



SUBSECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA  
 DIVISIÓN DE PLANIFICACIÓN SANITARIA  
 DEPARTAMENTO EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS Y SALUD BASADA EN EVIDENCIA

## RECOMENDACIÓN DE TRATAMIENTO

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

#### Guía de Práctica Clínica de Cáncer cervicouterino - 2019

#### A. PREGUNTA CLÍNICA

En mujeres con cáncer cervicouterino con enfermedad recurrente, persistente o metastásica ¿Se debe “añadir bevacizumab a quimioterapia” en comparación a “no añadir”?

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

**Población:** Mujeres con cáncer cervicouterino con enfermedad recurrente, persistente o metastásica.

**Intervención:** Añadir bevacizumab a quimioterapia.

**Comparación:** No añadir.

**Desenlaces (outcomes):** Mortalidad, calidad de vida, infecciones, efectos adversos.

#### B. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas sobre cáncer cervicouterino (ver Anexo 1: estrategia de búsqueda). 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 o clínico experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. Finalmente, se seleccionaron las revisiones sistemáticas (y los estudios incluidos en éstas) correspondientes a la temática y se clasificaron en función de las preguntas a las que daban respuesta.

Los resultados de la búsqueda se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

#### C. RESULTADOS

##### Resumen de la evidencia identificada

Se buscaron revisiones sistemáticas analizando estudios que evalúan mujeres con cáncer cervicouterino recurrente, persistente o metastásico en quienes se compara un grupo en que se

realiza quimioterapia más bevacizumab contra un grupo en que se realiza sólo quimioterapia. Se identificaron 7 revisiones sistemáticas que incluyeron 6 estudios primarios, de los cuales 1 corresponde a un ensayo aleatorizado. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”<sup>1</sup>, en el siguiente enlace: [Adición de bevacizumab a quimioterapia para cáncer cervicouterino recurrente](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Revisiones sistemáticas	7 [1-7]
Estudios primarios	1 ensayo aleatorizado [8], 6 estudios observacionales [9-14]

### Selección de la evidencia

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificándose que todas las revisiones sistemáticas y el ensayo es relevante, ya que aborda específicamente los componentes de la pregunta priorizada por el panel.

Además, se analizó 1 artículo provisto por el equipo de expertos participantes del panel convocado para elaborar la guía [14], que entrega resultados más actualizados del ensayo previamente identificado por la búsqueda, por lo que fue incluido en el análisis.

### Estimador del efecto

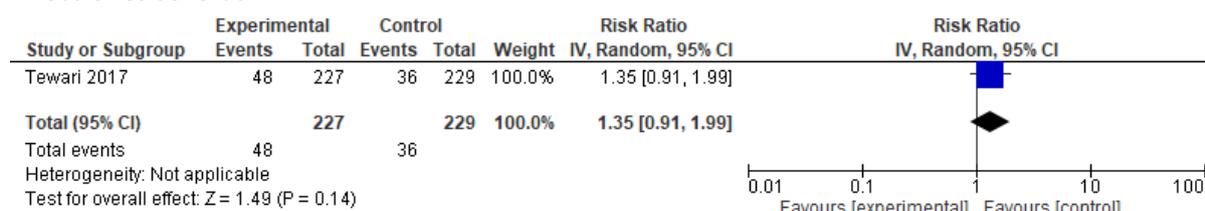
Al analizar la evidencia identificada, se concluyó que si bien existen revisiones sistemáticas [3,4,5] que cumplen con todos los requisitos metodológicos establecidos para el presente informe, es decir, incluir al ensayo aleatorizado relevante [8] y entregar un estimador del efecto para los desenlaces de interés, ninguna incluye la publicación más reciente [14]. Por lo tanto, se decidió hacer el análisis directamente a partir del estudio primario considerado relevante [14] para construir la tabla de resumen de resultados.

## Metanálisis

### Mortalidad



### Infecciones severas



<sup>1</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)

AÑADIR BEVACIZUMAB A QUIMIOTERAPIA EN MUJERES CON CÁNCER CERVICOUTERINO CON ENFERMEDAD RECURRENTE, PERSISTENTE O METASTÁSICA.						
Pacientes	Mujeres con cáncer cervicouterino con enfermedad recurrente, persistente o metastásica.					
Intervención	Añadir bevacizumab a quimioterapia.					
Comparación	No añadir.					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%) -- Pacientes/ estudios	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN bevacizumab	CON bevacizumab	Diferencia (IC 95%)		
<b>Mortalidad</b> (seguimiento entre 4 y 5 años)	RR 0,95 (0,86 a 1,05) -- 452 pacientes/ 1 ensayo [14]	791 por 1000	752 por 1000	Diferencia: 39 menos (111 menos a 40 más)	 Muy baja	Añadir bevacizumab podría disminuir la mortalidad en mujeres con cáncer cervicouterino con enfermedad recurrente, persistente o metastásica. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
<b>Calidad de vida**</b> (seguimiento entre 6 y 9 meses)	-- 452 pacientes/ 1 ensayo [14]	75 puntos	73,8 puntos	DM: 1,2 puntos menos (4,1 menos a 1, más)	 Baja	Añadir bevacizumab podría tener poco impacto en calidad de vida en mujeres con cáncer cervicouterino con enfermedad recurrente, persistente o metastásica, pero la certeza de la evidencia es baja.
<b>Infecciones</b> (seguimiento a 1 mes)	RR 1,35 (0,91 a 1,99) -- 456 pacientes /1 ensayo [14]	157 por 1000	212 por 1000	Diferencia: 55 más (14 menos a 156 más)	 Moderada	Añadir bevacizumab probablemente aumenta las infecciones en mujeres con cáncer cervicouterino con enfermedad recurrente, persistente o metastásica, pero la certeza de la evidencia es baja.
<b>Efectos adversos***</b> (seguimiento entre 4 y 5 años)	Un ensayo [14] (440 pacientes) reportó una mayor cantidad de pacientes con fístula gastrointestinal (RR 11; IC 95% 1,43 a 84,5), hipertensión arterial (RR 13,8; IC 95% 5,07 a 37,3), eventos tromboembólicos (RR 4,5; IC 95% 1,55 a 13,1) y dolor (RR 1,1; IC 95% 0,86 a 1,51) en el grupo que recibió bevacizumab.				 Moderada	Añadir bevacizumab probablemente aumenta los efectos adversos tales como fístula gastrointestinal, hipertensión arterial, eventos tromboembólicos, dolor, entre otros, en mujeres con cáncer cervicouterino con enfermedad recurrente, persistente o metastásica.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. // RR: Riesgo relativo. // DM: Diferencia de medias.

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

\*Los riesgos/promedio **SIN bevacizumab** están basados en los riesgos del grupo control en el estudio. El riesgo/promedio **CON bevacizumab** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo/diferencia de medias (y su margen de error).

\*\*Calidad de vida medido en FACT-Cervix. La escala varía entre 0 a 4 puntos. A mayor puntaje peor calidad de vida. No se encontraron estudios que reporten la diferencia mínima clínicamente relevante en esta población. Intervalo de confianza reportado al 99% en vez del 95% por el ensayo.

\*\*\*Efectos adversos grado  $\geq 2$ , tales como fístula gastrointestinal, hipertensión arterial, eventos tromboembólicos y dolor.

<sup>1</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo ya que no se describe la generación de secuencia de aleatorización y ocultamiento de ésta. Además, no describen sobre el ciego de participantes, tratantes y evaluadores de desenlaces. En el desenlace infecciones y efectos adversos se decidió no disminuir, ya que la ausencia de sesgo debería reforzar las conclusiones.

<sup>2</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión ya que cada extremo del intervalo de confianza lleva una decisión diferente. En el desenlace mortalidad se disminuyó un nivel de certeza de evidencia adicional ya que las decisiones son muy opuestas.

Fecha de elaboración de la tabla: Septiembre, 2019.

## REFERENCIAS

1. Bousios S, Seraj E, Zarkavelis G, Petrakis D, Kollas A, Kafantari A, Assi A, Tatsi K, Pavlidis N, Pentheroudakis G. Management of patients with recurrent/advanced cervical cancer beyond

- first line platinum regimens: Where do we stand? A literature review. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2016;108:164-174.
2. Hirte H, Kennedy EB, Elit L, Fung Kee Fung M. Systemic therapy for recurrent, persistent, or metastatic cervical cancer: a clinical practice guideline. *Current oncology (Toronto, Ont.)*. 2015;22(3):211-9.
  3. Qi WX, Fu S, Zhang Q, Guo XM. Bevacizumab increases the risk of infections in cancer patients: A systematic review and pooled analysis of 41 randomized controlled trials. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2015;94((Qi W.-X.; Fu S., fushen2014@sina.com; Zhang Q.; Guo X.-M.) Department of Radiation Oncology, Shanghai Proton and Heavy Ion Center (SPHIC), Fudan University Cancer Hospital, 4365 Kang Xin Road, Shanghai 201318, China):323-36.
  4. Rosen VM, Guerra I, McCormack M, Nogueira-Rodrigues A, Sasse A, Munk VC, Shang A. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Bevacizumab Plus First-Line Topotecan-Paclitaxel or Cisplatin-Paclitaxel Versus Non-Bevacizumab-Containing Therapies in Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2017;27(6):1237-1246.
  5. Roviello, Giandomenico, Bachelot, Thomas, Hudis, Clifford A., Curigliano, Giuseppe, Reynolds, Andrew R., Petrioli, Roberto, Generali, Daniele. The role of bevacizumab in solid tumours: A literature based meta-analysis of randomised trials. *European Journal of Cancer*. 2017;75:245-258.
  6. Tsuda N, Watari H, Ushijima K. Chemotherapy and molecular targeting therapy for recurrent cervical cancer. *Chinese journal of cancer research = Chung-kuo yen cheng yen chiu*. 2016;28(2):241-53.
  7. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Filipits M, Bartsch R. Molecularly targeted therapies in cervical cancer. A systematic review. *Gynecologic oncology*. 2012;126(2):291-303.
  8. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Michael HE, Monk BJ. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *The New England journal of medicine*. 2014;370(8):734-43
  9. Monk BJ, Sill MW, Burger RA, Gray HJ, Buekers TE, Roman LD. Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(7):1069-74.
  10. Schefter TE, Moughan J, Kwon JS, Stuhr K, Rotman M, Yaremko BP, et al.. RTOG 0417: a phase II study of bevacizumab in combination with definitive radiotherapy and cisplatin chemotherapy in untreated patients with locally advanced cervical carcinoma. 2010;
  11. Takano M, Kikuchi Y, Kita T, Goto T, Yoshikawa T, Kato M, Watanabe A, Sasaki N, Miyamoto M, Inoue H, Ohbayashi M. Complete remission of metastatic and relapsed uterine cervical cancers using weekly administration of bevacizumab and paclitaxel/carboplatin. *Onkologie*. 2009;32(10):595-7.
  12. Tan SJ, Juan YH, Fu PT, Yu MH, Lai HC. Chemotherapy with low-dose bevacizumab and carboplatin in the treatment of a patient with recurrent cervical cancer. *European journal of gynaecological oncology*. 2010;31(3):350-3.
  13. Wright JD, Viviano D, Powell MA, Gibb RK, Mutch DG, Grigsby PW, Rader JS. Bevacizumab combination therapy in heavily pretreated, recurrent cervical cancer. *Gynecologic oncology*. 2006;103(2):489-93.

14. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Michael HE, DiSaia PJ, Copeland LJ, Creasman WT, Stehman FB, Brady MF, Burger RA, Thigpen JT, Birrer MJ, Waggoner SE, Moore DH, Look KY, Koh WJ, Monk BJ. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet* (London, England). 2017;390(10103):1654-1663

#### **ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**

#1 (cervical\* OR cervix\*)

#2 (cancer\* OR neoplas\* OR tumor\* OR tumour\* OR malignan\* OR metasta\* OR nodul\* OR polyp\* OR cyst\* OR adenocarcinoma\* OR carcinoma\* OR oncolog\* OR dysplasia\*)

#3 bevacizumab\*

#4 #1 AND #2 AND #3