

RECOMENDACIÓN T.5

BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES

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

A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas con diagnóstico de cáncer colorrectal en etapa IV, sin tratamiento previo ¿Se debe usar quimioterapia más cetuximab en comparación a sólo quimioterapia?

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

Población: Personas con diagnóstico de cáncer colorrectal en etapa IV, sin tratamiento previo.

Intervención: Cetuximab más quimioterapia.

Comparación: Quimioterapia.

Desenlace (outcome): Mortalidad, sobrevida libre de progresión, efectos adversos severos.

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.¹

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.

¹ 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 30 revisiones sistemáticas que incluyen 9 estudios primarios, todos los cuales corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”², en el siguiente enlace: [Cetuximab más quimioterapia versus solo quimioterapia para el tratamiento de primera línea del cáncer de colon metastásico](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

Revisión Sistemática	30 [1-30]
Estudios primarios	9 ensayos aleatorizados [31-39]

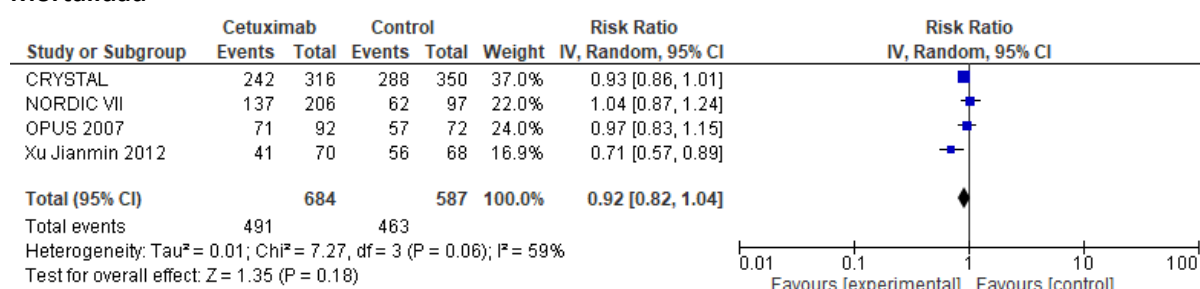
Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificando una revisión sistemática [2] que incluye la mayoría de los ensayos aleatorizados relevantes exceptuando cuatro ensayos [31, 33, 37, 38], sin embargo, dos ensayos no reportaba el estado del KRAS [33, 38] y dos ensayos no entregaron datos para ser reutilizados en metanálisis [31, 37].

Se decidió en conjunto con el coordinador clínico de la guía considerar los resultados para *wild type* de KRAS.

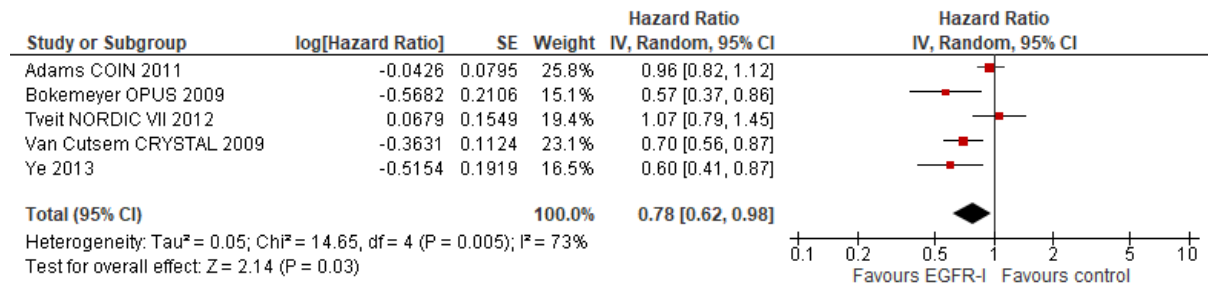
Metanálisis

Mortalidad



² **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.

Progresión de la enfermedad



Efectos adversos severos

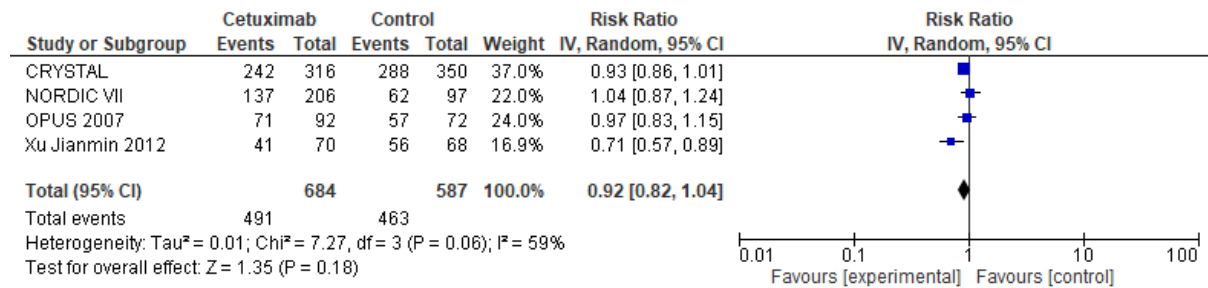


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

CETUXIMAB MÁS QUIMIOTERAPIA COMPARADO CON QUIMIOTERAPIA PARA CÁNCER COLORRECTAL EN ETAPA IV SIN TRATAMIENTO PREVIO.						
Pacientes	Personas con diagnóstico de cáncer colorrectal en etapa IV, sin tratamiento previo.					
Intervención	Cetuximab más quimioterapia.					
Comparación	Quimioterapia					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/pacientes	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		QMT	Cetuximab + QMT	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 0,92 (0,82 a 1,04) -- 4 ensayos/1271 pacientes [32, 34, 35, 39]	789 por 1000	726 por 1000	Diferencia: 63 menos (142 menos a 32 más)	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja	Agregar cetuximab podría disminuir la mortalidad. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Progresión de la enfermedad	HR 0,78 (0,62 a 0,98) -- 5 ensayos [32-35, 39]	250 por 1000	201 por 1000	Diferencia: 49 menos (4 a 87 menos)	⊕○○○ ^{1,2,3,4} Muy baja	Agregar cetuximab podría disminuir la progresión. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Efectos adversos serios**	RR 1,22 (1,03 a 1,44) -- 3 ensayos / 1412 pacientes [32, 34, 35]	543 por 1000	663 por 1000	Diferencia: 120 más (16 a 239 más)	⊕⊕⊕○ ^{1,5} Moderada	Agregar cetuximab probablemente aumenta los efectos adversos serios.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

HR: Hazard ratio.

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

* El **riesgo CON QMT** está basado en el riesgo del grupo control en los estudios y en el desenlace sobrevivida libre de progresión está basado en el ensayo con mayor peso [33]. El **riesgo CON QMT + cetuximab** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

**Los efectos adversos más frecuentes corresponden a toxicidad cutánea, hipomagnesemia, fatiga, dolor abdominal, náuseas y diarrea. Sin embargo los efectos serios más frecuentes corresponden a fibrosis pulmonar, sepsis por toxicidad cutánea y anafilaxis.

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que la mayoría de los ensayos no fue ciego.

² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia ya que diferentes ensayos presentaban diferentes conclusiones (I2 >50%).

³ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza conlleva una decisión diferente.

⁴ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por ser indirecta, ya que es un desenlace sustituto.

⁵ Se decidió no disminuir certeza de evidencia por inconsistencia, ya que las diferencias de los estudios son en la magnitud y no en el sentido.

Fecha de elaboración de la tabla: Octubre, 2018.

Referencias

1. Bekaii-Saab T, Wu C. Seeing the forest through the trees: a systematic review of the safety and efficacy of combination chemotherapies used in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2014;91(1):9-34.
2. Chan DLH, Segelov E, Wong RSH, Smith A, Herbertson RA, Li BT, Tebbutt N, Price T, Pavlakis N. Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors for metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;6:CD007047.
3. Chen D, Li L, Zhang X, Gao G, Shen L, Hu J, Yang M, Liu B, Qian X. FOLFOX plus anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibody (mAb) is an effective first-line treatment for patients with RAS-wild left-sided metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. *Medicine*. 2018;97(10):e0097.
4. Ciliberto D, Staropoli N, Caglioti F, Chiellino S, Ierardi A, Ingargiola R, Botta C, Arbitrio M, Correale P, Tassone P, Tagliaferri P. The best strategy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer patients in first-line treatment: A classic and Bayesian meta-analysis. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2018;125:69-77.
5. Cui CH, Huang SX, Qi J, Zhu HJ, Huang ZH, Yu JL. Neoadjuvant chemotherapy (NCT) plus targeted agents versus NCT alone in colorectal liver metastases patients: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2015;6(41):44005-18.
6. Esin E, Yalcin S. Maintenance strategy in metastatic colorectal cancer: A systematic review. *Cancer treatment reviews*. 2016;42:82-90.
7. Gao G.-H., Zhou X.-L., Huang R.-F., Jiang J.-W., Chu Z.-H., Liang X.-H.. Cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. *Tumor*. 2009;29(3):253-258.
8. Golfopoulou V, Salanti G, Pavlidis N, Ioannidis JP. Survival and disease-progression benefits with treatment regimens for advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *The lancet oncology*. 2007;8(10):898-911.
9. Huxley N, Crathorne L, Varley-Campbell J, Tikhonova I, Snowsill T, Briscoe S, Peters J, Bond M, Napier M, Hoyle M. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (review of technology appraisal no. 176) and panitumumab (partial review of technology appraisal no. 240) for previously untreated metastatic colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2017;21(38):1-294.
10. Kirstein MM, Lange A, Prenzler A, Manns MP, Kubicka S, Vogel A. Targeted Therapies in Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Assessment of Currently Available Data. *The oncologist*. 2014;19(11):1156-68.
11. Ku GY, Haaland BA, de Lima Lopes G. Cetuximab in the first-line treatment of K-ras wild-type metastatic colorectal cancer: the choice and schedule of fluoropyrimidine matters. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2012;70(2):231-8.
12. Kumachev A, Yan M, Berry S, Ko YJ, Martinez MC, Shah K, Chan KK. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Biologic Agents in the First Line Setting for Advanced Colorectal Cancer. *PloS one*. 2015;10(10):e0140187.
13. Li XX, Liang L, Huang LY, Cai SJ. Standard chemotherapy with cetuximab for treatment of colorectal cancer. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(22):7022-35.
14. Lin L., Chen L.-L., Wang Y., Meng X.-Y., Liang C., Zhou F.-X.. Efficacy of cetuximab-based chemotherapy in metastatic colorectal cancer according to RAS and BRAF mutation subgroups: A meta-analysis. *Molecular and Clinical Oncology*. 2016;4(6):1017-1024.
15. Liu L, Cao Y, Tan A, Liao C, Gao F. Cetuximab-based therapy versus non-cetuximab therapy for advanced cancer: a meta-analysis of 17 randomized controlled trials. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2010;65(5):849-61.
16. Liu L, Cao Y, Tan A, Liao C, Mo Z, Gao F. Cetuximab-based therapy vs noncetuximab therapy in advanced or metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of seven randomized controlled trials.

Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. 2010;12(5):399-406.

17. Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, Schirripa M, Lonardi S, Vaccaro V, Cuppone F, Giannarelli D, Zagonel V, Cognetti F, Tortora G, Falcone A, Bria E. Clinical impact of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: meta-analytical estimation and implications for therapeutic strategies. *Cancer*. 2012;118(6):1523-32.
18. Lv W., Zhang G.Q., Jiao A., Zhao B.C., Shi Y., Chen B.M., Zhang J.L.. Chemotherapy plus cetuximab versus chemotherapy alone for patients with KRAS wild type unresectable liver-confined metastases colorectal cancer: An updated meta-analysis of RCTs. *Gastroenterology Research and Practice*. 2017;2017(no pagination):8464905.
19. Lv ZC, Ning JY, Chen HB. Efficacy and toxicity of adding cetuximab to chemotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer: a meta-analysis from 12 randomized controlled trials. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2014;35(12):11741-50.
20. Pietrantonio F, Cremolini C, Petrelli F, Di Bartolomeo M, Loupakis F, Maggi C, Antoniotti C, de Braud F, Falcone A, Iacovelli R. First-line anti-EGFR monoclonal antibodies in panRAS wild-type metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2015;96(1):156-66.
21. Qi WX, Shen Z, Tang LN, Yao Y. Does the addition of targeted biological agents to first-line chemotherapy for advanced colorectal cancer increase complete response? A systematic review and meta-analysis. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2014;16(9):O300-7.
22. Rosa B, de Jesus JP, de Mello EL, Cesar D, Correia MM. Effectiveness and safety of monoclonal antibodies for metastatic colorectal cancer treatment: systematic review and meta-analysis. *Ecancermedalscience*. 2015;9(no pagination):582.
23. Sabanathan D, Eslick GD, Shannon J. Use of Neoadjuvant Chemotherapy Plus Molecular Targeted Therapy in Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical colorectal cancer*. 2016;15(4):e141-e147.
24. Vale CL, Tierney JF, Fisher D, Adams RA, Kaplan R, Maughan TS, Parmar MK, Meade AM. Does anti-EGFR therapy improve outcome in advanced colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Cancer treatment reviews*. 2012;38(6):618-25.
25. Wen F, Tang R, Sang Y, Li M, Hu Q, Du Z, Zhou Y, Zhang P, He X, Li Q. Which is false: oxaliplatin or fluoropyrimidine? An analysis of patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with first-line epidermal growth factor receptor monoclonal antibody. *Cancer science*. 2013;104(10):1330-8.
26. Yan P., Tian J., Qian J., Zhang Y., Wang Z.. Efficacy and safety of cetuximab combined with chemotherapy versus chemotherapy alone in the treatment of metastatic colorectal cancer: A systemic review with meta-analysis. *Pharmaceutical Care and Research*. 2015;15(4):281-286.
27. Yang Y.-F., Wang G.-Y., He J.-L., Wu F.-P., Zhang Y.-N.. Overall survival of patients with KRAS wild-type tumor treated with FOLFOX/FOLFIRI+/-cetuximab as the first-line treatment for metastatic colorectal cancer A meta-analysis. *Medicine (United States)*. 2017;96(12):e6335.
28. Zhang L, Ma L, Zhou Q. Overall and KRAS-specific results of combined cetuximab treatment and chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *International journal of colorectal disease*. 2011;26(8):1025-33.
29. Zhou SW, Huang YY, Wei Y, Jiang ZM, Zhang YD, Yang Q, Xie DR. No survival benefit from adding cetuximab or panitumumab to oxaliplatin-based chemotherapy in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer in KRAS wild type patients: a meta-analysis. *PloS one*. 2012;7(11):e50925.

30. Zhu YL, Lou J, Guo JY, Huang Z, Lv SW. A meta analysis of cetuximab plus oxaliplatin based chemotherapy regimen for metastatic colorectal cancer. *Indian journal of cancer*. 2014;51 Suppl 3(7):e113-6.
31. CALGB 80203. Venook, A, Niedzwiecki, D, Hollis, D, Sutherland, S, Goldberg, R, Alberts, S, Benson, A, Wade, J, Schilsky, R, Mayer, R. Phase III study of irinotecan/5FU/LV (FOLFIRI) or oxaliplatin/5FU/LV (FOLFOX)±cetuximab for patients (pts) with untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCR): CALGB 80203 preliminary results. ASCO Meeting. Published in: *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(18_suppl):3509-3509.
32. CRYSTAL. Folprecht, G, Nowacki, M, Lang, I, Cascinu, S, Shchepotin, I, Maurel, J, Rougier, P, Cunningham, D, Zubel, A, Van Cutsem, E. Cetuximab plus FOLFIRI first line in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): a quality-of-life (QoL) analysis of the CRYSTAL trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(15S):4076-4076.
33. MRC COIN. Adams RA, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, Madi A, Fisher D, Kenny SL, Kay E, Hodgkinson E, Pope M, Rogers P, Wasan H, Falk S, Gollins S, Hickish T, Bessell EM, Propper D, Kennedy MJ, Kaplan R, Maughan TS, MRC COIN Trial Investigators. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *The Lancet. Oncology*. 2011;12(7):642-53.
34. NORDIC VII. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, Pfeiffer P, Sorbye H, Pyrhonen S, Sigurdsson F, Kure E, Ikdahl T, Skovlund E, Fokstuen T, Hansen F, Hofslie E, Birkemeyer E, Johnsson A, Starkhammar H, Yilmaz MK, Keldsen N, Erdal AB, Dajani O, Dahl O, Christoffersen T. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(15):1755-62.
35. OPUS. Bokemeyer C, Köhne CH, Ciardiello F, Lenz HJ, Heinemann V, Klinkhardt U, Beier F, Duecker K, van Krieken JH, Tejpar S. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2015;51(10):1243-52.
36. SAKK-Phase 2. Borner M, Koeberle D, Von Moos R, Saletti P, Rauch D, Hess V, Trojan A, Helbling D, Pestalozzi B, Caspar C, Ruhstaller T, Roth A, Kappeler A, Dietrich D, Lanz D, Mingrone W, Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK), Bern, Switzerland. Adding cetuximab to capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research SAKK. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2008;19(7):1288-92.
37. TAILOR. Qin, S., Xu, J., Wang, L., Cheng, Y., Liu, T., Chen, J., Eggleton, S. P., Liu, J., Li, J.. LBA-05First-line FOLFOX-4 ± cetuximab in patients with RAS wild-type (wt) metastatic colorectal cancer (mCRC): the open-label, randomized phase 3 TAILOR trial. *Annals of Oncology*. 2016;27(suppl_2):ii141-ii141.
38. Xu XH, Ma R, Li LL, Liu B. Clinical observation on cetuximab (C225) with FOLFOX4 in the treatment of metastatic colorectal cancer. *肿瘤研究与临床 (Cancer Research and Clinic)*. 2009;21(10):695-6.
39. Ye LC, Liu TS, Ren L, Wei Y, Zhu DX, Zai SY, Ye QH, Yu Y, Xu B, Qin XY, Xu J. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(16):1931-8.