

## RECOMENDACIÓN T.4

### BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES

#### Guía de Práctica Clínica Cáncer Colorectal en Personas de 15 años y más - 2018

##### A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas con diagnóstico de cáncer de colon reseado en etapa III ¿Se debe realizar quimioterapia adyuvante por 3 meses en comparación a realizar quimioterapia adyuvante por 6 meses?

##### Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

**Población:** Personas con diagnóstico de cáncer de colon reseado en etapa III.

**Intervención:** Quimioterapia adyuvante por 3 meses.

**Comparación:** Quimioterapia adyuvante por 6 meses.

**Desenlace (outcome):** Mortalidad, Calidad de vida, Progresión, Sobrevida libre de evento, Efectos adversos serios.

##### B. BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Colorectal cancer”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.<sup>1</sup>

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Al momento de definir la pregunta la evidencia ya se encontraba previamente clasificada según intervenciones comparadas. Los resultados se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L·OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

---

<sup>1</sup> Para revisar la metodología, las estrategias y los resultados de la búsqueda, favor revisar el informe “Búsqueda sistemática de evidencia de los efectos deseables e indeseables” en la sección de método de la Guía de Práctica Clínica respectiva.

## C. SÍNTESIS DE EVIDENCIA

### Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron 2 revisiones sistemáticas\* que incluyen 11 estudios primarios, de los cuales todos corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”<sup>2</sup>, en el siguiente enlace: [Duración de la quimioterapia adyuvante para cáncer colorrectal no metastásico](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

Revisión Sistemática	2 [1-2]*
Estudios primarios	11 [3-13]

\*Uno de los artículos [2] corresponde a un metanálisis colaborativo de la IDEAL collaboration, que si bien no cumple con los criterios de revisión sistemática, aporta información relevante por lo que se incluyó en la matriz.

### Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, decidiendo excluir 5 ensayos ya que no comparan los meses deseados: Dos ensayos [4, 6] comparó 6 contra 9 meses, dos ensayos [10, 11] 6 contra 12 meses y un ensayo 3 contra 12 meses [9]. Se decidió seleccionar el metanálisis colaborativo de la IDEA collaboration [2], que si bien no es una revisión sistemática, aporta información relevante, y existe baja probabilidad de que existan otros estudios evaluando esta pregunta.

### Metanálisis

No disponible en el artículo [2].

---

<sup>2</sup> **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE POR 3 MESES COMPARADO POR 6 MESES PARA CÁNCER DE COLON RESECADO EN ETAPA III.						
Pacientes	Personas con diagnóstico de cáncer de colon resecado en etapa III.					
Intervención	Quimioterapia adyuvante por 3 meses.					
Comparación	Quimioterapia adyuvante por 6 meses.					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/ pacientes	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		QMT por 6 meses	QMT por 3 meses	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	HR 0,99 (0,96 a 1,14) -- 1 ensayo / 6088 pacientes [12]	100 por 1000	99 por 1000	Diferencia: 1 menos (4 menos a 13 más)	⊕⊕○○ <sup>1,2</sup> Baja	El uso de quimioterapia por 3 meses comparado con 6 meses podría tener poco impacto en mortalidad, pero la certeza de la evidencia es baja.
Calidad de vida	El desenlace calidad de vida no fue medido o reportado por las revisiones sistemáticas.					--
Progresión	El desenlace progresión no fue medido o reportado por las revisiones sistemáticas.					--
Sobrevida libre de evento	HR 1,07 (1,00 a 1,15) -- 6 ensayos / 12.834 pacientes [3, 5, 7, 8, 12, 13]	680 por 1000	705 por 1000	Diferencia: 25 más (0 a 50 más)	⊕○○○ <sup>1,2,3</sup> Muy baja	El uso de quimioterapia por 3 meses comparado con 6 meses podría aumentar la supervivencia libre de progresión. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Efectos adversos serios	RR 0,66 (0,63 a 0,69) -- 6 ensayos / 9.381 pacientes [3, 5, 7, 8, 12, 13]	510 por 1000	336 por 1000	Diferencia: 174 menos (158 a 189 menos)	⊕⊕⊕○ <sup>1</sup> Moderada	El uso de quimioterapia por 3 meses comparado con 6 meses probablemente disminuye los efectos adversos serios.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

\* El **riesgo CON QMT por 6 meses** está basado en el riesgo del grupo control en los estudios. El **riesgo CON QMT por 3 meses** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

<sup>1</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que la mayoría de los ensayos no fueron ciegos.

<sup>2</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza conlleva una decisión diferente.

<sup>3</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por ser indirecta, ya que el desenlace supervivencia libre de eventos es un desenlace sustituto.

Fecha de elaboración de la tabla: Octubre, 2018.

## Referencias

1. Des Guetz G, Uzzan B, Morere JF, Perret G, Nicolas P. Duration of adjuvant chemotherapy for patients with non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane database of systematic reviews* (Online). 2010;(1):CD007046.
2. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, Souglakos J, Shi Q, Kerr R, Labianca R, Meyerhardt JA, Vernerey D, Yamanaka T, Boukovinas I, Meyers JP, Renfro LA, Niedzwiecki D, Watanabe T, Torri V, Saunders M, Sargent DJ, Andre T, Iveson T. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;378(13):1177-1188.
3. ACHIEVE. Yoshino, T., Yamanaka, T., Kotaka, M., Manaka, D., Eto, T., Hasegawa, J., Takagane, A., Nakamura, M., Kato, T., Munemoto, Y., Nakamura, F., Bando, H., Taniguchi, H., Gamoh, M., Shiozawa, M., Sakamoto, J., Saji, S., Mizushima, T., Ohtsu, A., Mori, M.. LBA24Efficacy of 3 versus 6 months of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer (CC): Results from phase III ACHIEVE trial as part of the International Duration Evaluation of Adjuvant therapy (IDEA) Collaboration. *Annals of Oncology*. 2017;28(suppl\_5):mdx440.017-mdx440.017.
4. André T, Quinaux E, Louvet C, Colin P, Gamelin E, Bouche O, Achille E, Piedbois P, Tubiana-Mathieu N, Boutan-Laroze A, Flesch M, Lledo G, Raoul Y, Debrix I, Buyse M, de Gramont A. Phase III study comparing a semimonthly with a monthly regimen of fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for stage II and III colon cancer patients: final results of GERCOR C96.1. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(24):3732-8.
5. CALGB/SWOG 80702. Alliance for Clinical Trials in Oncology. Oxaliplatin, Leucovorin Calcium, and Fluorouracil With or Without Celecoxib in Treating Patients With Stage III Colon Cancer Previously Treated With Surgery. *clinicaltrials.gov*. 2010;
6. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, O'Rourke MA, Frontiera MS, Jackson DV, Mayer RJ. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(34):8671-8.
7. HORG. Hellenic Oncology Research Group. Adjuvant Therapy(3 vs. 6 Months) With the FOLFOX 4 or XELOX for Stage II or Stage III Colon Cancer. *clinicaltrials.gov*. 2010;
8. IDEA. André T, Vernerey D, Mineur L, Bennouna J, Desrame J, Faroux R, Fratte S, Hug de Larauze M, Paget-Bailly S, Chibaudel B, Bez J, Dauba J, Louvet C, Lepere C, Dupuis O, Becouarn Y, Mabro M, Egreteau J, Bouche O, Deplanque G, Ychou M, Galais MP, Ghiringhelli F, Dourthe LM, Bachet JB, Khalil A, Bonnetain F, de Gramont A, Taieb J, for PRODIGE investigators, GERCOR, Fédération Française de Cancérologie Digestive, and UNICANCER. Three Versus 6 Months of Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Patients With Stage III Colon Cancer: Disease-Free Survival Results From a Randomized, Open-Label, International Duration Evaluation of Adjuvant (IDEA) France, Phase III Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(15):1469-1477.
9. Ito K, Kato T, Koike A, Miura K, Yamaguchi A, Sakou T, Takagi H. Optimum duration of oral adjuvant chemotherapy of HCFU for colorectal cancer; review of 5-year follow-up. *Anticancer research*. 2001;20(6C):4681-6.

10. Nakamura T, Ohno M, Tabuchi Y, Kamigaki T, Fujii H, Yamagishi H, Kuroda Y. Optimal duration of oral adjuvant chemotherapy with Carmofur in the colorectal cancer patients: the Kansai Carmofur Study Group trial III. *International journal of oncology*. 2001;19(2):291-8.
11. O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn M, Fitzgibbons RJ, Erlichman C, Shepherd L, Moertel CG, Kocha WI, Pazdur R, Wieand HS, Rubin J, Vukov AM, Donohue JH, Krook JE, Figueredo A. Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(1):295-300.
12. SCOT. Iveson TJ, Kerr RS, Saunders MP, Cassidy J, Hollander NH, Tabernero J, Haydon A, Glimelius B, Harkin A, Allan K, McQueen J, Scudder C, Boyd KA, Briggs A, Waterston A, Medley L, Wilson C, Ellis R, Essapen S, Dhadda AS, Harrison M, Falk S, Raouf S, Rees C, Olesen RK, Propper D, Bridgewater J, Azzabi A, Farrugia D, Webb A, Cunningham D, Hickish T, Weaver A, Gollins S, Wasan HS, Paul J. 3 versus 6 months of adjuvant oxaliplatin-fluoropyrimidine combination therapy for colorectal cancer (SCOT): an international, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet. Oncology*. 2018;19(4):562-578.
13. TOSCA. Sobrero A, Lonardi S, Rosati G, Di Bartolomeo M, Ronzoni M, Pella N, Scartozzi M, Banzi M, Zampino MG, Pasini F, Marchetti P, Cantore M, Zaniboni A, Rimassa L, Ciuffreda L, Ferrari D, Zagonel V, Maiello E, Barni S, Rulli E, Labianca R, TOSCA Investigators. FOLFOX or CAPOX in Stage II to III Colon Cancer: Efficacy Results of the Italian Three or Six Colon Adjuvant Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(15):1478-1485.