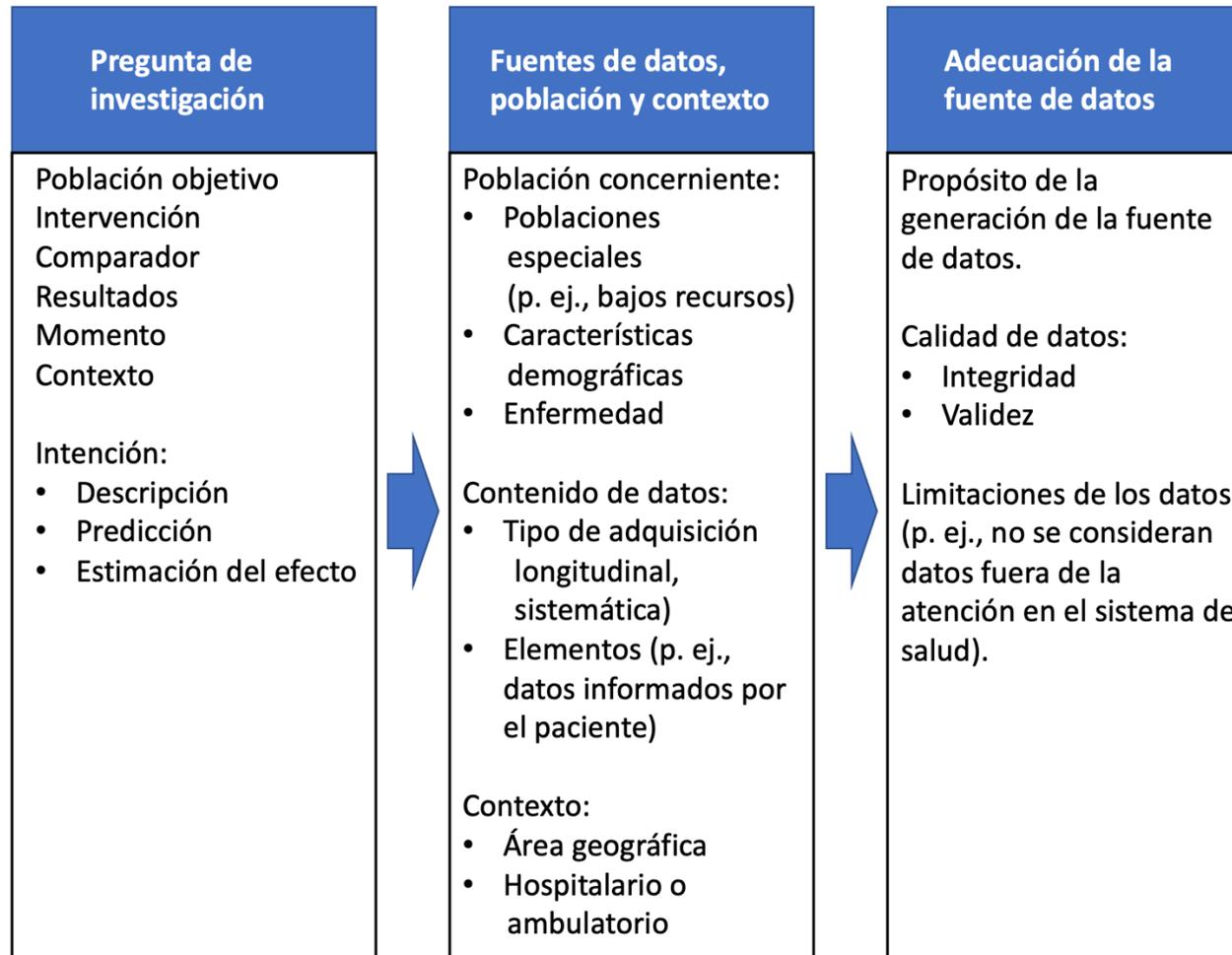


Figura 1.

Modelo conceptual para guiar la selección de la fuente de datos del mundo real en investigación en oncología.

Adaptación del trabajo de Penberthy y col., 2022 (63).

Fuentes de datos del mundo real en investigación en oncología

La variedad de tipos de fuentes disponibles es amplia y en expansión. Sin embargo, no todas estas fuentes que en investigación en otras áreas alcanzan relevancia, se pueden utilizar con el rendimiento que se quisiera en investigación en oncología. Los HSE y registros constituyen pilares importantes, sobre todo por su capacidad de vincularse en la adquisición de información, lo que quizás con otras fuentes no es posible. Nuevamente, el propósito inicial por el que se recogieron los datos a los que se va a acceder, y la evolución de este propósito hacia hacer investigación reflejan de qué información se dispone, y de si esta se adapta a la investigación que se quiere llevar a cabo.

Asimismo, por la fragmentación del sistema de atención sanitaria, estas fuentes se las encuentra constituidas de múltiples componentes (p. ej., los HSE proveen información recabada a partir de informes de patología, resultados de laboratorio, notas del proveedor de salud, etc.), necesitando tratar la información recogida previamente para su evaluación de manera estructurada.

Muchas veces tampoco se tiene acceso a toda la información requerida, lo que ocurre básicamente por fallos de registro, por ejemplo, cuando la atención de los enfermos se ha llevado a cabo fuera del sistema de atención, y cuando no es posible vincular la adquisición de los datos de estos individuos en las fuentes accedidas. Esto ocurre típicamente con los pacientes recientemente diagnosticados de cáncer, cuando aún no se los ha visto en oncología, y con aquellos en las etapas avanzadas en su enfermedad, cuando requieren de cuidados paliativos del que son responsables los médicos de atención primaria (63).

Frente a los límites mencionados, se debe insistir por tanto en la evaluación adecuada de la información disponible a través de diseños de estudio correctos, que permitan el acceso a las fuentes más idóneas con las que sea posible responder a la pregunta de investigación planteada (67).

Referente a los registros, estos se crean con un propósito específico (p. ej., para recopilar información sobre tumores raros o síndromes familiares) que permite una recogida de datos más uniforme y sistemática, en comparación con los HSE. En oncología, se dispone de los registros para muestras de conveniencia (p. ej., registros de voluntarios para tipos de cáncer específicos, registros de medicamentos específicos), registros hospitalarios y de centros, y registros poblacionales, estos últimos pueden sobrepasar las fronteras de un país o región y llegar a ser mundiales (63).

La vinculación de los registros en la adquisición de la información, sobre todo entre los registros hospitalarios y poblacionales provee de una imagen más que completa del paciente oncológico, con la posibilidad de un seguimiento de los enfermos desde el diagnóstico de cáncer, con la opción incluso a una caracterización genómica de los tumores y de los detalles del tratamiento, hasta el fallecimiento de los pacientes (68). A través de estos registros es posible comprender mejor los avances terapéuticos y su impacto fuera de lo que se pueda haber concluido en los ensayos clínicos con los mismos pacientes.

Además, muchos registros recogen información de la que no es posible disponer a partir de otras fuentes, como datos de exposición detallados (p. ej., dieta, tóxicos) o resultados informados por los pacientes, cuando se destinan para este fin (63).

Con el aumento exponencial de datos del mundo real, su evaluación destinada a dar respuesta a interrogantes pendientes en oncología constituye todo un reto. Sin embargo, a mayores de todo lo mencionado anteriormente, la formación de los investigadores que tratarán este tipo de información es también un aspecto muy importante. La información procedente de los ensayos clínicos no es suficiente hoy en día para tener una idea completa del paciente oncológico en el que pueden coexistir otras patologías y sobrevenir diversas circunstancias (69).

Capítulo 3

Hipótesis y objetivos

La morbilidad gastrointestinal en los pacientes con EII y cáncer se ha descrito frecuentemente asociada al empleo de sólo quimioterapia, especialmente cuando se trata con 5-fluorouracilo o irinotecan (47), quimioterapia y tratamiento hormonal y sólo tratamiento hormonal (44), y cuando se combina quimioterapia con agentes anti-angiogénicos (70,71) o inmunoterapia (72).

No obstante, el sustrato fisiopatológico de esta afección no es el mismo para todas las combinaciones, y llaman particularmente la atención los mecanismos implicados en el uso de moléculas como los inhibidores de la tirosina kinasa (70), o bevacizumab, un anticuerpo monoclonal que bloquea la unión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, por *Vascular Endothelial Growth Factor*) con sus receptores VEGFR 1 y VEGFR 2. Particularmente con bevacizumab, se cree que a través del efecto que ejerce este en la angiogénesis, se produce isquemia, que explica la perforación intestinal y dehiscencia de anastomosis observadas, entre otros efectos (71). Este efecto de bevacizumab que es común a otros anti-angiogénicos (70), difiere del inmune asociado al uso de ipilimumab, un anticuerpo monoclonal anti-CTLA-4, o infeccioso, descrito con el tratamiento con rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (73).

Este trabajo de tesis doctoral presenta la morbilidad gastrointestinal y otros efectos adversos de la combinación de quimioterapia con bevacizumab en pacientes con EII que presentaron tumores del tracto gastrointestinal y extra-intestinales. Este se elaboró con la información procedente de HSE de pacientes tratados en un centro de referencia europeo para el cáncer, y aporta las pruebas que contribuirán a confirmar en circunstancias de la vida real el perfil de efectos adversos de bevacizumab, que ya se ha investigado “formalmente” via ensayos clínicos (71).

A día de hoy, hacemos frente a una brecha de información importante en lo referente al impacto del tratamiento para el cáncer en pacientes con EII, no disponiendo de la información necesaria sobre muchas moléculas, lo que hace compleja la atención de estos enfermos.

Las decisiones respecto a seguir, o no, empleando determinados medicamentos se basan en la información que se compila a partir de ensayos clínicos y estudios con datos del mundo real. A pesar de sus límites, estos últimos resaltan el valor y potencial de contar con la experiencia de los clínicos que son lo que prescriben finalmente los medicamentos evaluados, resultando atractivos sobre todo en el tratamiento de enfermedades que acarrear paradigmas más que éticos (74).

El estudio que presenta esta tesis doctoral, cuyo desarrollo se expone en las secciones siguientes, se publicó en la revista en abierto *Cancers*, del grupo editorial MDPI (*Multidisciplinary Digital Publishing Institute*), el 13 de junio de 2022 (75). No obstante, debe mencionarse que los resultados preliminares de este trabajo se presentaron en la reunión anual de ASCO (*American Society of Clinical Oncology*), Simposio de Cánceres Gastrointestinales del año 2019 (76).

Objetivo principal

A efectos de definir el objetivo primordial de nuestro trabajo, esta tesis doctoral tuvo bien recuperar y presenta pruebas del mundo real referente al perfil de seguridad del tratamiento con bevacizumab combinado con quimioterapia, al que se sometieron pacientes con EII que desarrollaron tumores gastrointestinales y extra-intestinales. Nuestro estudio se concibió, por tanto, para responder a la pregunta de investigación de cuáles y cuál es la frecuencia de efectos adversos con esta modalidad de tratamiento, que, sobre la base de un modelo conceptual, se concretó concerniente a pacientes con EII en remisión o con actividad calificada como moderada por quienes atendieron a estos enfermos.

Por consiguiente, los resultados que presentamos son el reflejo de la actividad asistencial con pacientes con cáncer y EII que se siguieron y trataron en un centro oncológico de referencia en Europa, por lo que estamos seguros de que nuestro estudio contribuirá a mejorar el conocimiento y a cerrar la brecha de

información que existe respecto al tratamiento del cáncer en estos pacientes, permitiendo entender mejor el empleo de bevacizumab comparado con la información disponible hoy en día respecto al uso de este anti-angiogénico.

Objetivos secundarios

Este trabajo ha buscado evaluar las pruebas referentes a la morbilidad gastrointestinal asociada al tratamiento con bevacizumab combinado con quimioterapia. También se ha buscado presentar otros efectos adversos de esta combinación. Los resultados que se muestran tienen bien describir el perfil de seguridad de la combinación evaluada, de la mano de su eficacia, separadamente en pacientes con EII en remisión o con actividad moderada. Nuestro estudio también se centró en describir a la población objetivo, la atención que se la brindó y los resultados observados, tal cual se recuperaron a partir de los HSE a los que se tuvo acceso. Además, se ha procurado presentar toda la información recabada y sintetizada en el contexto actual del uso de estos medicamentos.

Capítulo 4

Parte experimental

Esta tesis doctoral presenta los resultados de la evaluación del perfil de seguridad del tratamiento con bevacizumab combinado con quimioterapia, al que se sometieron pacientes con EII que desarrollaron tumores gastrointestinales y extra-intestinales, y que fueron atendidos en el Instituto Gustave-Roussy (IGR), situado en la localidad de Villejuif, en Valle del Marne, al sur de París, Francia, primer centro europeo de lucha contra el cáncer y pionero en investigación en oncología, y en el que se atienden cerca de 12.000 pacientes con cáncer cada año.

En los párrafos siguientes se proporcionan los mayores detalles posibles respecto a los materiales y métodos empleados en este trabajo. Cualquier aclaración respecto a estos puede dirigirse a cualquiera de los autores que aparecen en el artículo publicado en la revista en abierto *Cancers*, de MDPI, el 13 de junio de 2022 (75), o en la comunicación indizada presentada en la reunión anual de ASCO, Simposio de Cánceres Gastrointestinales del año 2019 (76).

Diseño de estudio

Sobre la base de un modelo conceptual (65), se concibió un diseño transversal a través del cual se recuperó retrospectivamente toda la información de interés de la contenida en los HSE de pacientes con EII y cáncer atendidos en el IGR entre el 1 de abril de 2007 y 31 de mayo de 2016. Se tuvo acceso a las notas de los médicos responsables de la atención de estos enfermos, los informes de patología, y resultados de laboratorio y de otras pruebas, entre otros partes, con el fin de caracterizar a estos enfermos no sólo por la información relativa a su EII o tumor (61). Dos investigadores, médicos con actividad en el IGR, fueron los responsables y llevaron a cabo el tratamiento de la información recopilada, la que se realizó independientemente y sin mediación de ningún conciliador.

Este estudio se desarrolló y sus hallazgos se presentan siguiendo las recomendaciones RECORD (*Reporting of Studies Realizado usando Observational Routinely Collected Health Data*; 77) y STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*; 78), habida cuenta de la naturaleza de la pruebas recuperadas y el fin de la evaluación que se llevó a cabo.

Este estudio fue aprobado por el comité de ética local, tras comprobar que los métodos que se siguieron iban en consonancia con la Declaración de Helsinki (79), como se exige para todo estudio con seres humanos.

Población objetivo

Se consideraron elegibles y se incluyeron en tanto que participantes a todos los pacientes con EII en remisión o con actividad calificada como moderada, que fueron atendidos en el IGR tras haber sido diagnosticados de cáncer y derivados por este motivo al centro desde sus centros de procedencia. Para ser elegibles, estos enfermos debieron ser atendidos dentro del periodo de estudio definido por los investigadores, es decir, desde el 1 de abril de 2007 al 31 de mayo de 2016, asumiendo como referencia el primer registro de atención de estos individuos.

Conocidos los participantes, a través de sus HSE, revisando todos los partes a los que se tuvo acceso, se buscaron, además de las características de la EII y del tumor (incluyendo mutaciones para determinados tipos de cánceres), las demás comorbilidades que padecían estos pacientes y otros detalles con el fin de caracterizar a la población objetivo de este estudio (61), que incluyeron estado funcional según la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*; 80) y tabaquismo y otros hábitos tóxicos. Toda la información fue recabada a fecha 31 de octubre de 2019.

Como mínimo, todos estos enfermos debieron haberse sometido a un examen radiológico mediante tomografía computarizada (y/o resonancia magnética) cada 8 a 12 semanas o con mayor frecuencia si existía la indicación clínica y de acuerdo con las pautas del método RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) que se presenta (Tabla 4) y ejemplariza a continuación (Figura 2; 81).

Tabla 4.

Método RECIST 1.1 empleado para la evaluación de la respuesta al tratamiento.

Criterios de respuesta	Lesiones diana*	Lesiones no diana**	Lesiones de nueva aparición
RC	Desaparición de todas las lesiones diana. Si adenopatías, eje corto < 10 mm.	Desaparición de todas las lesiones no diana y normalización de los niveles de marcador tumoral. Si adenopatías, eje corto < 10 mm.	SI
RP	Reducción del 30% en la suma de los diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia el estudio basal.	SI	SI
PE	Incremento $\geq 20\%$ en la suma de los diámetros de las lesiones diana tomando como referencia la suma menor en todo el estudio, y, La suma debe demostrar también un incremento absoluto $\geq 5\text{mm}$	No hay criterios objetivos. Aumento de las lesiones no medibles de tal magnitud que sea comparable a una PE en caso de lesión diana.	No hay criterios específicos para la identificación de lesiones de nuevas. La aparición de una lesión nueva supone clasificar como PE. La aparición de metástasis se consideran siempre como PE.

		Sólo con un incremento moderado en el tamaño de una o varias lesiones no diana no es suficiente para considerar PE.	
No RP / No PE	SI	Persistencia de una o más lesiones no diana y/o Niveles del marcador tumoral por encima de los límites normales	SI
EE	Ni la suficiente reducción para RP ni el suficiente incremento para PE, tomando como referencia la suma menor de diámetros durante el estudio	SI	SI

*Las lesiones diana (2 por órgano ó 5 en total) se consideran medibles cuando el diámetro de su eje largo es mayor o igual a 10mm, considerándose no medibles por debajo de ese tamaño. En el caso de las adenopatías, estas se consideran medibles si su eje corto es mayor o igual a 15mm, no medibles entre 10 y 14 mm, y no patológicas las menores de 10 mm o no valorables.

**Las lesiones no diana no requieren ser medidas pero se debe notificar cualquier cambio en ellas respecto al estudio basal. En caso de existir muchas lesiones no diana afectando a un mismo órgano, estas se documentarán como múltiples.

Adaptación del trabajo de Eisenhauer y colaboradores (80).

Abreviaturas: EE, enfermedad estable; PE, progresión de la enfermedad; RC, respuesta completa; RP, respuesta parcial; SI, sin información.

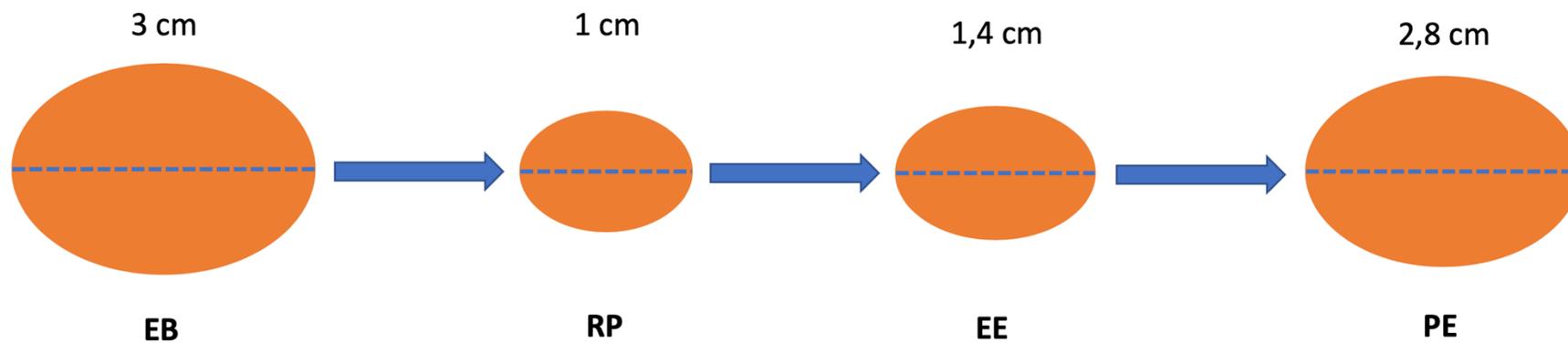


Figura 2.

Ejemplo de evaluación de la respuesta al tratamiento en una lesión diana.

EB: Estudio basal; EE: Enfermedad estable; PE: Progresión de la enfermedad; RP: Respuesta parcial.

También la administración de los tratamientos y los efectos adversos de la medicación debieron registrarse en cada visita, calificándose de acuerdo con la versión 4.0 de los criterios comunes para la evaluación de las reacciones adversas (CTCAE por *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; 82). Estos criterios se utilizaron debido a que otorgan una escala de graduación de estas reacciones adversas de acuerdo a su severidad (Tabla 5), a través de 26 ítems representados por los órganos o sistemas anatómicos o fisiológicos, la etiología de la reacción adversa, las alteraciones analíticas, y otros diversos problemas susceptibles de ser observados (Tabla 6).

Tabla 5.

Graduación considerada de la severidad de los efectos adversos.

Graduación	Explicaciones
Grado 1	Leve Asintomáticos o síntomas leves Intervención no indicada.
Grado 2	Moderado Intervención mínima, local o no invasiva (incluye cambios en dieta, ropa, asistencia)
Grado 3	Severo pero sin riesgo vital Requiere de hospitalización, sobrepasa el autocuidado, y puede ser imposibilitante y conducir a postración.
Grado 4	Existe riesgo vital

	La intervención urgente está indicada.
Grado 5	Muerte en relación con la reacción adversa al fármaco administrado.

Traducción al español del documento de *National Cancer Institute* (82).

Tabla 6.

Órganos o sistemas, etiología, alteraciones analíticas y otros problemas considerados efectos adversos.

Items
Sangre y sistema linfático
Trastornos cardiacos
Trastornos congénitos, familiares y genéticos
Trastornos de oído y del laberinto
Trastornos endocrinos
Trastornos oculares
Trastornos gastrointestinales
Trastornos generales
Trastornos hepatobiliares
Trastornos del sistema inmunológico
Infecciones o infestaciones
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos
Trastornos en parámetros analíticos
Trastornos del metabolismo y la nutrición
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)
Trastornos del sistema nervioso

Problemas en el embarazo, puerperio y condiciones perinatales
Trastornos psiquiátricos
Trastornos renales y del sistema urinario
Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo
Circunstancias sociales
Problemas con procedimientos quirúrgicos y médicos
Trastornos vasculares

Traducción al español del documento de *National Cancer Institute* (82).

La evaluación de la actividad de la EII en el momento del diagnóstico de cáncer fue realizada por médicos especialistas del aparato Digestivo, de acuerdo con el impacto de la enfermedad en el paciente (signos y síntomas, repercusión en la calidad de vida), y la carga y curso de enfermedad individual, que consideraron los brotes, localización y extensión, parámetros inflamatorios, así como la necesidad de cirugía y/o radioterapia, separadamente para la CU y la EC (83).

Hasta los 6 meses antes del diagnóstico de cáncer, se consideró y calificó como actividad moderada de la EII cuando los pacientes refirieron diarrea, pérdida de peso, dolor abdominal, sangre o mucosidad en las heces, o manifestaciones extraintestinales tipo eritema nodoso, espondilitis anquilosante, iritis, etc., entre otras, y cuando los hallazgos endoscópicos o histológicos fueron compatibles con el diagnóstico de enfermedad moderadamente activa, además de presentar niveles elevados de proteína C reactiva o de otros reactantes de fase aguda. También, hasta los seis meses previos al diagnóstico del tumor, se consideró como EII en remisión o inactiva a la ausencia de síntomas, junto con la remisión de la enfermedad observada en la endoscopia y confirmada histológicamente, con niveles normales de proteína C reactiva y de otros reactantes de fase aguda (83).

Exclusiones

Se excluyeron de este estudio a los pacientes menores de 18 años en el momento del diagnóstico de cáncer, así como a todos aquellos tratados sólo con quimioterapia. También se excluyeron a los pacientes con cánceres pulmonares centrales, es decir, de células pequeñas, escamoso y adenocarcinoma (84), y aquellos con sangrado activo, metástasis cerebrales, tratamiento anticoagulante, y grado 3 o más de deterioro del estado funcional según la escala ECOG (80), debido al elevado riesgo de sangrado en relación con el uso de bevacizumab en estos individuos.

Otros criterios de exclusión fueron los siguientes: proteinuria en tira $\geq 1+$ (85), hipertensión no controlada antes del inicio del tratamiento, es decir, cifras de tensión arterial de 140/90 o mayores, según las recomendaciones recientes en Europa (86), enfermedad renal crónica estadio 3A o mayor, de acuerdo a la clasificación KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*), es decir, con un aclaramiento de creatinina menor de 60 ml/min (87), y trastornos de la cicatrización de heridas y eventos tromboembólicos arteriales en los últimos 6 meses. Finalmente, se excluyeron a los pacientes que ya se encontraban participando en algún ensayo clínico.

Análisis de la información

Se creó una base de datos de carácter anónima con la información sociodemográfica y de salud recabada, la cual se describe líneas arriba, y con esta se construyeron las variables con las que se llevaron a cabo los cálculos del análisis estadístico, para el que se utilizó el paquete estadístico NCSS (*Number Cruncher Statistical System*) 2020 (Kaysville, Utah, E.E. U.U.). Según lo que correspondió, las variables se confeccionaron y se presentan a través de porcentajes acompañados de su respectivo IC-95 %, media y desviación típica (DT), y mediana y rango intercuartílico (RIC).

A efectos de nuestro análisis de contraste, como apropiado, las comparaciones efectuadas que se hicieron con variables categóricas, se llevaron a cabo utilizando la prueba de chi-cuadrado (fórmula no presentada). No se efectuaron comparaciones con variables continuas. Para estas comparaciones y el

resto de cálculos, se consideró un p-valor $\leq 0,05$ para concluir en la significación de los resultados obtenidos.

Los pacientes fueron censurados en el momento en que se supo sobre la progresión de su enfermedad, del último contacto o de su muerte, respecto al momento de su inclusión en este estudio, lo que permitió calcular la supervivencia libre de progresión (SLP), y en este entorno de dicotomía, la confección de las curvas respectivas al estimar la función de supervivencia (método de Kaplan-Meier), cuya fórmula se presenta a continuación:

$$S(t) = \prod_{t_i < t} \frac{n_i - d_i}{n_i}$$

$S(t)$ es la función de supervivencia, para una muestra de tamaño N en la que se determina la probabilidad de que uno de sus integrantes viva más que un tiempo t :

$$t_1 \leq t_2 \leq t_3 \leq \dots \leq t_n$$

Todos los tiempos t_i que discurren hasta la muerte de todos los integrantes de la muestra permiten definir el número de muertes en el momento t_i , que se denomina d_i , y el número de sujetos “en riesgo” justo antes de t_i , que se denomina n_i . De no haber censura, n_i es el número de supervivientes inmediatamente antes del momento t_i . Con censura, es el número de supervivientes menos el número de casos censurados.

Capítulo 5

Resultados y Discusión

Los hallazgos de este trabajo involucran a una proporción del total de 68 pacientes con EII que fueron atendidos en el IGR por haber desarrollado cáncer, desde el 1 de abril de 2007 al 31 de mayo de 2016. En total, 27 pacientes (EC: 22 pacientes (81 %); CU: 5 pacientes (19 %)) con tumores gastrointestinales y extra-intestinales fueron tratados con bevacizumab y quimioterapia (Tabla 7), y cumplieron con los criterios de inclusión (ver capítulo 4. Experimentos). Esto llevó a excluir a 41 (60 %) pacientes, básicamente debido a que fueron tratados sólo con quimioterapia. De estos 41 individuos, un paciente con cáncer de pulmón de células no-pequeñas no central (76) se excluyó además por presentar un grado 3 de deterioro del estado funcional según la escala ECOG (80). No hubo que excluir a ningún participante de este estudio por ser menor de 18 años.

La mediana de edad en el momento del diagnóstico de la EII fue de 44,7 años (RIC: 23–73). La mayoría de participantes en este estudio fueron de sexo femenino (16 pacientes (59 %) versus 11 pacientes (41 %)). La manifestación intestinal más frecuentemente observada fue la pancolitis, que presentaban dos de los cinco pacientes con CU (40 %) y cinco de los 22 pacientes con EC (23 %). Además, de los 27 participantes, cinco pacientes (19 %) habían consumido o consumían tabaco, no pudiéndose conocer la historia de este hábito tóxico en 10 pacientes (37 %; Tabla 7).

Asimismo, 18 pacientes (67 %) presentaron una EII en remisión y 9 pacientes (33 %) presentaron una EII con actividad calificada como moderada en el momento del diagnóstico de cáncer. El tratamiento de la EII en los 6 meses previos al diagnóstico del tumor fueron corticosteroides sistémicos (dosis equivalentes de prednisona > 20 mg/día) en cinco pacientes que presentaban una EII con actividad moderada (56 %) e infliximab en un paciente con EII en remisión (6 %; Tabla 7). Los restantes veintiún pacientes (78 %) no se encontraban recibiendo ningún tratamiento sistémico, aunque estos se trataban con aminosalicilatos y corticosteroides tópicos intestinales.

Tabla 7.

Características demográficas y clínicas de la población objetivo.

	Todos los pacientes[§] (N = 27)	EII en remisión[§] (n = 18)	EII con actividad moderada[§] (n = 9)
Edad en años al diagnóstico de EII, mediana (RIC)	44,7 (23–73)	46,5 (25–73)	41,6 (23–54)
Tiempo desde el diagnóstico de EII hasta el diagnóstico de cáncer, mediana (RIC)	15 (0,5–39)	18 (6–39)	11 (0,5–19)
Sexo, n (%)			
Masculino	11 (41 %)	7 (39 %)	4 (44 %)
Femenino	16 (59 %)	11 (61 %)	5 (56 %)
Tipo de EII y afectación			
Colitis ulcerosa, n (%)	5 (19 %)	5 (28 %)	0
Pancolitis, n	2	2	SI
Indeterminada, n	3	3	SI
Enfermedad de Crohn, n (%)	22 (81 %)	13 (72 %)	9 (100 %)

Pancolitis, n	5	2	3
Colitis del lado izquierdo, n	1	1	0
Colitis del lado derecho, n	0	0	0
Íleon terminal, n	3	0	3
Íleon y colon, n	5	2	3
Indeterminada, n	8	8	0
Tabaquismo, n (%)			
Sí	5 (19 %)	3 (17 %)	2 (22 %)
No	12 (44 %)	7 (39 %)	5 (56 %)
Desnoscido	10 (37 %)	8 (44 %)	2 (22 %)
Tratamiento de la EII en los 6 meses previos al diagnóstico de cáncer, n (%)			
	6 (22 %)	1 (6 %)	5 (56 %)
Estado funcional según ECOG, n (%)			
0	16 (59 %)	9 (50 %)	7 (78 %)
1	9 (33 %)	7 (39 %)	2 (22 %)
2	1 (4 %)	1 (6%)	0
Desnoscido ^{&}	1 (4 %)	1 (6%)	0

Tumor primario			
Tumores extra-intestinales, n (%)			
Mama	3 (11 %)	1 (6 %)	2 (22 %)
Pulmón	3 (11 %)	3 (17 %)	0
Tiroides	1 (4 %)	1 (6 %)	0
Glioblastoma	1 (4 %)	1 (6 %)	0
Localización desconocida	1 (4 %)	0	1 (11 %)
Tumores gastrointestinales, n (%)			
Intestino grueso, n	13	10	3
Intestino delgado, n	4	1	3
Apéndice, n	1	1	0
Mutación del oncogén K-ras (sólo pacientes con CRC), n	2	2	0
Extensión tumoral, n (%)			
Metastásico [#]	16 (59 %)	12 (67 %)	4 (44 %)
No metastásico	11 (41 %)	6 (33 %)	5 (56 %)
Necesidad de radioterapia, n (%)			

Sí	7 (26 %)	6 (33 %)	1 (11 %)
No	19 (70 %)	12 (67 %)	7 (78 %)
Desnoscido	1 (4 %)	0	1 (11 %)
Necesidad de cirugía, n (%)			
Sí	8 (30 %)	3 (17 %)	5 (56 %)
No	19 (70 %)	15 (83 %)	4 (44 %)
Tipo de cirugía (sólo pacientes con CRC), n			
Colectomía derecha	5	4	1
Colectomía izquierda	1	1	0
Colectomía total	3	2	1
Proctosigmoidectomía	5	2	3
Resección abdominoperineal	1	0	1
Otros	10	6	4
Desconocido	5	4	1
Quimioterapia [€]			
5-FU en combinación con, n (%)	18 (67 %)	12 (67 %)	6 (67 %)
Oxiplatino, n	8	7	1

Irinotecan, n	8	3	5
Oxiplatino con irinotecan, n	1	1	0
5-FU solo, n	1	1	0
Taxanos, n (%)	7 (26 %)	4 (22 %)	3 (33 %)
Otros [®] , n (%)	2 (7 %)	2 (11 %)	0
Bevacizumab, n (%)			
Primera línea	19 (70 %)	13 (72 %)	6 (67 %)
Segunda línea	8 (30 %)	5 (28 %)	3 (33 %)
Duración media del tratamiento con bevacizumab (meses)	6,7	7,3	5,6
Motivos para la suspensión del tratamiento, n (%)			
Progresión	21 (78 %)	14 (78 %)	7 (78 %)
Toxicidad	3 (11 %)	2 (11 %)	1 (11 %)
Muerte	1 (4 %)	1 (6 %)	0
Otros	1 (4 %)	0	1 (11 %)
Desconocido	1 (4 %)	1 (6 %)	0

§Se trata de los pacientes incluidos tras haber sido diagnosticados de cáncer y derivados por este motivo al IGR desde sus centros de procedencia.

§Se trata de los pacientes con EII en remisión o EII con actividad calificada como moderada en el momento del diagnóstico de cáncer.

&En ningún caso se sospechó que fuera un grado 3 o mayor de deterioro del estado funcional según la escala ECOG.

#Estos pacientes no presentaban metástasis cerebrales.

@Lomustina y everolimus

€Todas las combinaciones de agentes quimioterápicos son con bevacizumab para tratamiento de primera o segunda línea.

Abreviaturas: 5-FU, 5-fluouracilo; CCR, cáncer colorrectal; EII, enfermedad inflamatoria intestinal; KRAS, *Kirsten rat sarcoma viral oncogene*; RIC, rango intercuartil; SI, sin información.

Tabla 8.

Tumores y tiempo hasta su diagnóstico según el tipo de EII.

	Enfermedad de Crohn (n = 22)	Colitis ulcerosa (n = 5)
Tiempo desde el diagnóstico de EII hasta el diagnóstico de cáncer, mediana (RIC)	13 (0,5–23)	24 (12–39)
Tumor primario		
Tumores extra-intestinales, n (%)	7 (32 %)	2 (40 %)
Mama, n (%)	2 (14 %)	0
Pulmón, n (%)	2 (9 %)	1 (20 %)
Tiroides, n (%)	0	1 (20 %)
Glioblastoma, n (%)	1 (5 %)	0
Localización desconocida, n (%)	1 (5 %)	0
Tumores gastrointestinales, n (%)	15 (68 %)	3 (60 %)
Intestino grueso, n (%)	11 (50 %)	2 (40 %)
Intestino delgado, n (%)	4 (18 %)	0
Apéndice, n (%)	0	1 (20 %)

Abreviaturas: EII, enfermedad inflamatoria intestinal; RIC, rango intercuartil.

La mediana de tiempo desde el diagnóstico de EII hasta el diagnóstico de cáncer fue de 15 años (RIC: 0,5–39) para toda la población objetivo, aunque esta se incrementó hasta los 18 años entre los pacientes con EII en remisión, y fue de 11 años entre los pacientes con EII con actividad moderada (tabla 7). De acuerdo al tipo de EII, la mediana de tiempo hasta el diagnóstico de cáncer fue de 13 años (RIC: 0,5–23) entre los pacientes con EC y de 24 años (RIC: 12–39) entre los pacientes con CU (tabla 8).

Veinticinco de los 27 pacientes participantes presentaron un grado 0 (59 %) ó 1 (33 %) de deterioro del estado funcional según la escala ECOG (80) empleada (Tabla 7).

El tumor primario más frecuentemente observado fue el CCR, que presentaban 10 de los 18 pacientes con EII en remisión (56 %) y 3 de los 9 pacientes con EII con actividad moderada (33 %; Tabla 7), que de acuerdo al tipo de EII, fueron 11 de los 22 pacientes con EC (50 %), y 2 de los 5 pacientes con CU (40 %; Tabla 8). Dos de estos 13 pacientes con CCR (15 %) presentaban mutaciones en el oncogén K-ras (*Kirsten rat sarcoma viral oncogene*), ambos presentaban una EII en remisión y en ambos casos se trataba de una EC.

Otros cánceres frecuentes fueron el de mama y pulmón, que en total representaron el 22 % de todos los tumores observados. También se observaron cuatro cánceres de intestino delgado y uno de apéndice, además de un cáncer de tiroides, un glioblastoma y en un paciente se desconocía la localización del tumor primario. El número de tumores con metástasis fue similar a aquellos considerados como localizados. La mayoría de pacientes no se había sometido a radioterapia, aunque el recurso a la cirugía fue frecuente.

Enfermedad inflamatoria intestinal y cáncer

La incidencia de cáncer a nivel mundial está en aumento y, en esta dirección, también se observa un incremento del número de tumores gastrointestinales y extra-intestinales en los pacientes con EII. Deben considerarse la inflamación crónica del tracto gastrointestinal, que tiene que ver sobre todo con el desarrollo de CCR, y otros factores, algunos bastante bien conocidos, que inciden en la aparición del resto

de tumores y son comunes para todo cáncer (p.ej., tabaquismo), con especial mención de aquellos que se desprenden de una atención más asidua de estos pacientes (p.ej., cribado para el CCR).

No obstante, con la aparición de cáncer en los pacientes con EII surgen dudas sobre cómo continuar el tratamiento de la EII en estos pacientes y al mismo tiempo tratar su cáncer de la mejor manera. Se sabe ya desde hace tiempo que la inmunosupresión farmacológica contribuye al desarrollo de cáncer en estos pacientes, aunque la información a este respecto es limitada, y lo es mucho más aquella que relaciona el tratamiento para el cáncer con la propia EII (1).

Como en nuestra serie, el CCR es el tumor más frecuentemente descrito en la población con EII. En menos del 2 % de los casos de CCR se identifica el antecedente de EII, y en pacientes con EII el riesgo de este tipo de tumor aumenta un 0.5 % a 1 % por año después de 8 a 10 años de enfermedad (88). Además, el riesgo de CCR en los sujetos con EII con compromiso colónico es 2 a 3 veces mayor respecto a la población general (88), con una prevalencia en individuos con CU y pancolitis de 3,7 a 5,4 %, que se cree parecida en aquellos con EC y pancolitis (4). También en esto nuestros hallazgos siguen la misma línea.

Parece que la duración de la enfermedad es el principal factor de riesgo asociado con la aparición de CCR en los pacientes con EII, puesto que la transformación neoplásica es poco frecuente antes de los 7 años de enfermedad (89). La extensión de la afectación que se considera como un importante factor de riesgo, permite además ampliar el espectro de potenciales afectados a aquellos con ileitis por reflujo, quienes pueden también presentar afectación colónica (90). En esto también coinciden nuestros hallazgos que muestran una proporción importante de pacientes con EC que no presentaban pancolitis, pero mostraban afectación de íleon terminal y de íleon y colon.

Asimismo, hasta una sexta parte del total de muertes en pacientes con EII ocurren por CCR, y esto acaece con más frecuencia en hombres que en mujeres (91). En este sentido, y al incluir no sólo pacientes con CCR, nuestros hallazgos que involucran una mayor proporción de participantes de sexo femenino requerirían de su extensión a un seguimiento únicamente centrado en pacientes con CCR.

Sobre las mutaciones en el oncogén K-ras

Se sabe desde hace tiempo que las características moleculares pueden influir en la respuesta al tratamiento y hacer la diferencia entre los resultados observados entre unos pacientes y otros. También se sabe que estas características moleculares difieren entre los pacientes con CU y EC, aunque se conozca algo menos el perfil molecular del CCR en los pacientes con EC. Por ejemplo, en la CU se han descrito sobre todo mutaciones que afectan a la vía del gen APC (92), mientras que en la CU y EC se observan inestabilidad de microsatélites (93) y mutaciones afectando a la proteína supresora de tumores p53 (94).

También se sugiere la presencia de las mismas mutaciones que afectan a los genes B-Raf, N-ras y K-ras tanto en el CCR esporádico como en el asociado a la EC (95), aunque parece encontrarse una menor prevalencia de mutaciones en el oncogén K-ras en el CCR que presentan los pacientes con EII en comparación con el CCR esporádico (94). Respecto a esto último, nuestros hallazgos no pueden confirmar este hecho pero muestran en la población objetivo la presencia de mutaciones en el oncogén K-ras, la que alcanza el 15 % de todos los CCR observados.

La presencia de cualquiera de las dos mutaciones, a nivel del codon 12 o 13 en el oncogén K-ras, se asocian a una menor supervivencia en todos los CCR (96). No obstante, el que estas mutaciones estén menos presentes en los CCR de los pacientes con EII no necesariamente indica un mejor pronóstico. La proteína K-ras participa en la regulación de una serie de vías de señalización dependientes de guanosín trifosfato (97), siendo la principal responsable de la activación de las vías del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR por *epidermal growth factor receptor*), por lo que las mutaciones a nivel de este oncogén se asocian a un crecimiento sin estímulo y desmedido de las células tumorales (98). Esto explica porqué los tumores, y no sólo el CCR, con estas mutaciones responden mal a los anti-EGFR con un mayor riesgo de recaída y muerte (99).

La Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN por *National Comprehensive Cancer Network*) recomienda la detección de mutaciones a nivel de K-ras en el estadios IV del CCR y antes de decidir iniciar tratamiento con anti-EGFR para conocer la respuesta al tratamiento (100–104). Una mención especial podría

conferirse a la mutación a nivel del codon 12, que es la más frecuente, y se asocia a progresión y una predisposición al desarrollo de CCRs más agresivos (105).

Quimioterapia en combinación con bevacizumab

Tal cual se muestra en la tabla 7, el tratamiento para el cáncer de los pacientes con EII incluidos en este estudio consistió en 2/3 de los casos en 5-fluouracilo (5-FU), frecuentemente en combinación con oxaliplatino o irinotecán, y en casi la tercera parte de los casos en taxanos. Una minoría se trató con 5-FU solo (n = 1), con la combinación de 5-FU con oxaliplatino e irinotecán (n = 1), lomustina sola (n = 1), o everolimus (n = 1). Todos los pacientes se trataron con bevacizumab, quienes en 2/3 de los casos recibieron este anti-angiogénico como tratamiento de primera línea a la dosis de 2,5 mg/kg/semana, y el tercio restante como tratamiento de segunda línea a la mismas dosis, durante un periodo de tiempo promedio de 6,7 meses.

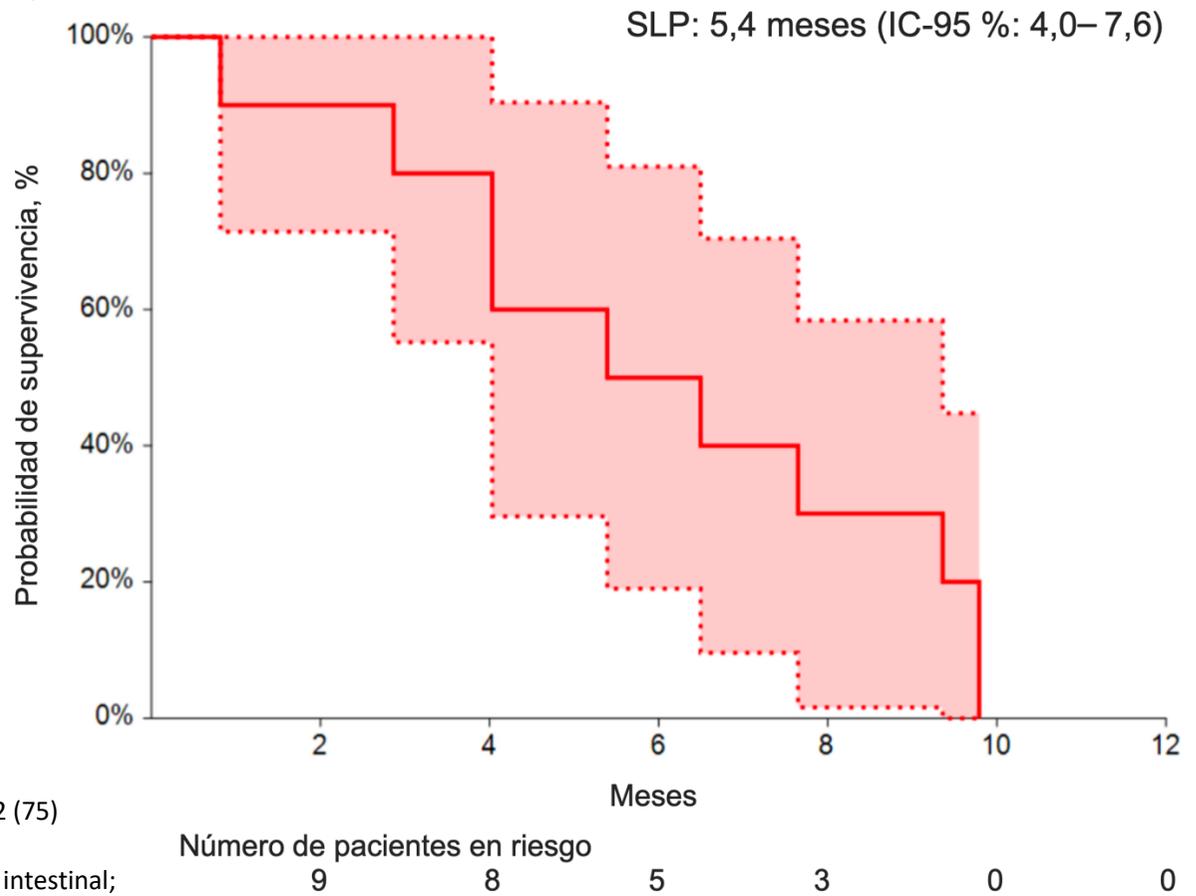
La SLP fue de 5,4 meses (IC-95 %: 4,0–7,6) entre los pacientes que recibieron bevacizumab como tratamiento de primera línea (Figura 3), pero debido a la pequeña población que recibió este anti-angiogénico como tratamiento de segunda línea, la SLP no se calculó para estos últimos.

Veintiún pacientes (78 %) experimentaron progresión de su enfermedad tumoral bajo tratamiento, decidiéndose suspender la administración de los fármacos mencionados. Además, el tratamiento se suspendió en otros tres pacientes (11 %) por razón de efectos adversos de la medicación. En los restantes tres pacientes el tratamiento se suspendió, en un paciente debido a la necesidad de someterse a cirugía, y al que se le administró quimioterapia intraperitoneal en el momento de la intervención, en otro paciente debido a su fallecimiento, y en un paciente fue imposible conocer el motivo de la suspensión del tratamiento para su cáncer debido a graves errores en el registro del seguimiento de este.

Figura 3.

SLP de pacientes con EII y CCR tratados con quimioterapia y bevacizumab en primera línea.

El área sombreada en rojo representa el IC-95 %.



Adaptación del trabajo de Herrera-Gómez y col., 2022 (75)

CCR, cáncer colorrectal; EII, enfermedad inflamatoria intestinal;

IC-95 %, intervalo de confianza al 95 %; SLP, supervivencia libre de progresión.

Tabla 9.

Efectos adversos del tratamiento con quimioterapia y bevacizumab.

	Todos los pacientes	EII en remisión[§]	Grado[£]	EII con actividad moderada[§]	Grado[£]
Hipertensión	1 (4 %)	1 (6 %)	2	0	SI
Proteinuria	2 (7 %)	1 (6 %)	3	1 (11 %)	2
Epistaxis	1 (4 %)	0	SI	1 (11 %)	2
Perforación intestinal	1 (4 %)	1 (6 %)	5	0	SI
Sangrado rectal	1 (4 %)	1 (6 %)	2	0	SI
Fístula orolingival	1 (4 %)	0	SI	1 (11 %)	2
Diarrea	1 (4 %)	0	SI	1 (11 %)	2
Neutropenia	2 (7 %)	2 (11 %)	3	0	SI
Trombopenia	1 (4 %)	1 (6 %)	3	0	SI

[§]Se trata de los pacientes con EII en remisión o EII con actividad calificada como moderada en el momento del diagnóstico de cáncer.

[£]Los efectos adversos de la medicación que se registraron en cada visita, se graduaron de acuerdo a su severidad según la escala que facilita CTCAE (82).

Abreviaturas: CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; EII, enfermedad inflamatoria intestinal; SI, sin información.

Efectos adversos de la medicación

La toxicidad hematológica fue la más frecuentemente observada con bevacizumab (n= 3; 11 %), seguida de la proteinuria (n = 2; 7,4 %). También se observaron con este anti-angiogénico un caso de epistaxis, uno de fístula orolingival, uno de rectorragia, uno de diarrea, una perforación intestinal, y un caso de hipertensión arterial (Tabla 9).

No se observaron brotes de EII y no fue necesario tratar la EII de estos pacientes tratados con bevacizumab.

La toxicidad hematológica consistió frecuentemente en neutropenia (n = 2), seguida de trombopenia (n = 1), a las que se otorgaron un grado 3 según CTCAE (82), y se resolvieron al suspender el tratamiento. Estas reacciones adversas de la medicación las presentaron únicamente pacientes con EII en remisión.

Dentro del grupo de pacientes con EII en remisión se observaron otras reacciones adversas de la medicación. Uno presentó hipertensión, a la que se otorgó un grado 2 según CTCAE (82), suspendiéndose el tratamiento debido a progresión de la enfermedad tumoral. Otro paciente presentó proteinuria, a la que se otorgó un grado 3 según CTCAE (82), y que se resolvió al suspender el tratamiento, pudiéndose reanudar el mismo después. Otro paciente con EII en remisión presentó sangrado rectal, al que se otorgó un grado 2 según CTCAE (82) y se investigó mediante colonoscopia, descartándose la reactivación de la EII. Finalmente, otro paciente presentó una perforación intestinal secundaria a isquemia mesentérica, que terminó en el fallecimiento de este.

El paciente que presentó la perforación intestinal era una mujer de 43 años con cáncer de colon metastásico diagnosticado hacía 9 años. Este individuo presentaba una EC con pancolitis. La EII de este paciente se había tratado con corticosteroides, así como con infliximab hasta seis meses antes del diagnóstico de cáncer. A esta paciente se le realizó una colectomía subtotal seguida de la combinación de quimioterapia FOLFOX (ácido folínico, 5-FU y oxiplatino) en tanto que quimioterapia de primera línea, sin bevacizumab, durante un total de 4 meses. Posteriormente, se administró bevacizumab como terapia de

mantenimiento. Cuatro semanas después del inicio de bevacizumab, la paciente presentó un cuadro de abdomen agudo con shock séptico. En base en los resultados de la tomografía computarizada, se confirmó la perforación intestinal, posiblemente por isquemia mesentérica.

Desafortunadamente, esta paciente de la perforación intestinal no respondió a ningún tratamiento que se le ofreció, y no fue elegible para la cirugía, falleciendo rápidamente. A este paciente no se le realizó autopsia. No obstante, creemos que esta complicación puede estar relacionada con el tratamiento con bevacizumab.

Entre los pacientes con EII con actividad moderada que fueron tratados con bevacizumab, se observó proteinuria, a la que se otorgó un grado 2 según CTCAE (82), y que se resolvió espontáneamente al suspender el tratamiento. Otros 3 pacientes presentaron, uno epistaxis, otro una fístula orolingival, y otro diarrea, a las que se otorgaron un grado 2 según CTCAE (82), y que también se resolvieron al suspender el tratamiento. El paciente con diarrea pudo continuar su tratamiento con bevacizumab al demostrarse que irinotecán había sido la causa de la mencionada diarrea, continuándose con 5-FU y bevacizumab.

Consideraciones finales

Los pacientes con EII presentan un elevado riesgo de desarrollar cáncer (1). No obstante, las brechas de información al respecto de los resultados con estos pacientes, que rebasan lo referente al impacto del tratamiento del cáncer en la propia EII, hacen necesarísimos los esfuerzos en investigación para resolver las dudas sobre cómo continuar el tratamiento de la EII en estos pacientes, y al mismo tiempo tratar su cáncer de la mejor manera (1). En este sentido, se conoce poco sobre el perfil de seguridad del tratamiento con bevacizumab combinado con quimioterapia, que puede generar reticencias a la hora de prescribir esta combinación, lo que a su vez va en detrimento de las bondades frente a los tumores susceptibles de tratamiento con los fármacos en mención.

A partir de los resultados en la investigación pre-comercialización con bevacizumab, se tiene presente sobre todo el riesgo de perforación intestinal, así como de otros efectos adversos en el que la isquemia yace de trasfondo (71), y que nuestro estudio ha intentado confirmar desde la práctica clínica con pacientes auténticos. A este respecto, nuestros hallazgos ponen sobre relieve a una población poco estudiada, realizando su respuesta con este anti-angiogénico, que es distinta a la que se puede observar con otros pacientes.

En la población objetivo, compuesta por pacientes que presentaron tumores gastrointestinales y extra-intestinales, los efectos adversos observados no guardaron relación con la actividad de la EII, y no se observaron más efectos adversos en aquellos con tumores gastrointestinales en comparación con aquellos con tumores extra-intestinales. Tampoco se observó que bevacizumab se asocie a una mayor incidencia de perforación intestinal en aquellos pacientes con EII y CCR en comparación con los pacientes con CCR esporádico (106).

Por tanto, en base a las pruebas del mundo real presentadas, la asociación de bevacizumab a las dosis apropiadas con quimioterapia presenta un perfil de seguridad aceptable para el tratamiento del cáncer tanto en pacientes con EII en remisión como con EII con actividad moderada, y este no se asocia a menos eficacia. No obstante, hará falta más investigación a este respecto con el fin de mejorar el tratamiento de estos pacientes, quizás considerando el tratamiento con otros anti-angiogénicos, y con énfasis en cada uno de los tumores que presentan estos, con miras a un tratamiento individual y personalizado.

Capitulo 6

Limitaciones del estudio

La principal limitación que debemos asumir radica en la recolección de la información mostrada que tuvo un carácter retrospectivo, y en el diseño transversal de este estudio que no permite que se pueda presentar la información sobre la evolución de los participantes basada en el seguimiento de estos. Además, con la información recogida no fue posible la confección de otras variables que permitieran un análisis más a profundidad y en un entorno más empírico e inferencial.

Asimismo, se ha intentado poner nuestros hallazgos en salvaguarda de las insuficiencias que encontramos en la documentación de la información de los pacientes incluidos. El empleo de datos del mundo real puede verse limitado por el hecho de que la información recogida suele no haber sido provista con el fin de hacer investigación (60). En este sentido, las iniciativas por dotar de esta finalidad a los HSE, registros y otras fuentes claves en esta provisión de información continúa siendo una tarea pendiente de resolver. No obstante, en consonancia con las iniciativas actuales para tratar los datos del mundo real, se logran presentar los “fenotipos” que definimos con base en nuestros resultados, con vistas a que sirvan estos para futuras investigaciones (61).

Quizás la característica más llamativa de los pacientes con EII que presentan tumores gastrointestinales y extra-intestinales es que cuando se los trata con bevacizumab combinado con quimioterapia, estos presentan similares efectos adversos, que tampoco difieren o poco entre aquellos con EII en remisión de aquellos con EII con actividad moderada.

Tampoco se observó que bevacizumab se asocie a una mayor incidencia de perforación intestinal en aquellos pacientes con EII y CCR en comparación con los pacientes con CCR esporádico, y esta es otra característica que presentan nuestros resultados.

Los datos del mundo real que hemos tratado han permitido la evaluación de una intervención. En este sentido, se recomienda cautela en la interpretación de nuestros hallazgos, debido sobre todo a los factores de confusión dada la naturaleza observacional de nuestra evaluación, y a pesar del enfoque seguido basado en la modelización conceptual de nuestro diseño y métodos (63).

Con el aumento exponencial de datos del mundo real, su evaluación destinada a dar respuesta a interrogantes pendientes en oncología constituye todo un reto. La información procedente de los ensayos clínicos ya no es suficiente para tener una idea completa del paciente oncológico (69).

Capítulo 7

Conclusiones

Primera

La asociación de bevacizumab a las dosis apropiadas con quimioterapia presenta un perfil de seguridad aceptable para el tratamiento del cáncer en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, y este no se asocia a menos eficacia.

Segunda

En la población objetivo, compuesta por pacientes que presentaron tumores gastrointestinales y extra-intestinales, los efectos adversos observados no guardaron relación con la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal, y no se observaron más efectos adversos en aquellos con tumores gastrointestinales en comparación con aquellos con tumores extra-intestinales.

Tercera

Tampoco se observó que bevacizumab se asocie a una mayor incidencia de perforación intestinal en aquellos pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y cáncer colorrectal en comparación con los pacientes con cáncer colorrectal esporádico.

Cuarta

Esta tesis doctoral tuvo bien recuperar y presenta pruebas del mundo real referente al perfil de seguridad del tratamiento con bevacizumab combinado con quimioterapia.

Quinta

En consonancia con las iniciativas actuales para tratar los datos del mundo real, nuestros resultados permiten presentar fenotipos de pacientes con vistas a que sirvan estos para futuras investigaciones.

Sexta

Los resultados que presentamos son el reflejo de la actividad asistencial con pacientes con cáncer y enfermedad inflamatoria intestinal que se siguieron y trataron en un centro oncológico de referencia en Europa, por lo que estamos seguros de que nuestro estudio contribuirá a mejorar el conocimiento y a cerrar la brecha de información que existe respecto al tratamiento del cáncer en estos pacientes.

Bibliografía

1. Axelrad, J.E.; Lichtiger, S.; Yajnik, V. Inflammatory bowel disease and cancer: The role of inflammation, immunosuppression, and cancer treatment. *World J. Gastroenterol.* 2016, 22, 4794–4801. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i20.4794>
2. Ullman, T.A.; Itzkowitz, S.H. Intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology.* 2011, 140, 1807–1816. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.01.057>
3. Pedersen, N.; Duricova, D.; Elkjaer, M.; Gamborg, M.; Munkholm, P.; Jess, T. Risk of extra-intestinal cancer in inflammatory bowel disease: meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol.* 2010, 105, 1480–1487. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.760>
4. Eaden, J.A.; Abrams, K.R.; Mayberry, J.F. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut.* 2001, 48, 526–535. <https://doi.org/10.1136/gut.48.4.526>
5. Beaugerie, L.; Itzkowitz, S.H. Cancers complicating inflammatory bowel disease. *N. Engl. J. Med.* 2015, 372, 1441-1452. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1403718>
6. Sokol, H.; Beaugerie, L.; Maynadié, M.; Laharie, D.; Dupas, J.L.; Flourié, B.; Lerebours, E.; Peyrin-Biroulet, L.; Allez, M.; Simon, T.; *et al.* Excess primary intestinal lymphoproliferative disorders in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012, 18, 2063–2071. <https://doi.org/10.1002/ibd.22889>
7. Slessor, A.A.; Bhangu, A.; Bower, M.; Goldin, R.; Tekkis, P.P. A systematic review of anal squamous cell carcinoma in inflammatory bowel disease. *Surg Oncol.* 2013, 22, 230–237. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2013.08.002>
8. Manninen, P.; Karvonen, A.L.; Laukkarinen, J.; Aitola, P.; Huhtala, H.; Collin, P. Colorectal cancer and cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2015, 50, 423–428. <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.946085>

9. Magro, F.; Peyrin-Biroulet, L.; Sokol, H.; Aldeger, X.; Costa, A.; Higgins, P.D.; Joyce, J.C.; Katsanos, K.H.; Lopez, A.; Mas de Xaxars, T.; *et al.* Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (III). *J. Crohns Colitis*. 2014, 8, 31–44. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.04.006>
10. Ekbohm, A.; Helmick, C.; Zack, M.; Adami, H.O. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N. Engl. J. Med.* 1990, 323, 1228–1233.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199011013231802>
11. Vogelstein, B.; Papadopoulos, N.; Velculescu, V.E.; Zhou, S.; Diaz, L.A.; Kinzler, K.W. Cancer genome landscapes. *Science*. 2013, 339, 1546–1558. <https://doi.org/10.1126/science.1235122>
12. Itzkowitz, S.H.; Yio, X. Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2004, 287, G7–G17.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.00079.2004>
13. Hussain, S.P.; Amstad, P.; Raja, K.; Ambs, S.; Nagashima, M.; Bennett, W.P.; Shields, P.G.; Ham, A.J.; Swenberg, J.A.; Marrogi, A.J.; *et al.* Increased p53 mutation load in noncancerous colon tissue from ulcerative colitis: a cancer-prone chronic inflammatory disease. *Cancer Res.* 2000, 60, 3333–3337. <https://aacrjournals.org/cancerres/article/60/13/3333/506396/Increased-p53-Mutation-Load-in-Noncancerous-Colon>
14. Francescone, R.; Hou, V.; Grivennikov, S.I. Cytokines, IBD, and colitis-associated cancer. *Inflamm. Bowel Dis.* 2015, 21, 409–418. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000236>
15. Abreu, M.T.; Peek, R.M. Gastrointestinal malignancy and the microbiome. *Gastroenterology*. 2014, 146, 1534–1546.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.001>
16. Irrazábal, T.; Belcheva, A.; Girardin, S.E.; Martin, A.; Philpott, D.J. The multifaceted role of the intestinal microbiota in colon cancer. *Mol. Cell*. 2014, 54, 309–320.
<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.03.039>
17. Castellarin, M.; Warren, R.L.; Freeman, J.D.; Dreolini, L.; Krzywinski, M.; Strauss, J.; Barnes, R.; Watson, P.; Allen-Vercoe, E.; Moore, R.A. *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Res.* 2012, 22, 299–306.
<https://doi.org/10.1101/gr.126516.111>

18. Wang, T.; Cai, G.; Qiu, Y.; Fei, N.; Zhang, M.; Pang, X.; Jia, W.; Cai, S.; Zhao, L. Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers. *ISME J.* 2012, 6, 320–329. <https://doi.org/10.1038/ismej.2011.109>
19. Pasternak, B.; Svanström, H.; Schmiegelow, K.; Jess, T.; Hviid, A. Use of azathioprine and the risk of cancer in inflammatory bowel disease. *Am. J. Epidemiol.* 2013, 177, 1296–1305. <https://doi.org/10.1093/aje/kws375>
20. Beaugerie, L.; Carrat, F.; Colombel, J.F.; Bouvier, A.M.; Sokol, H.; Babouri, A.; Carbonnel, F.; Laharie, D.; Faucheron, J.L.; Simon, T.; *et al.* Risk of new or recurrent cancer under immunosuppressive therapy in patients with IBD and previous cancer. *Gut.* 2014, 63, 1416–1423. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305763>
21. Münz, C.; Moormann, A. Immune escape by Epstein-Barr virus associated malignancies. *Semin. Cancer Biol.* 2008, 18, 381–387. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2008.10.002>
22. O'Donovan, P.; Perrett, C.M.; Zhang, X.; Montaner, B.; Xu, Y.Z.; Harwood, C.A.; McGregor, J.M.; Walker, S.L.; Hanaoka, F.; Karran, P. Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science.* 2005, 309, 1871–1874. <https://doi.org/10.1126/science.1114233>
23. Zitvogel, L.; Tesniere, A.; Kroemer, G. Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion. *Nat. Rev. Immunol.* 2006, 6, 715–727. <https://doi.org/10.1038/nri1936>
24. Nyboe Andersen, N.; Pasternak, B.; Basit, S.; Andersson, M.; Svanström, H.; Caspersen, S.; Munkholm, P.; Hviid, A.; Jess, T. Association between tumor necrosis factor- α antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA.* 2014, 311, 2406–2413. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.5613>
25. Balkwill F. Tumour necrosis factor and cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2009, 9, 361–371. <https://doi.org/10.1038/nrc2628>
26. Beaugerie L. Inflammatory bowel disease therapies and cancer risk: where are we and where are we going? *Gut.* 2012, 61, 476–483. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301133>
27. Danial, N.N.; Korsmeyer, S.J. Cell death: critical control points. *Cell.* 2004, 116, 205–219. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(04\)00046-7](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(04)00046-7)

28. Beaugerie, L.; Brousse, N.; Bouvier, A.M.; Colombel, J.F.; Lémann, M.; Cosnes, J.; Hébuterne, X.; Cortot, A.; Bouhnik, Y.; Gendre, J.P.; *et al.* Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009, 374, 1617–1625. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61302-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61302-7)
29. Korelitz, B.I.; Mirsky, F.J.; Fleisher, M.R.; Warman, J.I.; Wisch, N.; Gleim, G.W. Malignant neoplasms subsequent to treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine. *Am. J. Gastroenterol.* 1999, 94, 3248–3253. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01530.x>
30. Lewis, J.D.; Bilker, W.B.; Brensinger, C.; Deren, J.J.; Vaughn, D.J.; Strom, B.L. Inflammatory bowel disease is not associated with an increased risk of lymphoma. *Gastroenterology*. 2001, 121, 1080–1087. <https://doi.org/10.1053/gast.2001.28703>
31. Pietersma, F.; Piriou, E.; van Baarle, D. Immune surveillance of EBV-infected B cells and the development of non-Hodgkin lymphomas in immunocompromised patients. *Leuk. Lymphoma*. 2008, 49, 1028–1041. <https://doi.org/10.1080/10428190801911662>
32. Kotlyar, D.S.; Osterman, M.T.; Diamond, R.H.; Porter, D.; Blonski, W.C.; Wasik, M.; Sampat, S.; Mendizabal, M.; Lin, M.V.; Lichtenstein, G.R. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011, 9, 36–41.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.09.016>
33. Lopez, A.; Mounier, M.; Bouvier, A.M.; Carrat, F.; Maynadié, M.; Beaugerie, L.; Peyrin-Biroulet, L. Increased risk of acute myeloid leukemias and myelodysplastic syndromes in patients who received thiopurine treatment for inflammatory bowel disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014, 12, 1324–1329. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.02.026>
34. Long, M.D.; Herfarth, H.H.; Pipkin, C.A.; Porter, C.Q.; Sandler, R.S.; Kappelman, M.D. Increased risk for non-melanoma skin cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010, 8, 268–274. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.11.024>
35. Long, M.D.; Martin, C.F.; Pipkin, C.A.; Herfarth, H.H.; Sandler, R.S.; Kappelman, M.D. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2012, 143, 390–399.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.05.004>

36. Peyrin-Biroulet, L.; Khosrotehrani, K.; Carrat, F.; Bouvier, A.M.; Chevaux, J.B.; Simon, T.; Carbonnel, F.; Colombel, J.F.; Dupas, J.L.; Godeberge, P.; *et al.* Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011, 141, 1621–1628.e1-5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.06.050>
37. Bourrier, A.; Carrat, F.; Colombel, J.F.; Bouvier, A.M.; Abitbol, V.; Marteau, P.; Cosnes, J.; Simon, T.; Peyrin-Biroulet, L.; Beaugerie, L. Excess risk of urinary tract cancers in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2016, 43, 252–261. <https://doi.org/10.1111/apt.13466>
38. Gutierrez-Dalmau, A.; Campistol, J.M. Immunosuppressive therapy and malignancy in organ transplant recipients: a systematic review. *Drugs*. 2007, 67, 1167–1198. <https://doi.org/10.2165/00003495-200767080-00006>
39. Penn I. Kidney transplantation in patients previously treated for renal carcinomas. *Transpl. Int.* 1993, 6, 350. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.1993.tb00680.x>
40. Axelrad, J.; Bernheim, O.; Colombel, J.F.; Malerba, S.; Ananthakrishnan, A.; Yajnik, V.; Hoffman, G.; Agrawal, M.; Lukin, D.; Desai, A.; *et al.* Risk of New or Recurrent Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Disease and Previous Cancer Exposed to Immunosuppressive and Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2016, 14, 58–64. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.07.037>
41. Dixon, W.G.; Watson, K.D.; Lunt, M.; Mercer, L.K.; Hyrich, K.L.; Symmons, D.P. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2010, 62, 755–763. <https://doi.org/10.1002/acr.20129>
42. Strangfeld, A.; Hierse, F.; Rau, R.; Burmester, G.R.; Krummel-Lorenz, B.; Demary, W.; Listing, J.; Zink, A. Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Res. Ther.* 2010, 12, R5. <https://doi.org/10.1186/ar2904>

43. Bernheim, O.; Colombel, J.-F.; Ullman, T.A.; Laharie, D.; Beaugerie, L.; Itzkowitz, S.H. The management of immunosuppression in patients with inflammatory bowel disease and cancer. *Gut*. 2013, 62, 1523–1528. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305300>
44. Axelrad, J.E.; Fowler, S.A.; Friedman, S.; Ananthakrishnan, A.N.; Yajnik, V. Effects of cancer treatment on inflammatory bowel disease remission and reactivation. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012, 10, 1021–1027.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.06.016>
45. Rajca, S.; Seksik, P.; Bourrier, A.; Sokol, H.; Nion-Larmurier, I.; Beaugerie, L.; Cosnes, J. Impact of the diagnosis and treatment of cancer on the course of inflammatory bowel disease. *J. Crohns Colitis*. 2014, 8, 819–824. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.12.022>
46. Green, S.; Stock, R.G.; Greenstein, A.J. Rectal cancer and inflammatory bowel disease: natural history and implications for radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999, 44, 835–840. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(99\)00091-7](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(99)00091-7)
47. Naito, A.; Mizushima, T.; Takeyama, H.; Sakai, D.; Uemura, M.; Kudo, T.; Nishimura, J.; Shinzaki, S.; Hata, T.; Sato, T.; *et al.* Feasibility of Chemotherapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease-Related Gastrointestinal Cancer. *Hepatogastroenterology*. 2014, 61, 942–946.
48. Weber, J.S.; Dummer, R.; de Pril, V.; Lebbé, C.; Hodi, F.S. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. *Cancer*. 2013, 119, 1675–1682. <https://doi.org/10.1002/cncr.27969>
49. Abu-Sbeih, H.; Faleck, D.M.; Ricciuti, B.; Mendelsohn, R.B.; Naqash, A.R.; Cohen, J.V.; Sellers, M.C.; Balaji, A.; Ben-Betzalel, G.; Hajir, I.; *et al.* Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Preexisting Inflammatory Bowel Disease. *J. Clin. Oncol.* 2020, 38, 576–583. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01674>
50. Johnson, D.B.; Sullivan, R.J.; Ott, P.A.; Carlino, M.S.; Khushalani, N.I.; Ye, F.; Guminski, A.; Puzanov, I.; Lawrence, D.P.; Buchbinder, E.I.; *et al.* Ipilimumab Therapy in Patients With Advanced Melanoma and Preexisting Autoimmune Disorders. *JAMA Oncol.* 2016, 2, 234–240. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.4368>

51. Harrison, M.L.; Obermueller, E.; Maisey, N.R.; Hoare, S.; Edmonds, K.; Li, N.F.; Chao, D.; Hall, K.; Lee, C.; Timotheadou, E.; *et al.* Tumor necrosis factor alpha as a new target for renal cell carcinoma: two sequential phase II trials of infliximab at standard and high dose. *J. Clin. Oncol.* 2007, 25, 4542–4549. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.2136>
52. Jatoi, A.; Ritter, H.L.; Dueck, A.; Nguyen, P.L.; Nikceovich, D.A.; Luyun, R.F.; Mattar, B.I.; Loprinzi, C.L. A placebo-controlled, double-blind trial of infliximab for cancer-associated weight loss in elderly and/or poor performance non-small cell lung cancer patients (N01C9) *Lung Cancer.* 2010, 68, 234–239. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2009.06.020>
53. Wiedenmann, B.; Malfertheiner, P.; Friess, H.; Ritch, P.; Arseneau, J.; Mantovani, G.; Caprioni, F.; Van Cutsem, E.; Richel, D.; DeWitte, M.; *et al.* A multicenter, phase II study of infliximab plus gemcitabine in pancreatic cancer cachexia. *J. Support Oncol.* 2008, 6, 18–25.
54. Hamaguchi, T.; Wakabayashi, H.; Matsumine, A.; Sudo, A.; Uchida, A. TNF inhibitor suppresses bone metastasis in a breast cancer cell line. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011, 407, 525–530. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.03.051>
55. Raaschou, P.; Simard, J.F.; Neovius, M.; Askling, J. Does cancer that occurs during or after anti-tumor necrosis factor therapy have a worse prognosis? A national assessment of overall and site-specific cancer survival in rheumatoid arthritis patients treated with biologic agents. *Arthritis Rheum.* 2011, 63, 1812–1822. <https://doi.org/10.1002/art.30247>
56. Food and Drug Administration. Use of real-world evidence to support regulatory decision-making for medical devices: draft guidance for industry and Food and Drug Administration staff. July 27, 2016
(<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM513027.pdf>).
57. Booth, C.M.; Tannock, I.F. Randomised controlled trials and population-based observational research: partners in the evolution of medical evidence. *Br. J. Cancer.* 2014, 110, 551–555. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.725>
58. Cziraky, M.; Pollock, M. Real-world evidence studies. *Applied Clinical Trials.* October 12, 2015
(<http://www.appliedclinicaltrials.com/real-world-evidence-studies?pageID=1>).

59. Kramer, J.M.; Schulman, K.A. Appendix F — discussion paper: transforming the economics of clinical trials. *In* Institute of Medicine. Envisioning a transformed clinical trials enterprise in the United States: establishing an agenda for 2020: workshop summary. Washington, DC: National Academies Press, 2012 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK114653/>).
60. Sherman, R.E.; Anderson, S.A.; Dal Pan, G.J.; Gray, G.W.; Gross, T.; Hunter, N.L.; LaVange, L.; Marinac-Dabic, D.; Marks, P.W.; Robb, M.A.; et al. Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us? *N. Engl. J. Med.* 2016, 375, 2293–2297. <https://doi.org/10.1056/NEJMSb1609216>
61. Richesson, R.L.; Hammond, W.E.; Nahm, M.; Wixted, D.; Simon, G.E.; Robinson, J.G.; Bauck, A.E.; Cifelli, D.; Smerek, M.M.; Dickerson, J.; et al. Electronic health records based phenotyping in next-generation clinical trials: a perspective from the NIH health care systems Collaboratory. *J. Am. Med. Inform. Assoc.* 2013, 20, e226–e231. <https://doi.org/10.1136/amiajn-2013-001926>
62. Jones, W.S.; Mulder, H.; Wruck, L.M.; Pencina, M.J.; Kripalani, S.; Muñoz, D.; Crenshaw, D.L.; Effron, M.B.; Re, R.N.; Gupta, K.; et al. Comparative Effectiveness of Aspirin Dosing in Cardiovascular Disease. *N. Engl. J. Med.* 2021, 384, 1981–1990. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102137>
63. Penberthy, L.T.; Rivera, D.R.; Lund, J.L.; Bruno, M.A.; Meyer, A.-M. An overview of real-world data sources for oncology and considerations for research. *CA Cancer J. Clin.* 2022, 72, 287–300. <https://doi.org/10.3322/caac.21714>
64. Velentgas, P.; Dreyer, N.A.; Nourjah, P.; Smith, S.R.; Torchia, M.M. Developing a Protocol for Observational Comparative Effectiveness Research: A User's Guide. Publication No. 12(13)-ECH099. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2013 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK126190/>).
65. Hernan, M.A.; Robins, J.M. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. *Am. J. Epidemiol.* 2016, 183, 758–764. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv254>
66. Hernan, M.A.; Hsu, J.; Healy, B. A second chance to get causal inference right: a classification of data science tasks. *CHANCE.* 2019, 32, 42–49. <https://doi.org/10.1080/09332480.2019.1579578>
67. Griffith, S.D.; Tucker, M.; Bowser, B.; Calkins, G.; Joe Chang, C.-H.; Guardino, E.; Khozin, S.; Kraut, J.; You, P.; Schraget, E.; et al. Generating real-world tumor burden endpoints from electronic

- health record data: comparison of RECIST, radiology-anchored, and clinician-anchored approaches for abstracting real-world progression in non-small cell lung cancer. *Adv. Ther.* 2019, 36, 2122–2136. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-00970-1>
68. Zhang, L.; Hsieh, M.C.; Petkov, V.; Yu, Q.; Chiu, Y.W.; Wu, X.C. Trend and survival benefit of Oncotype DX use among female hormone receptor-positive breast cancer patients in 17 SEER registries, 2004–2015. *Breast Cancer Res. Treat.* 2020, 180, 491–501. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05557-x>
69. Murthy, V.H.; Krumholz, H.M.; Gross, C.P. Participation in cancer clinical trials: race-, sex-, and age-based disparities. *JAMA.* 2004, 291, 2720–2726. <https://doi.org/10.1001/jama.291.22.2720>
70. Lorient, Y.; Boudou-Rouquette, P.; Billefont, B.; Ropert, S.; Goldwasser, F. Acute exacerbation of hemorrhagic rectocolitis during antiangiogenic therapy with sunitinib and sorafenib. *Ann. Oncol.* 2008, 19, 1975. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn566>
71. Geiger-Gritsch, S.; Stollenwerk, B.; Miksad, R.; Guba, B.; Wild, C.; Siebert, U. Safety of bevacizumab in patients with advanced cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist* 2010, 15, 1179–1191. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2009-0155>
72. Abu-Sbeih, H.; Faleck, D.M.; Ricciuti, B.; Mendelsohn, R.B.; Naqash, A.R.; Cohen, J.V.; Sellers, M.C.; Balaji, A.; Ben-Betzalel, G.; Hajir, I; *et al.* Immune checkpoint inhibition therapy in patients with preexisting inflammatory bowel disease. *J. Clin. Oncol.* 2020, 38, 576–583. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01674>
73. Ardelean, D.S.; Gonska, T.; Wires, S.; Cutz, E.; Griffiths, A.; Harvey, E.; Tse, S.M.; Benseler, S.M. Severe ulcerative colitis after rituximab therapy. *Pediatrics.* 2010, 126, e243–e246. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-3395>
74. Lee, M.; Ly, H.; Möller, C.C.; Ringel, M.S. Innovation in regulatory science is meeting evolution of clinical evidence generation. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2019, 105, 886–898. <https://doi.org/10.1002/cpt.1354>
75. Herrera-Gómez, R.G.; Grecea, M.; Gallois, C.; Boige, V.; Pautier, P.; Pistilli, B.; Planchard, D.; Malka, D.; Ducreux, M.; Mir, O. Safety and Efficacy of Bevacizumab in Cancer Patients with

Inflammatory Bowel Disease. *Cancers (Basel)*. 2022, 14, 2914.

<https://doi.org/10.3390/cancers14122914>

76. Herrera-Gómez, R.G.; Gallois C.; Adler M.; Malka, D.; Planchard, D.; Pistilli, B.; Ducreux, M.; Mir, O. Safety of bevacizumab in cancer patients with inflammatory bowel disease. *J. Clin. Oncol.* 2019, 37, 664. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.664
77. Benchimol, E.I.; Smeeth, L.; Guttman, A.; Harron, K.; Moher, D.; Petersen, I.; Sørensen, H.T.; von Elm, E.; Langan, S.M.; RECORD Working Committee. The REporting of Studies Conducted Using Observational Routinely-Collected Health Data (RECORD) Statement. *PLoS Med.* 2015, 12, e1001885. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001885>
78. von Elm, E.; Altman, D.G.; Egger, M.; Pocock, S.J.; Gøtzsche, P.C.; Vandenbroucke, J.P.; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. *J. Clin. Epidemiol.* 2008, 61, 344–349. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.11.008>
79. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013, 310, 2191–2194. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
80. Oken, M.M.; Creech, R.H.; Tormey, D.C.; Horton, J.; Davis, T.E.; McFadden, E.T.; Carbone, P.P. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol.* 1982, 5, 649–655.
81. Eisenhauer, E.A.; Therasse, P.; Bogaerts, J.; Schwartz, L.H.; Sargent, D.; Ford, R.; Dancey, J.; Arbuck, S.; Gwyther, S.; Mooney, M.; *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* 2009, 45, 228–247. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
82. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0. Cancer Therapy Evaluation Program, National Institutes of Health; 2010 (https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm).
83. Peyrin-Biroulet, L.; Panés, J.; Sandborn, W.J.; Vermeire, S.; Danese, S.; Feagan, B.G.; Colombel, J.-F.; Hanauer, S.B.; Rycroft, B. Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current

and Future Directions. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2016, 14, 348–354.e17.

<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.06.001>

84. Wang, Z.; Li, M.; Huang, Y.; Ma, L.; Zhu, H.; Kong, L.; Yu, J. Clinical and radiological characteristics of central pulmonary adenocarcinoma: a comparison with central squamous cell carcinoma and small cell lung cancer and the impact on treatment response. *Onco Targets Ther.* 2018, 11, 2509–2517. <https://doi.org/10.2147/OTT.S154385>
85. Glassock, R.J.; Winearls, C.G.; El, N.M. Screening strategies for CKD. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010, 25, 3126–3127. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq335>
86. Authors/Task Force Members. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2013, 34, 2159–2219. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh151>
87. Andrassy, K.M. Comments on 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease'. *Kidney Int.* 2013, 84, 622–623. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.243>
88. Barral, M.; Dohan, A.; Allez, M.; Boudiaf, M.; Camus, M.; Laurent, V.; Hoeffel, C.; Soyer, P. Gastrointestinal cancers in inflammatory bowel disease: An update with emphasis on imaging findings. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2016, 97, 30–46. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.08.005>
89. Triantafyllidis, J.K.; Nasioulas, G.; Kosmidis, P.A. Colorectal cancer and inflammatory bowel disease: epidemiology, risk factors, mechanisms of carcinogenesis and prevention strategies. *Anticancer Res.* 2009, 29, 2727–2737.
90. Heuschen, U.A.; Hinz U.; Allemeyer, E.H.; Stern, J.; Lucas, M.; Autschbach, F.; Herfarth, C.; Heuschen, G. Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001, 120, 841–847. <https://doi.org/10.1053/gast.2001.22434>
91. Nebbia, M.; Yassin, N.A.; Spinelli, A. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease. *Clin. Colon Rectal Surg.* 2020, 33, 305–317. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713748>

92. Aust, D.E.; Terdiman, J.P.; Willenbacher, R.F.; Chang, C.G.; Molinaro-Clark, A.; Baretton, G.B.; Loehrs, U.; Waldman, F.M. The APC/ β -catenin pathway in ulcerative colitis-related colorectal carcinomas: A mutational analysis. *Cancer* 2002, 94, 1421–1427.
<https://doi.org/10.1002/cncr.10334>
93. Fleisher, A.S.; Esteller, M.; Harpaz, N.; Leytin, A.; Rashid, A.; Xu, Y.; Liang, J.; Stine, O.C.; Yin, J.; Zou, T.T.; *et al.* Microsatellite instability in inflammatory bowel disease-associated neoplastic lesions is associated with hypermethylation and diminished expression of the DNA mismatch repair gene, hMLH1. *Cancer Res.* 2000, 60, 4864–4868.
94. Du, L.; Kim, J.J.; Shen, J.; Chen, B.; Dai, N. KRAS and TP53 mutations in inflammatory bowel disease-associated colorectal cancer: A meta-analysis. *Oncotarget* 2017, 8, 22175–22186.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.14549>
95. Lennerz, J.K.; Van Der Sloot, K.W.J.; Le, L.P.; Batten, J.M.; Han, J.Y.; Fan, K.C.; Siegel, C.A.; Srivastava, A.; Park, D.Y.; Chen, J.-H.; *et al.* Colorectal cancer in Crohn’s colitis is comparable to sporadic colorectal cancer. *Int. J. Color. Dis.* 2016, 31, 973–982. <https://doi.org/10.1007/s00384-016-2574-x>
96. Rui, Y.; Wang, C.; Zhou, Z.; Zhong, X.; Yu, Y. K-Ras mutation and prognosis of colorectal cancer: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology* 2015, 62, 19–24.
97. Hobbs, G.A.; Der C.J.; Rossman, K.L. RAS isoforms and mutations in cancer at a glance. *J. Cell Sci.* 2016, 129, 1287–1292. <https://doi.org/10.1242/jcs.182873>
98. Tan, C.; Du, X. KRAS mutation testing in metastatic colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2012, 18, 5171–5180. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i37.5171>
99. Linardou, H.; Dahabreh, I.J.; Kanaloupiti, D.; Siannis, F.; Bafaloukos, D.; Kosmidis, P.; Papadimitriou, C.A.; Murray, S. Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. *The Lancet Oncology.* 2008, 9, 962–972.
100. Engstrom, P.F.; Arnoletti, J.P.; Benson, A.B., 3rd; Chen, Y.J.; Choti, M.A.; Cooper, H.S.; Covey, A.; Dilawari, R.A.; Early, D.S.; Enzinger, P.C.; *et al.* NCCN Clinical Practice Guidelines in

Oncology: colon cancer. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2009, 7, 778–831.

<https://doi.org/10.6004/jccn.2009.0056>

101. Benson, A.B.; Venook, A.P.; Cederquist, L.; Chan, E.; Chen, Y.-J.; Cooper, H.S.; Deming, D.; Engstrom, P.F.; Enzinger, P.C.; Fichera, A.; *et al.* Colon Cancer, Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology
102. Benson, A.B.; Venook, A.P.; Al-Hawary, M.M.; Arain, M.A.; Chen, Y.-J.; Ciombor, K.K.; Cohen, S.; Cooper, H.S.; Deming, D.; Farkas, L.; *et al.* Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2021, 19, 329–359.
<https://doi.org/10.6004/jccn.2021.0012>
103. Engstrom, P.F.; Arnoletti, J.P.; Benson, A.B., 3rd, Chen, Y.-J.; Choti, M.A.; Cooper, H.S.; Covey, A.; Dilawari, R.A.; Early, D.S.; Enzinger, P.C.; *et al.* NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: rectal cancer. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2009, 7, 838–881.
<https://doi.org/10.6004/jccn.2009.0057>
104. Benson, A.B.; Venook, A.P.; Al-Hawary, M.M.; Cederquist, L.; Chen, Y.-J. Ciombor, K.K.; Cohen, S.; Cooper, H.S.; Deming, D.; Engstrom, P.F.; *et al.* Rectal Cancer, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2018, 16, 874–901.
<https://doi.org/10.6004/jccn.2018.0061>
105. Andreyev, H.J.; Norman, A.R.; Cunningham, D.; Oates, J.; Dix, B.R.; Iacopetta, B.J.; Young J.; Walsh, T.; Ward, R.; Hawkins, N.; *et al.* Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the 'RASCAL II' study. *Br. J. Cancer.* 2001, 85, 692–696. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2001.1964>
106. Hapani, S.; Chu, D.; Wu, S. Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: A meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2009, 10, 559–568.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70112-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70112-3)

Aportación presentada:

Ruth Gabriela Herrera-Gómez, Miruna Grecea, Claire Gallois, Valérie Boige, Patricia Pautier, Barbara Pistilli, David Planchard, David Malka, Michel Ducreux, Olivier Mir

Safety and Efficacy of Bevacizumab in Cancer Patients with Inflammatory Bowel Disease.

Nombre de la revista, nombre abreviado:	Cancers, Cancers (Basel)
ISSN/EISSN:	–/2072-6694
Editorial:	Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)
Año:	2022
Volumen/fascículo:	14/12
Páginas inicio y fin:	2914
DOI:	https://doi.org/10.3390/cancers14122914

Indicios de calidad de la aportación

Base de indización: Journal Citation Reports

Índice de impacto de la revista:	6,575
Cuartil y posición en base (año):	Q1 , 60/245 (2021)
Categoría en base:	ONCOLOGY
Edición en base:	Science Citation Index Expanded (SCIE)

Article

Safety and Efficacy of Bevacizumab in Cancer Patients with Inflammatory Bowel Disease

Ruth Gabriela Herrera-Gómez ^{1,2,*,†} , Miruna Grecea ^{1,3,†}, Claire Gallois ⁴, Valérie Boige ¹, Patricia Pautier ¹, Barbara Pistilli ¹ , David Planchard ¹, David Malka ¹ , Michel Ducreux ¹ and Olivier Mir ¹

¹ Department of Cancer Medicine, Gustave Roussy Cancer Institute, 94805 Villejuif, France; alinamiruna.grecea@gustaveroussy.fr (M.G.); valerie.boige@gustaveroussy.fr (V.B.); patricia.pautier@gustaveroussy.fr (P.P.); barbara.pistilli@gustaveroussy.fr (B.P.); david.planchard@gustaveroussy.fr (D.P.); david.malka@gustaveroussy.fr (D.M.); michel.ducreux@gustaveroussy.fr (M.D.); mir.olivier@gmail.com (O.M.)

² Oncology Department, Lausanne University Hospital, University of Lausanne, 1011 Lausanne, Switzerland

³ Oncology Institute 'Prof. Dr. I. Chiricuta', 400015 Cluj-Napoca, Romania

⁴ Department of Gastroenterology and Digestive Oncology, Hôpital Européen Georges Pompidou, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, 75015 Paris, France; claire.gallois2412@gmail.com

* Correspondence: gabriela.herrera-gomez@chuv.ch; Tel.: +41-(0)79-837-81-51

† These authors contributed equally to this work.

Simple Summary: In patients with inflammatory bowel disease, chronic inflammation is a risk factor for the development of digestive and nondigestive cancers. The treatment, as in patients without inflammatory bowel disease, is a combination of chemotherapy and targeted treatments, such as bevacizumab and more recently, immunotherapy. It is generally believed that the use of bevacizumab and chemotherapy could increase toxicity and lead to adverse events in this population. This study aims to evaluate the safety and efficacy of the combination of bevacizumab and chemotherapy in patients with quiescent or moderately active inflammatory bowel disease in various forms of cancer and by increasing the quality of patient care in this subgroup.



Citation: Herrera-Gómez, R.G.; Grecea, M.; Gallois, C.; Boige, V.; Pautier, P.; Pistilli, B.; Planchard, D.; Malka, D.; Ducreux, M.; Mir, O. Safety and Efficacy of Bevacizumab in Cancer Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Cancers* **2022**, *14*, 2914. <https://doi.org/10.3390/cancers14122914>

Received: 9 April 2022

Accepted: 9 June 2022

Published: 13 June 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background: The safety of bevacizumab in combination with chemotherapy in patients with inflammatory bowel disease (IBD) and digestive and nondigestive cancers is poorly documented. Methods: We retrospectively evaluated patient records of all adult cancer patients with IBD at our institution from April 2007 to May 2016 with an update in November 2019. Results: Twenty-seven patients with a history of IBD (Crohn's disease, $n = 22$; ulcerative colitis, $n = 5$) who were treated with bevacizumab and chemotherapy for metastatic solid tumors were identified. At the time of advanced cancer diagnosis, 18 patients had quiescent IBD, whereas 9 patients had moderately active IBD. Among those with moderately active IBD, five had received corticosteroids less than six months prior to cancer diagnosis and one had received infliximab. The treated cancers were colorectal cancer ($n = 13$), small bowel cancer ($n = 4$), non-small cell lung cancer ($n = 3$), breast cancer ($n = 3$), and other cancers ($n = 4$). Patients received bevacizumab in combination with chemotherapy and/or as maintenance for a median of 6.7 months. Grade 2 or higher bevacizumab-related complications were proteinuria in two patients and hypertension, diarrhea, rectal bleeding, and intestinal perforation in one patient each. No clinical IBD flares were observed during bevacizumab treatment. Conclusion: Bevacizumab combined with chemotherapy is safe in cancer patients with moderately active or quiescent IBD.

Keywords: inflammatory bowel disease; ulcerative colitis; Crohn's disease; bevacizumab; chemotherapy; cancer

1. Introduction

Preliminary results of this investigation have been presented at the annual ASCO GI meeting 2019 [1]. After thoughtful review of data in November 2019, one patient of the initially published cohort was removed because he did not meet the inclusion criteria.

Ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) are two conditions commonly referred to as idiopathic inflammatory bowel disease (IBD). The diagnosis of IBD is typically established in young adults and is based on histological findings. In the case of UC, the digestive mucosal tissue of the large bowel is affected. Usually, lesions are arising from the rectum having a continuous extension. In CD, a transmural inflammation is observed that may affect any part of the gastrointestinal tract but typically develops in the terminal ileum.

Research suggests that the pathogenesis of IBD results from an inappropriate inflammatory response to intestinal microbes in a genetically susceptible host [2]. There are different reports stressing the critical role of neo-angiogenesis in IBD eventually driven by inflammation and the immune response, a so-called "immune angiogenesis" [3]. In patients with IBD, a higher density of micro vessels in the intestinal tissue has been demonstrated, as well as higher levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) in serum and colonic tissue [4].

In Europe and North America, the prevalence of IBD ranges from 0.3% to 0.5% in the general population. A stable or decreasing incidence over the past decades is observed. An increase in both prevalence and incidence of IBD has been observed in newly industrialized countries [5].

Manifestations of IBD range from mild, asymptomatic inflammation to extensive inflammation of the gastrointestinal (GI) tract. IBD presents frequently with extra intestinal manifestations that may occur during active IBD, such as erythema nodosum and peripheral arthritis [6]. Other complications, such as ankylosing spondylitis, iritis, and primary sclerosing cholangitis, may develop independently of IBD activity.

Consensual definitions of disease severity for IBD are lacking. Research suggests grading the disease by the impact of the disease on the patient, the inflammatory burden, and the disease course, thus permitting a classification of quiescent, moderately active, and severe disease [7].

Therapies for IBD may consist of untargeted therapies, such as aminosalicylates, corticosteroids, immunomodulators, and targeted therapies, including biologics combined with other general measures, such as diet programs. Additionally, surgical procedures are proposed if necessary. In non-responders further but still experimental therapies are emerging, involving targeted therapies with small molecules, apheresis therapy, interventions that aim to improve the intestinal microbiota, cell therapy, and exosome therapy [8].

Because of chronic inflammation, patients diagnosed with IBD have a slightly increased risk of developing cancer compared to the general population. Of note, the lifetime risk of developing colorectal cancer (CRC) in patients with IBD in Europe and North America is 1.5 to 2 times higher. Most important risk factors for CRC in patients with IBD are extensive colitis and chronic active disease [9].

Immunosuppressive therapies and lifestyle factors, such as tobacco consumption, frequently observed in patients with CD may further contribute to an elevated risk of cancer [9]. In addition to CRC, other digestive cancers, such as adenocarcinoma of the small intestine, cholangiocarcinoma, intestinal lymphomas, and anal cancers, may be related to IBD. Cancers associated with immunosuppression are not only hematologic cancers but also skin cancers, such as melanoma cancer, basal cell carcinomas, and squamous cell carcinomas, as well as urinary tract cancers [9]. It goes without saying that independently of possible IBD-related cancers, sporadic cancers remain the most frequent cancers in patients with IBD.

Although no recommendations on treatment approaches for IBD-associated cancer have been published, the same treatments used for sporadic cancers may be ideal for IBD-

We defined a positive smoking history in patients meeting the definition of current or former smoker according to the guidelines of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Patients under 18 years of age at the time of cancer diagnosis, as well as those treated with chemotherapy alone were excluded from the study. Moreover, patients with central lung cancers, active bleeding, brain metastases, anticoagulant treatment, and poor performance status (>3) were considered ineligible for this treatment because of the risk of bleeding induced by the use of bevacizumab; thus, they were also excluded from the study [17]. Other exclusion criteria were as follows: grade ≥ 1 proteinuria, uncontrolled hypertension before initiation of treatment, renal dysfunction, wound healing disorders, and recent arterial thromboembolic events (within 6 months) that contraindicated the use of bevacizumab. Finally, patients enrolled in any clinical trial were excluded.

2.3. Data Sources

Radiological examination was performed by computed tomography (and/or magnetic resonance imaging) every 8–12 weeks or more often if clinically indicated and evaluated according to RECIST v1.1 [18]. Toxicities and administration of treatments were recorded at each visit and were rated according to CTCAE v4.03.

2.4. Ethical Guidelines

This study was approved by the Gustave Roussy Institutional Review Board and was conducted in accordance with ethical clinical practices and applicable laws. The requirements of abiding by the Declaration of Helsinki and receiving informed consent were waived due to the retrospective nature of the study.

2.5. Statistical Methods

Descriptive statistics (median, range, and 95% confidence intervals (CI)) were used to analyze patients, characteristics of IBD, and treatment-induced toxicities. The follow-up period for all patients started at the time of cancer treatment initiation. Patients were censored at the date of disease progression, last contact, or death. Progression-free survival (PFS) was calculated from the date of first administration of treatment until disease progression or death from any cause. Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method based on disease activity. Toxicity and activity data were collected on October 31, 2019. The calculations were performed using NCCS 2020 software (Kaysville, UT, USA).

3. Results

3.1. Characteristics of the Study Population

We identified 68 patients with IBD who were treated for cancer at our institution. Among them, 27 patients (CD: 22 patients [81%]; UC: 5 patients [19%]) with GI or extra-GI cancer treated with bevacizumab and cytotoxic chemotherapy were identified (Table 1). Forty-one of the sixty-eight (60%) patients were excluded as they were treated with chemotherapy alone. Sixteen patients included in the study (59%) were women. The mean age at IBD diagnosis was 30.8 years (range: 9–57).

The most frequently documented intestinal manifestation was pancolitis in two patients with UC (40%) and in five patients with CD (23%). Tobacco consumption was documented in five patients (19%). Eighteen (67%) patients presented with quiescent IBD, and nine patients (33%) presented with moderately active IBD at the time of cancer diagnosis. The documented IBD treatment in the 6 months before cancer diagnosis was systemic corticosteroids in five patients and infliximab in one patient. 5-ASA and topical corticosteroids were additionally used as clinically indicated. Twenty-one patients were off systemic treatment and notably no high-dose corticosteroids (defined as prednisone equivalent of >20 mg/d) were initiated during cancer therapy.

Table 1. Baseline characteristics. IBD: inflammatory bowel disease; * IBD medication 6 months before cancer diagnosis consisted of corticosteroids in five patients and infliximab in one patient.

N (%)	All Patients (n = 27)	IBD Remission at Cancer Diagnosis (n = 18)	Moderately Active IBD at Cancer Diagnosis (n = 9)
Mean age at IBD diagnosis, years (range)	30.8 (9–59)	28.6 (9–59)	34.8 (12–54)
Gender			
Male	11 (41%)	7 (39%)	4 (44%)
Female	16 (59%)	11 (61%)	5 (56%)
Type of IBD and involvement			
<i>Ulcerative colitis</i>	5 (19%)	5 (28%)	0
Pancolitis	2 (40%)	2 (40%)	-
Indeterminate	3 (60%)	3 (60%)	-
<i>Crohn's disease</i>	22 (81%)	13 (72%)	9 (100%)
Pancolitis	5 (23%)	2 (15%)	3 (33%)
Left-sided colitis	1 (4%)	1 (8%)	-
Right-sided colitis	-	-	-
Terminal ileum	3 (14%)	-	3 (33%)
Ileo-colon	5 (23%)	2 (15%)	3 (33%)
Indeterminate	8 (36%)	8 (62%)	-
Smoking history			
Yes	5 (19%)	3 (17%)	2 (22%)
No	12 (44%)	7 (39%)	5 (56%)
Unknown	10 (37%)	8 (44%)	2 (22%)
Prior surgery for IBD			
Yes	8 (30%)	3 (17%)	5 (56%)
No	19(70%)	15 (83%)	4 (44%)
IBD medication 6 months before cancer diagnosis	6 * (22%)	1 (6%)	5 (56%)

The median age at cancer diagnosis was 45 years (range: 23–73). The mean time between IBD diagnosis and cancer diagnosis was 15 years (range: 0.5–39) among the whole study population, 18 years (range: 6–39) among patients with quiescent IBD at cancer diagnosis, 11 years (range: 0.5–19) among patients with moderately active IBD at cancer diagnosis (Table 2), 13 years (range: 0.5–23) among patients with CD, and 24 years (range: 12–39) among patients with UC (Table 3).

Table 2. Characteristics of cancer and cancer surgery at diagnosis; CUP: carcinoma unknown primary; * type of chemotherapy with bevacizumab in first or second line; ** 5FU: 5-fluorouracil; *** Iomustine and everolimus.

	All Patients (n = 27)	Inactive IBD at Cancer Diagnosis (n = 18)	Moderately Active IBD at Cancer Diagnosis (n = 9)
Mean age at diagnosis of cancer, years (range)	44.7 (23–73)	46.5 (25–73)	41.6 (23–54)
Mean diagnosis time from IBD to cancer, years (range)	15 (0.5–39)	18 (6–39)	11(0.5–19)
Performance status			
0	16 (59%)	9 (50%)	7 (78%)
1	9 (33%)	7 (39%)	2 (22%)
2	1 (4%)	1 (6%)	-
Unknown	1 (4%)	1 (6%)	-
Type of primary cancer			
Extraintestinal cancer			
Breast	3 (11%)	1 (6%)	2 (22%)
Lung	3 (11%)	3 (17%)	-
Thyroid	1 (4%)	1 (6%)	-
Glioblastoma	1 (4%)	1 (6%)	-
CUP	1 (4%)	-	1 (11%)
Gastrointestinal cancer			
Large bowel	13 (72%)	10 (83%)	3(50%)
Small bowel	4 (22%)	1 (8%)	3 (50%)
Appendix	1 (6%)	1 (8%)	-
Disease stage			
Metastatic	16 (59%)	12 (67%)	4 (44%)
Non-metastatic	11 (41%)	6 (33%)	5 (56%)
Radiation included in cancer treatment			
Yes	7 (26%)	6 (33%)	1 (11%)
No	19 (70%)	12 (67%)	7 (78%)
Unknown	1 (4%)	-	1 (11%)
Mutated KRAS in patients with CRC			
No	11(85%)	0	0
Yes	2 (15%)	2	0
Type of surgery for cancer			
Right colectomy	5	4	1
Left colectomy	1	1	-
Total colectomy	3	2	1
Proctosigmoidectomy	5	2	3
Abdominoperineal resection	1	-	1
Others	10	6	4
Unknown	5	4	1

Table 2. Cont.

	All Patients (n = 27)	Inactive IBD at Cancer Diagnosis (n = 18)	Moderately Active IBD at Cancer Diagnosis (n = 9)
Type of chemotherapy *			
5FU ** in combination with	18 (67%)	12 (67%)	6 (67%)
Oxaliplatin	8 (44%)	7	1
Irinotecan	8 (44%)	3	5
Oxaliplatin and irinotecan	1 (6%)	1	0
5-FU monotherapy	1 (56%)	1	0
Taxanes	7 (26%)	4 (22%)	3 (33%)
Others ***	2 (7%)	2 (11%)	0
Bevacizumab			
1st line	19 (70%)	13 (72%)	6 (67%)
2nd line	8 (30%)	5 (28%)	3 (33%)
Mean duration of bevacizumab treatment (months)	6.7	7.3	5.6
Reason for treatment discontinuation			
Progression	21 (78%)	14 (78%)	7 (78%)
Toxicities	3 (11.1%)	2 (11%)	1 (11%)
Death	1 (4%)	1 (6%)	-
Other	1 (4%)	-	1 (11%)
Unknown	1 (4%)	1 (6%)	-

Table 3. Type of cancer depending on underlying IBD type: Crohn's disease vs. ulcerative colitis; CUP: carcinoma of unknown primary.

	Crohn's Disease (n = 22)	Ulcerative Colitis (n = 5)
Mean time between diagnosis of IBD and diagnosis of cancer in years (range)	13 (0.5–23)	24 (12–39)
Type of primary cancer		
Extraintestinal cancer	7 (32%)	2 (40%)
Breast	3 (14%)	-
Lung	2 (9%)	1 (20%)
Thyroid	-	1 (20%)
Glioblastoma	1 (5%)	0
CUP	1(5%)	0
Gastrointestinal cancer	15 (68%)	3 (60%)
Large bowel	11 (73%)	2 (67%)
Small bowel	4 (27%)	-
Appendix	-	1 (33%)

According to the Zubrod scale, 92% of patients had a performance status of 0 or 1. The most common primary tumor site was CRC in 13 patients (48%), comprising eleven patients with CD and two patients with UC (Table 3). Other frequent cancers were breast

cancer and lung cancer in three patients each (11%). The remaining cancers in the study population were thyroid cancer, glioblastoma, and cancer of unknown primary (CUP) in one patient each (3.5%). Two of the 13 patients with CRC had *KRAS* mutations.

Surgery of the primary tumor was performed per protocol according to the disease. Finally, bevacizumab treatment was administered until disease progression, unacceptable toxicity, or the decision to suspend treatment by the patient or treating physician.

3.2. Results of the Whole Study Population

Eighteen patients (67%) had quiescent IBD at cancer diagnosis and 22 patients (81%) had CD.

Concomitant cancer treatment consisted of 5-FU (n = 18; 67%) in combination with oxaliplatin (n = 8), irinotecan (n = 8), or both (n = 1); taxanes (n = 7; 26%); lomustine (n = 1); and everolimus (n = 1). Combination therapy with bevacizumab was 70% with a median treatment time of 6.7 months for the first line of treatment and 30% for the second line of treatment (Table 2).

The reasons for treatment discontinuation were progression in 21 patients (78%) and toxicity in three patients (11%). Among the remaining three patients, follow-up was insufficiently documented in one patient, one patient continued with surgery and intraperitoneal chemotherapy after reaching a favorable response, and finally, one patient with CRC died because of intestinal perforation. The most frequent bevacizumab-related toxicities were hematological toxicities in three patients (11%), proteinuria in two patients (7.4%), and epistaxis, oral fistula, rectal bleeding, diarrhea, intestinal perforation, and arterial hypertension in one patient each (Table 4). No IBD flares were observed and no new IBD treatment was required during bevacizumab treatment.

Table 4. Toxicities of bevacizumab and chemotherapy in patients with IBD.

	Whole Population (n = 27)	Inactive IBD at Cancer Diagnosis (n = 18)	Grade	Moderately Active IBD at Cancer Diagnosis (n = 9)	Grade
Hypertension	1 (4%)	1 (6%)	2	-	-
Proteinuria	2 (7%)	1 (6%)	3	1 (11%)	2
Epistaxis	1 (4%)	-	-	1 (11%)	2
Perforation	1 (4%)	1 (6%)	5	-	-
Rectal bleeding	1 (4%)	1 (6%)	2	-	-
Bucco-gingival fistula	1 (4%)	-	-	1 (11%)	2
Diarrhea	1 (4%)	-	-	1 (11%)	2
Neutropenia	2 (7%)	2 (11%)	3	-	-
Thrombocytopenia	1 (4%)	1 (6%)	3	-	-

3.3. Adverse Events in Patients with Moderately Active Inflammatory Bowel Disease

In the subset of patients with moderately active IBD who were treated with bevacizumab, grade 2 proteinuria occurred in one patient, which resolved spontaneously upon discontinuation of treatment. Grade 2 epistaxis and grade 2 oral-gingival fistula occurred in another patient. These symptoms also resolved upon treatment suspension. Additionally, one patient presented with grade 2 diarrhea requiring medical treatment, and the cause of this complication was presumed to be irinotecan treatment. Once the symptoms resolved, the patient continued treatment with 5-FU and bevacizumab without symptom recurrence (Table 4).

3.4. Adverse Events in Patients with Quiescent Inflammatory Bowel Disease

Among patients with quiescent IBD, one patient presented with grade 2 hypertension. In this case, treatment was discontinued independently due to disease progression. Furthermore, grade 3 proteinuria occurred in one patient necessitating treatment suspension. After resolution of proteinuria, the treatment could be resumed. A third patient experi-

enced grade 2 rectal bleeding that was investigated using colonoscopy. After exclusion of disease reactivation, treatment was continued. Finally, intestinal perforation secondary to mesenteric ischemia resulted in the death of one patient (*discussed below*).

3.5. Digestive Perforation during Treatment with Bevacizumab and Chemotherapy

We observed grade 5 intestinal perforation in a 43-year-old female patient with metastatic colon cancer diagnosed 9 years earlier with frequently relapsing pancolic CD. The patient's frequently relapsing IBD required previous treatment consisting of corticosteroids, as well as infliximab up to six months before diagnosis. Subtotal colectomy was performed followed by first-line administration of FOLFOX chemotherapy without bevacizumab for a total of 4 months. Later, bevacizumab was administered as maintenance therapy. Four weeks after the initiation of maintenance treatment, the patient presented with an acute abdomen with septic shock. Based on the computed tomography results, intestinal perforation, possibly because of mesenteric ischemia, was suspected. Unfortunately, the patient did not respond to treatments, was ineligible to surgery, and deceased rapidly. An autopsy was not performed. We believe this complication may be related to bevacizumab treatment.

3.6. Results of Patients Treated for Colorectal Cancer

Ten patients with metastatic CRC were treated with bevacizumab in combination with chemotherapy in the first-line setting, and another three received this treatment in the second-line or later. The median PFS was 5.4 months (95% CI: 4.0–7.6) in patients in the first-line setting (Figure 1). Bevacizumab was well-tolerated in ten patients (85%) with CRC, while complications were observed in three patients: two patients presented with grade 2 rectal bleeding and one patient deceased because of intestinal perforation (*see above*).

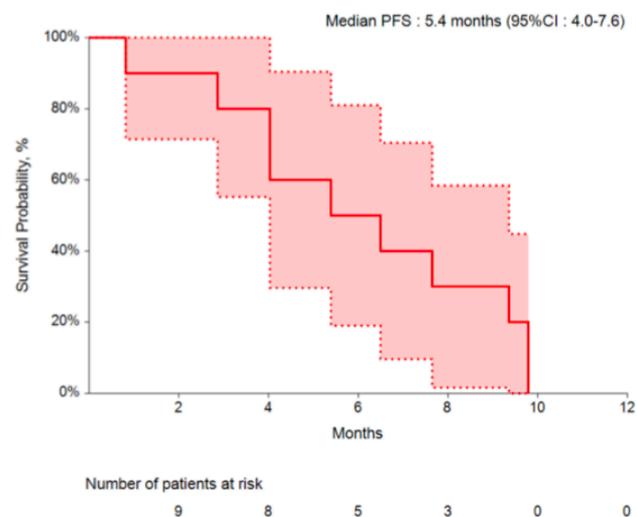


Figure 1. Median progression-free survival (PFS) of patients with IBD-related colorectal cancer treated with chemotherapy and bevacizumab in first line. The area shaded in red represents the 95% confidence interval (CI).

4. Discussion

Patients with IBD are at an increased risk of developing cancer. Due to the fact that potential side effects of chemotherapy in combination with anti-angiogenic treatments,

such as bevacizumab, are poorly investigated, treatment may be especially challenging in these patients.

Moreover, the concern about the potential side effects of bevacizumab, including intestinal perforation, in patients with IBD and GI cancer is based on observations that bevacizumab may cause tumor necrosis in the GI wall. More specifically, this might lead to bowel perforation [15]. Furthermore, bevacizumab might affect the GI vascularization, favoring ischemic perforation in the normal bowel and in digestive anastomosis [19]. Bevacizumab treatment could also prevent the healing of GI ulcers or colonic diverticulitis by reducing wound healing. In addition, it contributes to the formation of peptic ulcers, which are worsened by treatment with steroids commonly used for IBD [20].

Contrary to these expected reactions, the results of our retrospective study investigating the activity and potential side effects of bevacizumab in combination with chemotherapy in patients with quiescent or moderately active IBD demonstrated good clinical tolerability.

In our cohort, comprising patients with intestinal and extraintestinal cancers, toxicities were independent of disease activity at the initiation of treatment. Moreover, even in patients with GI tumors, we did not observe an increased occurrence of GI side effects.

We identified one case of digestive perforation in a patient with CRC and quiescent CD who was treated with infliximab six months prior to cancer diagnosis. Perforation occurred upon the first round of bevacizumab as maintenance therapy. However, the frequency of intestinal perforation in our cohort did not seem to be superior to that observed in patients with sporadic CRC [15,16].

While there is evidence of IBD flares under adjuvant hormone therapy [11], reports of the effects of chemotherapy on IBD range from no effects [21] to therapy-associated beneficial outcomes on disease activity [11], which our study confirms.

Among our small cohort, 11 patients with CD-related CRC were treated with bevacizumab, providing data on treatment efficacy that requires careful interpretation. Specifically, in our cohort, patients with IBD-related CRC treated with bevacizumab as first-line therapy showed a modest response to treatment with a median PFS of 5.4 months. Due to the small sample size, survival data are not statistically significant and differ from those of the pivotal trials [22]. Regarding molecular findings, we identified two patients (15%) with *KRAS* mutations. Unfortunately, we could not provide data about MMR status or *BRAF* mutations because this information was not collected at the time of investigation.

We found no studies addressing the activity of bevacizumab-containing regimens in patients with IBD in the literature. However, clinical and biological features of patients with IBD-related CRC that may affect treatment outcomes are well established. CRC in patients with IBD represents less than 2% of all CRC cases and is characterized by poorly differentiated and often synchronous tumors, less frequently involving the rectum. IBD-related CRC accounts for 10% to 15% of deaths in patients with IBD and occurs more frequently in men than sporadic cancers [23]. The molecular characteristics of IBD-associated CRC are suggested to differ between UC and CD patients. In UC, an increased *TP53* mutational load [24] and mutations in the APC/beta-catenin pathway [25] have been described, while microsatellite instability [26] is observed in both UC and CD patients. In contrast to UC, oncogenic pathways in CD remain insufficiently characterized. While some authors suggest similar *BRAF*, *NRAS*, and *KRAS* mutational profiles in CD-associated and sporadic CRC [27], the results of a recent meta-analysis investigating both UC and CD-associated CRC described a higher prevalence of *TP53* mutations and a lower prevalence of *KRAS* mutations in IBD-associated CRC than in sporadic CRC [28]. Hence, the molecular characteristics of IBD-associated CRC might affect treatment response and guide future treatment strategies.

The main limitation of the present study lies in its retrospective nature. Indeed, the complex clinical and biological disease variables that may help evaluate the cumulative disease burden of IBD are not captured on a routine basis in the oncology records and, therefore, were not always available for this retrospective analysis. Hence, only surrogate markers, such as time from IBD diagnosis to cancer diagnosis and treatment during the

six months before cancer diagnosis were considered. A better characterization of both clinical and biological markers for cumulative IBD activity may help predict cancer risk and potential complications in patients with IBD receiving bevacizumab.

5. Conclusions

In conclusion, our study provides real-world evidence that bevacizumab in combination with chemotherapy treatment for cancer patients with quiescent or moderately active IBD is feasible with an acceptable safety profile. Active therapies should not be withheld from patients with quiescent or moderately active IBD, and more clinical data of patients with severe chronic forms of IBD and those that require corticoid-sparing therapies are needed. This study can be used as a basis to implement treatment schemes and strategies in patients suffering from IBD who are going to undergo cancer treatment.

Author Contributions: Investigation, R.G.H.-G.; Supervision, O.M.; Writing—original draft, R.G.H.-G., M.G. and O.M.; Writing—review and editing, C.G., V.B., P.P., B.P., D.P., D.M., M.D. and O.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by Gustave Roussy Institutional Review Board.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: All data generated or analyzed during this study are included in this published article.

Acknowledgments: This work uses data provided by patients and collected by Gustave Roussy clinicians. We would like to thank all patients and clinicians who contributed to our research.

Conflicts of Interest: Herrera-Gómez declares no conflicts of interest related to this study. Grecea declares no conflicts of interest related to this study. Mir has received consultancy fees from Amgen, AstraZeneca, Bayer, Blueprint Medicines, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Ipsen, Lundbeck, Merck Sharpe & Dohme, Pfizer, Roche, Servier, and Vifor Pharma. Mir is an employee of Amgen since 1 February 2022. Gallois has participated in consulting and/or advisory boards for Servier and Sanofi and has received support for travel to meetings from Amgen. Boige has received consultancy fees from Bayer, Eisai, Merck Serono, MDS, and Roche. Honoraria for lectures: Amgen, Bayer, Merck Serono, MSD, Roche, and Ipsen. Malka has received consultancy fees from Agios, Amgen, Bayer, BMS, HalioDx, Incyte, Merck Serono, MSD, Pierre Fabre Oncologie, Roche, Sanofi, Servier, and Viatrix. Honoraria for lectures: Amgen, Bayer, BMS, Merck Serono, MSD, Pierre Fabre Oncologie, Roche, Sanofi, Servier, and Viatrix. Pautier declares no conflicts of interest related to this study. Pistilli declares no conflicts of interest related to this study. Planchard declares a consulting, advisory role, or lectures for: AstraZeneca, Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Celgene, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, Merck, Novartis, Pfizer, Janssen, and Roche. Honoraria: AstraZeneca, Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Celgene, Eli Lilly, Merck, Novartis, Pfizer, Janssen, and Roche. Clinical trials research as principal or co-investigator (institutional financial interests): AstraZeneca, Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, Medimmun, Sanofi-Aventis, Taiho Pharma, Novocure, Janssen, and Daiichi Sankyo. Travel, accommodations, and expenses: AstraZeneca, Roche, Novartis, and Pfizer. Ducreux declares a consulting or advisory role for: Amgen, AstraZeneca, Basilea, Bayer, Daiichi Sankyo, Glaxo Smith Kline, HalioDX, Ipsen, Lilly, Merck Serono, MSD, Pierre Fabre, Rafael, Roche, Servier, Sotio, and Zymeworks. Ducreux is an invited speaker for Amgen, AstraZeneca, Bayer, Lilly, Merck KGaA, Pierre Fabre, Pfizer, Roche, Servier, and Terumo.

References

1. Gomez, R.G.H.; Gallois, C.; Adler, M.; Malka, D.; Planchard, D.; Pistilli, B.; Ducreux, M.; Mir, O. Safety of bevacizumab in cancer patients with inflammatory bowel disease. *J. Clin. Oncol.* **2019**, *37*, 664. [\[CrossRef\]](#)
2. Abraham, C.; Cho, J.H. Inflammatory Bowel Disease. *N. Engl. J. Med.* **2009**, *361*, 2066–2078. [\[CrossRef\]](#)
3. Alkim, C.; Alkim, H.; Koksak, A.R.; Boga, S.; Sen, I. Angiogenesis in Inflammatory Bowel Disease. *Int. J. Inflamm.* **2015**, *2015*, 970890. [\[CrossRef\]](#)

4. Ardelean, D.S.; Yin, M.; Jerkic, M.; Peter, M.; Ngan, B.; Kerbel, R.S.; Foster, F.S.; Letarte, M. Anti-VEGF therapy reduces intestinal inflammation in Endoglin heterozygous mice subjected to experimental colitis. *Angiogenesis* **2014**, *17*, 641–659. [[CrossRef](#)]
5. Ng, S.C.; Shi, H.Y.; Hamidi, N.; Underwood, F.E.; Tang, W.; Benchimol, E.I.; Panaccione, R.; Ghosh, S.; Wu, J.C.Y.; Chan, F.K.L.; et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies. *Lancet* **2017**, *390*, 2769–2778. [[CrossRef](#)]
6. Jauregui-Amezaga, A.; Vermeire, S.; Prenen, H. Use of biologics and chemotherapy in patients with inflammatory bowel diseases and cancer. *Ann. Gastroenterol.* **2016**, *29*, 127–136. [[CrossRef](#)]
7. Peyrin-Biroulet, L.; Panes, J.; Sandborn, W.J.; Vermeire, S.; Danese, S.; Feagan, B.G.; Colombel, J.-F.; Hanauer, S.B.; Rycroft, B. Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2015**, *14*, 348–354.e17. [[CrossRef](#)]
8. Cai, Z.; Wang, S.; Li, J. Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review. *Front. Med.* **2021**, *8*, 765474. [[CrossRef](#)]
9. Beaugerie, L.; Itzkowitz, S.H. Cancers Complicating Inflammatory Bowel Disease. *N. Engl. J. Med.* **2015**, *372*, 1441–1452. [[CrossRef](#)]
10. Naito, A.; Mizushima, T.; Takeyama, H.; Sakai, D.; Uemura, M.; Kudo, T.; Nishimura, J.; Shinzaki, S.; Hata, T.; Sato, T.; et al. Feasibility of Chemotherapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease-Related Gastrointestinal Cancer. *Hepatogastroenterology* **2014**, *61*, 942–946.
11. Axelrad, J.E.; Fowler, S.A.; Friedman, S.; Ananthkrishnan, A.N.; Yajnik, V. Effects of Cancer Treatment on Inflammatory Bowel Disease Remission and Reactivation. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2012**, *10*, 1021–1027.e1. [[CrossRef](#)]
12. Coriat, R.; Mir, O.; Leblanc, S.; Ropert, S.; Brezault, C.; Chaussade, S.; Goldwasser, F. Feasibility of anti-VEGF agent bevacizumab in patients with Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **2011**, *17*, 1632. [[CrossRef](#)]
13. Lioriot, Y.; Boudou-Rouquette, P.; Billefont, B.; Ropert, S.; Goldwasser, F. Acute exacerbation of hemorrhagic rectocolitis during antiangiogenic therapy with sunitinib and sorafenib. *Ann. Oncol.* **2008**, *19*, 1975. [[CrossRef](#)]
14. Abu-Sbeih, H.; Faleck, D.M.; Ricciuti, B.; Mendelsohn, R.B.; Naqash, A.R.; Cohen, J.V.; Sellers, M.C.; Balaji, A.; Ben-Betzalel, G.; Hajir, I.; et al. Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Preexisting Inflammatory Bowel Disease. *J. Clin. Oncol.* **2020**, *38*, 576–583. [[CrossRef](#)]
15. Hapani, S.; Chu, D.; Wu, S. Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: A meta-analysis. *Lancet Oncol.* **2009**, *10*, 559–568. [[CrossRef](#)]
16. Burger, R.A.; Brady, M.F.; Bookman, M.A.; Monk, B.J.; Walker, J.L.; Homesley, H.D.; Fowler, J.; Greer, B.E.; Boente, M.; Fleming, G.F.; et al. Risk Factors for GI Adverse Events in a Phase III Randomized Trial of Bevacizumab in First-Line Therapy of Advanced Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* **2014**, *32*, 1210–1217. [[CrossRef](#)]
17. Besse, B.; Le Moulec, S.; Mazieres, J.; Senellart, H.; Barlesi, F.; Chouaid, C.; Dansin, E.; Bérard, H.; Falchero, L.; Gervais, R.; et al. Bevacizumab in Patients with Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer and Asymptomatic, Untreated Brain Metastases (BRAIN): A Nonrandomized, Phase II Study. *Clin. Cancer Res.* **2015**, *21*, 1896–1903. [[CrossRef](#)]
18. Eisenhauer, E.A.; Therasse, P.; Bogaerts, J.; Schwartz, L.H.; Sargent, D.; Ford, R.; Dancey, J.; Arbuck, S.; Gwyther, S.; Mooney, M.; et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* **2009**, *45*, 228–247. [[CrossRef](#)]
19. Abbrederis, K.; Kremer, M.; Schuhmacher, C. Ischemic anastomotic bowel perforation during treatment with bevacizumab 10 months after surgery. *Der Chir.* **2007**, *79*, 351–355. [[CrossRef](#)]
20. Torosian, M.H.; Turnbull, A.D. Emergency laparotomy for spontaneous intestinal and colonic perforations in cancer patients receiving corticosteroids and chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* **1988**, *6*, 291–296. [[CrossRef](#)]
21. Rajca, S.; Seksik, P.; Bourrier, A.; Sokol, H.; Nion-Larmurier, I.; Beaugerie, L.; Cosnes, J. Impact of the diagnosis and treatment of cancer on the course of inflammatory bowel disease. *J. Crohn's Colitis* **2014**, *8*, 819–824. [[CrossRef](#)]
22. Hurwitz, H.; Fehrenbacher, L.; Novotny, W.; Cartwright, T.; Hainsworth, J.; Heim, W.; Berlin, J.; Baron, A.; Griffing, S.; Holmgren, E.; et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *N. Engl. J. Med.* **2004**, *350*, 2335–2342. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Nebbia, M.; Yassin, N.A.; Spinelli, A. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease. *Clin. Colon Rectal Surg.* **2020**, *33*, 305–317. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Hussain, S.P.; Amstad, P.; Raja, K.; Ambs, S.; Nagashima, M.; Bennett, W.P.; Shields, P.G.; Ham, A.J.; Swenberg, J.A.; Marrogi, A.J.; et al. Increased p53 mutation load in noncancerous colon tissue from ulcerative colitis: A cancer-prone chronic inflammatory disease. *Cancer Res.* **2000**, *60*, 3333–3337. [[PubMed](#)]
25. Aust, D.E.; Terdiman, J.P.; Willenbacher, R.F.; Chang, C.G.; Molinaro-Clark, A.; Baretton, G.B.; Loehrs, U.; Waldman, F.M. The APC/ β -catenin pathway in ulcerative colitis-related colorectal carcinomas: A mutational analysis. *Cancer* **2002**, *94*, 1421–1427. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Fleisher, A.S.; Esteller, M.; Harpaz, N.; Leytin, A.; Rashid, A.; Xu, Y.; Liang, J.; Stine, O.C.; Yin, J.; Zou, T.T.; et al. Microsatellite instability in inflammatory bowel disease-associated neoplastic lesions is associated with hypermethylation and diminished expression of the DNA mismatch repair gene, hMLH1. *Cancer Res.* **2000**, *60*, 4864–4868.

-
27. Lennerz, J.K.; Van Der Sloot, K.W.J.; Le, L.P.; Batten, J.M.; Han, J.Y.; Fan, K.C.; Siegel, C.A.; Srivastava, A.; Park, D.Y.; Chen, J.-H.; et al. Colorectal cancer in Crohn's colitis is comparable to sporadic colorectal cancer. *Int. J. Color. Dis.* **2016**, *31*, 973–982. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 28. Du, L.; Kim, J.J.; Shen, J.; Chen, B.; Dai, N. KRAS and TP53 mutations in inflammatory bowel disease-associated colorectal cancer: A meta-analysis. *Oncotarget* **2017**, *8*, 22175–22186. [[CrossRef](#)]

