

RECOMENDACIÓN T.6

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 colorrectal en etapa IV, sin tratamiento previo ¿Se debe usar quimioterapia más bevacizumab 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: Quimioterapia más bevacizumab.

Comparación: Sólo 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 13 estudios primarios, de los cuales 9 corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”², en el siguiente enlace: [Bevacizumab más quimioterapia versus solo quimioterapia para cáncer de colon metastásico irreseccable no tratado](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

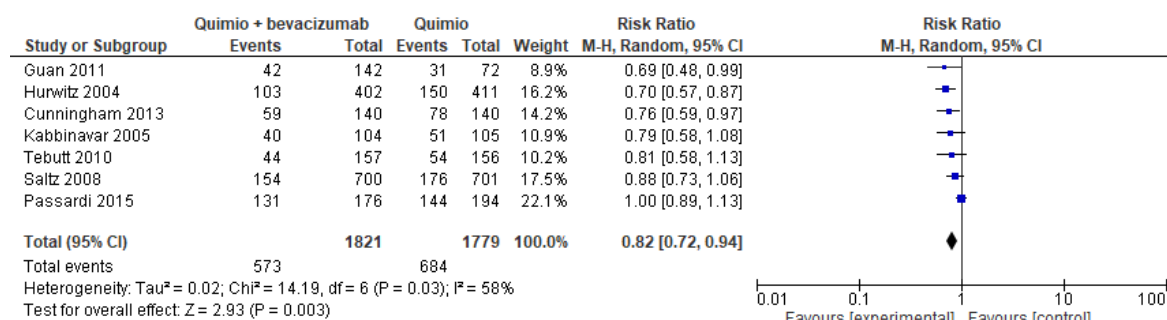
Revisión Sistemática	30 [1-30]
Estudios primarios	9 ensayos aleatorizados [31-39] y 4 observacionales [40-43]

Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificando una revisión sistemática [4] que incluye todos los ensayos aleatorizados relevantes [31-39], por lo que se decidió reutilizar su metanálisis del desenlace sobrevivida libre de progresión para construir la tabla resumen de resultados. La información asociada a los desenlaces mortalidad y efectos adversos severos fue extraída directamente de los estudios primarios [31-39], ya que la revisión identificada [4] no reportó dichos desenlaces.

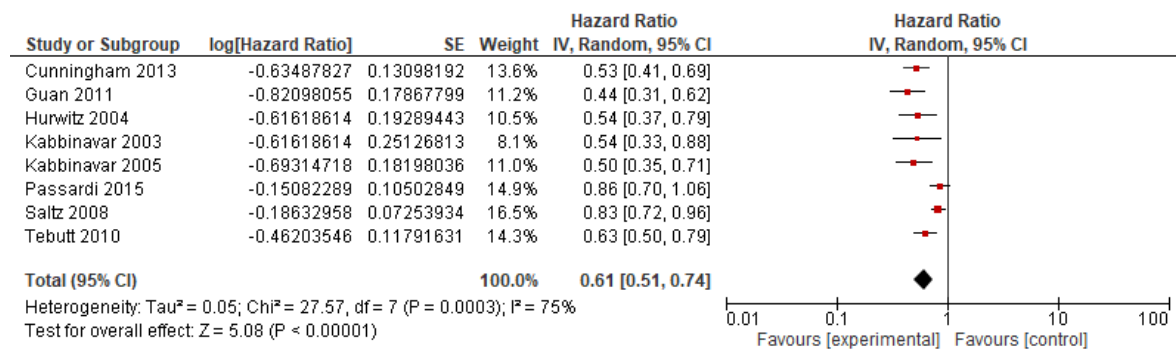
Metanálisis

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

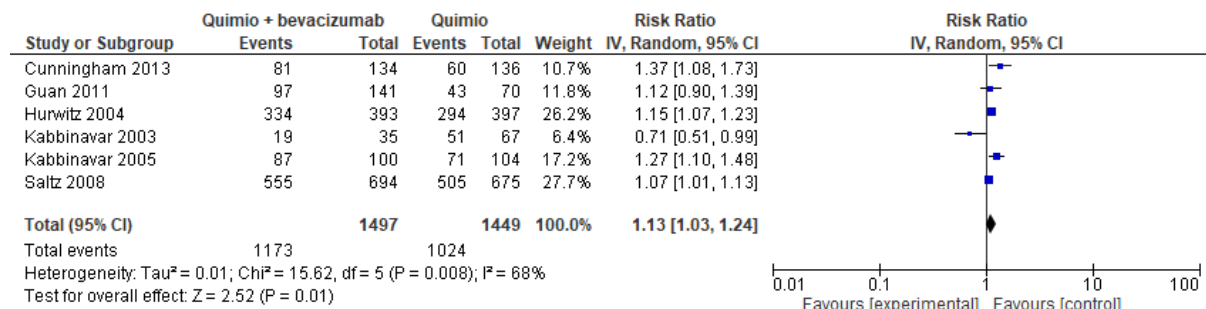


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

QUIMIOTERAPIA MÁS BEVACIZUMAB COMPARADO CON QUIMIOTERAPIA PARA CÁNCER COLORRECTAL						
Pacientes	Personas con diagnóstico de cáncer colorrectal en etapa IV, sin tratamiento previo.					
Intervención	Quimioterapia más bevacizumab					
Comparación	Quimioterapia					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/ pacientes	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		Quimioterapia	Quimioterapia más bevacizumab	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 0,82 (0,72 a 0,94) -- 3600 pacientes/ 7 ensayos [31- 34,36,37,39]	384 por 1000	315 por 1000	Diferencia : 69 menos (23 a 108 menos)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	La adición de bevacizumab a quimioterapia podría disminuir la mortalidad, pero la certeza de la evidencia es baja.
Progresión de la enfermedad	HR 0,61 (0,51 a 0,74) -- 8 ensayos [31- 37, 39]	300 por 1000	196 por 1000	Diferencia : 104 menos (68 a 134 menos)	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja	La adición de bevacizumab a quimioterapia podría disminuir la progresión. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Efectos adversos severos	RR 1,13 (1,03 a 1,24) -- 2946 pacientes/ 6 ensayos [31- 35,37]	707 por 1000	799 por 1000	Diferencia : 92 más (21 a 170 más)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	La adición de bevacizumab a quimioterapia podría aumentar los efectos adversos severos, pero la certeza de la evidencia es baja.

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 QUIMIOTERAPIA** está basado en el riesgo del grupo control en los estudios y en el desenlace sobrevida libre de progresión está basado en el ensayo con mayor peso [37]. El **riesgo CON QUIMIOTERAPIA MÁS BEVACIZUMAB** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que una proporción alta de los ensayos tienen limitaciones, en especial en relación al sesgo de desempeño y detección.

² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia, ya que diferentes ensayos presentaron distintas conclusiones (I2>58).

³ Se disminuyó un nivel de certeza por ser indirecta, ya que sobrevida de libre progresión corresponde a un desenlace sustituto.

Fecha de elaboración de la tabla: Octubre, 2018.

Referencias

1. Ahmadizar F, Onland-Moret NC, de Boer A, Liu G, Maitland-van der Zee AH. Efficacy and Safety Assessment of the Addition of Bevacizumab to Adjuvant Therapy Agents in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS one*. 2015;10(9):e0136324.
2. Anna Dorothea ADW Wagner, Dirk Arnold, Axel AG Grothey, Johannes Haerting, Susanne Unverzagt. Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009;(3):CD005392.
3. 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.
4. Botrel TE, Clark LG, Paladini L, Clark OA. Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy compared to chemotherapy alone in previously untreated advanced or metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC cancer*. 2016;16(1):677.
5. Cao Y, Tan A, Gao F, Liu L, Liao C, Mo Z. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing chemotherapy plus bevacizumab with chemotherapy alone in metastatic colorectal cancer. *International journal of colorectal disease*. 2009;24(6):677-85.
6. Chen K., Gong Y., Zhang Q., Shen Y., Zhou T.. Efficacy and safety of addition of bevacizumab to FOLFIRI or irinotecan/bolus 5-FU/LV (IFL) in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. *Medicine*. 2016;95(46):e5221.
7. Chen YX, Yang Q, Kuang JJ, Chen SY, Wei Y, Jiang ZM, Xie DR. Efficacy of adding bevacizumab in the first-line chemotherapy of metastatic colorectal cancer: evidence from seven randomized clinical trials. *Gastroenterology research and practice*. 2014;2014(no pagination):594930.
8. Dang A., Likhari N., Vsn M., Hyderboini R.K., Inuganti A., Thode R., Sirumalla Y., Sharma A., Ghosh S.. Efficacy and safety of oxaliplatin/capecitabine based chemotherapy plus bevacizumab as first-line treatment for advanced colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Value in Health*. 2017;:A91-A92.
9. Esin E, Yalcin S. Maintenance strategy in metastatic colorectal cancer: A systematic review. *Cancer treatment reviews*. 2016;42:82-90.
10. Galfrascoli E, Piva S, Cinquini M, Rossi A, La Verde N, Bramati A, Moretti A, Manazza A, Damia G, Torri V, Muserra G, Farina G, Garassino MC, ORION Collaborative Group. Risk/benefit profile of bevacizumab in metastatic colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2011;43(4):286-94.
11. Ilic I., Jankovic S., Ilic M.. Bevacizumab combined with chemotherapy improves survival for patients with metastatic colorectal cancer: Evidence from meta analysis. *PLoS ONE*. 2016;11(8):e0161912.
12. Jang HJ, Kim BJ, Kim JH, Kim HS. The addition of bevacizumab in the first-line treatment for metastatic colorectal cancer: an updated meta-analysis of randomized trials. *Oncotarget*. 2017;8(42):73009-73016.
13. 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.

14. 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.
15. Li S, Chi P. Optimizing the efficacy of first-line chemotherapy plus bevacizumab in metastatic colorectal cancer: analysis of multiple methods. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*. 2011;25(1):43-50.
16. Li Y., Liang X.-Y., Yue Y.-Q., Sheng L., Liu J.-K., Wang Z.-Y., Chen G.. Does the addition of drugs targeting the vascular endothelial growth factor pathway to first-line chemotherapy increase complete response? A meta-analysis of randomized clinical trials. *Tumor Biology*. 2016;37(5):6297-6306.
17. Loupakis F, Bria E, Vaccaro V, Cuppone F, Milella M, Carlini P, Cremolini C, Salvatore L, Falcone A, Muti P, Sperduti I, Giannarelli D, Cognetti F. Magnitude of benefit of the addition of bevacizumab to first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*. 2010;29:58.
18. Lv C, Wu S, Zheng D, Wu Y, Yao D, Yu X. The Efficacy of Additional Bevacizumab to Cytotoxic Chemotherapy Regimens for the Treatment of Colorectal Cancer: An Updated Meta-Analysis for Randomized Trials. *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals*. 2013;28(7):501-9.
19. Ma WH, An YH, Zhang YQ, Guo Y, Li N. Bevacizumab maintenance treatment for colorectal cancer: A meta-analysis. *World Chinese Journal of Digestology*. 2017;25(4):340-350.
20. Macedo LT, da Costa Lima AB, Sasse AD. Addition of bevacizumab to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis, with emphasis on chemotherapy subgroups. *BMC cancer*. 2012;12(no pagination):89.
21. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, Maspero F, Sauta MG, Beretta GD, Barni S. FOLFIRI-Bevacizumab As First-Line Chemotherapy in 3500 Patients With Advanced Colorectal Cancer: A Pooled Analysis of 29 Published Trials. *Clinical colorectal cancer*. 2013;12(3):145-51.
22. Pinto C., Antonuzzo L., Porcu L., Aprile G., Maiello E., Masi G., Petrelli F., Scartozzi M., Torri V., Barni S.. Efficacy and Safety of Bevacizumab Combined With Fluoropyrimidine Monotherapy for Unfit or Older Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Colorectal Cancer*. 2017;16(2):e61-e72.
23. 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.
24. Qu CY, Zheng Y, Zhou M, Zhang Y, Shen F, Cao J, Xu LM. Value of bevacizumab in treatment of colorectal cancer: A meta-analysis. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(16):5072-80.
25. 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. *Ecancermedicalscience*. 2015;9(no pagination):582.
26. Tappenden P, Jones R, Paisley S, Carroll C. Systematic review and economic evaluation of bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2007;11(12):1-128, iii-iv.

27. Tol J, Punt CJ. Monoclonal antibodies in the treatment of metastatic colorectal cancer: a review. *Clinical therapeutics*. 2010;32(3):437-53.
28. Wang M, Zheng X, Ruan X, Ye B, Cai L, Lin F, Tu J, Jiang F, Li S. Efficacy and safety of first-line chemotherapy plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Chinese medical journal*. 2014;127(3):538-46.
29. Welch S, Spithoff K, Rumble RB, Maroun J, Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Bevacizumab combined with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: a systematic review. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010;21(6):1152-62.
30. Zhang G, Zhou X, Lin C. Efficacy of chemotherapy plus bevacizumab as first-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis and up-date. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(1):1434-45.
31. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB, Jonker D, Osborne S, Andre N, Waterkamp D, Saunders MP, AVEX study investigators. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*. 2013;14(11):1077-85.
32. Guan ZZ, Xu JM, Luo RC, Feng FY, Wang LW, Shen L, Yu SY, Ba Y, Liang J, Wang D, Qin SK, Wang JJ, He J, Qi C, Xu RH. Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy in Chinese patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III ARTIST trial. *Chinese journal of cancer*. 2011;30(10):682-9.
33. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *The New England journal of medicine*. 2004;350(23):2335-42.
34. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, Griffing S, Bergsland E. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(1):60-5.
35. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, Mass R, Perrou B, Nelson B, Novotny WF. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(16):3697-705.
36. Passardi A, Nanni O, Tassinari D, Turci D, Cavanna L, Fontana A, Ruscelli S, Mucciarini C, Lorusso V, Ragazzini A, Frassinetti GL, Amadori D. Effectiveness of bevacizumab added to standard chemotherapy in metastatic colorectal cancer: final results for first-line treatment from the ITACa randomized clinical trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2015;26(6):1201-7.
37. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Cassidy J. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(12):2013-9.

38. Stathopoulos GP, Batziou C, Trafalis D, Koutantos J, Batzios S, Stathopoulos J, Legakis J, Armakolas A. Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab: a phase III study. *Oncology*. 2010;78(5-6):376-81.
39. Tebbutt NC, Wilson K, GebSKI VJ, Cummins MM, Zannino D, van Hazel GA, Robinson B, Broad A, Ganju V, Ackland SP, Forgeson G, Cunningham D, Saunders MP, Stockler MR, Chua Y, Zalcborg JR, Simes RJ, Price TJ. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(19):3191-8.
40. Feliu J, Safont MJ, Salud A, Losa F, García-Girón C, Bosch C, Escudero P, López R, Madroñal C, Bolaños M, Gil M, Llombart A, Castro-Carpeño J, González-Barón M. Capecitabine and bevacizumab as first-line treatment in elderly patients with metastatic colorectal cancer. *British journal of cancer*. 2010;102(10):1468-73.
41. Giuliani F, De Vita F, Lorusso V. FOLFIRI + bevacizumab as first-line treatment in advanced colorectal cancer (ACC): Final results (prot. GOIM 2601). *Journal Clinical Oncology*. 2009;27(Suppl):15007.
42. Hurwitz HI, Tebbutt NC, Kabbinavar F, Giantonio BJ, Guan ZZ, Mitchell L, Waterkamp D, Taberbero J. Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: pooled analysis from seven randomized controlled trials. *The oncologist*. 2013;18(9):1004-12.
43. Zhang, H, Lingling, X, Guangyu, A. Evaluation of Bevadzumab Combined with FOLFIRI as First-line Treatment for Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *肿瘤防治研究 (Cancer Research on Prevention and Treatment)*. 2012;39(8):1001-1004.