



DROGAS DE ALTO COSTO EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL AVANZADO

Guía de Práctica Clínica

DROGAS DE ALTO COSTO EN EL TRATAMIENTO DEL
CÁNCER COLORRECTAL AVANZADO

Guía de Práctica Clínica

Confalone, Mónica

Drogas de alto costo en el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado / Mónica Confalone; Julia Celsa Ismael; Sebastián Lotito. - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer, 2014.

E-Book.

ISBN 978-987-45494-1-9

1. Oncología. I. Ismael, Julia Celsa II. Lotito, Sebastián III. Título

CDD 616.992

Fecha de catalogación: 04/09/2014

Instituto Nacional del Cáncer
Ministerio de Salud de la Nación
Av. Julio A. Roca 781 – Piso 10
Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Bs. As.
Argentina
www.msal.gov.ar/inc
inc@msal.gov.ar

Este documento puede ser reproducido en forma parcial sin permiso especial, pero mencionando la fuente de información.

AUTORIDADES

Presidenta de la Nación

Dra. Cristina Fernández de Kirchner

Ministro de Salud de la Nación

Dr. Juan Luis Manzur

Director del Instituto Nacional del Cáncer

Dr. Daniel Gomez

Consejo Ejecutivo

Dr. Ricardo Kirchuk

Dr. Eduardo Cazap

Dr. Javier Osatnik

Dra. Luisa Rafailovici

Coordinadora Técnica

Dra. María Viniegra

Coordinador Administrativo

Lic. Gustavo Reija

Evaluación de Tecnologías Sanitarias del INC

Dra. Mónica Confalone

Dra. Julia Ismael

Esta guía fue escrita en el siguiente contexto:

Esta guía representa la posición del Instituto Nacional del Cáncer Argentino, a la cual se arribó luego de una cuidadosa evaluación de la evidencia disponible. No reemplaza el juicio clínico del médico tratante en cada situación clínica individual. Esta guía no sustituye el criterio médico en la toma de las decisiones apropiadas para cada caso individual, la consulta del paciente, la familia o cuidadores.

Indice

INTRODUCCION: Alcances y objetivos de la guía	7
INCIDENCIA	8
Definición del Problema	9
Estrategia de Búsqueda Bibliográfica	11
ENFERMEDAD METASTASICA COLORRECTAL	14
PRIMERA LINEA	14
Inhibidores de VEGF: BEVACIZUMAB.....	14
Terapia de mantenimiento en cancer colorrectal avanzado	26
Marcadores Predictivos de Respuesta	31
Inhibidores de EGFR: CETUXIMAB & PANITUMUMAB	33
SEGUNDA LINEA	44
Inhibidores de VEGFc: BEVACIZUMAB	44
Inhibidores de EGFR: CETUXIMAB & PANITUMUMAB	47
Inhibidores de VEGF(multitarget): REGORAFENIB	52
ESTRATIFICACION SEGUN POSIBILIDAD QUIRURGICA	53
INTEGRACIÓN DE RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA	59
GLOSARIO	65
ANEXOS	66
LISTADO DE PARTICIPANTES	69
BIBLIOGRAFIA	70

INTRODUCCION: ALCANCES Y OBJETIVOS DE LA GUÍA

En la Argentina no existe una definición estándar de manejo de las patologías tumorales por parte del Estado Nacional, principal financiador de estas prácticas. Producir recomendaciones para el manejo de las enfermedades de mayor impacto brindaría a los financiadores un marco académico para ordenar los procedimientos y hacer más factible y eficiente la planificación y la previsión de prestadores de las prácticas.

Una Tecnología Sanitaria se define como el conjunto de medicamentos, dispositivos y procedimientos médicos o quirúrgicos usados en la atención sanitaria, incluyendo a sus sistemas organizativos y de soporte. En nuestro caso particular, en el Instituto Nacional del Cáncer, nos abocamos a medicamentos y prácticas médicas de alto costo.

La Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS) consiste en el proceso de análisis e investigación, dirigido a estimar el valor y contribución relativos de cada tecnología sanitaria a la mejora de la salud individual y colectiva, teniendo además en cuenta su impacto económico y social, pero fundamentalmente adaptándolo al contexto local. Se constituye en un puente entre el conocimiento científico y el proceso de toma de decisiones. Es una herramienta clave para orientar la toma de decisiones de manera racional, basada en métodos científicos. Se realizan valoraciones objetivas de los impactos sanitario, social, ético, organizativo y económico de las técnicas y procedimientos de uso médico-sanitario, que contribuyan a sustentar sobre bases científicas las decisiones de las autoridades. Se promueve que la introducción, adopción, difusión y utilización de las tecnologías en salud se haga de acuerdo con criterios de eficacia, seguridad, efectividad y eficiencia basado en evidencia científica y adaptadas al contexto.

Las recomendaciones del INC se enfocan principalmente a resolver preguntas médicas en la prescripción de drogas oncológicas de alto costo por parte del Banco Nacional de Drogas.

Hemos definido procedimientos estandarizados para la elaboración de los informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias en el formato de Guías de Práctica Clínica. Nuestro propósito es generar recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible y con el consenso de expertos en el área en cuestión, las cuales se desarrollan mediante un proceso sistemático y el análisis de los resultados aplicables a sujetos bajo la cobertura del Banco Nacional de Drogas. El procedimiento de cómo se arriban a las conclusiones es claro para los usuarios. En un futuro próximo se tendrán en cuenta otras partes involucradas en estos documentos como asociaciones de pacientes o público en general. Es material de consulta, no imprime obligación, es una herramienta para el médico y otros profesionales en la planificación de atención a pacientes.

La clasificación de pacientes con cáncer colorrectal con enfermedad avanzada (CCRM), basada en diferentes factores pronósticos como localización tumor primario, extensión y resecabilidad de la enfermedad, co-morbilidades y tolerancia por parte del paciente para tratamiento intensivo (que utiliza la guía de práctica clínica de NCCN), ha sido mejor definida recientemente por las GUIAS de ESMO⁹³ (Sociedad Europea de Oncología) que los divide en las categorías según la posibilidad de acceder a una resección completa o no (ver en detalle en tabla: Guías de práctica clínica diferentes drogas, página54).

Las guías de ESMO y NCCN destacan que para la clasificación de pacientes es fundamental que la evaluación sea realizada por equipos multidisciplinares que incluyan como mínimo un oncólogo clínico, un cirujano con entrenamiento en resección de metástasis hepáticas y un especialista en imágenes.

Selección del esquema de tratamiento

La cirugía del tumor primario en el CCRm estadio IV sólo parece mejorar transitoriamente los síntomas, y no ha demostrado mejorar la supervivencia en individuos asintomáticos cuando el tumor es considerado irresecable (Cirocchi R y col, 2012³). En algunos casos seleccionados puede realizarse cirugía cuando existen metástasis únicas localizadas en el hígado.

Existen diversos esquemas combinados de tratamiento de quimioterapia con y sin uso de anticuerpos monoclonales. Actualmente se prefieren esquemas en base a fluoropirimidinas en infusión continua, ya sean combinados con irinotecan u oxaliplatino (FOLFIRI/FOLFOX) porque son esquemas mejor tolerados y con mejores resultados. Las combinaciones de quimioterapia con capecitabina (fluoropirimidina oral) han adquirido relevancia a partir de su mayor facilidad de administración, principalmente combinado con oxaliplatino.

Existen datos de uso de tripletes de quimioterapia, denominado FOLFOXIRI² (sin uso de agentes biológicos) que han mostrado en alguno de los ensayos clínicos alta tasa de respuestas, del 60%, mejorando porcentaje de pacientes candidatos a cirugía de resección (Ro). Sin embargo, el principal problema es la toxicidad asociada al mismo.

Actualmente no se discute la secuencia adecuada en el uso de dobletes de quimioterapia, ya que no existe evidencia de superioridad en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SVG), empezando con esquemas en base a oxaliplatino versus irinotecan (en los casos de tratamiento sin uso de agentes biológicos).

Con el advenimiento de agentes antiangiogénicos contra el factor de crecimiento vascular endotelial o su receptor (VEGF o VEGFr) (bevacizumab, regorafenib y aflibercept) y de los anticuerpos monoclonales contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (cetuximab y panitumumab), las combinaciones de dobletes de quimioterapia con el agregado de alguno de ellos adquirió mayor relevancia, con evidencia clínica de sinergia en la acción terapéutica.

INCIDENCIA

El CCR es uno de los tipos de cáncer más prevalentes y representa la tercera causa de mortalidad por tumores en la Argentina. Según estimaciones de la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC), en la Argentina se produjeron cerca de 11.000 nuevos casos de CCR en 2008, y los datos de mortalidad del Ministerio de Salud de la Nación muestran que en 2009 en nuestro país fallecieron 6.613 personas por esta causa, el 11,5% del total de muertes por tumores malignos.

El estudio de la carga de enfermedades en la Argentina muestra que los años de vida perdidos por muerte prematura (AVPMP) por CCR para ambos sexos fue de 46.151 años en el 2005, representando el 9,4% del total de AVPMP producidos por neoplasias malignas.

En la actualidad, cuando se diagnostica un cáncer colorrectal, en más del 60% de los casos la enfermedad ya se encuentra avanzada a nivel regional o a distancia, y éste es el principal factor que influye en la sobrevida global. Hay medidas efectivas y costo-efectivas para reducir la mortalidad por cáncer colorrectal, como el tamizaje poblacional de pólipos preneoplásicos o formas tempranas a través de búsqueda de sangre oculta en materia fecal y colonoscopia, entre otras. En la Argentina se están implementado acciones sistemáticas tendientes a la prevención y detección temprana del CCR (Gualdrini y col, 2012)³⁴.

Definición del Problema

Aproximadamente un cuarto de los pacientes con CCR cuando son diagnosticados se encuentran ya en estadio IV, y otro cuarto del total de pacientes con CCR progresará al estadio IV ante el fracaso de los tratamientos instaurados.

El presente informe se limita al tratamiento con drogas de alto costo aprobadas en nuestro país para el cáncer colorrectal metastásico. Revisamos la evidencia de cada una de las drogas por separado y luego perfilamos un algoritmo terapéutico en este estadio de la enfermedad.

El CCR estadio IV (CCRm) presenta una mortalidad elevada, siendo el promedio de sobrevida de unos 6 meses aproximadamente a partir del diagnóstico, si no se realiza tratamiento (Scheithauer W. y col, 1993⁵). Con el advenimiento de nuevos esquemas de quimioterapia, combinaciones de las mismas y la introducción de agentes biológicos como anticuerpos monoclonales, y mejoras en las técnicas quirúrgicas la sobrevida de estos pacientes actualmente se encuentra alrededor de los 24 meses.

Los objetivos de los tratamientos para los pacientes con CCR en estadio IV deben apuntar a aumentar la sobrevida global y mejorar la calidad de vida, con un perfil de efectos adversos aceptable en el balance riesgo/beneficio.

Por otra parte, dado el elevado costo de estas terapias exige una adecuada selección de pacientes a la hora de definir quiénes son candidatos a beneficiarse de las terapias combinadas, evitando así la exposición a efectos indeseables de los tratamientos intensivos, en muchos casos no despreciables.

Cetuximab es un anticuerpo monoclonal parcialmente humanizado contra el EGFR. Debido a que el Cetuximab afecta la señalización de la tirosina quinasa en la superficie de la membrana celular, los tumores con mutaciones que causan activación de las vías dependientes del EGFR de la mutación RAS no son sensibles a sus efectos. Panitumumab es un anticuerpo monoclonal recombinante totalmente humano IgG₂, que se une con gran afinidad y especificidad al EGFR humano.

La pregunta de investigación es si al añadir Cetuximab o panitumumab a una quimioterapia multifármacos mejora la sobrevida en aquellos pacientes de cáncer de colon que carecen de la mutación RAS (nativo) o mejora algún otro punto final como: la sobrevida libre de progresión (SLP), la tasa de respuesta o la calidad de vida. Lo importante es que los pacientes portadores de tumores con mutación RAS⁶ pueden presentar un resultado peor cuando se añade Cetuximab o Panitumumab a los regímenes quimioterapéuticos multifármacos.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal parcialmente humanizado que se une al factor de crecimiento endotelial vascular. Bevacizumab se puede añadir razonablemente al esquema

FOLFIRI, FOLFOX o XELOX en pacientes sometidos tratamiento de primera línea para el cáncer colorrectal metastásico.

Tabla 1. Preguntas de investigación.

Las preguntas de investigación que a las que responde este trabajo son:

- 1) ¿Cuál es la evidencia de añadir Bevacizumab a la primera línea de tratamiento en pacientes con CCRm, en términos de seguridad y eficacia?
- 2) ¿Cuál es la evidencia de añadir un inhibidor de EGFR a la primera línea de tratamiento en pacientes con CCRm, en términos de seguridad y eficacia? ¿Cuál es el subgrupo de pacientes con mayor beneficio?
- 3) ¿Existe un anticuerpo monoclonal efectivo en segunda línea de tratamiento asociado a quimioterapia en cáncer colorrectal avanzado?
- 4) No todos los pacientes con cáncer colorrectal tienen la misma evolución, resultados ni comportamiento biológicos. Por tal razón hemos ensayado la clasificación o estratificación según la potencialidad o no de resección quirúrgica de ellos, en relación a la posibilidad de residuo cero (Ro) según los grupos de las Guías Europeas ESMO (Schmoll HJ y col, 2012⁹³)
¿Qué clasificación se utiliza en nuestro país para estratificar a los pacientes con cáncer colorrectal metastásico? ¿Y cómo lo llevan a la práctica?
- 5) ¿La terapia de mantenimiento es una práctica aceptada en nuestro medio? ¿Con qué drogas?

Con este fin hemos resumido las drogas aprobadas en nuestro país por la agencia regulatoria local (ANMAT) y resumimos las aprobaciones vigentes en la tabla a continuación (Tabla 2), detallando la indicación para la que fueron aprobadas. Luego se realizó la búsqueda sistemática en la literatura con los criterios que se enuncian y resumen más adelante.

Los estudios seleccionados se vuelcan en el presente resumen, con una recomendación basada en la evidencia y con fuerza de recomendación según los criterios de Oxford (ver anexos más adelante).

Finalizada la revisión para las áreas de incertidumbre se procedió a la reunión de consenso.

TABLA 2	ANMAT ¹	FDA ²	Dosis	Indicación
Bevacizumab (Avastin)	4814/13	26- Feb- 2004	100mg/4ml³ 400mg/16ml³ Infusiones c/14 días: 5 ó 10mg/Kg de peso corporal.⁴	<i>Bevacizumab</i> está indicado en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma metastásico de colon o recto.

Cetuximab (Erbix)	3847/13	12- Feb- 2004	³ 5mg/ml Perfusiones semanales: 1° 400mg x m2 de superficie corporal. 2°-N 250mg x m2 de superficie corporal. ⁴	<i>Erbix</i> está indicado para el tratamiento de pacientes con CCRm con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y con gen KRAS de tipo nativo. En combinación con quimioterapia basada en irinotecan o perfusión continua de 5-fluoracilo/ácido folínico más oxaliplatino. Como agente único en pacientes que fracasaron con tratamientos basados en oxaliplatino e irinotecan y que no toleraban irinotecan.
Panitumumab (Vectibix)	7335/13	27- Sep- 2006	³ 20mg/ml Infusiones c/14 días: 6mg/Kg de peso corporal. ⁴	<i>Vectibix</i> se utiliza en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico (cáncer del intestino) para pacientes adultos con un tipo de tumor conocido como «tumor con RAS de tipo salvaje». <i>Vectibix</i> se utiliza solo o en combinación con otros medicamentos contra el cáncer.
Regorafenib (Stivarga)	4736/13	27- Sep- 2012	³ 40mg 160mg/día x 3 semanas (+1 semana off) ⁴	<i>STIVARGA</i> está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CRC) que fueron tratados previamente con quimioterapia a base de fluoro-pirimidina, oxaliplatino e irinotecan, y anti-VEGF y, si presentan el gen KRAS de tipo <i>silvestre</i> , terapia con anti-EGFR.

¹ Disposición ANMAT de aprobación del prospecto vigente.

² Fecha de aprobación FDA para la indicación descripta.

³ Dosis de presentación.

⁴ Dosis recomendada de tratamiento para la indicación descripta.

Estrategia de Búsqueda Bibliográfica

Se realizó una búsqueda electrónica de publicaciones sin limitaciones de año de publicación, en los idiomas inglés, francés, portugués o español. Los tipos de estudios buscados fueron los ensayos clínicos randomizados, revisiones sistemáticas, metanálisis y estudios de costo efectividad. La búsqueda se llevó a cabo en las siguientes bases: PubMedclinicalqueries, LILACS, The Cochrane library y búsquedas manuales en NICE, AHR, SIGN, HTA de NIHR, CIGNA, AETNA y buscadores tipo google.

Las palabras clave para Cetuximab: Therapy/Narrow[filter] AND ("cetuximab"[Supplementary Concept] OR "cetuximab"[All Fields]) AND ("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colorectal neoplasms"[All Fields] OR ("colorectal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "colorectal cancer"[All Fields]) AND ras[All Fields]) AND Clinical Trial[ptyp] 47. systematic[sb] AND ("cetuximab"[Supplementary Concept] OR "cetuximab"[All Fields]) AND ("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colorectal neoplasms"[All Fields] OR ("colorectal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "colorectal cancer"[All Fields]) AND ras[All Fields]) 29

Para el caso de Panitumumab: Therapy/Narrow[filter] AND ("panitumumab"[Supplementary Concept] OR "panitumumab"[All Fields]) AND ("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colorectal neoplasms"[All Fields] OR ("colorectal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "colorectal cancer"[All Fields]) AND ras[All Fields]) 15. systematic[sb] AND ("panitumumab"[Supplementary Concept] OR "panitumumab"[All Fields]) AND ("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colorectal neoplasms"[All Fields] OR ("colorectal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "colorectal cancer"[All Fields]) AND ras[All Fields]) 15

En el caso de Bevacizumab las palabras clave fueron “bevacizumab” , “colorectal cancer” “metastatic” “first line”, la búsqueda arrojó un total de 148 publicaciones, luego de la selección de estudios que cumplieran con la pregunta del estudio se seleccionaron 19 ensayos randomizados, 5 metanálisis, 5 evaluaciones de tecnologías y se tomaron en consideración las Guías de Prácticas Clínica de ESMO, NCCN.

Durante la realización del informe surgió un nuevo interrogante: ¿cuál es la duración óptima del tratamiento con bevacizumab? Por lo que añadimos una búsqueda referida a mantenimiento.

Búsqueda palabras clave: ("maintenance"[MeSH Terms] OR "maintenance"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND ("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colorectal neoplasms"[All Fields] OR ("colorectal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "colorectal cancer"[All Fields])

Finalmente regorafenib: ("regorafenib"[Supplementary Concept] OR "regorafenib"[All Fields]) AND ("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colorectal neoplasms"[All Fields] OR ("colorectal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "colorectal cancer"[All Fields]), con un solo estudio randomizado de fase III.

Los resultados de la búsqueda se resumen en la Tabla 3.

De todos los artículos hallados se realizó una primera selección a través de abstracts para revisar si cumplían con los criterios de inclusión.

Se analizó la calidad a través de Jadad para ECA, Sign para revisiones sistemáticas, metanálisis y AGREE para las guías de práctica clínica.

Finalizada la búsqueda bibliográfica, encontramos que de los ensayos clínicos más renombrados o destacados (tal vez por lo reciente de su finalización), sólo contamos con abstracts de presentaciones en congresos internacionales de la especialidad y no están publicados en forma de artículo científico completo. Esto dificulta la valoración de su calidad. Incluso surgieron durante la reunión presencial con los expertos convocados por el INC, comentarios o subanálisis difundidos como comunicaciones orales. Se aguardan las publicaciones con exto completo para su revisión definitiva. No obstante ello, los hemos incluido en la presente revisión con estas salvedades. Estos estudios son: FIRE 3, CALGB/SWOG 80405, los trabajos incluidos en terapia de mantenimiento y la actualización 2014 de las guías de ESMO.

Sitios de Búsquedas	Cetuximab/Panitumumab			Bevacizumab			Regorafenib		
	Hallados	Considerados	Incluidos	Hallados	Considerados	Incluidos	Hallados	Considerados	Incluidos
COCHRANE	2	2	1	5	2	1	0	0	0
LILLACS	12	0	0	4	0	0	20	2	0
PUBMED RS	39	11	11	19	10	9	0	0	0
PUBMED ECA	54	26	26	100	20	8	1	1	1
Búsqueda Manual	0	0	0	15	2	0	0	0	0

Up to Date	1	1	1	1	1	1	1	1	1
NCCN	1	1	1	1	1	1	1	1	1
ESMO	1	1	1	1	1	1	0	0	0
NICE	2	2	1	2	2	2	0	0	0
IECS	1	0	0	12	1	0	0	0	0
Total	111	42	41	155	38	22	23	5	3

Reunión de Consenso 2014

Se planificó la reunión de consenso con expertos sobre CCRm en el Instituto Nacional del Cáncer el día 16 de julio del 2014, cuyo objetivo fue plantear los temas de controversia, generar un espacio de discusión y retroalimentación, y lograr un consenso final.

Desde un comienzo se tuvo en cuenta que estas Guías de Práctica Clínica serían evaluadas con el método AGREE II (ver Anexo Escalas), por lo que se utilizó esta herramienta como guía para su creación. La realización del documento de CCRm se basó en la revisión sistemática de la bibliografía y la evaluación de la calidad de los estudios; ordenados de esta forma se volcaron en tablas con conclusiones y recomendaciones basadas en la evidencia analizada. No obstante se identificaron diversos puntos de controversia que requerían de un consenso local.

Con esta meta se decidió implementar un proceso Delphi, que es un método que trata de lograr consenso a través de la opinión de expertos. El grupo coordinador del INC, diseñó un cuestionario (ver Tabla 1) con preguntas de tipo abierto y cerrado sobre las temáticas en cuestión. Luego seleccionó expertos de acuerdo a los siguientes criterios: representantes de diversos puntos geográficos del país; representantes del ámbito público y privado; especialidades médicas diversas: especialistas en cuidados paliativos, radioterapeutas, oncólogos clínicos, cirujanos hepáticos. Representantes de entidades del Ministerio de Salud: ANMAT, Banco Nacional de Drogas y expertos dedicados a la gestión en salud. Estuvo representada la opinión de los pacientes en la figura de un representante de una ONG de pacientes oncológicos (ACIAPO).

El total elegido de expertos fue de 45, de los cuales 30 aceptaron participar del proceso. En principio se planificaron 2 rondas de preguntas. Se les envió por correo electrónico el cuestionario para que respondan la primera ronda de consulta, junto al formulario de declaración de conflictos de intereses por cada participante.

Se aclaró que en esta etapa sus respuestas serían anónimas para el análisis. Antes de que finalizara el plazo para la respuesta, se realizaron dos contactos: por correo electrónico y en algunos casos por teléfono. La tasa de respuesta de la primera ronda fue 95%.

El grupo coordinador analizó las respuestas anónimas de los expertos, volcando gráficamente los resultados en forma cuantitativa y recogiendo los datos cualitativos de sus opiniones. En la primera ronda que constó de 8 preguntas, hubo acuerdo en la mayoría de los puntos planteados, por lo que el grupo coordinador decidió no realizar una segunda ronda por vía electrónica, sino plantear las discrepancias en la reunión presencial. Se envió el documento de CCRm y material teórico del método Delphi con una antelación de 7 días a la reunión.

Los resultados fueron expuestos en gráficos, separados por preguntas durante la sesión presencial para facilitar el intercambio.

Durante la reunión presencial estuvieron presentes 21 expertos (80% de los participantes de las rondas virtuales). El cierre o conclusión final fue a través de un algoritmo local que incluyó los posibles escenarios de la práctica oncológica de nuestro país.

Luego de añadir al presente documento los cambios propuestos por los expertos, y de chequear con cada uno de ellos su conformidad con los cambios efectuados, se enviará a un revisor externo anónimo como parte del proceso estándar de nuestras guías. Finalmente se procederá a su difusión por medios electrónicos y en nuestra página web.

ENFERMEDAD METASTASICA COLORRECTAL

PRIMERA LINEA

Inhibidores de VEGF: BEVACIZUMAB

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal de administración por vía endovenosa que produce inhibición de la angiogénesis mediante la unión selectiva al VEGF-A bloqueando la unión de éste a sus receptores VEGFR-1 y -2, es de aplicación endovenosa en infusión.

Análisis de la Evidencia:

RANDOMIZADOS FASE II- III en PRIMERA LINEA						
Referencia	Diseño	Punto Final	Periodo	Ramas	Resultados	JADAD
Hurwitz H y col⁷ Bevacizumab plus Irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004	N: 813/923 Población: Pacientes con CCRm, con enfermedad medible, sin tratamiento previo, PS 0-1. Diseño: Randomizado, controlado con placebo, ciego centros de EEUU, Australia y Nueva Zelanda CCRm	Primario: SVG Secundario: SLP, ORR, duración de respuesta, seguridad y QoL	Periodo: Sep-2000 a May-2002	Hasta progresión o toxicidad inaceptable ambas ramas Experiment al: Irinotecan-FU-LV (IFL) + Bevacizumab 5mg/kg cada 2 semanas (n: 402). Control: Irinotecan-FU-LV (IFL) más placebo (n: 411). Rama de FU-LV-Bevacizumab (n 110) suspendida	SVG mediana: 20,3 meses para IFL-Bevacizumab vs 15,6 meses IFL-Placebo (HR: 0,66; p<0,001) SLP mediana: 10,6 meses para IFL-Bevacizumab vs 6,2 meses para IFL-Placebo (HR 0,54; p <0,001) TRO: 44,8% para IFL- Bevacizumab vs 34,8% para IFL-placebo (p 0,004) Mediana de duración de respuesta: 10,4 meses para IFL- Bevacizumab vs 7,1 meses para IFL-Placebo (HR 0,62; p 0,001) Seguridad: HTA Grado 3 más frecuente en el grupo de IFL-Bevacizumab que en el grupo de IFL-Placebo (11% vs 2,3%)	4
Kabbinavar F y col⁸ Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil	N: 104 Población: Pacientes con CCRm, con enfermedad medible, sin tratamiento previo, PS 0-1 Diseño: Fase II,	Punto final Primario: SLP Secundario: SVG Objetivo: Investigar	Periodo: Jun-1998 a Nov-1998	Hasta progresión o toxicidad inaceptable ambas ramas Experiment al: A- FU (500mg/m ²)	Resultados: Comparado con FU-LV bevacizumab (en ambas dosis) fue mejor en ORR y SLP. TRO: Rama A) 17% (IC95% 7%-34%); B) Bajas dosis 40% (IC95% 24%-58%); C) Alta dosis 24% (IC95% 12%-43%). SLP Rama A: 5,2 meses (IC95% 3,5-5,6 meses); Rama B: 9,0m (IC95% 5,8-10,9 meses); Rama C: 7,2m (IC95%	3

DROGAS DE ALTO COSTO EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL AVANZADO

<p>(FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2003</p>	<p>controlado con placebo.</p>	<p>la eficacia y seguridad de 2 dosis de Bevacizumab + FU-LV vs FU-LV</p>		<p>) + LV (500mg/m²) (n=36) B- FU + LV igual dosis rama A+ Bevacizumab (5mg/kg c/2sem)(n=35) C- FU+LV igual dosis rama A + Bevacizumab (10mg/kg c/2 sem)(n=33) FU/LV se administró semanalmente por 6 sem c/8 semanas</p>	<p>3,8-9,2 meses). SVG: Rama A: 13,8 meses (IC95% 9,1-23,0 meses); Rama B: 21,5 meses (IC95% 17,3-No alcanzado); Rama C: 16,1 meses (IC95% 11,0-20,7 meses). Luego del entrecruzamiento 2/22 pacientes tuvieron RP con bevacizumab solo. La SVG no fue reportada Toxicidad: Trombosis fue el más significativo, en un caso fatal. Hipertensión, proteinuria, y epistaxis entre los más frecuentes. LIMITACIONES: Utiliza un esquema de QT de menor efectividad, no infusional.</p>	
<p>Kabbinavar FF y col⁹ Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. J Clin Oncol 2005</p>	<p>N: 209 Población: Pacientes con CCRm, sin tratamiento previo, con una o más de las siguientes características (no candidatos para Irinotecan): más de 65 años, PS 1-2, albumina 3.5g/dL, RT pélvica o abdominal previa. Diseño: Fase II, randomizado, controlado con placebo, centros de USA, Australia/Nueva Zelanda</p>	<p>Punto Final Primario: SVG Secundario: SLP, ORR, duración de respuesta, QoL y Seguridad.</p>	<p>Periodo: Ago-2000 a Jul-2002</p>	<p>Hasta progresión o toxicidad inaceptable ambas ramas Experiment al Bevacizumab + Fluorouracilo-Leucovorin (FU/LV) (n= 104) Control: Placebo + Fluorouracilo-Leucovorin (FU/LV) (n=105).</p>	<p>Resultados: Mediana SVG: 16,6 meses para el grupo FU/LV/bevacizumab y 12,9 meses para el grupo FU/LV/placebo (HR 0,79; p 0,16). Mediana SLP: 9,2 meses para el grupo FU/LV/bevacizumab y 5,5 meses para el grupo FU/LV/placebo (HR 0,50 p 0,0002). Tasa de Respuesta: (ORR) 26,0% para el grupo FU/LV/bevacizumab y 15,2% para el grupo FU/LV/placebo (p 0,055). Duración de respuesta: 9,2 meses para el grupo FU/LV/bevacizumab y 6,8 meses para el grupo FU/LV/placebo (HR 0,42; p 0,088). Seguridad: Hipertensión arterial grado 3 más frecuente en el grupo con bevacizumab (16% v 3%) controlada con medicación oral y no provocó discontinuación del tratamiento. Conclusión: Añadir bevacizumab a FU/LV como 1º línea de tratamiento en CCRm en pacientes no candidatos a Irinotecan provee un beneficio estadísticamente significativo en SLP. LIMITACIONES: Estudia un subgrupo particular de pacientes (ancianos, no PS 0, irradiados). Resultados solo extrapolables a este subgrupo. Esquema de QT no infusional.</p>	<p style="text-align: center;">3</p>
<p>Saltz LB y col¹⁰ Bevacizumab in combination with Oxaliplatin-Based Chemotherapy as First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized</p>	<p>N: 1401 Población: Pacientes con confirmación histológica de CCRm, enfermedad medible, PS ECOG ≤1, Diseño: Factorial 2x2 randomizados a XELOX vs FOLFOX4 y luego a Bevacizumab vs placebo</p>	<p>Punto Final Primario: SLP Secundario: SVG, Tasa de respuesta (ORR), tiempo al fallo del tratamiento</p>	<p>Periodo: Feb-2004 a Feb-2005</p>	<p>Ramas: Bevacizumab + QT basada en Oxaliplatin o (FOLFOX-4 o XELOX) (n=699). Placebo + QT basada en Oxaliplatin o (FOLFOX-4 o</p>	<p>Resultados: SLP: La mediana de SLP fue 9,4 meses en el grupo de QT + bevacizumab y 8,0 meses en el grupo placebo + QT (HR 0,83; IC97,5% 0,72-0,95; p = 0,0023). SVG: La mediana de SVG fue de 21,3 meses en el grupo de QT + bevacizumab y 19,9 meses en el grupo placebo + QT (HR 0,89; IC97,5% 0,76-1,03; NS p0,077). TRO: Las tasas de respuesta fueron similares en ambos grupos. El análisis de abandono del tratamiento mostró que a pesar de</p>	<p style="text-align: center;">3 Alto riesgo de sesgo</p>

<p>Phase III Study. J ClinOncol 2008</p>	<p>Objetivos: 1) Mostrar no inferioridad en SLP de XELOX +/- Bevacizumab vs FOLFOX4 +/- Bevacizumab. 2) Evaluar el efecto de Bevacizumab vs placebo en SLP en combinación con QT basada en Oxaliplatino (XELOX o FOLFOX4) 3) Eficacia y seguridad de Bevacizumab sumado a esquemas basados en Oxaliplatino</p>			<p>XELOX) (n=667). Bevacizumab: En esquemas - FOLFOX4 administración previa al inicio de la QT en 30-90 minutos dosis 5mg/kg c/2 sem. - En XELOX dosis 7.5mg/kg c/21días. Continuación del tratamiento o hasta toxicidad inaceptable, PE ó hasta 48 semanas de tratamiento o con cualquier rama.</p>	<p>que el protocolo permitía continuar el tratamiento hasta la PE, solo el 29% y 47% de los pacientes que recibían bevacizumab o placebo respectivamente fueron tratados hasta la PE. El perfil de toxicidad de bevacizumab fue consistente con lo reportado en estudios previos.</p> <p>LIMITACIONES: El estudio original randomizado, abierto, comparaba distintos esquemas de QT basados en Oxaliplatino (NO16966¹¹), posteriormente se enmendó el protocolo a un diseño multifactorial añadiendo bevacizumab/placebo a las ramas existentes de QT. Lo que empobrece la calidad del estudio.</p>	
<p>Hochster HS y col¹² Safety and Efficacy of Oxaliplatin and Fluoropyrimidine Regimens With or Without Bevacizumab As First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Results of the TREE (Three Regimens of Eloxatin/Oxaliplatin Evaluation) Study. J ClinOncol 2008</p>	<p>N: TREE-1 150pts; TREE-2 223pts Población: Pacientes con documentación histológica de CCRm o CCR recurrente no tratados previamente, enfermedad medible, PS 0-1, edad ≥18 años. Exclusión: IAM en los 6 meses previos, ICC, HTA no controlada, contraindicación de recibir QT, anticoagulación Diseño: TREE-1: 3 ramas de Oxaliplatino comparadas entre sí. TREE-2: mismas 3 ramas (randomización 1:1:1) de Oxaliplatino más Bevacizumab (n=75, 74 y 74 respectivamente) Estudio secuencial, randomizados, abiertos, luego de una enmienda realizada en</p>	<p>Punto Final Primario: Incidencia global de EAs grado 3-4 (medido por CTC versión 2.0) posibles o probables relacionados a la droga en estudio TREE-2. Puntos Finales Secundario s: EAs del estudio TREE-1. ORR: RP + RC Tiempo al fallo del tratamiento (SLP): tiempo desde la randomización a la documentación de PE SVG</p>	<p>PeriodoT REE-1: Dic-2002 a Nov-2003 (n=150) TREE-2 Nov-2003 a Abr-2004 (n=223)</p>	<p>Ramas: TREE-1 mFOLFOX6: FU en bolo e infusión de 48hs más LV y Oxaliplatino o b-FOL: bolo de FU+LV+ oxaliplatino CapeOx: Capecitabina+oxaliplatino. TREE-2 Mismas ramas de QT más bevacizumab Bevacizumab: En esquemas b-FOL o FOLFOX6 5mg/kg c/2 sem. En XELOX dosis 7.5mg/kg c/21d Continuación del tratamiento o hasta PE, toxicidad inaceptable</p>	<p>Resultados: AEs:La incidencia de los EAs grado 3/4 relacionados con el tratamiento durante las primeras 12 semanas fueron: TREE-1: para FOLFOX6, b-FOL o CapeOx fueron 59%, 36% y 67%. TREE-2 (punto final primario): para FOLFOX6, b-FOL o CapeOx fueron 59%, 51% y 56%. TRO: TREE-1: para FOLFOX6, b-FOL o CapeOx fueron 41%, 20% y 27%. TREE-2: para FOLFOX6, b-FOL o CapeOx fueron 52%, 39% y 46%. TRO fue mayor en la rama FOLFOX6 sin o con Bevacizumab: 41% vs 52%. Sin diferencia significativa. SVG: TREE-1: para FOLFOX6, b-FOL o CapeOx fueron 19,2 17,9 y 17,2 meses. TREE-2: para FOLFOX6, b-FOL o CapeOx fueron 26,1, 20,4 y 24,6 meses. La mediana de SVG para todos los pacientes tratados fue: TREE-1: 18.2 meses TREE-2: 23.7 meses TREE-1:147/150 pacientes recibieron QT. Discontinuación de las ramas FOLFOX6, b-FOL y XELOX fueron por AEs 29%, 46% y 52% o PE 43%, 42% y 25%, respectivamente. Demoras en el tratamiento fueron mayores con FOLFOX6 (81%), aunque con mayor número de ciclos administrados. TREE-2: 213/223 pacientes recibieron QT. Discontinuación fueron principalmente por AEs de las ramas FOLFOX6, b-FOL y XELOX fueron 45%,</p>	<p>3 (no ciego)</p>

	<p>Octubre 2003. Objetivos: evaluar seguridad y eficacia de 3 regímenes de Oxaliplatino y fluoropirimidinas con o sin Bevacizumab en 1° línea de QT en CCRm</p>			<p>, recuperación demorada de toxicidad.</p> <p>LIMITACIONES: Enmienda no planificada en las ramas, con adición de Bevacizumab cuando estuvieron disponibles datos de su eficacia en CCRm. El diseño no permite la comparación en SVG ni SLP entre las dos ramas (cohortes de pacientes)</p>	<p>47% y 51% o PE 27%, 33% y 25%, respectivamente. Demoras en el tratamiento fueron mayores con FOLFOX6 + Bevacizumab (71%). Toxicidad: Neutropenia grado 3/4 fue más frecuente en FOLFOX6 con o sin Bevacizumab. Toxicidad relacionada a Bevacizumab: perforación intestinal (n: 5), sepsis (n: 3), defectos en la cicatrización (n: 3), HTA grado 3-4 (n: 13, 7-15%), proteinuria G3-4 (n: 2) Incidencia total de sangrado fue superior en la rama FOLFOX6 sin Bevacizumab 22% con Bevacizumab 45% (de los cuales 3% fueron grado 3/4). Muertes tóxicas: 4 en TREE1 y 6 en TREE2(3 muertes con b-FOL/Bevacizumab: shock séptico, úlcera perforada, peritonitis y perforación intestinal; 3 con XELOX/Bevacizumab: ACV, oclusión intestino delgado).</p>	
<p>Tebbutt NC y col¹³ Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. J Clin Oncol. 2010</p>	<p>N: 471, 15 no elegibles. Población: Pacientes con CCRm irreseccable sin tratamiento previo, medible por RECIST, PS 0-2 Diseño: Abierto, randomizado de tres ramas, multicéntrico en Reino Unido, Nueva Zelanda y Australia.</p>	<p>Punto Final Primario: SLP Secundario: SVG, Toxicidad, ORR y QoL Objetivo: Determinar si sumar bevacizumab con o sin Mitomicina a Capecitabina monoterapia mejora la SLP en pacientes con CCRm.</p>	<p>Periodo: Jun-2005 a Jul-2007</p>	<p>Ramas: A) Capecitabina (Cape) (n= 156) B) Cape + bevacizumab (CB) (n= 157) C) Cape + Bevacizumab + Mitomicina (CBM) (n= 158).</p>	<p>Resultados: SLP: Mediana de SLP 5,7 meses para el grupo de Capecitabina, 8,5 meses para el grupo de CB, y 8,4 meses para el grupo de CBM (Cape vs Cape-BevaHR 0,63; IC95% 0,50-0,79; P <0,001)(Cape v Cape-Beva-Mito HR 0,59; IC95% 0,47-0,75; p,001). Mediana de seguimiento 31 meses Mediana SVG 18,9 meses para Cape y 16,4 meses para CBM sin diferencia ES Toxicidad: tasa de toxicidad fue aceptable y los tratamientos fueron bien tolerados. Grado 3-4: diarrea y hand-foot. Toxicidad de bevacizumab fue similar a reportes previos: G3-4 proteinuria, HTA y eventos tromboembólicos. QoL similar en todos los grupos</p>	<p>3 (no ciego)</p>
<p>Stathopoulos GP y col¹⁴ Treatment of Colorectal Cancer with and without Bevacizumab: A Phase III Study. Oncology. 2010</p>	<p>N: 222 Población: Pacientes con CCRm sin tratamiento previo. Confirmación histológica de adenocarcinoma PS 0-2 Diseño: Centro único (Grecia), Fase III, Randomizado</p>	<p>Punto Final Primario: SVG Secundario: ORR, toxicidad. Objetivo: Comparar QT + Bevacizumab vs QT sola en el tratamiento de CCRm.</p>	<p>Periodo: Sep-2004 a Sep-2008</p>	<p>Rama A: LV200mg/m² + FU500mg/m² + Irinotecan 135mg/m² + Bevacizumab 7.5mg/kg cada 21 días(n=114) Rama B: LV200mg/m² + FU500mg/m² + Irinotecan 1</p>	<p>SVG: La mediana de SVG para la rama A fue de 22,0 meses (IC95% 18,1-25,9) y 25 meses para la rama B (IC95% 18,1-31,9). Sin diferencias ES entre ambas ramas (p = 0,1391). ORR: Sin diferencias ES entre ambas ramas pese a la respuesta observada: RP 42pts (36,8%) Rama A y 38 pts(35,2%) Rama B. Toxicidad: Hematológica similares entre ramas. No hematológica: Rama A HTA en 23 pacientes (20.2%) y proteinuria en 7 pacientes (6.1%); en 3 pacientes hemorragia y en 1 paciente perforación intestinal.</p>	

OBSERVACIONAL						
				35mg/m ² (n=108)		
Bendell JC y col¹⁵ Treatment patterns and clinical outcomes in patients with metastatic colorectal cancer initially treated with FOLFOX-bevacizumab or FOLFIRI-bevacizumab: results from ARIES, a bevacizumab observational cohort study. Oncologist 2012.	N: 1,550 Población: CCRm que recibieron una 1° línea con QT +bevacizumab y fueron seguidos longitudinalmente. El protocolo no especificó tratamientos o evaluaciones. El análisis incluyó todos los pacientes que iniciaron una 1° línea con FOLFOX o FOLFIRI + bevacizumab. Diseño: estudio observacional de cohorte, prospectivo.	Variables SVG SLP	Periodo: May-2006 a Mar-2012	Ramas: FOLFOX + Bevacizumab (n=968) FOLFIRI + bevacizumab (n=243)	Resultados: Características basales y la mediana de duración de tratamiento fueron en general similares entre ambos subgrupos. En un análisis no ajustado no hubo diferencias ES entre los subgrupos de FOLFOX + bevacizumab y FOLFIRI + bevacizumab subgrupos en la mediana de SLP (10,3 meses vs. 10,2 meses) o en la SVG (23,7 meses vs. 25,5 meses) Análisis multivariado SLP (HR 1,03; IC95% 0,88-1,21) y SVG (HR 0,95; IC95% 0,78-1,16) para FOLFIRI-bevacizumab y FOLFOX-bevacizumab. Toxicidad: incidencia de AE para bevacizumab similares para las terapias basadas en FOLFOX oFOLFIRI. Conclusiones: El tratamiento de 1° línea basado en FOLFOX +bevacizumab o FOLFIRI+bevacizumab se asocian con patrones de tratamiento y resultados clínicos similares.	No aplica

REVISIONES METANALISIS						
	N	Punto Final	Periodo	Ramas	Resultados	SIGN
Kabbinavar FF y col¹⁶ Combined analysis of efficacy: The addition of Bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. J ClinOncol2005	N: 490 Población: Pacientes con CCRm, sin tratamiento previo, reclutados en 3 ECAs que evaluaron la combinación de bevacizumab con FU/LV. Diseño: Se realizó un análisis de los datos crudos de estos 3 estudios.	Punto final Los datos de eficacia de estos estudios incluyen: SVG SLP ORR	NA	Control: - FU/LV o IFL (n=249) Experimental: - FU/LV + bevacizumab (5 mg/kg once every 2 weeks) (n=241).	La mediana de SVG fue de 17,9 meses en el grupo de FU/LV + bevacizumab, comparada con 14,6 meses en el grupo control (HR 0,74 p 0,008). La mediana de SLP fue de 8,8 meses en el grupo de FU/LV + bevacizumab, comparada con 5,6 meses en el grupo control (HR 0,63 p 0,0001). El agregado de bevacizumab también mejoró la ORR (34,1% vs24,5%;p 0,019). Conclusión: El agregado de bevacizumab a FU/LV provee beneficios estadísticamente significativos y clínicamente relevantes a pacientes con CCRm sin tratamiento previo.	NA
Macedo LT y col¹⁷ Addition of bevacizumab to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis, with emphasis on chemotherapy	Población: 6 ECCA N: 3060 pacientes CCR Estadio IV ECOG 0-1, 1 línea, Diseño: Meta-análisis	Primario: SVG SLP Secundario: Toxicidad	Agosto2002- Marzo2011	Esquemas de QT: FOLFIRI (2 ECA); FOLFOX (1) y CAPOX(1) y FU-LV (2)±bevacizumab	-SVG: con bevacizumab beneficio HR 0,84; IC95% 0,77-0,91p< 0.00001 - SLP: (n2938) HR 0,72; IC95% 0,66-0,78p<0,00001Heterogeneidad I ² 69%; p= 0.01. Para mejor interpretación de estas discrepancias se realizaron estudios de subgrupos, sin resultados estadísticamente significativos. -Bevacizumab-irinotecan> SVG 0,78 (0,68-0,89) 47,3% -Bevacizumab-FU monoterapia	Alta

subgroups. BMC Cancer. 2012 Review					tendencia no significativa -Bevacizumab-OXALI tendencia no significativa TRO: no tuvo significancia estadística (1.12; IC95% 0.94-1.33; P = 0.21), sub-analizaron según esquemas infusionales o bolo, asociación a Irinotecan, oxaliplatino o FU con algún beneficio en FU monoterapia. Toxicidad: bevacizumab HTA G3-4, proteinuria G3-4 que conduce a un aumento de las interrupciones del tratamiento(HR 1,47; p 0.0004) sin diferencias en mortalidad. La efectividad de Bevacizumab se limita a la asociación con FU en bolo, Capecitabina e Irinotecan. LIMITACIONES: Heterogeneidad del 69%; divergencia de ECAs en sus resultados, diseños (n° de pacientes, criterios de selección, dosis de bevacizumab), esquemas de QT asociados a bevacizumab podrían influenciar los datos y consecuentemente introduciría el riesgo de sesgos.	
Wagner ADy col¹⁸ Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Review.	N: 2.526pac Población: 4 ECA CCR EIV ECOG 0-1, 1ra línea Diseño: Metanálisis	Punto final primario: SLP y SVG. Secundarios: TRO, toxicidad y reseca bilidad secundaria	2000-2008	Ramas: - QT de 1° línea con y sin inhibidores de la angiogénesis. - QT de 2° línea, ±bevacizumab. QT: FOLFIRI (1 ECA); FOLFOX (1) y FU-LV (2) ±bevacizumab	-Bevacizumab SVG (HR 0,81; IC95% 0,73-0,90) Toxicidad: asociada a bevacizumab HTA G3, tromboembolismo, perforación gastrointestinal G4, proteinuria G3-4; sin diferencias en mortalidad Heterogeneidad 49%	Alta
Loupakis F y col¹⁹ Magnitude of benefit of the addition of bevacizumab to first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: meta-analysis of randomized clinical trials. J Exp Clin Cancer Res. 2010	N: 2.728 Población: 5 ECA CCR EIV PS-ECOG 0-1, 1 línea Diseño: metanálisis	Puntos finales: SLP SVG Secundarios: seguridad	Periodo: 2000-2009	Ramas: QMT con: FOLFIRI (1 ECA); FOLFOX (1) y FU+LEUC (2) +/- bevacizumab LIMITACIONES: No realizaron búsqueda en EMBASE ni Cochrane. No informan si evaluaron la calidad de los ECA.	Resultados: Beneficio de bevacizumab en primera línea de QT SLP: mejoría ES (con significativa heterogeneidad p 0.14) SVG: 17,1% vs 8,6%HR 0,78 (0,66-0,94)(RRA: 8,6 NNT 6vs12), independientemente del tipo de estudio (sin interacción significativa entre fase II o III). Respuesta: la chance de mejorar la RP fue mayor ES de 6,5% (NNT 15), con una tendencia a mejor TRO. Toxicidad: HTA fue ES mayor riesgo de 6,2% (RR 4,87, IC95% 3,12-7,61; diferencia absoluta 6,2%; NNH 16). El análisis de meta-regresión las variables asociadas a mayor chance de SLP prolongada fueron el género femenino y localización del primario rectal.	Moderada
Galfrascoli E y col²⁰ Risk/benefit profile of	N: 3.385 pacientes Población: 6 ECA, tamaño de la	Punto final Primario:	Enero 2006 A noviem	La calidad de los ECA fue evaluada según	Eficacia: Bevacizumab mayor SVG (HR 0,80, IC95% 0,71-0,91 ES; I ² =39%; NNT=12) SLP: (HR 0,62IC95% 0,52-0,74;	Baja

<p>bevacizumab in metastatic colon cancer: a systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis. 2011</p>	<p>muestral de cada uno varió de 103 a 1400 pacientes. La calidad fue mixta. 2 evaluadores independientes, los desacuerdos se resolvieron con un 3°.</p>	<p>SVG <u>Secundario</u>: Toxicidad</p>	<p>re 2011</p>	<p>Cochrane handbook (incluyendo randomización/generación de la secuencia (3 ECA), asignación a ramas (2 ECA) y características basales (5 ECA).</p>	<p>I²=73%; NNT=6).Este beneficio debe ser sopesado con el riesgo de toxicidad si justifica su uso en CCRm <u>Toxicidad</u>:Sangrado de cualquier tipo (RR 2,07IC95% 1,19-3,62; NNH=32), hipertensión (RR 2,98 IC95% 2,32-3,84;NNH=12); proteinuria (RR 1,88 IC95% 1,19-2,97; NNH=15), tromboembolismo, perforación intestinal (RR 5,04 IC95% 1,72-14,79 NNH=124); sin diferencias en mortalidad. LIMITACIONES: No queda claro qué líneas de tratamiento se incluyeron.</p>	
<p>Welch S y col²¹ Bevacizumab combined with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: a systematic review. Ann Oncol. 2010 Jun</p>	<p><u>Población:</u> 5 ECA en CCRm: Hurwitz 2004, Saltz 2008,Kabinavar 2004 y 2005 (1° línea); Giantonio 2007 (2° línea) Búsqueda en Medline, EMBASE, Cochrane Library y resúmenes de congresos <u>Diseño:</u> Metanálisis</p>	<p><u>Punto final primario:</u> SVG <u>Secundario:</u> SLP</p>	<p><u>Periodo:</u> 1996 a Abril 2008</p>	<p>Ensayos que comparen: Quimioterapia vs QT más Bevacizumab</p>	<p>- Bevacizumab mayor SVG HR 0,79; IC95% 0,69-0,90; P = 0.0005 -Subgrupo 1 línea Hurwitz, Kabinavar, Saltz 0,79(0,65-0,96) Analiza en conjunto 1 y 2línea Heterogeneidad 44,9% (y para primera línea 55,5%) LIMITACIONES: Analiza en conjunto primera y segunda línea de tratamiento</p>	<p>Moderada</p>
<p>Cao Y y col²² A meta-analysis of randomized controlled trials comparing chemotherapy plus bevacizumab with chemotherapy alone in metastatic colorectal cancer Int J Colorectal Dis. 2009</p>	<p><u>N:</u> 5 <u>Población:</u> ECAs que comparen QT con o sin bevacizumab en pacientes con CCRm (estudios controlados) <u>Diseño:</u> metanálisis Los autores no declararon ni cómo se seleccionaron los trabajos para la revisión ni cuántos revisores realizaron la selección. LIMITACIONES No hacen diferenciación entre líneas de tratamiento</p>	<p><u>Punto final:</u> SVG, SLP, TRO y toxicidad ad. SLP: definida como el tiempo desde la progresión de enfermedad a la muerte. TRO: medida por RECIST. Toxicidad medida con CTC (Common Toxicity Criteria) v2</p>	<p>Periodo 2000-2009</p>	<p>Mediana edad de 60-71 años. 40 a 56% mujeres. La mayoría PS-ECOG 0-1. 36% a 69% tenían más de un sitio MTS. Terapias previas: radioterapia (14% a 26%); adyuvancia (14% a 28%); cirugía (80% a 97%) QT: combinaciones de oxaliplatino, fluorouracilo, leucovorina, irinotecan y capecitabina. En la mayoría de los estudios la rama control fue placebo. Toxicidad reportada globalmente y en particular.</p>	<p>5 ECA (n=3.103, rango 104 a 1.400). Limitación: no han sido reportados el enmascaramiento de la asignación a cada rama. Mediana de Jadad 2 sobre 5. 3 ECA describen método de randomización, 2 reportaron retiro y abandono del estudio y ninguno era doble ciego. Características de los pacientes estaban balanceadas. La intervención se asoció a menor riesgo de progresión (HR 0,66 IC95% 0,56-0,77 p<0,01; 5 ECA), significativo < riesgo de muerte (HR 0,77 IC95% 0,67-0,89 p<0.01; 4 ECA) y significativa > posibilidad de respuesta (RR 1,50, IC95% 1,06 a 2,10, p=0.02; 5 ECA). Sin embargo, para todos estos análisis se observó heterogeneidad ES, lo que en cada caso se atribuyó principalmente al mismo ECA. No hubo diferencia ES entre los grupos en las causas globales de mortalidad a 60 días. En la rama experimental > toxicidad grado 3-4 (OR 1,79 IC95% 1,52-2,11 p<0,01; 5 ECA) y una > riesgo de discontinuación debido a EAs(OR 1,38 IC96% 1,14-1,66 p<0,01; 4 ECA) sin heterogeneidad significativa (HTA, eventos tromboembólicos, sangrado y perforación intestinal). Sí diferencias entre ramas para proteinuria, diarrea y leucopenia.</p>	<p>Baja</p>

					No se detectaron sesgos de publicación obvios. Los autores señalan que el > riesgo de toxicidad asociado a bevacizumab debe balancearse con el beneficio en SV.	
Kabbinavar FF y col²³ Addition of Bevacizumab to Fluorouracil-Based First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Pooled Analysis of Cohorts of Older Patients From Two Randomized Clinical Trials J Clin Oncol. 2009	<u>N</u> : 439 <u>Población</u> : Pool de pacientes con CCRm, ≥ 65 años, en primera línea de tratamiento pertenecientes a dos estudios randomizados controlados por placebo. <u>Diseño</u> : Metanálisis retrospectivo	<u>Punto final</u> Primario: SVG Secundario: SLP ORR Seguridad		<u>Ramas</u> : Bevacizumab + QT basada en FU (n=218) - Placebo + QT basada en FU (n=221)	<u>Resultados</u> : SVG : La mediana de SVG para bevacizumab-QT fue 19,3 contra 14,3 meses para el grupo tratado con placebo-QT (HR 0,70; IC95% 0,55-0,90; P 0,006) SLP : La mediana de SLP para pacientes tratados con bevacizumab-QT fue 9,2 contra 6,2 meses para el grupo tratado con placebo-QT (HR 0,52; IC95% 0,40-0,67; p=0,0001) TRO : La TRO fue 34,4% para pacientes tratados con bevacizumab-QT contra 29,0% para el grupo tratado con placebo-QT (diferencia no ES). Las tasas de EA asociados a bevacizumab en el pool de pacientes tratados con bevacizumab-QT fueron consistentes con la reportada para estos grupos en ambos estudios. <u>Conclusión</u> : El análisis del pool de pacientes con CCRm, ≥ 65 años, de dos estudios similares indicó que el agregado de bevacizumab a QT basada en FU mejora la SVG y SLP de forma similar que en pacientes jóvenes. Asimismo los riesgos no parecen exceder los riesgos de los pacientes jóvenes.	
Hershman DL y col²⁴ Contraindicated use of bevacizumab and toxicity in elderly patients with cancer. J Clin Oncol. 2013	<u>N</u> : 16.085 <u>Población</u> : Pacientes extraídos de SEER-Medicare con cáncer de mama MTS, cáncer de pulmón MTS o CCRm, >65 años diagnosticados entre 2004 y 2007 con seguimiento hasta 2009 que recibieron bevacizumab. Se definió como contraindicado con al menos 2 reclamos contra bevacizumab por TVP, enfermedad cardíaca, infarto, hemorragia, hemoptisis o perforación gástrica intestinal. Se definió toxicidad como el 1° desarrollo de estas condiciones luego del tratamiento.	<u>Periodo</u> : 2004-2009	<u>Ramas</u> : Los pacientes se clasificaron según fueron tratados con bevacizumab o no.	<u>Resultados</u> : De los 16.085 pacientes analizados, 3.039 (18,9%) recibieron bevacizumab. El tratamiento con bevacizumab se asoció con raza blanca, diagnóstico tardío, tipo de tumor, comorbilidades. De los que recibieron bevacizumab, 1.082 (35,5%) tenía una contraindicación según se definió para el análisis. En un análisis multivariado el tratamiento con bevacizumab en pacientes que tenían una contraindicación se asoció con raza negra (OR 2,6; IC95% 1,4-4,9) edad avanzada, comorbilidades, diagnóstico tardío, y nivel socio económico más bajo. Según patología propensión a tener contraindicación: cáncer de pulmón (OR 1,7; IC95% 1,1 a 2,4) y cáncer de colon (OR 1,4; IC95% 1,1 a 1,9). En el grupo sin contraindicaciones, 30% tuvieron complicaciones luego el tratamiento con bevacizumab; los pacientes de raza negra eran más propensos a tener complicaciones que los de raza blanca (OR 1,9; IC95% 1,21 a 2,93). <u>Conclusión</u> : Este estudio muestra el uso generalizado de bevacizumab en pacientes con contraindicaciones. Los pacientes de raza negra tenían menos chances de recibir bevacizumab, pero aquellos que la recibían eran más propensos a tener contraindicaciones.	Moderada	

ETS - HTA Ver guía de ESMO y NCCN al final			
Referencia	Métodos	Resultados	AGREE
<p>Whyte S y col²⁵ Bevacizumab in combination with Fluopyrimiden-based chemotherapy for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer- a single technology appraisal Produced by School of Health and Related Research (SchARR), The University of Sheffield.</p> <p>Evaluación Económica. Reino Unido</p>	<p>El fabricante envió a NICE una revisión sistemática de la efectividad clínica. Incluyeron 2 ECA uno de 1° línea (Ensayo NO16966¹¹) y otro de 2° línea (Ensayo E3200). Solicitud de aprobación para 1° línea, por lo que se consideró solamente el estudio NO16966¹¹</p> <ul style="list-style-type: none"> • El estudio NO16966¹¹, fase III, multicéntrico, multinacional, de 2 ramas, Randomizado, abierto, objetivo primario: confirmar la no inferioridad de XELOX comparado con FOLFOX-4 en adultos con confirmación histológica de CCRm sin tto previo. Luego de la randomización de 634 pacientes, fue enmendado para incluir 2 ramas adicionales con diseño factorial (parcialmente ciego para bevacizumab) (n 1401); objetivo primario: probar la superioridad de combinación de bevacizumab y QT(B-XELOX o B-FOLFOX-4) comparado con placebo (P-XELOX o P-FOLFOX-4). <p>El fabricante reunió los datos para el análisis de superioridad (población con intención de tratar) de NO16966¹¹ luego de una mediana de seguimiento de 28 meses, la combinación de bevacizumab y QT(XELOX-B/FOLFOX4-B) es superior ES la SLP y SVG comparada con QT sola para la población incluida en el estudio (SLPm 9,4 versus 7,7 meses; diferencia absoluta 1,7 meses; HR 0,79; IC97,5% 0,72-0,87; p=0,0001.</p>	<p>El análisis de sub-grupo de SLP halló superioridad ES de bevacizumab-QT con XELOX (XELOX-B versus XELOX-P; HR 0,80; IC97,5% 0,66-0, 96; p=no reportada) pero no fue ES en el sub-grupo FOLFOX-4 (FOLFOX4-B versus P-FOLFOX-4; HR 0,89; IC97,5% 0,74-1,06; p=no reportada). Análisis exploratorio adicional post-hoc (siguiendo a los resultados del estudio en adyuvancia ACCENT). Mostró que el retiro del análisis de subgrupo de pacientes que pueden tener diferente progresión tumoral después de adyuvancia (desequilibrio entre los grupos de tratamiento con respecto a un factor pronóstico importante que no fue reconocido en el inicio del NO16966¹¹), mejoró significativamente (es decir, disminuyó) el HR de bevacizumab-QT en comparación con QT-placebo, tanto en SVG como en SLP. Las variaciones de HR según el análisis que se realice (exclusión de pacientes con adyuvancia previa de las 4 ramas del estudio factorial de los grupos de FOLFOX-P) el HR para SVG va de 0,83 a 0,85 p<0.03 y para SLP 0,74 a 0,77 p<0.0001. Sin embargo estos resultados deben interpretarse con cautela por ser análisis no planeados.</p> <p>Toxicidad: la mayoría de los EAs se asociaron a la QT. FOLFOX: neutropenia; XELOX con diarrea y sme mano-pie. EAs relacionados con bevacizumab HTA, proteinuria, sangrado mayor, perforación gastrointestinal, eventos tromboembólicos, complicaciones de la cicatrización. Eventos G3 o G4 fueron más frecuentes en bevacizumab+ QT: tromboembólicos (7,8% vs 5,1%), hipertensión (4% vs 0,8%), proteinuria (3,5% vs 0,9%) y sangrado (1,9% vs 1,5%), respectivamente. Grado 3 y 4 de perforación gastrointestinal y complicaciones de las heridas fueron raros (<1%). La mayoría de discontinuaciones de tto fueron debidas a EAs para QT: 2,4% (XELOX-P/FOLFOX4-Pcombinados) y relacionadas a bevacizumab 5,2% (XELOX-B/FOLFOX4-Bcombinados). Aunque no reportaron datos de las ramas XELOX-P/FOLFOX4-P/XELOX/FOLFOX-4.</p> <p>FORTALEZAS: El fabricante realizó una limitada pero sistemática búsqueda de estudios con bevacizumab y su uso en CCRm. Parece improbable que otros ECAs hubieran cumplido los criterios de inclusión. NO16966¹¹: es un Estudio de razonable calidad metodológica (con ciertas limitaciones). Ha medido una serie de puntos finales apropiados y clínicamente relevantes, tanto como ha sido posible</p> <p>DEBILIDADES: El proceso de búsqueda ha sido llevado a cabo por el fabricante, para la identificación y screening de referencias incluidas en la revisión, lo cual no es apropiado ni ha sido debidamente explicitado. Lo que limita la robustez de la presente revisión sistemática. Existe evidencia sugestiva que la validez estadística del método factorial fue metodológicamente inadecuada, simplemente la validez de poner en común los datos de esencialmente dos diseños de estudios diferentes (es decir, un diseño de dos ramas con un diseño factorial 2x2) sin valoración separada de los estudios es inapropiada. No medida (en razón de la incertidumbre) y puestos en común los resultados de diferentes estudios no es aconsejable, ya que es casi seguro que las diferencias entre los ensayos, es probable que conduzcan a estimaciones sesgadas del efecto. Lo apropiado de la combinación de datos de 2 estudios diferentes también fue cuestionado por EMEA (European Medicines Agency) en su evaluación para extender la indicación aprobada de bevacizumab + fluoropirimidinas para CCRm. Los resultados presentados por el fabricante de superioridad y no inferioridad deben ser tomados con cautela.</p> <p>ÁREAS DE INCERTIDUMBRE: Aunque es probable que la adición de bevacizumab a esquemas basados en oxaliplatino aumenta la SLP y SVG, la magnitud del real beneficio es incierto, dadas las limitaciones del presente ECA. Existe incertidumbre si bevacizumab debe continuarse luego de PE. La mayor incertidumbre ocurre en torno al análisis de costo-efectividad, realizado tomando eficacia y calidad de vida (QoL), la diferencia en la duración del tto luego del ensayo en la práctica clínica (APAS: AvastinPatient Access Scheme) un programa de acceso expandido fuera del ensayo; aunque el momento en que se tomó la decisión de que pacientes podrían acceder al mismo es desconocido. Tomando estos datos. La mayor parte del análisis presentado incluye datos del APAS, si se corre el modelo matemático sin esos datos, resulta en mucho más alto ICERS.</p> <p>DATOS DE EFICACIA: es incierto si la evidencia incluida en el reporte fue</p>	N/A

	<p>SVGm 21,2 versus 18,9 meses, diferencia absoluta 2,3 meses; HR 0,83; IC 97,5% 0,74 a 0,93; p=0,0019</p> <p>Un Segundo análisis de superioridad restringido solo a las 2 ramas añadidas del diseño 2x2 de NO16966¹¹ (siguiendo al plan estadístico original [XELOX-B/FOLFOX-B versus XELOX-P/FOLFOX-P] hallaron resultados similares (SLPm 9,4 versus 8,0 meses diferencia absoluta 1,4 meses; HR 0,83; IC 97,5% 0,72-0,95; p0,0023; SVGm21,3 versus 19,9 meses diferencia absoluta 1,4 meses; HR 0,89; IC97,5% 0,76-1,03; p=0.0769.</p> <p>El fabricante realizó un análisis de no inferioridad (utilizando los datos de población de pacientes elegibles y pacientes con ITT) mostrando que XELOX (XELOX-P/XELOX-B combinados) y FOLFOX (FOLFOX-P/FOLFOX-B combinados) fueron equivalentes en SLP (pno ES, valores no reportados) y SVG (p no ES, valores no reportados). No se analizaron para el diseño factorial (XELOX-P/XELOX-B combinados versus FOLFOX-P/FOLFOX-B combinados).</p>	<p>combinada de acuerdo a los datos del 1° y 2° estudio o restringida a la del diseño factorial, o según el plan estadístico original del NO16966¹¹. Tampoco ha sido clarificado de qué manera los pacientes que han recibido adyuvancia con QT fueron excluidos del análisis. Excluyendo las ramas de XELOX y FOLFOX, restringiendo a pacientes sin adyuvancia previa, impacta fuertemente en el ICERs (análisis de 2x2 del NO16966¹¹ aumenta el ICERs; excluyendo los pacientes sin adyuvancia disminuye el ICERs y analizando en conjunto XELOX y FOLFOX afecta el ICERs de cada una de estas ramas en diferentes direcciones)</p> <p>RESUMEN: Basado en un único estudio el cual ha sido juzgado por su calidad metodológica bajo los estándares de NICE, el reporte no resulta totalmente transparente al no hallar los resultados claramente tabulados para cada punto final.</p> <p>Es difícil interpretar los datos dadas las limitaciones metodológicas: 2 partes del estudio, abierto, desbalance de factores pronósticos (como intervalo entre el tratamiento primario y la recurrencia), relativamente corta QT (6 meses pese a que el estudio permitía continuación de tto ante PE o toxicidad inaceptable) y la limitación estadística (análisis combinado de todos los pacientes en lugar del análisis factorial). El análisis combinado de superioridad luego de seguimiento de 28 meses mostró beneficios en SVG y SLP. Como así también un segundo análisis de superioridad de las ramas de la segunda parte del estudio (B-XELOX + B-FOLFOX4 vs P-XELOX+P-FOLFOX). El análisis de no inferioridad de todas las ramas de XELOX vs FOLFOX mostró equivalencia de esquemas de QT en SVG y SLP. No se realizaron análisis de diseño factorial. Fue superior la SLP en el subgrupo de XELOX-B vs XELOX-P</p> <p>COSTO EFECTIVIDAD: APAS: AvastinPatient Access Scheme, un programa de acceso expandido fuera del ensayo; aunque el momento en que se tomó la decisión de que pacientes podrían acceder al mismo es desconocido. Tomando estos datos. La mayor parte del análisis presentado incluye datos del APAS, si se corre el modelo matemático sin esos datos, resulta en mucho más alto ICERs. Datos de eficacia: no está claro cómo deben combinarse datos de dos estudios de diferente naturaleza y como balancear las ramas. Tampoco de cómo fueron excluidos del análisis los datos de adyuvancia previa. Datos de HR QoL: El reporte presentado no hace uso del rango de valores de utilidad clásicamente reportados por la literatura, tampoco explica por qué. Las fuentes utilizadas son difíciles de verificar. La distribución de los valores de utilidad en el análisis de sensibilidad probabilística es otro ejemplo de la incertidumbre. Duración del tratamiento: En la práctica clínica, continuar con fluoropirimidinas pese a la cesación de Oxaliplatino, aunque en NO16966¹¹ discontinuaron toda QT. Mediante el programa APAS, Oxaliplatino fue continuado (provisto sin cargo), lo cual puede impactar en el ICERs. No similar a la práctica clínica, variaba si se enrolaban en APAS.</p>	
<p>NICE technology appraisal guidance 212²⁶ Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine for the treatment of metastatic colorectal cancer December 2010</p>		<p>Basados en el análisis de Whyte (ver cita 25, antes en esta misma tabla), Bevacizumab no fue costo-efectivo por lo que en combinación con Oxaliplatino más fluoruracilo más ácido fólico ó capecitabina, con o sin Irinotecan no es recomendable para el tratamiento de primera línea de pacientes con CCRm.</p>	
<p>NICE Technology Appraisal Guidance 118²⁷ Bevacizumab and cetuximab for the</p>	<p>Evalúa en el mismo informe Bevacizumab y Cetuximab. Para el análisis de Bevacizumab el comité tomó en consideración tres</p>	<p>Esta guía fue reemplazada por la Guía 212²⁶ Concluyen que añadir Bevacizumab a FU-LV con o sin Irinotecan no es costo efectivo y no es recomendable para la primera línea de tratamiento de CCRm. Al momento del informe, las formas infusionales ya habían probado superioridad sobre el bolo, por lo que el beneficio de Bevacizumab podría quedar neutralizado.</p>	

<p>treatment of metastatic colorectal cancer. January 2007</p>	<p>estudios: Hurwitz (n: 813), Kabbinabar (n: 209), (n: 71). En 2 estudios el punto final 1º fue SV, en uno SLP. Los comparadores fueron FU-LV (en un estudio además Irinotecan) todos en bolo, es decir infusión corta.</p>	<p>Realizado en Enero de 2007.</p>	
<p>ASSESSMENT REPORT FOR AVASTIN²⁸ International non-proprietary name/Common name: bevacizumab Procedure No. EMEA/H/C/000 582/II/0014</p>		<p>El fabricante presentó a la agencia regulatoria europea datos de dos estudios NO16966¹¹ (en primera línea de tratamiento) y E3200 (en segunda línea). El protocolo NO16966¹¹ a enero 2003 fue enmendado 5 veces, incluyendo entre ellos añadir un cambio de diseño (factorial de 2x2: añadiendo bevacizumab a las ramas pre-existentes de FOLFOX-4 y XELOX). De 1400 pacientes con intención de tratar en las ramas de diseño factorial, 250 tuvieron al menos uno o más desvíos, 60% en cada rama de tratamiento. Los pacientes sin MTS hepáticas no se beneficiaron de bevacizumab en comparación de pacientes con ellas (HR 1,47, IC97.5% 0,98-2,21). Sin embargo las características pronosticas favorables (largo intervalo desde la adyuvancia a la randomización) del subgrupo que recibió adyuvancia en la rama FOLFOX-4-PLACEBO también fue más favorable en los que tenían enfermedad limitada al hígado. Concluyen que existe evidencia de beneficio de añadir bevacizumab a QT basada en fluoropirimidinas y Oxaliplatino.</p>	
<p>CignaMedical Coverage Policy 2012</p>	<p>CIGNA es una empresa transnacional estadounidense dedicada al ramo de los seguros. Está formada por la fusión de las aseguradoras Insurance Company of North America (INA) y Connecticut General Life Insurance Company (CG) en 1982. CIGNA opera en 27 países con más de 20 millones de clientes en el mundo. Entre estos países se encuentran España y Guatemala. Está entre las 500 compañías más grandes del mundo ordenadas por beneficios, siendo la quinta proveedora de seguros de salud. Esta publicación delimita su intención de cobertura.</p>	<p>Cáncer de colon avanzado Grado 2A Bevacizumab en combinación con FOLFOX o XELOX como régimen preoperatorio de pacientes con: - MTS sincrónicas hepáticas o pulmonares - MTS metacrónicas resecables - Como tratamiento primario de MTS hepáticas y/o pulmonares irresecables, con MTS sincrónicas abdominales/peritoneales. - terapia inicial de pacientes con enfermedad avanzada irresecable en combinación con FOLFOX, FOLFIRI, 5FU-LV o CAPOX que puedan tolerar un tratamiento intensivo. - Luego de progresión de enfermedad cuando la primera línea no ha contenido bevacizumab, en combinación FOLFOX, FOLFIRI o CAPOX</p>	

CONCLUSIONES BEVACIZUMAB 1º LINEA:

Los trabajos resumidos en la tabla de primera línea con Bevacizumab en combinación con quimioterapia coinciden en que los criterio de selección para pacientes candidatos a recibir esta medicación son: el estado funcional de los pacientes con PS-ECOG: 0-1, y tener enfermedad evaluable como.

Asociado a fluoracilo-leucovorina en bolo (Kabbinavar F y col, 2003⁸) mostró beneficio en sobrevida de 21,5 versus 13,5 meses (p no reportada).Capecitabina monodroga con o sin Bevacizumab fue evaluada por Tebbut NC y col, 2010¹³ hallando beneficio en SVG de 18,9 versus 16,4 meses sin significancia estadística.

Luego diversas asociaciones de Bevacizumab a Irinotecan: esquema IFL (en bolo) estudiados por Hurwitz H y col, 2004,⁷ el único con diferencia estadísticamente significativa (<0.001) y el estudio griego de Stathopoulos GP y col,2010¹⁴, con ventajas en sobrevida en favor de añadir el anticuerpo al tratamiento quimioterápico de 20,3 meses versus 15,6 meses y 25 versus 22 meses, respectivamente sin diferencias estadísticamente significativas entre ramas.

En tanto asociado a esquemas en infusión FOLFIRI, el estudio ARIES (comparador FOLFOX) en el que las sobrevidas fueron similares 23,7 versus 25,5 meses. Cabe destacar que ambas ramas contenían bevacizumab y la utilidad de este estudio es aportar datos de que la asociación con cualquiera de estos esquemas infusionales es similar en resultados. Más recientemente el estudio de Venook AP y col, 2014⁵⁵(E3200) específicamente en pacientes con k-ras nativo comparó cabeza a cabeza en primera línea Bevacizumab frente a Cetuximab en este sub-grupo de pacientes, con idénticas sobrevidas.

Por otra parte, en asociación a Oxaliplatino el estudio de Saltz LB y col, 2008¹⁰, el cual fue enmendado a un diseño factorial de 2x2 al incluir a las ramas de FOLFOX y XELOX Bevacizumab, halló ventajas en sobrevida de 21,3 vs 19,9 meses sin significancia estadísticamente ($p > 0,077$). Resultados similares al estudio de Hochster HS y col, 2008¹² en el que consideraban todos los esquemas conocidos al momento de administración de Oxaliplatino (b-FOL, FOLFOX, XELOX); posteriormente dada la inferioridad de b-FOL se suprimió esta rama y cayó en desuso en la práctica asistencial. No fue estadísticamente significativa la diferencia en tasa de respuesta global ni en sobrevida con la suma de Bevacizumab de 26,1 versus 19,2 meses en FOLFOX; 24,6 versus 17,9 meses XELOX.

Múltiples metanálisis (MA) han agrupado los datos de estos ensayos, aunque algunos de ellos incluyendo ensayos de segunda línea de tratamiento, donde el beneficio puede ser menor. Para ser considerados, los MA tenían que cumplir los siguientes requisitos: 1) especificación de la búsqueda bibliográfica, 2) reporte de la calidad de los estudios, 3) especificación del resultado que se evaluó y 4) reporte del cálculo de heterogeneidad, si la heterogeneidad se presentó como estadísticamente significativa (mayor al 50%), es decir que se rechaza la hipótesis que ambos estudios provienen de la misma población, ese resultado no se consideró como válido.

El hazard ratio en favor de Bevacizumab sumado a quimioterapia oscila entre 0,71 a 0,84 dependiendo de los ensayos incluidos. Entre ellos el de mayor calidad metodológica (Macedo LT y col, 2012¹⁷) es de 0,84 (IC95% 0,77-0,91; $p < 0,0001$). Como así también el MA de Kabbinavar, 2005¹⁶ halló un beneficio de 17,9 versus 14,6 meses HR 0,74 en favor de añadir Bevacizumab a FU-LV. El MA de Wagner¹⁸ también halló ventajas en SVG (HR 0,81; IC95% 0,73-0,90) de asociar Bevacizumab a FOLFIRI, FOLFOX y FU-LV

No obstante este beneficio que es mantenido con diferentes esquemas (en bolo o infusionales) o diferentes drogas de primera línea (Irinotecan u Oxaliplatino), es indiscutible la elevada toxicidad que esta terapia conlleva. Especialmente las grado 3 y 4 de CTCAE: hipertensión arterial, proteinuria, dehiscencia de suturas, perforación intestinal.

El metanálisis de Kabbinavar FF y col, 2009²³ realizado sobre el sub-grupo de pacientes ancianos (≥ 65 años) pero altamente seleccionados (sin comorbilidades) de 2 estudios randomizados controlados con placebo, es un ejemplo de que la edad no constituye un factor adverso manteniendo los beneficios en sobrevida; pero con la salvedad en la selección de pacientes candidatos.

En contrapartida, el estudio de Hershman DL y col, 2013²⁴ es un reporte de lo que ocurre en la práctica médica habitual del SEER-Medicare, destacando que pacientes con uno o más factores de riesgo, co-morbilidades o contraindicaciones a Bevacizumab aun así reciben esta droga, aumentando su riesgo de sufrir complicaciones serias.

REUNION DE CONSENSO PRIMERA LINEA 2014 BEVACIZUMAB:

Resumen rondas de encuestas y discusión: A la pregunta "¿En qué situación considera la indicación de Bevacizumab asociado a la primera línea de quimioterapia?", hubo acuerdo en primera ronda con 70,4% de respuesta para la opción: "pacientes con PS 0-1, sin comorbilidades serias ni contraindicaciones para recibir este anticuerpo". Mientras que en la segunda ronda el acuerdo fue del 85,71%.

Los ensayos clínicos analizados han incluido pacientes con enfermedad medible exclusivamente. No obstante ello, se planteó la posibilidad de que pacientes con carcinomatosis peritoneal (que en algunos casos puede ser enfermedad evaluable por RECIST) es enfermedad evaluable aunque no estrictamente medible. Hubo acuerdo en cambiar este término en la recomendación.

RECOMENDACIÓN BEVACIZUMAB 1° LINEA:

Basados en la evidencia analizada, en pacientes con PerformanceStatus (PS) 0-1, sin comorbilidades serias, sin contraindicaciones para recibir Bevacizumab (enfermedad cardiovascular clínicamente significativa como: IAM en los 6 meses previos, ICC, HTA no controlada; uso de dosis plena de anticoagulantes o trombolíticos; herida no cicatrizada, úlcera, sangrado clínicamente significativo, diátesis o coagulopatía o proteinuria de 500 mg/24 horas, o alteración de la función hepática y/o renal), y con enfermedad evaluable; se recomienda el uso de Bevacizumab en combinación con quimioterapia (basada en Irinotecan u Oxaliplatino asociado a fluoropirimidina) como terapia de primera línea.

Recomendación Nivel B (1+)

Terapia de mantenimiento en cáncer colorrectal avanzado

INTRODUCCION

El objetivo del tratamiento en los pacientes con CCR estadio IV, más allá de aumentar la sobrevida global debe apuntar a la mejora en la calidad de vida con un perfil tóxico aceptable.

De acuerdo a la clasificación de los pacientes basada en factores pronósticos, aquellos con imposibilidad de acceder a una resección completa serán sometidos a la administración de las drogas disponibles secuencialmente o en combinación hasta progresión o toxicidad inaceptable. Con la disponibilidad de nuevos esquemas de quimioterapia y agentes biológicos la sobrevida de estos pacientes actualmente ronda los 24 meses haciendo necesario el cuestionamiento acerca de la optimización del tratamiento (duración, toxicidad, secuencia adecuada).

Definición del Problema

Una de las principales limitaciones de la terapia a largo plazo en los pacientes con CCR es la toxicidad acumulada (neuropatía asociada al uso de Oxaliplatino).

El concepto de terapia de mantenimiento con fluoropirimidinas o estrategia "stop and go" se introduce en el estudio OPTIMOX 1, en donde se randomizaron 620 pacientes a recibir

FOLFOX4 (rama A control) o FOLFOX7 por 6 ciclos, luego continuar con 12 ciclos 5FULV, finalizando con FOLFOX7 por 6 ciclos adicionales (rama B experimental). En términos de duración de control de enfermedad (punto final primario) los resultados fueron comparables (9 vs 10.6 meses en rama A y B respectivamente, $p = .89$ HR 0.99), así como en SVG media (19.3 vs 21.2 meses en rama A y B respectivamente, $p = .49$ HR 0.93), tolerabilidad y perfil de toxicidad (con reducción significativa en rama B en toxicidad grado 3/4).²⁹

Como variante del “stop and go”, la suspensión completa de la terapia de inducción (con intervalo libre de quimioterapia) y la re introducción ante progresión fue evaluada en el estudio del OPTIMOX-2 y MRC COIN. En OPTIMOX2 216 pacientes se randomizaron a la estrategia stop and go del OPTIMOX1 vs FOLFOX7 por 6 ciclos, suspensión completa de la terapia y ante progresión re introducción de FOLFOX7. Los resultados mostraron que la duración media de control de enfermedad (punto final primario; dado por la suma de la SLP al tratamiento de inducción más la SLP luego de la re-introducción de oxaliplatino) fue más prolongado en la rama de mantenimiento (13.1 vs 9.2 meses, $p = .046$ HR 0.71), probablemente asociado a una mayor tasa de reintroducción del oxaliplatino en comparación con el ensayo OPTIMOX1. El beneficio en SVG entre las ramas comparadas no fue estadísticamente significativo.³⁰

El MRC COIN, es un ensayo fase 3 randomizado con 1630 pacientes en el cual se comparó 3 ramas: 2 con quimioterapia continua hasta progresión (Oxaliplatino mas fluoropirimidina y mismo régimen mas Cetuximab) y una con tratamiento intermitente (Oxaliplatino mas fluoropirimidina más Cetuximab por 12 semanas, suspensión completa del mismo y luego reintroducción ante progresión). El objetivo primario fue establecer la no inferioridad de la terapia intermitente con respecto a la terapia continua en términos de sobrevida global, el cual no fue demostrado (análisis en población ITT 15.8 m en terapia continua vs 14.4 m en esquema intermitente (HR 1.084 para un límite pre especificado de 1.162)).³¹

Otro ensayo de quimioterapia intermitente a intervalos establecidos, con régimen basado en Irinotecan tampoco demostró diferencias en SVG ni SLP.³²

La indicación de agentes biológicos en combinación con quimioterapia en 1era línea es una práctica aceptada en pacientes seleccionados, no obstante la duración óptima del tratamiento es aún controversial así como el beneficio de la continuidad de los mismos.

La terapia de mantenimiento con fluoropirimidinas más Bevacizumab fue evaluada inicialmente en el estudio CONcept. En 139 pacientes randomizados se comparó FOLFOX7 más Bevacizumab con Oxaliplatino intermitente cada 8 ciclos vs su administración continua. El punto final primario fue el tiempo a la falla del tratamiento. Más allá de las fallas metodológicas del estudio (enmienda del protocolo original, muestra limitada de pacientes y su cierre prematuro), en el análisis exploratorio del punto final de eficacia, la administración de Oxaliplatino intermitente mostró beneficio por sobre el uso continuo del mismo (5.7m vs 4.2 m respectivamente HR 0.58 $p = 0.0026$), y además en términos de sobrevida libre de progresión (12 m vs 7.4 m respectivamente, HR 0.53 $p = 0.047$).³³

Estudios preclínicos han sugerido que la suspensión del tratamiento con anti-VEGF podía acelerar la recurrencia, con tumores más agresivos y potencialmente aumentar la mortalidad. Un metanálisis reciente de Miles⁹⁹ publicado en JCO analizó los resultados de 5 estudios randomizados con un total de 4205 pacientes (con cáncer de mama, colon, renal y páncreas

avanzados). No halló diferencias en tiempo a la progresión ni en mortalidad con la discontinuación debida a toxicidad de Bevacizumab.

Análisis de la evidencia:

RANDOMIZADOS FASE III Mantenimiento Bevacizumab						
Referencia	Diseño	Punto Final	Periodo	Ramas	Resultados	JADAD
Díaz-Rubio E y col³⁴ First-line XELOX plus bevacizumab followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the phase III MACRO TTD study. Oncologist. 2012	N: 480 Población: Pacientes con CCRm, enfermedad medible, sin tratamiento previo, PS 0-2 Diseño: Randomizado, abierto, no ciego, centros de España. Objetivo: Evaluar eficacia y seguridad de mantenimiento con agente único Bevacizumab como alternativa al mantenimiento con CapOx más Bevacizumab post QT de inducción.	Primario: Intervalo SLP Secundario: SVG, ORR, tiempo a la respuesta, duración de respuesta y seguridad.	Jul 2006 a Sept 2008	Inducción: CapOx +Becavizumab (7.5mg/kg) por 6 ciclos Experimental: Bevacizumab 7.5 mg/Kg cada 21 días (n: 241) Control: CapOx +Becavizumab 7.5 mg/Kg (n: 239)	Intervalo SLP: 10.4m rama CapOx+Bev vs 9.7m rama Bevacizumab (HR 1.1 p: .38) SVG: 23.2m CapOx+Bev vs 20m Bevacizumab (HR 1.05 p: 0,65) ORR: 47% CapOx+Bev vs 49% Bevacizumab Mediana de duración de respuesta: 11m CapOx+Bev vs 8.3m (HR 1.17 p 0,25) Mediana tiempo a la respuesta: 4m CapOx+Bev vs 3.9m Bevacizumab (HR 0.98 p.86) Seguridad: EA Grado 3-4 55% CapOx+Bev vs 47% Bevacizumab. Neuropatía sensorial, Sme mano pie y fatiga mayor en CapOx+Bev (ES) No diferencia significativa en incidencia de HTA entre ambas ramas. LIMITACION: limite pre-especificado de HR para no inferioridad no fue alcanzado para rama Bevacizumab.	2
Yalcin S y col³⁵ Becavizumab +capecitabine as maintenance therapy after initial bevacizumab + XELOX treatment in previously untreated patients with metastatic colorectal cancer: phase III 'Stop and Go' study results--a Turkish Oncology Group Trial. Oncology. 2013	N: 132/123 Población: Pacientes con CCRm, enfermedad medible, sin tratamiento previo, PS 0-2 Diseño: Randomizado, abierto, no ciego, centros de Turquía Objetivo: Evaluar eficacia y tolerabilidad de CapOx+bevacizumab seguido de mantenimiento con Bevacizumab o Capecitabina+Becavizumab	Primario: SLP Secundario: SVG, ORR, seguridad.	Abr 2008 a Julio 2009	Inducción: CapOx+Becavizumab (7.5mg7kg) por 6 ciclos Rama A: CapOx+Becavizumab 7.5mg/kg (n: 62) Rama B: Capecitabina+Becavizumab 7.5mg/kg (n:61)	SLP: rama A 8.3m vs rama B 11m (HR 0.6 p:0.002) SVG: rama A 20.2m vs rama B 23.8m (p:0,1 no significativo) ORR: rama A 59% vs rama B 66.7% (p: 0.8 no significativo) Seguridad: EA grado 3-4 fatiga, diarrea y anorexia Rama A 48.4% vs rama B 34.4% (p: 0.116 no significativo) Rama A 14% discontinuo Oxaliplatino y continuo con Capecitabina+Becavizumab	2
Koerberle D y col³⁶ Becavizumab continuation versus no continuation after first-line chemo-bevacizumab therapy in patients with	N: 262 Población: Pacientes con CCRm, no progresión post 4-6 ciclos de QT estándar de 1ra línea+Becavizumab Diseño: Randomizado,	Primario: Tiempo a la progresión Secundario: SLP, SVG, seguridad, análisis de costo a largo plazo	Oct 2007-	Experimental: Observación Control: Bevacizumab 7.5 mg/kg cada 21d Media de seguimiento 28.6 meses	No inferioridad de observación vs mantenimiento no pudo ser demostrada (Limite de no inferioridad HR 0.727) Tiempo a la progresión: Bevacizumab 17.9 sem (95% CI 13.3-23.4) vs observación 12.6 sem (95% CI 12.0-16.4) HR 0.72 HR 95% Intervalo de confianza indicó	

DROGAS DE ALTO COSTO EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL AVANZADO

metastatic colorectal cancer: A randomized phase III non inferiority trial (SAKK 41/06) J ClinOncol 31, 2013 (suppl; abstr 3503)	abierto, centros de Suiza <u>Objetivo:</u> demostrar no inferioridad de no continuar vs mantenimiento con bevacizumab post QT 1era línea				superioridad de rama Bevacizumab <u>SLP:</u> Bevacizumab 9.5m vs observación 8.5m HR 0.73 <u>SVG:</u> Bevacizumab 24.9m vs observación 22.8m HR 0.87	
Koopman M y col³⁷ Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation after induction treatment with chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC): The phase III CAIRO3 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) J ClinOncol 31, 2013	<u>N:</u> 558 <u>Población:</u> Pacientes con CCRm no tratado, PS 0-1, enfermedad estable o mejor post QT de 1° línea CapOx Bevacizumab por 6 ciclos, elegibles para tratamiento posterior con CapOx Bevacizumab. Exclusión de pacientes elegibles a metastasectomía <u>Diseño:</u> Randomizado, abierto, centros de Holanda <u>Objetivo:</u> Eficacia de observación vs mantenimiento Capecitabina+Bevacizumab por QT inducción (CapOx-B)	Primario: SLP2 (desde randomización hasta 2da progresión en pacientes donde se re introdujo CapOxB post primera progresión) Secundario: SVG, SLP1 (desde randomización a 1ra progresión), tiempo a la segunda progresión	Ene 2007-	Rama A: Observacion Rama B: Capecitabina (625mg/m2 bid continuo)+Bevacizumab 7.5 mg/kg Media de seguimiento: 48 meses (Corte de datos Enero 2014)	<u>SLP2:</u> Rama A 8.5m vs Rama B 11.7m (HR 0.67 p<0.0001) <u>SLP1:</u> Rama A 4.1m vs Rama B 8.5m (HR 0.43 p<0.0001) <u>SVG:</u> Rama A 18.1m vs Rama B 21.6m (HR 0.89 p0.22) No significativo Tiempo a 2da progresión: Rama A 11.1m vs Rama B 13.9m (HR 0.68 p<0.0001) Beneficio significativo en SLP1, SLP2 y tiempo a 1ra y 2da progresión manteniendo QoL (no inferior clínicamente relevante con respecto a observación, probablemente debido a dosis modificada de Capecitabina) Análisis de subgrupos sin interacción significativa en SLP2, tiempo a la 2da progresión. Interacción significativa en SVG y mantenimiento de acuerdo a respuesta a QT inducción y MTS sincrónicas con resección del tumor primario. LIMITACION: Rama mantenimiento no comparada contra rama activa QT (Capecitabina). En estudios previos no pudo ser demostrada la no inferioridad de observación con respecto a QT.	
UllrichGraevenAD y col³⁸ Maintenance strategy with fluoropyrimidines (FP) plus Bevacizumab (Bev), Bev alone, or no treatment, following a standard combination of FP, oxaliplatin (Ox), and Bev as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): A phase III non-inferiority trial (AIO KKR 0207). J ClinOncol 2014	<u>N:</u> 852/473 randomizados <u>Población:</u> pacientes con CCRm, enfermedad medible, ECOG 0-2 <u>Diseño:</u> Randomizado, abierto, centros de Alemania <u>Objetivo:</u> Demostrar no inferioridad de observación o mantenimiento con Bevacizumab con respecto a Fluoropirimidina (FP)+Bevacizumab luego de QT inducción FP+Oxaliplatino+Bevacizumab	Primario: Tiempo al fallo de estrategia (TFS): desde randomización hasta 2da progresión luego de mantenimiento y terapia de re inducción o 2da línea. Secundario: SLP (desde randomización a 1ra progresión) SVG, toxicidad y QoL	Sept 2009-2013	Rama A: FP+Bevacizumab Rama B: Bevacizumab Rama C: Observación Ante 1ra progresión, se planifico re inducción con tto inicial. Mediana de seguimiento: 21.3m	<u>TFS:</u> Rama A 6.8m vs Rama B 6.5m (HR 0.98 p0.85) vs Rama C 6.1m (HR 1.22 p0.11) Rama Bevacizumab es no inferior a FP+Bevacizumab Rama Observación no cumple límite pre especificado de HR no inferioridad. La diferencia hallada en TFS entre rama A y rama C fue de 0.7m (12 días) <u>SLP:</u> Rama A 6.2m vs Rama B 4.8m vs Rama C 3.6m <u>SVG:</u> Rama A 23.8m vs Rama B 26.2m vs Rama C 23.1m (p0,7.) No diferencia estadísticamente significativa <u>Toxicidad:</u> Neuropatía periférica Grado 3 equiparable en Ramas A y B 13% vs 7% Rama C Tasa de reinducción de tratamiento fue baja (37%)	

CONCLUSIONES MANTENIMIENTO BEVACIZUMAB

La duración óptima del tratamiento en pacientes con CCRm es aún desconocida. Más allá de ello, todavía es incierto el valor del tratamiento de mantenimiento en general (aún con fluoropirimidinas y QT): OPTIMOX₁ mostró que suspender tratamiento o seguirlo eran similares en SVG, por lo que se infiere que es mejor dejar al paciente descansar y luego reintroducir la QT, ya que mejora la calidad de vida; OPTIMOX₂ prolongaba la SLP continuarlo; MRC COIN: pese a ser un estudio de mala calidad, terapia intermitente de QT fue similar en SVG y SLP.

Los trabajos analizados en la tabla muestran en sus resultados beneficio en SLP con la continuidad de tratamiento post inducción (Capecitabina+Bevacizumab o Bevacizumab). En dos de los ensayos descriptos (SAKK 41/06 y AIO KRK 0207) no pudo ser demostrada la no inferioridad, por lo que no se puede afirmar que son equivalentes, de la estrategia de observación frente al tratamiento activo de mantenimiento.

Los estudios con la rama experimental Capecitabina+Bevacizumab mostraron resultados estadísticamente significativos en términos de SLP comparado frente a Bevacizumab o no realizar ningún tratamiento, con un perfil toxico aceptable manteniendo parámetros de calidad de vida (esto último estudiado como punto final secundario solo en uno de los trabajos analizados).

Teniendo en cuenta que prolongar la SVG en estos pacientes es el objetivo fundamental, los resultados fueron negativos en demostrar beneficio en este punto final en la totalidad de los ensayos. Se desprende de un análisis no planeado de subgrupo del estudio CAIRO III una interacción significativa entre SVG y la terapia de mantenimiento en los siguientes casos: aquellos pacientes que alcanzaron RP/RC como respuesta a la quimioterapia de inducción y aquellos con metástasis sincrónicas con resección del tumor primario.

Se puede concluir que los trabajos expuestos fallaron en definir un estándar claro de terapia de mantenimiento pero se demostró que el tratamiento activo con Capecitabina+Bevacizumab prolonga la SLP frente a Bevacizumab solo. Es de importancia destacar que ningún ensayo incluyó como comparador la rama con Capecitabina como agente único.

Como perspectiva futura resta definir qué subgrupo de pacientes podría obtener el máximo beneficio con esta estrategia.

REUNION DE CONSENSO 2014 MANTENIMIENTO BEVACIZUMAB

Resumen rondas de encuestas y discusión: La pregunta de investigación planteada fue si existe evidencia para indicar terapia de mantenimiento en CCRm, y si existe evidencia para utilizar anticuerpos monoclonales (solos o en combinación), en términos de efectividad (SVG) y seguridad, como terapia de mantenimiento en CCRm. Los expertos respondieron que el 47,62% no indica mantenimiento, el 33,33% indica mantenimiento con monodroga basada en fluoropirimidinas, y el 19,05% realiza mantenimiento con capecitabina-bevacizumab.

Adicionalmente se planteó la discusión respecto de la correcta definición de Terapia de mantenimiento vs. continuación del esquema inicial de tratamiento. Los expertos no llegaron a un consenso respecto de esta pregunta. Los estudios analizados definen como terapia de

mantenimiento al tratamiento que se instaura luego de 6 ciclos de quimioterapia estándar de primera línea que puede coincidir con la toxicidad acumulativa (por ejemplo de Oxaliplatino).

RECOMENDACIÓN MANTENIMIENTO CÁNCER COLORRECTAL

Desde la perspectiva de la SVG y teniendo en cuenta la evidencia disponible, no es concluyente la eficacia del tratamiento de mantenimiento en esta patología.

Basados en los estudios evaluados no hay suficiente evidencia sobre la eficacia (SVG) del uso de Bevacizumab solo o en combinación con Capecitabina como terapia de mantenimiento para establecer una recomendación.

En relación al uso de en terapia de mantenimiento de Cetuximab existe solo un estudio, que fue negativo por lo que no se puede establecer una recomendación.

Recomendación Nivel D (1-)

Marcadores Predictivos de Respuesta

El uso de anticuerpos monoclonales anti EGFR en pacientes con CCRm ha demostrado ser efectivo cuando el tumor presenta el gen KRAS en forma nativo o wild type. Además el consenso de ASCO (AllegraCJ y col, 2009³⁹) recomienda no usar estas drogas si el gen está mutado ya que estos pacientes no solo no se beneficiarían sino que podrían tener peores resultados. Por tanto, la correcta selección de candidatos para que reciban estas drogas genera un ahorro de costos al no incluir pacientes que no se beneficiarían. Por otro lado el costo de estas drogas es elevado y el costo incremental en sobrevida ganado por este tratamiento es pequeño, lo que no se traduce en un tratamiento costo efectivo⁴⁰.

Hasta hace poco solo el estado de KRAS (exón 2 –codón 12 y 13- del gen KRAS) se había validado como predictivo en la enfermedad. Sin embargo en ausencia de estas mutaciones se observó resistencia a drogas anti-EGFR. Está comprobado que cuando KRAS es de tipo wild-type (salvaje) es más probable que los pacientes respondan a drogas anti-EGFR pero también se observó que la respuesta a las mismas no era universal.

El European Consortium evaluó el papel de varios marcadores genéticos en una gran cohorte de pacientes con CCRm resistentes al tratamiento con Cetuximab más Irinotecan. Este estudio tuvo como objetivo identificar las mutaciones de KRAS (exón 2 (12 y13), exón 3 (61) y exón 4 (117,146), BRAF (exón 15 (codón 600), NRAS ((exón 2 (12 y13), exón 3 (59,61) y exón 4 (117,146)) y PIK3CA (exón 20) y su relación con los resultados⁴¹. En 773 muestras de tumores primarios, los autores llegaron a la conclusión de que si KRAS no está mutado, hay que evaluar BRAF, NRAS y PIK3CA (exón 20).

Cuando no se estudia el estado mutacional de la población, la tasa de respuesta a Cetuximab / Irinotecan es de 24%. Con el análisis mutacional del gen KRAS, la tasa de respuesta se eleva a 36% (KRAS exón 2 (12 y13) de tipo nativo), y se eleva al 41% en pacientes sin mutaciones en absoluto en KRAS, BRAF, NRAS y PIK3CA. Además, estas mutaciones más allá de KRAS exón 2 se evaluaron en varios estudios, entre ellos el PRIME y PEAK, para Panitumumab, y FIRE-3 para Cetuximab.

El estudio PRIME (FOLFOX con y sin Panitumumab), publicado en el 2013⁴², realizó un análisis del gen KRAS, y luego extendió este análisis al resto de los genes RAS. Se observó en el primer análisis en pacientes con KRAS nativo exón 2, solo una tendencia de beneficio en sobrevida no en en la rama anti EGFR. En un análisis prospectivo-retrospectivo, con un seguimiento más prolongado y con el análisis de mutaciones de KRAS exones 2, 3 y 4, de NRAS exones 2, 3 y 4, y BRAF exón 15, los resultados llegaron a ser mucho más favorables para la rama Panitumumab, incluyendo un beneficio estadísticamente significativo para la *sobrevida de los pacientes "all-RAS" nativo*. Entre 512 pacientes sin mutaciones de RAS, la SLP fue de 10,1 meses con Panitumumab-FOLFOX₄ contra 7,9 meses con FOLFOX₄ (hazard ratio [HR] = 0,72, p = 0,004). La sobrevida global fue de 26,0 vs 20,2 meses, respectivamente (HR = 0,78, p = 0,04). En el análisis original, las razones de riesgo fueron de 0,80 para la sobrevida libre de progresión y 0,83 para la sobrevida global.

Un total de 108 pacientes (17%) con KRAS nativo exón 2 tenía otras mutaciones RAS, y estos se asociaron con SLP y la SVG inferior con Panitumumab.

El uso de Panitumumab en pacientes con KRAS nativo exón 2 y con mutaciones en otros genes RAS era potencialmente perjudicial de acuerdo el estudio PRIME. Los cocientes de riesgo en esta rama fueron 1,29 (p = 0,31) para la SVG y 1,28 (P = 0,32) para la SLP. Esta es la razón por la cual se recomienda el uso de estas drogas sólo en pacientes RAS nativo.

En el estudio PICCOLO⁴³, se evaluó la efectividad del Panitumumab con Irinotecan y se encontró que a los pacientes con cualquier mutación les fue peor que a los que tenían todo-RAS nativo. Es uno de los primeros estudios que incorporó las pruebas de estado de mutación en forma prospectiva, y RAS ampliada. Se encontraron hallazgos similares en un estudio reciente realizado por Peeters y col. 2013⁴⁴ en un subset de KRAS de tipo salvaje en 299 muestras que recibieron Panitumumab. Este grupo encontró tasas de mutación de 45% de KRAS, el 5% para las NRAS, el 7% de BRAF, 9% para PIK3CA, junto con una serie de otras aberraciones. Entre los pacientes con KRAS nativo con otras mutaciones coexistentes se observaron las siguientes respuestas al Panitumumab, 0 de 9 pacientes con mutaciones NRAS, 0 de 13 con mutaciones BRAF, 2 de 10 con mutaciones PIK3CA, 1 de 9 con mutaciones de PTEN, y 1 de 2 con mutaciones CTNNB1.

Entre los pacientes con KRAS WT, la SLP a favor de Panitumumab se produjo en pacientes con tipo salvaje NRAS (HR=0,39) y de tipo salvaje BRAF (HR=0,37), pero no en el NRAS mutado (HR=1,94). Para BRAF el estado de la mutación no fue predictivo sino pronóstico.

Un análisis de subgrupos planificado a priori del FIRE-3, que evaluó Cetuximab vs Bevacizumab administrado con FOLFIRI, también remarcó la importancia que se debía investigar más allá del estado de KRAS. Cuando se observó la población con KRAS nativo (exon 2) la SLP fue similar para ambas ramas mientras que cuando la población se analizó para todos los RAS y fueron nativos, la SLP fue mejor con Bevacizumab. El análisis de la SVG (otra variable secundaria), sin embargo, favoreció a Cetuximab, lo que hace que estos hallazgos sigan dejando abierta la discusión del rol de estos marcadores.

En un análisis retrospectivo de los ensayos CRISTAL y OPUS, los pacientes con KRAS de tipo salvaje que tenían mutaciones BRAF tuvieron un mal pronóstico, independientemente de si recibía quimioterapia sola o sumada a Cetuximab: sobrevida de 9,9 y 14,1 meses, respectivamente

Estos pacientes BRAF mutado realmente tuvieron una peor sobrevida que los pacientes BRAF de tipo nativo en los diversos ensayos, independientemente del tratamiento. La conclusión es que BRAF sirve para el pronóstico, pero no es predictivo.

Como conclusión hasta este momento, según los estudios disponibles, es beneficioso pedir el estado de mutación del gen RAS (KRAS, NRAS) para definir los pacientes como candidatos a responder o no a los anticuerpos monoclonales anti EGFR (Cetuximab o Panitumumab).

REUNION DE CONSENSO 2014 FACTORES PREDICTIVOS Y PRONOSTICOS

Hubo acuerdo en que para la selección de pacientes candidatos a recibir terapia anti-EGFR (Cetuximab o Panitumumab) debe testarse previamente K-ras (exones 2, 3 y 4) y N-Ras (exones 2, 3 y 4).

En la primera ronda de preguntas el acuerdo fue de 74,1%, mientras que en segunda ronda 95,24%.

Adicionalmente se planteó la discusión sobre la validación de centros para el testeo de RAS, y la definición adecuada del punto de corte y la técnica más apropiada.

En cuanto al valor de la determinación de B-raf, en primera ronda los expertos respondieron que tiene valor pronóstico (59,3%) pronóstico y predictivo (25,9%). Mientras que en la segunda ronda presencial acordaron con 90,48% en que B-Raf tiene valor pronóstico. Por el momento no es mandatorio su testeo previo al inicio de tratamiento.

Inhibidores de EGFR: CETUXIMAB & PANITUMUMAB

CETUXIMAB

Cetuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (ratón/humano) de administración por infusión intravenosa que ejerce su acción mediante la unión selectiva al EGFR.

Análisis de la Evidencia:

RANDOMIZADOS FASE II - III en PRIMERA LINEA						
Referencia	Diseño	Punto Final	Periodo	Ramas	Resultado	Nivel de Evidencia
Tol J y col ⁴⁶ Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2009	N 732 Población: CCRm Primera línea Diseño: ECA fase III abierto multicéntrico Análisis de subgrupo 528 tumores en los que se estudió KRAS WT en 206 tumores (39.6%) 108 del grupo CB y 98 en CBC	Primario: SLP Secundario: SVG Seguridad Tasa de respuesta Calidad de Vida	06/2005 a 12/2006	CB: Cape + Bevacizumab + Oxaliplatino 366 CBC: CB+ cetuximab:366 CB: 156 K-Ras nativo CBC:158 K-Ras nativo	Entre los pacientes con K-Ras nativo no hubo diferencias significativas entre SLP entre ambos grupos de tratamiento. Con K-Ras mutados tienen menos tasa de respuesta a cetuximab	2+ para ECA y luego análisis de subgrupo
Folprecht G y col ⁴⁷ Tumour response and secondary	N: 1288 Población: CCRm NO RESECABLE. Karnofsky 80% o	Primario: ORR Secundario: tasa de resección R0 SLP SVG,	12/2004 a 03/2008	A-FOLFOX6 + CTX (56) B- FOLFIRI +	TRO total es de 66 (62% IC95% 52 a 72) 29% de diferencia es ES (p 0,008) más alta	NA

DROGAS DE ALTO COSTO EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL AVANZADO

resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab : the CELIM randomized phase 2 trial. Lancet Oncol. 2010	más <u>Diseño:</u> randomizado fase II abierto multicéntrico en 7 Centros Alemanes y Austria	seguridad y marcadores moleculares predictivos de respuesta y seguridad.		CTX (55) Finalmente se analizaron 53 en cada grupo	en KRAS nativo (47 de 67 pts 70%) comparado con KRAS mutado (11 de 27 pts) 41%). LIMITACIONES: Ambas ramas incluyen Cetuximab. Fue discutible el criterio con que fueron definidos los casos potencialmente resecables.	
Van Cutsem E y col ⁴⁸ Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. CRYSTAL N Engl J Med. 2009	N: 1198 Población: No exposición previa a anti EGFR o Irinotecan 1° Línea Diseño: Randomizado abierto Controlado	Primario: SLP Secundario: SG SVG para población KRAS nativo	07/2004 AL 11/2005- Seguimiento de 29,7 meses al 31/12/2007	Ciclo 14 días de Cetuximab-FOLFIRI (599) vs 14 días ciclo FOLFIRI(599)	Cetuximab-FOLFIRI, redujo el riesgo de progresión de enfermedad en 15% (HR 0.85; P = 0.048). Aumentó TRO casi 10%. Promedio SLP fue de 8.9 meses vs 8.0 con solo FOLFIRI Mediana SVG CTX-FOLFIRI vs FOLFIRI fue 24.9 y 21.0 meses respectivamente en la población K-RAS nativo. No hay diferencias entre SVG en ambos grupos. EL tratamiento agregado luego de la conclusión del estudio confunde el análisis de SVG.	1-
Van Cutsem E y col ⁴⁹ Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. J Clin Oncol. 2011	N: 1068/ Kras WT: 666 Población: IGUAL al estudio Van Cutsem N Engl J Med. 2009 Diseño: Caso control	Igual estudio anterior	Otro corte de análisis de SG a 31May2009 46.8 para CTX FOLFIRI y 46.2 para FOLFIRI solo.	Población KRAS Cetuximab + FOLFIRI (530) vs 14 días ciclo FOLFIRI(533) Kras WT 316/350	Con K-ras nativo y recibió Cetuximab + FOLFIRI reduce el riesgo significativamente de progresión de la enfermedad (HR, 0,637; P= 0,0013) y las probabilidades significativamente >TRO (OR 2,175, P= 0,001) vs sólo FOLFIRI SVG no presenta diferencia significativa (HR = 0,830; P= .0547	2+
Bokemeyer C y col ⁵⁰ Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. Ann Oncol. 2011	N: 337 333 se evaluó KRAS Población CCRm primera línea. Una lesión medible. No resecable. PS 0 a 2. Diseño: RCT fase II abierto multicéntrico	Primario: TRO Secundario: Tasa curativa por cx. Duración de la respuesta. Tasa de control de la enfermedad, tiempo a la SLP. Tiempo a SV, seguridad.	Julio 2005 a marzo 2006	Ramas: A. Cetuximab + FOLFOX-4 (169) 113 se estudió KRAS exón 2 B. FOLFOX 4 (168) 120 status KRAS	KRAS wild type, en A se asoció con 2.54 veces más de probabilidad de responder que con B. (61% v 37%; OR 2.54; IC95% 1.24-5.23). Con KRAS mutado, la tasa de respuesta para A fue más baja. La tasa de resección R0 fue más del doble para ptes KRAS WT. El riesgo de progresión de la enfermedad fue similar para ambos. Generalmente bien tolerado. Cetuximab no aumenta toxicidad de OX o FU.	2+

					EA relacionados con piel, relacionados ala infusión y mucositis (propias de Cetuximab).	
Bokemeyer C y col ⁴⁵ Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomized clinical trials. Eur J Cancer. 2012	N: 845 Población: de CRYSTAL y OPUS Diseño: Análisis de pool de datos	CRYSTAL: Primario : SLP Secundario: SVG, SVG en población KRAS nativo OPUS: Primario: TRO Secundario: Tasa curativa por cirugía. Duración de la respuesta. Tasa de control de la enfermedad, tiempo a la SLP. Tiempo a SV, seguridad.	Es un análisis de datos de los 2 randomizados	CRYSTAL y OPUS	Fortalece los hallazgos de los dos ECA; en ptes con CCRm en 1° línea con KRAS WT la adición de CTX a QT mejora: TRO HR 2.16 (1.64–2.86) (P <0.0001). Y SLP HR 0.66 (0.55–0.80) (P <0.0001). En el metanálisis de éstos la SVG mejora significativamente HR 0.81 [0.69–0.94] (P= 0.0062) en pts con KRAS nativo.	NA
Maughan TS y col ³¹ Addition of cetuximab to oxaliplatin -based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. Lancet. 2011	N: 1630 Población: CCRM en primera línea 815 rama A 815 rama B 1316 (81%) se estudió status de KRAS Diseño: ECA	Primario: SG para ramas A y B Secundario : SLP	03/2005 a 05/2008	Rama A: OX+Fluoropirimidina RamaB: igual +CTX. Rama C: QT intermitente. tumores KRAS WT (rama A, n=367; rama B, n=362),	No hay diferencia significativa en SVG ni en SLP en ambas ramas. Tampoco en la TRO global aunque fue el doble para rama B. La toxicidad en piel y efectos GI fueron mayores con Cetuximab. En un análisis 2° ha mostrado algún beneficio con KRAS nativo, fluoruracilo y distribución limitada de MTS.	2+
Tveit KM y col ⁵¹ 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. JCO 2012	N: 566, 498 (88%) se estudió KRAS status en análisis de ese subgrupo Población: CCRM primera línea Diseño: ECA	Primario: SLP Secundario: SG, tasa de respuesta Tasa de resección curativa post cirugía. Seguridad y calidad de vida	03/2005 a 10/2007	Rama A: FLOX Rama B: FLOX+ CTX Rama C: CTX continuo y FLOX intermitente	No hay diferencias estadísticamente significativas en SLP y SVG entre ambos brazos y tampoco se observó efectos el subgrupo con KRAS WT.	2+
Stintzing S y col ⁵² Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in FIRE-3 : a randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic	N: 592 RAS evaluables: 407 Población: CCRM en primera línea. KRAS WT Exón 2 (Codón 12 y 13) 592 y RAS evaluables 407. PS: 0 -1 Diseño: ensayo clínico randomizado fase III, Multicéntrico. <i>Comparación Cabeza a cabeza</i>	Primario: ORR parcial o total en ITT población Secundario: SLP SVG	Diciembre 2006 a Octubre 2008 con una enmienda del 2008 para que se usen solo los KRAS WT de exón 2	Rama A (297) FOLFIRI+ Cetuximab Rama B (295) FOLFIRI + Bevacizumab En los 407 KRAS evaluables A:205 y B:202 En los RAS nativos (342) A:171 y B:171	All RAS WT (342) ORR: 65,5% vs 59,6% (P: 0,32) SLP: 10,4 vs 10,2 m (p= 0,54) SVG: 33,1 vs 25,6 meses HR: 0,7 (IC95% 0,53-0,92) (p= 0,011) En los all RAS nativo (evaluando todos los exones de KRAS y NRAS) ORR y SLP no se vio diferencia ES en ambas ramas. SVG fue superior (7,5	3

colorectal cancer (mCRC) patients. In European Cancer Congress vol 27 2013					meses) con Cetuximab. Se recomienda ver status de KRAS y NRAS. Estudio negativo, al no cumplir su punto final primario de superioridad en TRO de Cetuximab en K-ras nativo al 2013	
Stintzing S y col ⁵³ FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer- subgroup analysis of patients with KRAS: mutated tumours in the randomised German AIO study KRK-0306. FIRE 3 Ann Oncol. 2012	N: 113 Población: CCRm en primera línea. KRAS mutado (Codón 12 y 13) PS: 0-1 Diseño: ensayo clínico randomizado fase III, Multicéntrico. Seguimiento 3m hasta la muerte y máximo hasta 5 años.	Primario: TRO parcial o total en ITT población Secundario: SLP SVG	Diciembre 2006 a Octubre 2008 con una enmienda que se usen los nativos y así quedaron 113 verdaderos mutados	Rama A (58) FOLFIRI+ Cetuximab Rama B (55) FOLFIRI + Bevacizumab	De acuerdo a protocolo: 41 en A y 46 en B TRO 44% en A y 48% en B. p NS Mediana tiempo a la remisión fue corta 2,8 vs 2,9 m. SLP mediana: 7,5 m en A y 8,9 m en B. SVG 22,7 meses en A y 18,7 meses en B EA 3 ó 4 no diferencia en ambos ttos. En A más exantema acneiformes, en B HTA. No hay beneficios en tratar a los mutados en ninguna de las dos ramas.	NA
Ye LC y col ⁵⁴ Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. JCO2013	N: 138 Población: CCRm mts hepáticas no resecable. <i>Primera línea.</i> KRAS WT PS 0-1 Diseño: ensayo clínico randomizado	Primario: tasa de conversión a la resección radical	Junio 2008 a Diciembre 2011	La población con ITT-Rama A (70) FOLFIRI o FOLFOX6 + Cetuximab. Rama B (68) QMT sola La población medible 116, en A: 59 y en B: 57	Aumenta la resecabilidad del tumor y la tasa de respuesta y la sobrevida TRO: 25,7% vs 7,4% p<0,01 SVG: Cetuximab (resecados vs no resecados) 46,4 vs 25,7 meses p=0,007. Control (resecados vs no resecados) 36 vs 19,6 meses	3
Venook AP y col ⁵⁵ CALGB/SWOG 80405 Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab or cetuximab for patients with KRAS wild-type untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum. JCO 2014	N. 1137 Población: CCRm con KRAS WT exón 2, PS 0-1, Primera línea. Diseño: ensayo clínico randomizado fase III, de superioridad de Cetuximab sobre bevacizumab. Multicéntrico. Seguimiento hasta progresión, muerte, toxicidad inaceptable o hasta cirugía curativa.	Primario: SVG SLP	Noviembre 2005 a Marzo 2012	FOLFIRI o mFOLFOX6 para rama A ; Bevacizumab (559) Rama B: CTX (578)	SVG: 29,04 v. 29,93 meses - HR = 0.92 (0,78, 1,09) (p NS = 0,34). Es equivalente en primera línea SLP: 10,84 vs 10,45 meses Se recomienda realizar RAS expandido. LIMITACIONES: estudio negativo; la superioridad de Cetuximab sobre bevacizumab no pudo probarse.	2
RAPID REVIEW						
Tejpar S y col ⁵⁶ Association of KRAS G13D tumor	N 1378, 845 (61%) tenían KRAS WT	Igual que los trabajos originales	Trabajos originales	Cetuximab + FOLFIRI (689) vs	Se estudió KRAS WT y dos mutaciones G 12V y G 13D.	NA

mutations with outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab . JClinOncol. 2012	Población: CCRM primera línea Diseño: análisis de pools de datos de individuos de 2 ECA CRYSTAL y OPUS			FOLFIRI (689)	Las diferencias significativas entre KWT y cualquiera de las mutaciones fueron para SLP y para tasa de respuesta, pero no para SG.	
---	--	--	--	---------------	---	--

METANÁLISIS Y REVISIONES SISTEMÁTICAS					
	N	Población	Descripción	Resultado	
Herbertson RA y col ⁵⁷ Epidermal growth factor receptor (EGF-R) inhibitors for metastatic colorectal cancer (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews 2008	Protocolo			Excluido	NA
Petrelli F y col ⁵⁸ Cetuximab and panitumumab in KRAS wild-type colorectal cancer: a meta-analysis. Int J Colorectal Dis. 2011	Calidad del MA no adecuada para tomar decisiones sin sesgo		No valora la calidad de los estudios. No realizó análisis de sensibilidad. No realizó análisis de sesgo de publicación, se unieron estudios de diferentes líneas de tratamiento.	Excluido	
Vale CL y col ⁵⁹ Does anti-EGFR therapy improve outcome in advanced colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2012	5996 6 estudios (4=ZHOU 2 no incluidos en ZHOU CRYSTAL)	SG mejoría 2 meses en 1 y 2 línea PFS mejoría en línea 1		Mejoría en SG 2 meses	
Zhou SW y col ⁶⁰ 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	1270 4 estudios OPUS, NORDIC VI, COIN, PRIME	SG-SLP- no hay mejoría	CCR E IV, 1 línea, KRAS-WT, QMT con 5-FU, OXALIP o IRINOTECAN +/- CETUX o PANIMUT	Ni CETUX ni PANIT ni ambos combinados mejoran SG pero si aumentan la toxicidad.	
Ku GY y col ⁶¹ Cetuximab in the first-line treatment of K-ras wild-type metastatic colorectal cancer: the choice and schedule of fluoropyrimidine matters. Cancer ChemotherPharmacol. 2012	1570 4 ESTUDIOS = Zhou 2 ESTUDIOS APARTE, NO INCLUIDOS EN ZHOU ni en VALE (OTROS QMT)	SG No realiza MA Dificultades en la calidad metodológica (dudoso para ser incluido)		No mejora SG ni otros puntos finales	
Liu L y col ⁶² Cetuximab -based therapy versus non-cetuximab therapy for advanced cancer: a meta-analysis of 17 randomized controlled trials. Cancer ChemotherPharmacol. 2010	No cumple los criterios de inclusión según la pregunta de investigación.		Se incluyen a todos los estudios en ca colon sin considerar KRAS status ni línea de tratamiento.	Excluido	
JonesC y col ⁶³ The role of cetuximab as first-line treatment of colorectal liver	Revisión Narrativa. No es MA.			Excluido	

metastases. HPB (Oxford) 2013					
Asseburg C y col ⁶⁴ Cost-effectiveness of targeted therapy with cetuximab in patients with K-ras wild-type colorectal cancer presenting with initially unresectable metastases limited to the liver in a German setting. ClinTher. 2011	No relevante para la pregunta de investigación.		Compara Cetuximab vs Panitumumab	Excluido	
ETS – HTA (ver GPC al final)					
NICE Technology Appraisal Guidance 176 ⁶⁵ Cetuximab for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. Issued: 2009. Review 2012.	<p>Esta guía basó el análisis en dos estudios presentados por el fabricante: CRYSTAL (en asociación con FOLFIRI) y OPUS (en asociación a FOLFOX). Posteriormente añadieron el estudio CELIM (aunque con diseño diferente y tratarse de un estudio de la práctica, sirvió para reforzar los datos de beneficio del tratamiento neoadyuvante).</p> <p>Realizaron un estudio de efectividad: el comité evaluador observó ciertas limitaciones de los estudios al realizarse la evaluación retrospectiva de K-ras, señalaron lo curioso que diferencias de 1,2 y 0,5 meses resultaran estadísticamente significativas. No obstante ello, prosiguieron con el estudio de fármaco-economía a través de un modelo de Markov, focalizando en el subgrupo con mayor beneficio y que probablemente la ecuación costo-beneficio resultara favorable (buen PS 0-1, enfermedad no resecable limitada al hígado, candidatos a recibir Oxaliplatino o Irinotecan).</p> <p>Resultados del análisis (luego del ajuste de resecciones realizadas en centros especializados) para Cetuximab-FOLFIRI versus FOLFIRI arrojó un ICER de £ 23.456 por QALY ganado. En la asociación de Cetuximab en combinación con FOLFOX versus FOLFOX con un ICER de £ 29.891. Por lo que sumar Cetuximab al FOLFOX o FOLFIRI, sería costo efectivo luego de un descuento de 16% del costo en los siguientes casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El tumor colorrectal primario ha sido extirpado o es potencialmente operable. • La enfermedad metastásica se limita al hígado y es resecable. • El paciente está en buen estado general para someterse a una cirugía para extirpar el tumor colorrectal primario y para someterse a la cirugía del hígado si la metástasis es resecable después del tratamiento con Cetuximab. • Se utiliza FOLFOX excepto que el paciente no pueda tolerarlo o tenga contraindicaciones para el Oxaliplatino se usará FOLFIRI. • La duración del tratamiento con Cetuximab se limita a 16 semanas (basados en la comparación en el estudio CELIM de 12 vs 16 semanas). Con 16 sem fue mayor la resecabilidad). 				
División Evaluación Sanitaria. Dirección General de Salud. Ministerio Salud Pública Uruguay ⁶⁶ Uso del Cetuximab en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. Informe Público. IP-11-012-004. Febrero 2012.	Es una revisión sistemática de ECA que hemos evaluado en este informe. Pero el MA incluye estudios con diferentes intervenciones sin medir heterogeneidad.				

CONCLUSIONES CETUXIMAB 1º LINEA:

Se han revisado los estudios ECA, revisiones, metanálisis y evaluaciones de tecnología para tratar de responder si Cetuximab en cáncer colorrectal estadio IV y en aquellos tumores con RAS nativo, mejora algún punto final: SVG, SLP, tasa de respuesta tumoral, calidad de vida. En el caso de que no fuera así, se trató de buscar indicaciones precisas en las cuales se pueda obtener algún beneficio.

La Opinión Provisional de ASCO (Allegra CJ y col, 2009³⁹) producto de consenso de expertos afirma que todos los pacientes con CCR metastásico que son candidatos a tratamientos con tratamiento anticuerpos anti EGFR, Cetuximab (así también como para Panitumumab) deben tener determinados el estado de KRAS. Si se detecta mutación de RAS no debe recibir

tratamiento anticuerpos anti EFGR. Lo confirma la revisión sistemática de Dahabreh IJ y col, 2011⁶⁷; y Harbison CT y col, 2013⁶⁸

El estudio CRYSTAL es un ECA que se utilizó FOLFIRI (Irinotecan) con Cetuximab y sin Cetuximab en primera línea y en el que luego se realizó análisis de subgrupo de tumores según status de KRAS. En la publicación del año 2011⁴⁹ se extendió el estudio de KRAS al 89% de la población y el seguimiento 2 años más que en el estudio del 2009. Los beneficios de los pacientes con KRAS nativo reduce el riesgo significativamente de progresión de la enfermedad (HR 0,637; p= 0,0013) y aumenta significativamente la respuesta en favor de Cetuximab entre ambos grupos (OR 2,175, P= 0,001). La SVG no presenta diferencia significativa (HR = 0,830; P= 0,0547). En un análisis de subgrupo con pruebas de todos los ras, Ciardello (uno de los autores de CRYSTAL) presentó en el congreso de ASCO en 2014, mejoría de SLP de 11.4m vs 7,4 m (HR 0,56), SVG de 28.4 m vs 16.4 m (HR 0,69) y respuesta global (OddsRatio 3,11). Además, el perfil de seguridad es parecido en RAS nativo y mutado.

El estudio OPUS⁵⁰ es un ECA que utilizó FOLFOX (Oxaliplatino) con Cetuximab y con FOLFOX solo, en primera línea y luego se realizó análisis de subgrupo de tumores del status de K RAS. En el tipo nativo hubo una mejoría estadísticamente significativa en la tasa de respuesta (P = 0,011) y SLP (7,7 meses vs. 7,2 meses, P = 0.0163). La tasa de cirugía de metástasis en los KRAS nativos fue más alta significativamente en el grupo Cetuximab más FOLFOX-4 (12%) vs FOLFOX-4 solo (3%). Pacientes con KRAS nativo la SVG fue más prolongada en los que reciben Cetuximab más FOLFOX-4 versus FOLFOX-4 solo (mediana 20,7 vs 4,4 meses). En un análisis de subgrupo con pruebas de todos los ras Tejpar y col (uno de los autores de pool de datos de CRYSTAL y OPUS) presentó en el congreso de ASCO en 2014 que la tasa de respuesta fue de 61,1% vs 30,4% (P = 0,008) y SLP (12 meses vs. 5,8 meses, P = 0.018) y la SVG fue de 20.7 vs 17,8 meses no estadísticamente significativo.

Tejpar⁵⁶ y col, 2012, es un análisis de pool de datos de individuos de 2 ECAs: CRYSTAL y OPUS. Se estudió KRAS nativo y dos mutaciones G 12V y G 13D. Las diferencias significativas entre K nativo y cualquiera de las mutaciones fueron para SLP y para tasa de respuesta, pero no para SG.

Tveit KM y col⁵¹, 2012 (NORDIC-VII). No hay diferencias estadísticamente significativas en SLP y SG entre ambos brazos y tampoco se observó efectos en el subgrupo con KRAS nativo.

Se identificaron 5 meta-análisis (Zhou SW y col, 2012⁶⁰, Vale CL y col, 2012⁵⁹, Ku GY y col, 2012⁶¹, Liu L y col 2009⁶², Petrelli F y col, 2011⁵⁸), una revisión narrativa (Jones C y col, 2013⁶³) y dos evaluaciones de costo-efectividad, una de ellas en el marco del sistema de salud alemán (Asseburg C y col, 2011⁶⁴) y otra en el sistema de salud de Inglaterra (HoyleM y col, 2013⁸⁴).

Para ser considerados, los MA tenían que cumplir los siguientes requisitos: 1) especificación de la búsqueda bibliográfica, 2) reporte de la calidad de los estudios, 3) especificación del resultado que se evaluó y 4) reporte del cálculo de heterogeneidad, si la heterogeneidad se presentó como estadísticamente significativa –es decir que se rechaza la hipótesis que ambos estudios provienen de la misma población- ese resultado no se consideró como válido.

En base a estos requisitos se excluyó el MA de HerbertsonRA y col, 2008⁵⁷ ya que está disponible sólo el protocolo, el MA de Petrelli F y col del 2011⁵⁸, ya que incluía estudios con diferentes intervenciones entre sí con consecuente heterogeneidad y sin explorarla y a Liu L y

col⁶² del 2009 ya que no evaluó a pacientes con cáncer de CCR avanzado según la presencia de KRAS y el tipo. También se excluyó la evaluación de Asseburg C y col⁶⁴, ya que comparaba la relación de costo efectividad entre Cetuximab y Panitumumab. Se excluyó por último la revisión de Jones C y col⁶³ del 2013 se consideró para complementar el análisis.

Se incluyeron para su análisis finalmente tres MA (Zhou SW y col, 2012⁶⁰, Vale CL y col, 2012⁵⁹, Ku GY y col, 2012⁶¹), una revisión narrativa (Jones C y col, 2013⁶³) y la guía del NICE 176⁶⁵ que tuvieron una adecuada calidad para ser evaluados y tuvieron como objetivo responder las preguntas de investigación.

En el Metanálisis de Zhou⁶⁰ se incluyeron 4 estudios (COIN, NORDIC, OPUS y PRIME) y el MA de Vale⁵⁹ agregó los estudios de CRYSTAL (Cetuximab versus mejor opción de soporte) y el N20050181. El estudio de Ku GY y col, 2012⁶¹, incluye 4 estudios, 2 de Zhou y 2 no incluidos en los MA anteriores. Según el MA de Vale⁵⁹ se mejora la sobrevida global en 2 meses. Según el MA de Zhou⁶⁰, la sobrevida mejora en el grupo de pacientes que reciben 5-fluorouracilo en infusión (versus en bolo). En el MA de Ku no mejora la SG ni otros puntos finales. Los tres MA coinciden en que el uso de Capecitabina oral más Cetuximab no mejora la sobrevida.

Maughan TS y col, 2011³¹(COIN). No hay diferencia significativa en SVG ni en SLP en ambas ramas. Tampoco en la tasa de respuesta global aunque fue el doble para rama B. La toxicidad en piel y efectos gastrointestinales fueron mayores con Cetuximab. En un análisis secundario ha mostrado algún beneficio con KRAS nativo, Fluorouracilo y distribución limitada de metástasis. Esta cohorte de pacientes son los pacientes identificados en la Guía del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) del Reino Unido de Gran Bretaña.

En el FIRE-3⁵²⁵³ se le asignaron a los pacientes, FOLFIRI con Bevacizumab o Cetuximab. En un reporte preliminar en pacientes con KRAS nativo, la tasa de respuesta objetiva y la SLP no fueron diferentes para ambas ramas, sin embargo la sobrevida global fue ES más prolongada para Cetuximab (28,8 versus 25 meses, hazard ratio 0,77; IC 95% 0,62-0,93). La razón de este hallazgo no es claro y puede relacionarse con terapias subsecuentes después de la primera línea (no detalladas en el reporte).

CALGB/SWOG 80405⁵⁵ fue un estudio con resultado negativo; la superioridad de Cetuximab sobre Bevacizumab no pudo probarse.

En las Guías de Práctica Clínica de NICE 176⁶⁵ han arribado a las siguientes conclusiones (sobre el sub-grupo de pacientes que estimaron como de mayores chances de beneficio analizar la costo efectividad): Cetuximab en CCRm estadio IV en primera línea es costo efectivo cuando:

- El tumor colorrectal primario ha sido extirpado o es potencialmente operable.
- La enfermedad metastásica se limita al hígado y es potencialmente resecable.
- El fabricante realiza un descuento de 16% sobre el valor del tratamiento.
- El paciente está en buen estado general para someterse a una cirugía para extirpar el tumor colorrectal primario y para someterse a la cirugía del hígado si la metástasis es resecable después del tratamiento con Cetuximab. Se utiliza FOLFOX excepto que el paciente no pueda tolerarlo o tenga contraindicaciones para el Oxaliplatino se usará FOLFIRI.

Existen recientes datos de efectividad clínica de Cetuximab (limitada pacientes con Ras nativo) con beneficios estadísticamente significativos en SVG del estudio CRYSTAL y en 2 metanálisis bien diseñados. Con diferencias absolutas de 2 meses, queda pendiente la

valoración del costo-efectividad de este beneficio. Ya que la guía NICE 118 del año 2007²⁷ realizó una evaluación anterior a la aparición de esta reciente evidencia (desaconsejando el uso de Cetuximab).

REUNION DE CONSENSO 2014 Cetuximab en primera línea:

Resumen rondas de encuestas y discusión: Se remarcó que el estudio FIRE-3 que inicialmente había sido un estudio negativo, al no alcanzar su punto final primario de superioridad en términos de tasa de respuesta objetiva (65,5% para Cetuximab y 59,6% para Bevacizumab) luego del análisis del all-Ras. No obstante, el valor de este estudio es la mayor sobrevida para Cetuximab, aunque este fue un punto final secundario. En la evaluación por un comité independiente presentado en World Gastrointestinal 2014 por Heinemann (Presentación oral 0-0030) sobre un total de 266 pacientes con Ras nativo halló que la diferencia en TRO para Cetuximab-FOLFIRI fue de 71,4% versus 56,4% para Bevacizumab-FOLFIRI; OR 1,96 (IC95% 1,16-3,22). Estos resultados deben ser tomados con cautela, ya que no han sido publicados.

A la pregunta: ¿Cuál es la indicación más apropiada de Cetuximab/Panitumumab con Ras Wild Type en pacientes con CCRm?: a) Potencialmente resecable; b) Resecable; c) Irresecable

Los expertos coincidieron en primera ronda en 63% para la situación potencialmente resecable. En segunda ronda el acuerdo se elevó a 95,24%

RECOMENDACIÓN CETUXIMAB 1° LINEA:

Se recomienda el uso de Cetuximab exclusivamente en pacientes con cáncer colorrectal avanzado de primera línea con K-ras y N-ras nativo (ausencia de mutación).

El beneficio fue significativo en el Grupo 1 (clasificación de las guías de ESMO: pacientes potencialmente resecables dada la mayor posibilidad de respuestas objetivas).

Las características de los pacientes deberían obedecer al perfil de pacientes incluidos en los ensayos pivotaes (PS: 0-1, lesiones potencialmente resecables, primario extirpado o potencialmente operable, buen estado general para ser sometido ulteriormente a la resección de las lesiones hepáticas y/o primario) y ausencia de mutación en K y N-Ras.

Esquemas quimioterápicos sugeridos para asociación a este anticuerpo monoclonal, FOLFOX o FOLFIRI. Para pacientes no candidatos a recibir esquemas infusionales, se desaconseja el uso de anticuerpos monoclonales como monoterapia ni su asociación a capecitabina en primera línea.

Recomendación Nivel B (1+)

PANITUMUMAB

Panitumumab es un anticuerpo monoclonal recombinante totalmente humano IgG₂, que se une con gran afinidad y especificidad al EGFR humano.

Análisis de la Evidencia:

RANDOMIZADOS FASE II- III Primera línea					
Referencia	N/Población/Diseño	Punto Final	Periodo	Ramas	Resultado

DROGAS DE ALTO COSTO EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL AVANZADO

<p>Hecht JR y col⁶⁹ A randomized phase IIIB trial of chemotherapy bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. Panitumumab Advanced Colorectal Cancer Evaluation PACCE study J Clin Oncol. 2009</p>	<p>N: 1053 Subgrupo de pacientes americanos Población: CCRm sin tto previo. PS 0-1. Con prueba de Kras. Excluidos si 1. QT previo o biológicos 2. QT adyuvante dentro de los 6 meses de randomización, 3. Quirúrgicos 1 mes antes, 4. sangrados preexistentes 5. enfermedad cardiovascular un año antes. Diseño: fase IIIB Multicéntrico. No ciego</p>	<p>Punto Final Primario: SLP. Secundario: Seguridad, TRO y SVG Todos los puntos finales de IRI cohorte fueron descriptivos</p>	<p>Período: Marzo 2005 a Octubre 2006</p>	<p>Oxaliplatino: 823 a) 413 Pali-Beva/Ox Q b) 410 Beva/Ox Q Irinotecan: 230 a) 115 Pali-Beva/Ox Q b) 115 Beva/Ox Q 865/1053 se determinó Kras status; 664 en Ox y 201 en IRI</p>	<p>PACCE Panitumumab + Bevacizumab y QT disminuye SLP Toxicidad seria: diarrea, infecciones y embolismo pulmonar. Resultados fueron consistentes con las cohortes de Oxaliplatino e Irinotecan. El VPP de la mutación de KRAS para tto con anti EGFR está demostrado. Pero en PACCE se observa una peor sobrevida con Panitumumab en grupo WT KRAS de Oxaliplatino. La exposición diferencial a los AC EGFR en líneas posteriores de tto, puede afectar la sobrevida de WT Kras. No se apoya el uso de Panitumumab + Bevacizumab y OX o IRI para CCRm.</p>	<p align="center">3</p>
<p>Douillard JY y col⁷⁰ Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. J Clin Oncol. 2010</p>	<p>N: 1183 Población: CCRm sin QT previo. PS 0 a 2. Con prueba de KRAS. Excluidos si: 1. qmt adyuvante dentro de los 6 meses de randomización (no Ox) Diseño: fase III Multicéntrico No ciego. Análisis ITT x status Kras</p>	<p>Punto Final Primario: SLP. Secundario: Seguridad, TRO y SVG Luego de enrolados se estudió el Kras</p>	<p>Período: Agosto 2005 a Febrero 2009</p>	<p>Ramas: 593 (546 Kras. WT 325) a. Panitumumab + FOLFOX 4. 590 (550 Kras WT 331) b. FOLFOX 4 solo</p>	<p>SLP en panitumumab-FOLFOX4 vs FOLFOX4 p0.02, Mediana SLP fue 9.6 m vs 8.0 m para FOLFOX4. En el análisis de subgrupo Para SLP en WT KRAS la HR para todos los subgrupo fue <1. (panitumumab-FOLFOX4 v FOLFOX4), con excepciones: >= 65 años, mujeres y PS de 2. En Kras mutado 324 progresaron o murieron 167 (76%) con panitumumab FOLFOX 4 y 157 (72%) en FOLFOX4. SLP fue inferior en Panitumumab-FOLFOX4 Mediana SLP fue 7.3 m y 8.8 m respectivamente. SVG en WT KRAS: 23.9s vs 19.7s HR 0.072 MT KRAS: 15.5s vs 19.3s RT0: WT KRAS: 55% vs 48% p 0.068- MT KRAS: 40% en cada rama EA grado 3-4: toxicidad de piel: 96% en Panitumumab 31%. Además reacciones grado 3 a la infusión de Panitumumab.</p>	<p align="center">3</p>
<p>Douillard JY y col⁷¹ Final results from PRIME: randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2014</p>	<p>N :1183 Población. CCRm sin QT previa. PS 0 a 2. Con prueba de KRAS. Diseño Es el estudio anterior con seguimiento a 30 meses para SVG,</p>	<p>Análisis de eficacia y seguridad. Reporte de pacientes por EUROQOL EQ-5D Health State Index Score y EQ-5D Overall Health Rating</p>	<p>A los 30 meses después de randomización.</p>	<p>1096 con Kras WT. 656, MT: Mediana de seguimiento en WT KRAS fue 89 sem panitumumab-FOLFOX4 y 74 sem FOLFOX4 KRAS mutado Mediana de seg 61 sem panitumumab+FOLFOX4 y 7 sem FOLFOX4</p>	<p>El análisis final de PRIME confirma el beneficio de agregar Panitumumab a FOLFOX 4 como primera línea en WT KRAS. Mejoró SLP para Panitumumab-FOLFOX4, HR = 0.80 (P=0.01). Con mayor seguimiento en SVG (82% de SVG ES para Panitumumab). ORR: ES en análisis final (57% vs 48 p= 0.02). En ptes con MTS limitada de hígado, la tasa de resección fue más alta en rama Panitumumab-FOLFOX vs FOLFOX4 solo (28% vs. 18%). SVG aumentó 4.2 m vs. Control. No ES Pacientes con KRAS mutado o desconocido para anti EGFR. Perfil de seguridad fue aceptable</p>	<p align="center">NA</p>
<p>Price TJ y col⁷² Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-</p>	<p>N: 999 Población: Adultos CCRm refractarios a QMT PS 0 a 2 Diseño:</p>		<p>Período: Febrero 2010 a Julio 2012</p>	<p>Ramas: Panitumumab 499 (546 Kras nativo 325) Cetuximab</p>	<p>Los hallazgos muestran que Panitumumab no es inferior a Cetuximab y que ambos presentan similares SVG en esta población de pacientes. Ambos agentes tuvieron perfil de toxicidad esperable.</p>	<p align="center">3</p>

type KRAS exon 2 metastatic Colorectal cancer ASPECCT: a randomized, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. Lancet Oncol2014	Randomizados cabeza a cabeza abierto fase III multicéntrico			500 (550 Kras native 331)	En vista de la coherencia en la eficacia y toxicidades vistas y diferencias pequeñas pero significativas en el grado 3-4 de reacciones a la infusión, es tarea del médico, orientar la elección del tratamiento con anti-EGFR.	
Douillard JY y col ⁷² Panitumumab - FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. N Engl J Med. 2013	N: 639 Población: Del estudio PRIME Diseño: prospectivo y retrospectivo de acuerdo a status RAS (K ras y N ras) o mutación del B raf	Punto Final Primario: SLP. Secundario: Seguridad, TRO y SVG Luego de enrolados se estudió el Kras	Período Agosto 2005 a Febrero 2009	SLP: 512 Panitumumab-FOLFOX 10,1m FOLFOX4 solo 7,9 m p<0,004 SVG: Panitumumab-FOLFOX 26 m FOLFOX4 solo 26,2 m p<0,04	108/512 WT Kras 2 tenían otra mutación de ras y se asociaron con menor SLP y SVG con Pan + F4, consistentes con KRAS 2 mutado. BRAF mutado fue de mal pronóstico	NA
Schwartzberg LS y col ⁷³ PEAK: A Randomized, Multicenter Phase II Study of Panitumumab Plus Modified Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (mFOLFOX6) or Bevacizumab Plus mFOLFOX6 in Patients With Previously Untreated, Unresectable Wild-Type KRAS Exon 2 Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2014	N: 285 Población: CCRm mts hepáticas no resecable. Primera línea. KRAS WT exón 2. PS 0-1 Diseño: ensayo clínico randomizado abierto Multicéntrico Fase II	Primario: SLP Secundario: SVG, ORR y seguridad	Abril 2009 a Diciembre 2011	Rama A: mFOLFOX6 + Panitumumab (142) Rama B: mFOLFOX6 + Bevacizumab (143) All WT A (88) B (82)	En all RAS SLP A: 13 m vs. B: 9,5 m (HR 0,65; IC95% 0,44 a 0,96; P: 0,029) SVG: 41, 3 m vs. 28, 9 m (HR 0,63; IC95% 0,39 to 1,02; P: 0,058). ORR fue similar entre subgrupos A: 63,6% B: 60,5% En A más toxicidad de piel e hipoMG y en B más hipertensión. 5% y 6% muertes y EA de grado 3 con reacciones a la perfusión 2% en A y 5% en B. SLP en mutado es peor en A (consistentemente con otros reportes). SVG más larga al igual que el PRIME	2
REVISIONES METANALISIS						
	N	Población	Resultado	Conclusiones		
Ibrahim EM y col ⁷⁴ Clinical outcome of panitumumab for metastatic colorectal cancer with wild-type KRAS status: a meta-analysis of randomized clinical trials. Med Oncol. 2011	2115 pacientes con WT KRAS	2 ECA Hetch (PACCE) Y Douillard (PRIME) CCm con KRAS reportado para primera línea. Y Peeters y col para segunda línea y una terapia de rescate Amado y col ⁸⁶	El análisis combinado de ECA en 1era línea Panitumumab de acuerdo a KRAS status redujo significativamente 23% el riesgo de SLP y 16% de reducción mortalidad. Análisis restringidos de los PRIME Y Peeters mostró un aumento en dos veces de la ORR. El Panitumumab muestra más beneficio clínico cuando se usa en segunda línea y líneas subsecuentes.	Panitumumab no beneficia a CCm con KRAS Mutado. Se requiere pedir el perfil de KRAS Pero no es suficiente para saber si es sensible a Panitumumab.		

CONCLUSIONES PANITUMUMAB 1° LINEA:

La FDA aprobó Panitumumab para usarlo en pacientes de CCRm resistente a la quimioterapia KRAS nativo, con un ensayo aleatorizado controlado de Van Cutsem E y col 2007⁸⁵ (que fue probado para segunda línea).

En el estudio PRIME⁷⁰⁻⁷¹, ensayo aleatorizado controlado del año 2014, Panitumumab más quimioterapia mostró eficacia en primera línea para pacientes con CCRm KRAS nativo, en cuanto a sus efectos en la prolongación de la SLP, pero sobre SVG no fue estadísticamente significativa.

Según el estudio ASPECCT⁷², Panitumumab no es inferior a Cetuximab mostrando SVG similar en la misma población de pacientes. Ambos presentan igual perfil de toxicidad. Solo hay pequeñas diferencias en la tasa de las reacciones a la infusión, de grado 3 y 4. De modo que en la programación de la dosis se puede orientar la elección de tratamiento anti-EGFR por parte del médico.

Se debe evitar la combinación de Panitumumab con Bevacizumab según el estudio PACCE⁶⁹, un enfoque que también es apoyado por las guías de la NCCN. El estudio PEAK⁷³ que estudió Panitumumab con quimioterapia vs Bevacizumab mostró, cuando se estudió all ras, que la SLP tuvo diferencias ES para Panitumumab y que la SVG y la tasa de respuesta fueron similares para ambos grupos. Los efectos adversos más comunes asociados con Cetuximab y Panitumumab son debilidad, malestar general, erupción acneiforme, náuseas, trastornos electrolíticos, y con Cetuximab, reacciones a la infusión.

REUNION DE CONSENSO 2014 Panitumumab 1° Línea:

Ver Cetuximab, recomendación conjunta.

Se aclaró que son anticuerpos intercambiables, y que no puede usarse uno al fallo del primero. Es uno u otro en primera línea, si falla uno de ellos el segundo no debe utilizarse.

RECOMENDACIÓN PANITUMUMAB 1° LINEA:

Basados en la evidencia analizada, se recomienda el uso de panitumumab exclusivamente en pacientes con cáncer colorrectal avanzado de primera línea con K-ras y N-ras nativo (ausencia de mutación), preferentemente limitado al Grupo 1 (clasificación de las guías de ESMO: pacientes potencialmente resecables).

Recomendación Nivel B (1+)

SEGUNDA LINEA

Inhibidores de VEGF: BEVACIZUMAB

Análisis de la Evidencia:

RANDOMIZADOS FASE II– III en SEGUNDA LINEA						
Autor	N/Población/Diseño	Punto Final	Periodo	Ramas	Resultado	
Giantonio BJ y col⁷⁵ Bevacizumab in combination with Oxaliplatin, Fluorouracil and Leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic	N:829 Población: Pacientes de 221 centros de USA y Sud-África, con confirmación histológica de CCR, progresados a Irinotecan-fluoropirimidinas; enfermedad avanzada o metástasis y	<u>Punto Final Primario:</u> SVG <u>Secundario</u> s: SLP, toxicidad, respuesta (OR)	Nov-2001 hasta Abr-2003	<u>Ramas:</u> 1- FOLFOX-4 2- FOLFOX-4+ bevacizumab 3- Bevacizumab monodroga	<u>Resultados:</u> Mediana SVG para FOLFOX4+Bevacizumab (n 286) fue de 12,9 meses versus 10,8 meses para FOLFOX4 solo (n 291)(HR muerte 0,75; P 0,0011), y 10,2 meses para Bevacizumab solo (n 252). Mediana SLP para FOLFOX4+Bevacizumab fue de 7,3 meses, comparada con 4,7 meses para FOLFOX4 solo (HRpor progresión 0,61;	3

colorectal cancer: Results from Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200 J ClinOncol. 2007	enfermedad medible por RECIST <u>Diseño:</u> multi-institucional, grupo cooperativo, abierto, Randomizado, Fase III.				P 0,0001) y 2,7 meses para Bevacizumab solo. TR global 22,7%, 8,6%, y 3,3%, respectivamente (P 0,0001 para FOLFOX4 + Bevacizumab vs FOLFOX4). Bevacizumab se asoció con HTA, sangrado y vómitos. La rama de Bevacizumab solo se cerró de forma temprana luego del análisis interino que mostró que esa rama tenía SVG inferior a las otras.	
Hecht JR y col ⁶ SPIRITT (study 20060141): A randomized phase II study of FOLFIRI with either panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as second-line treatment (tx) in patients (pts) with wild-type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC). J ClinOncol 2013	<u>N:</u> 182 <u>Población:</u> Pacientes con CCRm y KRASwt, tratados previamente con una 1ª línea de quimioterapia basada en Oxaliplatino más Bevacizumab, y que no hayan sido tratados previamente con Irinotecan o anti-EGFR. <u>Diseño:</u> Fase II, Randomizado, Abierto, Multicéntrico. No se evaluó una hipótesis formal.	<u>Punto Final Primario:</u> SLP <u>Secundarios:</u> SVG, Respuesta Objetiva, Seguridad	Nov-2006 hasta May-2012	<u>Ramas:</u> - Panitumumab + FOLFIRI - Bevacizumab + FOLFIRI	<u>Resultados:</u> Mediana de SLP para Panitumumab-FOLFIRI fue de 7,7 meses versus 9,2 meses para Bevacizumab-FOLFIRI (HR 1,01) Mediana de SVG para Panitumumab-FOLFIRI fue de 18,0 versus 21,4 meses para Bevacizumab-FOLFIRI (HR 1,06) TRO para Panitumumab-FOLFIRI fue 28% versus 16% para Bevacizumab-FOLFIRI <u>Toxicidad:</u> EA grado 3/4 en 78% de la rama Panitumumab-FOLFIRI y 65% en Bevacizumab-FOLFIRI. EA grado 5: 7% rama Panitumumab-FOLFIRI y 7% en Bevacizumab-FOLFIRI. Discontinuación debido a cualquier EA ocurrió en 29% de la rama Panitumumab-FOLFIRI versus 25% en Bevacizumab-FOLFIRI.	NA
OBSERVACIONAL						
Grothey A y col ⁷⁷ Bevacizumab Beyond First Progression is Associated With Prolonged Overall Survival in Metastatic Colorectal Cancer: Results From a Large Observational Cohort Study BRITE . J ClinOncol 2008	<u>N:</u> 1.953 <u>Población:</u> CCRm sin tratamiento previo, y que reciben tratamiento de 1 línea con Bevacizumab. Incluye además ancianos, con factores de mal pronóstico, sin criterios de exclusión específicos. <u>Diseño:</u> Estudio Observacional de Cohorte Prospectiva. <u>Objetivo:</u> Examinar la asociación entre tratamientos	<u>Punto final Primario:</u> Tiempo a la progresión (TTP): definida como el tiempo comprendido entre el primer ciclo a la 1ª evidencia de PE. <u>SVG:</u> desde el día del inicio de la 1ª línea de QT a la muerte. <u>SV luego de PE:</u> desde la PE a la muerte.	<u>Periodo:</u> Feb-2004 hasta Jun-2005	<u>Ramas:</u> 1.953 pacientes que no habían recibido QT previamente, se los trató con Bevacizumab y a la PE se dividieron en 3 subgrupos (a criterio del médico tratante): 1) no QT posterior a PE (n: 253/17.5%) 2) QT sin Bevacizumab (n: 531/36.7%) 3) QT con Bevacizumab (n: 642/44.4%). De los 1.953 sujetos, 508 (26%): vivos sin	<u>Resultados:</u> <u>Mediana de seguimiento:</u> 19.6 meses Mediana SVG para la población completa fue de 25.1 meses (IC95% 23.4-27.5 meses). La mediana de SLP para la población completa fue de 10 meses. Mediana SV fue 12,6 meses para la rama sin tratamiento, de 19,9 meses para la rama de QT sin Bevacizumab y 31,8 meses para la rama de QT más Bevacizumab. En el análisis multivariado comparando QT con o sin Bevacizumab, su adición se asoció con >SVG (HR 0,48; p<0,001). <u>Seguridad:</u> HTA que requirió medicación fue el único EA que ocurrió con más frecuencia en la rama de QT-Bevacizumab comparada con	Jadad n/a

	pre y post Bevacizumab luego de PD y SV.			PE ó muerte sin documentación de PE.	la rama de QT sin Bevacizumab (24.6% vs 19.2%).	
ETS – HTA (GPC ver al final)						
Referencia	Métodos	Resultados			AGREE	
NICE Technology Appraisal Guidance 242 ⁷⁸ Cetuximab, bevacizumab and panitumumab and for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy Issued: January 2012.	Evaluación de tecnología sanitaria	<p>El comité discutió la efectividad clínica de Bevacizumab en personas CCRm en segunda línea de tratamiento.</p> <p>El comité notó que la única evidencia identificada de la efectividad clínica de Bevacizumab en segunda línea para el tratamiento de CCRm fue un ensayo clínico randomizado (estudio E3200) donde Bevacizumab se administró con quimioterapia basada en Oxaliplatino, y dos estudios observacionales no randomizados que utilizaron datos de los estudio BRITe y ARIES. Roche no aportó datos de sus registros específicamente de la asociación de Bevacizumab y esquemas sin Oxaliplatino en segunda línea.</p> <p>Concluyen que la evidencia observacional presentada por el fabricante, no pueden utilizarse para establecer con precisión la magnitud de ganancia en términos de SVG con Bevacizumab asociado a QT sin Oxaliplatino en CCRm en segunda línea de tratamiento.</p> <p>Concluyen que el presente estudio de costo efectividad no justifica una recomendación a favor de esta indicación. Bevacizumab en asociación a fluoro-pirimidinas no está recomendado en CCRm progresados a primera línea de tratamiento.</p>			Recomendada	

CONCLUSIONES BEVACIZUMAB 2° LINEA:

En un estudio de fase III, randomizado, abierto en pacientes con CCRm progresados a quimioterapias basadas en Irinotecan (FOLFIRI); que evaluó como tratamiento de segunda línea Bevacizumab más FOLFOX, FOLFOX solo o Bevacizumab solo (Giantonio BJ y col, 2007⁷⁵, estudio E3200) se observó que tanto la SVG (punto final primario) como la SLP y la Respuesta Global (puntos finales secundarios) fueron superiores para la rama de Bevacizumab más FOLFOX comparadas con las ramas de FOLFOX solo o Bevacizumab solo (mediana SVG 12,9, 10,8 y 10,2 meses respectivamente; mediana SLP 7,3, 4,7 y 2,7 meses respectivamente; Respuesta Global 22.7%, 8.6%, 3.3% respectivamente).

A la fecha solo existe un pequeño estudio clínico de fase II, randomizado, abierto, en pacientes con CCRm progresados a Bevacizumab combinado con quimioterapias basadas en Oxaliplatino; que evaluó como tratamiento de segunda línea Bevacizumab vs Panitumumab combinado con quimioterapia basada en Irinotecan (no basada en Oxaliplatino) (Hecht JR y col, 2013⁷⁶; estudio SPIRITT). En este estudio se observó que la mediana de SLP (punto final primario) para el grupo tratado con Panitumumab + FOLFIRI fue de 7,7 meses, comparada con 9,2 meses para el grupo tratado con Bevacizumab + FOLFIRI (HR 1,01); y la mediana de SVG (punto final secundario) para el grupo tratado con Panitumumab + FOLFIRI fue de 18,0 meses, comparada con 21,4 meses para el grupo tratado con Bevacizumab + FOLFIRI (HR 1,06). La tasa de respuesta objetiva (punto final secundario) para el grupo tratado con Panitumumab + FOLFIRI fue de 28%, comparada con 16% para el grupo tratado con Bevacizumab + FOLFIRI. Sin embargo, en este estudio no se evaluó ninguna hipótesis por lo que los resultados pueden considerarse solo como valores descriptivos.

Debido a la falta de evidencia para este esquema de tratamiento las guías NICE no recomiendan el uso de Bevacizumab en combinación con quimioterapias no basadas en Oxaliplatino (basadas en fluoropirimidinas) como tratamiento de segunda línea para pacientes con CCRm luego de la progresión a una primera línea de quimioterapia.

En un estudio observacional en pacientes con CCRm no tratados previamente con quimioterapia que fueron tratados con Bevacizumab como primera línea y que luego de la progresión fueron tratados con quimioterapia con o sin Bevacizumab, o no tratados (Grothey A y col, 2008⁷⁷, estudio **BRiTE**) se observó que la mediana de SVG fue de 12,6 meses para la rama sin tratamiento, de 19,9 meses para la rama de QT sin Bevacizumab y 31,8 meses para la rama de QT más Bevacizumab. Para este mismo estudio la mediana SVG para la población completa fue de 25.1 meses (IC95% 23,4-27,5 meses).

REUNION DE CONSENSO 2014 Bevacizumab 2° Línea. RECOMENDACION:

Se recomienda el uso de Bevacizumab en combinación con quimioterapias exclusivamente basadas en Oxaliplatino (FOLFOX, XELOX) como tratamiento de 2° línea en paciente con CCRm luego de la progresión a una primera línea de quimioterapia basada en Irinotecan.

Recomendación Nivel A (1+)

Inhibidores de EGFR: CETUXIMAB & PANITUMUMAB

CETUXIMAB

Análisis de la Evidencia:

RANDOMIZADOS FASE II- III en SEGUNDA LINEA						
Autor	N/Población/Diseño	Punto Final	Periodo	Ramas	Resultados	Cl
Jonker DJ y col ⁷⁹ Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med. 2007	N: 572 Población: CCRm con anti EGFR. Tratado con Fluoropirimidina Capecitabina, Irinotecan, Oxaliplatino. PS-ECOG: 0-2 enfermedad medible Diseño: NO ciego Randomizado controlado	Primario: SG Secundario: SLP Calidad de vida Seguridad	12/2003 a 08/2005	Cetuximab + Medidas de soporte (287) vs. Medidas de soporte (285)	No responde a pregunta planteada ya que no se estudia KRAS nativo	1- Excluido
Karapetis CS y col ⁸⁰ K-Ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med. 2008	N: 379 de los 572 anteriores del ECA 1 Es un subconjunto de estudio anterior. Caso Control	Primario: SG Secundario: SLP Calidad de vida Seguridad		Cetuximab + Medidas de soporte (198) vs Medidas de soporte (196)	SVG con Cetuximab significativamente mayor en ptes con KRAS WT comparados con KRAS mutado (9,5 meses vs 4.8 meses HR 0,55 IC95% 0,4-0,74 p=0,01). Para SLP 3,7 vs. 1.9 meses; HR 0.40; IC95% 0.30-0.54; P<0.001. Para tasa de respuesta 0,02. Mejor estado salud a las 8 semanas con Cetuximab y empeora en ramas con medidas de soporte.	2+
Sobrero AF y col ⁸¹ EPIC: phase III trial of cetuximab plus	N: 1.298 Población: Segunda línea de QT (falla a	Primario: SVG Secundarios: SLP,	05/2003 a 02/2006	Cetuximab +Irinotecan (648)	EPIC demostró mejora SLP y tasa de respuesta con	Excluido

DROGAS DE ALTO COSTO EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL AVANZADO

irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. JClinOncol. 2008	fluorpirimidina y oxaliplatino), enfermedad medible. CCRm PS 0 a 2. <u>Diseño:</u> Randomizado fase III abierto multicéntrico	Seguridad, Tasa de respuesta, Calidad de Vida		Irinotecan (650)	Cetuximab pero diferencias no ES en SVG. No responde a pregunta planteada ya que no se estudia KRAS nativo	
Hong YS y col ⁸² Second-line cetuximab/irinotecan versus oxaliplatin/fluoropyrimidines for metastatic colorectal cancer with wild-type KRAS. Cancer Sci. 2013	<u>N:</u> 120 <u>Población:</u> Segunda línea de QMT quienes progresaron a Irinotecan y sin tto con oxaliplatino <u>Diseño:</u> Retrospectivo	<u>Primario:</u> SLP <u>Secundarios:</u> SVG, Tasa de respuesta, Calidad de Vida y si es adecuado como tercera línea Oxaliplatino y fluorpirimidina	Marzo 2008 Octubre 2009	Con KRAS nativo , rama A: (40) cetuximab + irinotecan con Oxaliplatino y fluorpirimidina como tercera línea B: (46) Oxaliplatino y fluorpirimidina (FOLFOX o CapeOX) Con KRAS mutado C: (34) Oxaliplatino y fluorpirimidina	<u>SLP</u> fue de 8,3, 5,8 y 3,9 meses para ramas A, B y C, resp. Con dif. ES para rama A (P = 0,007). Diferencias en SVG no ES (18,3 vs 12,6 vs 12,9, p = 0,138), con tendencia hacia una mayor SVG en rama A. En términos de beneficio de regímenes con Oxaliplatino, ya sea como 2° línea o 3° línea, la mediana de la SLP fue de 5meses en ramas B y C 2° línea, y 4 meses en rama A como 3° línea con no diferencias ES. En 2° línea Cetuximab-irinotecan estrategia válida de CCRm refractarios a Irinotecan y OXA con KRAS nativo. QT con oxaliplatino muestra SLP equivalentes tanto como 2° o 3° línea permitiendo el retraso de FOLFOX o CapOX hasta ciclos subsiguientes.	
ETS- HTA						
NICE Technology Appraisal Guidance 242 ⁷⁸ Cetuximab, bevacizumab and panitumumab for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy Issued: January 2012	Cetuximab en segunda línea para KRAS nativo es efectivo basado en el estudio de Jonker y Karapetis.			Con KRAS nativo, la mediana de SVG de 9,5 meses para cetuximab versus el mejor tratamiento de apoyo en con 4,8 meses (HR 0,55, IC95%: 0,41 a 0,74; p <0,001). En un análisis ajustado por los factores pronósticos potenciales (edad, estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group, QT previa), el HR aumentó a 0,62 (IC95% 0,44 a 0,87; p = 0,006). Con el uso asociado con Irinotecan se presentó el estudio de DeRoock. El estudio de Bond ⁸³ es el que compara Cetuximab vs Cetuximab-Irinotecan		
Hoyle M y col ⁸⁴ The effectiveness and cost effectiveness of cetuximab (mono- or combination therapy, bevacizumab (combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and panitumumab (monotherapy) for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy (review of technology appraisal 150 and part review of	En cuanto a la efectividad clínica se basó en los mismos estudios que la GPC 118 y 242 descriptas anteriormente. En el estudio de costo efectividad no demostró serlo.					

technology appraisal 118): a systematic review and economic model. Health Technol Assess. 2013			
--	--	--	--

CONCLUSIONES CETUXIMAB 2° LINEA y subsecuentes:

Los estudios que demostraron que el Cetuximab es efectivo en segunda y línea y subsecuentes son el de Jonker⁷⁹ y el de Karapetis⁸⁰ que aporta datos según status de Kras. Las guías de NICE no agregan más sobre la efectividad del mismo, ya que se basan en los mismos estudios. Esta guía y la ETS no pudo demostrar la costo-efectividad de Cetuximab. El estudio BOND de Cunningham 2004⁸³, mostró la mayor efectividad de Cetuximab asociado al Irinotecan. El estudio de Hong⁸² muestra efectividad de Cetuximab con Oxaliplatin.

REUNION DE CONSENSO 2014 Cetuximab 2° Línea y subsecuentes líneas:

RECOMENDACION:

Basados en la evidencia analizada, en pacientes con Ras nativo, buen estado orgánico funcional, PS 0-1se recomienda el uso de Cetuximab en segunda línea asociado a Irinotecan u Oxaliplatin. Cuando no hayan recibido previamente otra terapia anti-EGFR.

Recomendación Nivel B (1+)

PANITUMUMAB

Análisis de la Evidencia:

RANDOMIZADOS FASE II- IIIen SEGUNDA LINEA						
Autor	N	Punto Final	Periodo	Ramas	Resultado	
Van Cutsem E y col⁸⁵ Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2007	N: 463 Población: CCm EGFR-positivo tratados con QMT previa. PS 0 a 2. Diseño ECA fase III Multicéntrico. No ciego	<u>Punto Final Primario:</u> SLP <u>Secundario</u> Seguridad, TRO (respuesta objetiva total) y SVG	<u>Periodo:</u> Enero 2004 a Junio 2005	<u>Ramas:</u> 231 Panitumumab + BSC 232 BSC sólo	<u>Resultados:</u> SLP a favor de Panitumumab (p0.0001) Mediana SLP fue 8 semanas Panitumumab y 7.3 sem para BSC. Después de 12 m de seguimiento, 22 (10%) pacientes presentaron RO en el grupo Panitumumab (Todas parciales). Ninguno en BSC tuvo RO Mediana de tiempo a respuesta 7.9 sem y mediana tiempo duración respuesta fue de 17 semanas. Análisis primario de SVG 186 (81%) Panitumumab 194 (84%) BSC. Seguimiento promedio 72 sem (52 a 113 semanas). No ES.	3
Amado RG y col⁸⁶ Wild-type KRAS is Required for Panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer.	N : 427 Población: subset análisis de Van Cutsem 2007 Diseño: igual	Igual	Igual	208 Panitumumab + BSC 219 BSC sólo	SLP en WT KRAS fue ES > (p0.0001) vs mutado. SLP promedio fue 12,3 sem para Panitumumab y 7,3 sem para BSC. (HR, 0.45) OR en	NA

DROGAS DE ALTO COSTO EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL AVANZADO

J Clin Oncol. 2008					Panitumumab 55 61% tuvo respuesta, en los mutados solo el 5%. En WT KRAS la SVG mayor HR 0.67; IC95% 0,55 a 0,82; en ambas ramas. Es menor en mutados. Más EA grado 3 en WT KRAS. NO ES entre WT KRAS y toda la población.	
Peeters y col⁸⁷ Randomized phase III study of Panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2010	N: 1186 Población: CCRm, con tto previo refractario PS 0 a 2. Biomarcador Diseño: fase III abierto. Multicéntrico No ciego	Primario: SLP SVG Secundario:	Julio 2006 a Marzo 2008	591:Panitumumab +FOLFIRI, (PF) 541 con KRAS; 303 WT y 238 M 595: FOLFIRI solo. (F) 542 con KRAS; 294 WT y 248 M	Panitumumab + FOLFIRI, en WT KRAS, reducción en 27% (P 0.004) en el riesgo de progresión a muerte. Hubo diferencia en mediana de SLP de 2 meses (5.9 meses PF versus 3.9 meses F) Mediana de SVG aumentó 2 meses en favor de Panitumumab con KRAS nativo, no es ES.	
Mitchell EP y col⁸⁸ The efficacy and safety of Panitumumab administered concomitantly with FOLFIRI or Irinotecan in second-line therapy for metastatic colorectal cancer: the secondary analysis from STEPP (Skin Toxicity Evaluation Protocol With Panitumumab) by KRAS status. Clin Colorectal Cancer. 2011	N: 95 A 87 se midió KRAS status. Población: CCRm con enfermedad en progresión o toxicidad inaceptables con la 1era línea con Fluoropyrimidina y Oxaliplatino + Bevacizumab, PS 0 ó 1 Diseño fase II abierto. Multicéntrico, randomizado No ciego.	Primario: diferencia en la incidencia de Toxicidad de piel grado 2 en CCRm Análisis secundario la eficacia y seguridad de Panitumumab administrada + 2da línea con QMT basada con Irinotecan Medido el status de KRAS con codones 12 y 13. ORR, SLP, SVG y seguridad	Abril 2006 a Septiembre 2007	En pacientes con Panitumumab + FOLFIRI vs Panitumumab cada 2 sem y Panitumumab + Irinotecan cada 3 sem. Randomizados a 1)Tto piel preventivo (n 48) 2) tto reactivo (n 47) 49/87(56%) tumores KRAS WT and 38 (44%) (MT) KRAS	Desde primer informe STEPP , el régimen de tratamiento de la piel preventivo fue demostrado ser bien tolerado, y la incidencia de EA cutáneos de ≥ 2 disminuyó en más 50% en el preventivo versus grupo reactivo. En este análisis secundario, Panitumumab+ Irinotecan presenta una toxicidad aceptable en pacientes con KRAS nativo CCRm como terapia de segunda línea. No es un estudio concluyente para medir SLP TRO y SVG. Se recomienda tratamiento preventivo para toxicidad de piel. Sumado al status KRAS mejora manejo	
Seymour MT y col⁴³ Panitumumab and irinotecan vs. irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO):a prospectively stratified	N: 1198 para PICCOLO en primera etapa. Para esta 2da etapa (luego de una enmienda) 460 KRAS WT Población: CCRm que han progresado con Fluorpirimidina con o sin Oxaliplatino, que no habían	Primario: SVG Secundario: SLP, ORR, Calidad de vida y toxicidad	Diciembre 2006 a Junio 2008. <i>Randomización con Panitumumab en KRAS WT Junio 2008 a Agosto 2008 y desde este momento hasta Agosto 2010 se realizó estratificación</i>	2 ramas: Irinotecan (control),(230) Irinotecan + Panitumumab (230)	PICCOLO No mostró mayor SVG en el análisis primario. En el secundario: 10,9 m de SVG para Irinotecan y 10,4 m para Panitumumab. Calidad de vida global mejor con Panitumumab pero con EA empeora QOL. 70% fue todo WT. Pacientes con cualquier mutación	

randomised trial. Lancet Oncol. 2013	recibido anti EGFR. PS: 0 a 2. Se ha analizado KRAS BRAF600 NRAS 12.13.61 PIK3CA Diseño: PICCOLO es randomizado, Multicéntrico, abierto.		molecular progresiva		tuvieron sobrevida inferior a total WT (PIK3CA no tiene relevancia). La suma de Panitumumab a Irinotecan en KRAS WT no tuvo efecto en SVG pero sí mejoró SLP y aumentó la proporción de pacientes con respuesta. EA grado 3 o más en Panitumumab. El tratamiento con anti-EGFR en CCRm con Kras WT tiene efectividad clínica.	
ETS- HTA (Ver GPC al final)						
NICE Technology Appraisal Guidance 242 ⁷⁸ Cetuximab, Bevacizumab and Panitumumab for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy Issued: January 2012.	EL NICE no recomienda el uso de Panitumumab en segunda línea por considerar que los beneficios del mismo no son concluyentes, ya que se basa en Van Cutsem y Amado y no se demuestra mayor SVG. (8,2 meses vs 7,6 Panitumumab vs BSC). Y además se realizó un crossover que confunde los resultados					
André T y col ⁸⁹ GERCOR. Panitumumab combined with irinotecan for patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy: a GERCOR efficacy, tolerance, and translational molecular study. Ann Oncol. 2013	N: 65 Población mCRC, KRAS codón 12 and 13 WT, WT BRAF (V600E), WT NRAS (codones 12, 13 y 61). Tratado previamente con Irinotecan, Oxaliplatino, Fluorpirimidina ± Bevacizumab sin contraindicaciones Diseño fase II. Una sola rama. multicéntrico	Primario: ORR	Julio 2008 a Octubre 2010	Una rama con Panitumumab	ORR 29.2% (95% CI 18.2–40.3), mediana SLP 5.5 m y mediana SVG 9.7 m. Para tercera línea los KRAS mutados (19), sin respuesta, mediana de SLP 1.9 m y mediana de SVG 4.6 m.	NA

CONCLUSIONES PANITUMUMAB 2° LINEAY SUBSECUENTES

Panitumumab fue aprobado con el estudio de Van Cutsem 2007⁸⁵ para segunda línea, pero fue el estudio de Amado⁸⁶ que estudió para esta población el status de KRAS y se obtuvo diferencia. Es para SLP y mayor tasa de respuesta. Es el primer estudio que mostraba contundente la resistencia a los anti EGFR cuando el KRAS está mutado.

En el estudio de Peeters y col 2010⁸⁷, para la población nativa la SLP fue ES de 2 meses, la tasa de respuesta fue de 35% vs 10% y no fue ES la diferencia entre grupos para la SVG.

Seymour y col 2013 (PICCOLO)⁴³ es un estudio que se realizó con población a la que se le buscó el status de KRAS, la SVG no mostró diferencia en el grupo Irinotecan pero en el grupo Irinotecan + Panitumumab tuvo una SLP más prolongada ES (HR 0,78, 95% CI 0,64–0,95; p=0,015) y una tasa de respuesta en favor del mismo grupo de 4,12 (95% CI 2,52–6,76;

p<0,0001). En pacientes con secuenciación del gen RAS nativa se repitió la tendencia en los tres puntos finales.

Con el estudio STEPP (Skin Toxicity Evaluation Protocol With Panitumumab) se llegó a la conclusión que se recomienda tratamiento preventivo para toxicidad de piel.

En el estudio de Hecht JR y col⁷⁶, estudio SPIRITT, que compara FOLFIRI +Panitumumab con FOLFIRI + Bevacizumab, siguiendo a primera línea con Bevacizumab y QT basada en Oxaliplatino en pacientes KRAS nativa, si bien no hubo diferencias ES en SLP y SVG, la tasa de respuesta observada fue más alta (54% más) para grupo Panitumumab, con un perfil de seguridad parecido. Estos resultados fueron presentados en el Congreso de ASCO 2013.

La guía de NICE no recomienda el Panitumumab.

La conclusión de estos estudios es que si el paciente necesita reducir tumor se debería elegir Panitumumab en segunda línea y subsecuentes. Están en marcha ECAs de tercera fase para determinar eficacia finalmente.

RECOMENDACIÓN REUNIÓN CONSENSO 2014 PANITUMUMAB 2º LINEA y subsecuentes:

Se recomienda el uso de Panitumumab en pacientes con Ras nativo, buen estado orgánico funcional, PS 0-1 si el objetivo es la reducción del tumor en segunda línea o en líneas subsecuentes. Cuando no hayan recibido previamente otra terapia anti-EGFR.

Recomendación Nivel B (1+)

Inhibidores de VEGFR: REGORAFENIB

Regorafenib (BAY 73-4506, cuyo nombre comercial es Stivarga) es un inhibidor multiquinasas por vía oral. Su mecanismo de acción de antiangiogénesis lo debe a la inhibición de los receptores de tirosina quinasa del receptor estromal y oncogénico (RTK). Regorafenib presenta actividad anti-angiogénica debido a su actividad anti-VEGFR2-TIE2 (inhibición de la tirosina quinasa específica doble).

Análisis de la Evidencia:

RANDOMIZADOS FASE II- III más allá de 2da línea						
Autor	N	Punto Final	Periodo	Ramas	Resultado	Jadad
Grothey A ycol⁹⁰ Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2013	N: 756 randomizados de 1052 seleccionados (114 centros de 16 países). Población: CCRm progresados a inhibidores de VEGF, 3 meses desde el ultimo tratamiento, enfermedad medible. PS 0-1 Diseño: Randomizado (2:1) de fase III controlado con placebo, doble ciego	Primario: SVG Análisis de eficacia realizado sobre intención de tratar.	30 de abril de 2010 a 22 Marzo 2011	Ambas ramas recibieron tratamiento de soporte clínico: Experimental Regorafenib (n=505) 160mg/día VO por 21 días, una semana de descanso. Control: (n=255)Placebo	El punto final primario se alcanzó al primer análisis interino (21/07/2011) SVm: fue de 6,4 meses en la rama de Regorafenib versus 5 meses en la rama placebo (HR 0,77; IC95% 0,64-0,94; p=0,0052 de una cola). Toxicidad: EAs ocurrieron en 465 (93%) de los pacientes asignados a Regorafenib y en 154 (61%) de placebo. El más frecuente EA Grado 3 de Regorafenib fue sme de mano-pie (83 pts17%), astenia (48, 10%), diarrea (36,7%), hipertensión arterial (36, 7%), y rash cutáneo o descamación (29, 6%).	5

CONCLUSIONES REGORAFENIB MÁS ALLÁ DE 2DA LÍNEA

Hasta el momento sólo contamos con 2 estudios clínicos con Regorafenib. Por un lado un estudio de fase I con dosis escaladas y el estudio CORRECT⁹⁰.

Se encuentra en marcha otros estudios de fase III, aún en fase de reclutamiento que comparan FOLFOX-6 con o sin Regorafenib en primera línea de tratamiento quimioterápico en CCRm (inscripto bajo el código NCT01289821) y en segunda línea de fase II randomizado que compara Regorafenib en combinación con FOLFIRI versus Placebo-FOLFIRI (NCT01298570).

Hasta el momento sólo su comparación contra placebo con el beneficio de 1,4 meses en sobrevida le valió su aprobación. Cabe destacar que las curvas de sobrevida comienzan a separarse a los 2 meses, es decir que en ese plazo se puede valorar continuar o no con la terapia, dados sus efectos adversos.

RECOMENDACIÓN REUNIÓN DE CONSENSO 2014 REGORAFENIB MÁS ALLÁ DE 2DA LÍNEA

En pacientes con CCRm que han progresado a terapias estándares, mostrando algún beneficio con las mismas (no resistentes primarios), con enfermedad evaluable y que conserven adecuado estado funcional (PS 0-1), se recomienda Regorafenib monodroga.

Recomendación Nivel B (1)

ESTRATIFICACION SEGUN POSIBILIDAD QUIRURGICA

GUIAS DE PRACTICA CLINICA		
<p>Nordlinger B y col⁹¹ European Colorectal Metastases Treatment Group; Sixth International Colorectal Liver Metastases Workshop. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. Ann Oncol. 2009</p>	<p>Reunión de consenso de expertos constituido por 21 expertos internacionales en cáncer colorrectal involucrando cirujanos hepáticos y oncólogos clínicos que revisaron la evidencia disponible. <u>Objetivo:</u> integrar la quimioterapia con nuevas drogas a la cirugía para proveer recomendaciones.</p>	<p>El panel concluye que no es posible determinar, la real resecabilidad de cada paciente a través de ECA. Deben ser manejados en centros especializados con manejo multidisciplinario. Los dividen en 3 subgrupos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Resecables: Tratamiento con neoadyuvancia con QT combinada y luego cirugía. 2) No óptimamente resecable: <ol style="list-style-type: none"> a- De causas oncológicas: más de 4 MTS, mayor de 5 cm, MTS sincrónicas, ganglios en la cirugía primaria positivos, marcador positivo tumoral. b- Dificultades técnicas: cercanía a vasos portales o a ramas venosas hepáticas 3) Irresecable y nunca resecables: QT paliativa ± biológicos
<p>SIGN (Scottish</p>		<p>Manejo de pacientes con CCRm: deben ser discutidos en un panel multidisciplinario (MDT) todos los casos, independientemente de la extensión de enfermedad, PS, funcionalidad orgánica y co-</p>

<p>Intercollegiate Guidelines Network) 126⁹² Diagnosis and management of colorectal cancer A national clinical guideline. December 2011</p>		<p>morbilidades. MTS HEPATICAS RESECABLES: la opción quirúrgica ofrece la mejor chance de larga supervivencia (>30%)⁹³, inclusive hasta la cura. Los criterios para definir la posibilidad de resección completa se basa en la ecuación: amplios márgenes negativos manteniendo una adecuada reserva funcional hepática. Existen datos que QT peri-operatoria con FU-LV-Oxaliplatino mejoran la SLP en 7-8% a 3 años vs resección sola. Recomendación: Todos los pacientes con MTS limitadas al hígado deben ser discutidos en un MDT que debe incluir un cirujano hepático que determine la posibilidad de resección. Categoría D. La resección quirúrgica debe ser considerada en todos los pacientes con MTS hepáticas resecables. Categoría D. Los pacientes con MTS hepáticas resecables deben ser considerados para QT basada en FU-LV-Oxaliplatino por un máximo de 6 meses. MTS IRRESECABLES: la mayoría de los pacientes tienen enfermedad irresecable. En casos seleccionados, luego de una respuesta significativa a la QT pueden convertirse en resecables. Un factor a considerar es si el esquema será basado en Oxaliplatino o Irinotecan, dada la toxicidad hepática de este último agente debe limitarse el tratamiento de 2 a tres meses. Categoría D. Enfermedad MTS irresecable debe considerarse el tratamiento preoperatorio con QT basada en FU-LV-Oxaliplatino ó Irinotecan. Categoría A. Todos los pacientes con CCRm deben ser considerados para tratamiento QT. Categoría A. Los esquemas de elección son FU-LV-Oxaliplatino; Capecitabina-Oxaliplatino o FU-LV-Irinotecan en pacientes con buen PS y adecuada función orgánica. La elección de la primera línea de QT depende del estado físico del paciente, las co-morbilidades y la intención global del tratamiento. Existe evidencia que Raltitrexed presenta elevada toxicidad y muertes tóxicas, no obstante es de elección en pts con enfermedad coronaria (produce menor vasoespasmo coronario). Categoría D: Considerar Raltitrexed en pacientes con CCRm intolerantes a FU-LV, o si estas drogas no están disponibles. SEGUNDA LINEA QT: Debe considerarse en pacientes con buen PS y adecuada función orgánica. Categoría A: Como terapia de segunda línea siguiendo a Oxaliplatino (o la secuencia inversa). Dependiendo del estado físico, funcional, comorbilidades y terapia previa. BIOLOGICOS: Categoría B: Cetuximab en combinación con FU-LV-Oxaliplatino o Irinotecan CCRm que reúnan los criterios de SMC⁹⁴. La asociación con Oxaliplatino y Capecitabina no está recomendada. Panitumumab (Vectibix) no recomendado como monoterapia de ptes que expresen EGFR con K-ras wt luego del fallo a FU, LV, Oxaliplatino o Irinotecan. Bevacizumab (Avastin) no recomendado en NHS Scotland en combinación con Fluoropirimidinas en CCRm dada insuficiente evidencia de su costo efectividad.</p>																
<p>Schmoll HJ y cols⁹³ ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. Ann Oncol. 2012</p>	<p>Reunión de consenso. GPC Recomendaciones basadas en la evidencia con grados de recomendación</p>	<p>Tratamiento de primera línea. Criterios de selección: MTS limitada a hígado o pulmón, carcinomatosis peritoneal, dinámica de progresión, presencia de síntomas, marcadores moleculares o bioquímicos (como mutación de BRAF); factores relacionados con el paciente (co-morbilidades y capacidad potencial de operabilidad de las lesiones) y factores de las drogas (estado de N-Ras y K-ras, disponibilidad de drogas blanco).</p> <table border="1" data-bbox="512 1308 1402 1881"> <thead> <tr> <th data-bbox="512 1308 647 1361">GRUPO</th> <th data-bbox="647 1308 970 1361">Presentación Clínica</th> <th data-bbox="970 1308 1123 1361">Intención del Tratamiento</th> <th data-bbox="1123 1308 1402 1361">Intensidad del tratamiento</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="512 1361 647 1464">0</td> <td data-bbox="647 1361 970 1464">MTS hepáticas y/o pulmonares claramente resecables con R0 (residuo cero)</td> <td data-bbox="970 1361 1123 1464">Curación, disminución del riesgo de recaída</td> <td data-bbox="1123 1361 1402 1464">Ninguno o moderado (FOLFOX)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="512 1464 647 1809">1</td> <td data-bbox="647 1464 970 1809">MTS hepáticas y/o pulmonares resecables, que pueden tener R0 sólo si: a) Puede volverse resecable luego de respuesta a quimioterapia de inducción. b) MTS ±Limitadas o localizadas en otros sitios (ej ganglios loco-regionales) c) Paciente es físicamente apto para cirugía mayor (edad, condición cardíaca/pulmonar) y apto para QT intensiva</td> <td data-bbox="970 1464 1123 1809">Máxima reducción tumoral</td> <td data-bbox="1123 1464 1402 1809">De inicio régimen combinado con mayor actividad N-K-Ras WT: FOLFIRI-Cet +++ FOLFOX Pan/Cet+++ FOLFOX/XELOX-Bev ++ FOLFOSIRI ++(2ECA contradictorios) N-K-Ras Mutado: FOLFOX/XELOX-Bev +++ FOLFOSIRI ++ (ídem WT) FOLFIRI/XELIRI-Bev ++</td> </tr> <tr> <td data-bbox="512 1809 647 1881">2</td> <td data-bbox="647 1809 970 1881">Múltiples MTS o sitios MTS con: Rápida progresión y/o Síntomas relacionados con el</td> <td data-bbox="970 1809 1123 1881">Reducción tumoral clínicamente</td> <td data-bbox="1123 1809 1402 1881">Combinación de esquemas activos, por lo menos dobles.</td> </tr> </tbody> </table>	GRUPO	Presentación Clínica	Intención del Tratamiento	Intensidad del tratamiento	0	MTS hepáticas y/o pulmonares claramente resecables con R0 (residuo cero)	Curación, disminución del riesgo de recaída	Ninguno o moderado (FOLFOX)	1	MTS hepáticas y/o pulmonares resecables, que pueden tener R0 sólo si: a) Puede volverse resecable luego de respuesta a quimioterapia de inducción. b) MTS ±Limitadas o localizadas en otros sitios (ej ganglios loco-regionales) c) Paciente es físicamente apto para cirugía mayor (edad, condición cardíaca/pulmonar) y apto para QT intensiva	Máxima reducción tumoral	De inicio régimen combinado con mayor actividad N-K-Ras WT: FOLFIRI-Cet +++ FOLFOX Pan/Cet+++ FOLFOX/XELOX-Bev ++ FOLFOSIRI ++(2ECA contradictorios) N-K-Ras Mutado: FOLFOX/XELOX-Bev +++ FOLFOSIRI ++ (ídem WT) FOLFIRI/XELIRI-Bev ++	2	Múltiples MTS o sitios MTS con: Rápida progresión y/o Síntomas relacionados con el	Reducción tumoral clínicamente	Combinación de esquemas activos, por lo menos dobles.
GRUPO	Presentación Clínica	Intención del Tratamiento	Intensidad del tratamiento															
0	MTS hepáticas y/o pulmonares claramente resecables con R0 (residuo cero)	Curación, disminución del riesgo de recaída	Ninguno o moderado (FOLFOX)															
1	MTS hepáticas y/o pulmonares resecables, que pueden tener R0 sólo si: a) Puede volverse resecable luego de respuesta a quimioterapia de inducción. b) MTS ±Limitadas o localizadas en otros sitios (ej ganglios loco-regionales) c) Paciente es físicamente apto para cirugía mayor (edad, condición cardíaca/pulmonar) y apto para QT intensiva	Máxima reducción tumoral	De inicio régimen combinado con mayor actividad N-K-Ras WT: FOLFIRI-Cet +++ FOLFOX Pan/Cet+++ FOLFOX/XELOX-Bev ++ FOLFOSIRI ++(2ECA contradictorios) N-K-Ras Mutado: FOLFOX/XELOX-Bev +++ FOLFOSIRI ++ (ídem WT) FOLFIRI/XELIRI-Bev ++															
2	Múltiples MTS o sitios MTS con: Rápida progresión y/o Síntomas relacionados con el	Reducción tumoral clínicamente	Combinación de esquemas activos, por lo menos dobles.															

^a Refiere a las guías de NCCN

^b Cetuximab for the treatment of patients with EGFR expressing, RAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC) in combination with chemotherapy.

		tumor y riesgo de rápido deterioro. Co- morbilidades permiten tratamiento intensivo	relevante tan pronto sea posible. De mínima, control de PE.	RAS WT: FOLFIRI-Cet +++ FOLFOX-Pan +++ FOLFOX/XELOX-Bev +++ FOLFIRI/XELIRI-Bev ++ N-K-Ras Mutado FOLFOX/XELOX-Bev +++ FOLFIRI/XELIRI-Bev ++ FOLFOX/XELOX ++ FOLFIRI/XELIRI ++ FOLFOXIRI ++
	3	Múltiples MTS o sitios MTS con: ninguna opción de resección, sin síntomas mayores ni signos de deterioro rápido, severas comorbilidades.	Baja toxicidad es crucial. Evitar progresión de enfermedad. Reducción tumoral es menos relevante.	Selección de tratamiento según características de la enfermedad, preferencias del paciente, balance toxicidad/eficacia: Observación estrecha (excepcional) Secuencial: monodroga o doblete con baja toxicidad Excepcional tripletes Independientemente del Ras: FU-LV IC/Cape +++ FU-LV IC/Cape-Bev +++ XELOX/FOLFOX ++ XELIRI/FOLFIRI ++
	Los pacientes deben discutirse en un equipo multidisciplinario. Selección del esquema: Dobletes: 5FU-LV preferentemente en esquemas infusionales de 24-48hs, o Capecitabina asociados a Irinotecan u Oxaliplatino. Capecitabina reemplaza en forma segura a esquemas infusionales de FU-LV en asociación con Oxaliplatino. CAPIRI es más toxico, ajustes de dosis aparentemente no ponen a riesgo la SLP ni SVG SEGUNDA LINEA: se basa en la primera línea utilizada y el tiempo transcurrido desde finalizada la misma a la progresión. <ul style="list-style-type: none"> La secuencia FU/Oxaliplatino seguido de FU/Irinotecan o su inversa son equivalentes en términos de SVG. FOLFOX-Beva es superior a FOLFOX en TRO, SLP y SVG luego del fallo a FU/Irinotecan (Gianantonio, E3200) Aflibercept-FOLFIRI es superior a FOLFIRI en RR, SLP y SVG luego del fallo a FOLFOX (Van Cutsem JCO 2012) K-Ras WT que no recibieron previamente anticuerpos anti-EGFR, Cetuximab ± Irinotecan; Panitumumab ± FOLFIRI Pacientes refractarios a FU, Oxaliplatino, Irinotecan, anticuerpos anti EGFR (sólo en Ras-WT), Bevacizumab y Regorafenib la reinducción con Fluoropirimidinas-mitomicina u Oxaliplatino pueden estar justificadas en algunos pacientes pese a la escasa evidencia de su actividad. Regorafenib como última línea es superior a placebo en SVG. 			
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2014 ⁹⁴	Panel de expertos versión 3.2014	DETERMINANTES DE RESECABILIDAD: enfoque multidisciplinario al inicio. Balance entre R0 y adecuada función hepática remanente. No debe realizarse cirugía si no es altamente probable el residuo cero (R0), reducciones tumorales (debulking) con R1 o 2 no aporta beneficios. CONVERSIÓN A LA RESECABILIDAD: especialmente en lesiones en relación a estructuras críticas. Objetivo: máxima reducción posible de enfermedad macroscópica. Esquemas: 5FU-LV, FOLFOX (NCCTG), Fluoropirimidinas-oxaliplatino (Intergrupo 9741); FOLFIRI (GONO y HORG); Cetuximab-QT FOLFOX o FOLFIRI (CELIM; K-ras WT fase 2). Metanálisis (Petrelli 2011 ⁵⁸) reunió 4 ECAs, mostró que Cetuximab o Panitumumab + QT mejora la tasa de respuesta y la tasa de R0 y SLP, sin ventajas en SV. Bevacizumab + Irinotecan tuvo modesto impacto, como la asociación a Oxaliplatino (Saltz). Reevaluación cada 2 meses para evitar el sobre-tratamiento y la toxicidad hepática. TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN RESECABLES: Máximo 6 cursos perioperatorios (erradicar enfermedad micro-metastásica) (Ciliberto, 2012). IRRESECABLES: Combinación o agentes simples: FU-LV, Capecitabina, Irinotecan, Oxaliplatino, Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab, Aflibercept, Regorafenib. La elección del tratamiento se basa en el objetivo del tratamiento, diferir la toxicidad. Terapia de cuidado continuo Opciones: FOLFOX, FOLFIRI, XELOX, FU-LV infusional, Capecitabina o FOLFOXIRI.		
ESMO 2014 Eric Van Cutsem, no publicado aún	Panel de expertos de diferentes países, diferentes disciplinas, seleccionados por méritos	ESTRATEGIAS: la determinación de la estrategia y secuencia del tratamiento es importante en el cuidado continuo del paciente. Categorías: a veces no son fáciles de definir y los criterios son menos estrictos. 0: Resecable 1: Potencialmente resecable. 2: No resecable: enfermedad agresiva. 3: Asintomático, indolente. Decisiones en comité de tumores para determinación inicial de resecabilidad. Categoría 2: No resecables: Necesidad de tratamiento agresivo. Objetivo: a. reducción tumoral		

<p>científicos y reconocimiento internacional. Las preguntas se enviaron previas a la reunión presencial. Análisis de respuestas. Discusión y rediscusión en Barcelona. Opinión basada en evidencia. Decisiones MBE.</p>	<p>para acceder a la cirugía. b. Pacientes sintomáticos. Biomarcador: B-Raf. Categoría 3: No reseables: asintomático, indolente. Clara evidencia que los pacientes que reciben los agentes activos disponibles obtienen mayor sobrevida, sin embargo la secuencia es desconocida. Estrategia de cuidado continuo es importante porque en esta patología requieren segunda línea 70-80% de los pacientes y a una tercera 50-60%. QUIMIOTERAPIA: a) Dobletes en la mayoría de los casos: FOLFOX/XELOX/FOLFIRI. b) Tripletes: FLOFOXIRI. Es incierto si en B-Raf mutado se beneficia con Bevacizumab. Si es marginalmente reseable: añadir Bevacizumab (sobre todo si es B-Raf mutado). c) Monoterapia: Capecitabina; más Bevacizumab en caso de necesidad de tratamiento agresivo. d) Asociada a QT: Bevacizumab: FOLFOX, XELOX, FOLFIRI. Anti EGFR: FOLFOX-FOLFIRI. Nunca Capecitabina con anti EGFR. BIOLOGICOS: indicado en primera línea en la mayoría de los pacientes excepto en deterioro órgano-funcional, del PS, o enfermedad cardiovascular. Debe realizarse RAS extendido. No hay superioridad de uno sobre otro (Bevacizumab vs Cetuximab), la elección depende del cuidado continuo y la estrategia planteada inicial. Puede estar influenciado por la seguridad y calidad de vida o la cobertura en donde viva el paciente. Discusión individualizada. QT+ BIOLOGICOS: Categoría 1: tratamiento de conversión. Incertidumbre acerca de la mejor combinación: <u>Ras mutado:</u> Doblete ± Bevacizumab / FOLFOXIRI ± Bevacizumab. <u>Ras nativo:</u> doblete + anti-EGFR / FOLFOXIRI ± Bevacizumab / doblete + Bevacizumab Reevaluación periódica para evitar el sobre tratamiento en los reseables y rotar a tiempo a los no respondedores. Existe efecto deletéreo de doblete + anti EGFR con PS2 no tumoral. Reducción temprana y profundidad de la respuesta son subrogantes de SVG. ANTI-EGFR: Es obligatorio realizar Ras extendido. Cetuximab y Panitumumab son igualmente activos como agente único en refractarios a QT, con diferentes perfiles de toxicidad. Irinotecan-Cetuximab es más activo que Cetuximab solo en refractarios a Irinotecan. Es discutible su actividad en B-Raf mutado. No hay evidencia de utilizar el anticuerpo alternante luego del fallo al primero. ANÁLISIS MOLECULAR El panel recomienda estudiar el Ras al diagnóstico de enfermedad metastásica. Gen Ras: requiere control de calidad (punto de corte de sensibilidad a definir). Análisis de B-Raf: aunque los expertos recomiendan realizarlo en conjunto con Ras: produce mayores esfuerzos y gastos; podría guiar nuevos ECAs; tiene valor pronóstico; puede ser útil en 1ª línea conocer su mutación para uso de FOLFOXIRI-Bevacizumab; predice resistencia a anti-EGFR; interpretación con MSI/MSS. MSI: screening para sme de Lynch (el screening de todo el genoma no está recomendado). Es experimental el re-testeo de Ras luego del fallo de cada línea. MANTENIMIENTO: Luego del tratamiento de inducción. Decisión individualizada. Duración de la inducción: FOLFOX 6-8 ciclos. CAPOX 6 ciclos. FOLFIRI: incierto. Esquema óptimo: Fluoropirimidinas + Bevacizumab. Desafío: en que paciente discontinuar el tratamiento (vacaciones de QT). Reintroducción de QT ante signos de PD (radiológicos o sintomáticos). Bevacizumab como monoterapia no es recomendable (en 2 ECA la no inferioridad no pudo demostrarse). Datos limitados de mantenimiento con anti-EGFR. SEGUNDA LINEA: cuidado continuo: 70-80% serán candidatos. Elección en función de la primera línea instaurada. QT: Oxaliplatino seguido de Irinotecan; Irinotecan seguido de Oxaliplatino. Biológicos: 3 opciones: 1. <u>Post-PD:</u> iniciar con Bevacizumab en 2ª línea en Bevacizumab naïve 2. <u>Aflibercept</u> + FOLFIRI 3. <u>RAS nativo</u> (B-Raf nativo): anti-EGFR (asociado a FOLFIRI o Irinotecan). No hay randomizados que comparen los distintos anticuerpos. Consideraciones: Beneficio relativo de anti-EGFR: idéntico en segunda o ulteriores. Toxicidad: Bevacizumab vs Aflibercept vs Anticuerpos anti-EGFR. Mayor TRO con Aflibercept y anti-EGFR. Si ha ocurrido rápida progresión en 1ª línea: Aflibercept; si es Ras nativo: anti-EGFR. TERCERA LINEA: Si no recibió anti-EGFR: Ras nativo y B-Raf nativo: Cetuximab o Panitumumab. Ambos son idénticos como agentes únicos. Cetuximab-Irinotecan es más activo que Cetuximab solo en refractarios a Irinotecan. No existe evidencia inequívoca de administrar el otro anticuerpo ante al fallo al primero. Regorafenib: recomendado en pre-tratados con FU, Oxaliplatino, Irinotecan, Bevacizumab y en Ras nativo con anti-EGFR. Deben ser pacientes con buen PS y adecuada reserva funcional. Dosis 160mg/día D1-21 cada 28 días. Dudas sobre dosis inicial (algunos países inician menor dosis y la escalan si no hay toxicidad). Se recomienda monitoreo frecuente y cercano. TRATAMIENTO LOCOREGIONAL. Pocos datos de grandes estudios. Selección: enfermedad hepática exclusiva refractarios a QT con adecuado estado general y funcional. Experiencia multidisciplinaria. Beneficio real aún desconocido: Radio-embolización: datos de un estudio Randomizado pequeño con SIRT. Quimioembolización/ QT intra-hepática: datos limitados. En manos experimentadas se ha observado en estudios pequeños beneficio limitado (consideraciones de toxicidad). RT estéreo-ataxica: opción en enfermedad localizada solitaria o pocas MTS (también en lesiones pulmonares). Los nuevos ECAs deben focalizar su estrategia en la secuencia de tratamiento, nuevos agentes,</p>
--	---

		mejor selección basados en características clínicas y moleculares. La investigación debe desentrañar la taxonomía y los subgrupos de CCRm.
--	--	--

La clasificación de ESMO 2012 permite definir estrategias de tratamiento según objetivos y potencial curativo según subgrupo de pacientes al que se haga referencia. Se debe tener presente que esta clasificación surge de datos extrapolados de los ensayos clínicos. Y si bien es al menos discutible el nivel de evidencia del mismo, permite generar un algoritmo para el tratamiento en pacientes con CCR avanzado.

En función a lo cual seleccionan la intención de la terapéutica a instituir.

En tanto que las guías de NCCN considera para el manejo de le enfermedad MTS: valorar factores clínicos - patológicos: presencia de enfermedad extra-hepática, más de 3 lesiones, intervalo menor a 12 meses como subrogantes de peor pronóstico. Pacientes con lesiones solitarias pueden tener SV a 5 años tan alta como 71% siguiendo a la resección. Por lo que es importante valorar la resecabilidad de estos pacientes. La evidencia es limitada sobre los beneficios de resección de enfermedad extra-hepática. Segundos rescates hepáticos deben considerarse en pacientes altamente seleccionados.

DETERMINANTES DE RESECABILIDAD: todo paciente con enfermedad MTS debe ser evaluado en comité multidisciplinario antes de cualquier tratamiento. Paciente resecable es aquel con probabilidad de ser sometido a cirugía con márgenes negativos y manteniendo una adecuada función hepática. Cuando esta última no es posible de entrada, puede realizarse embolización de la vena porta para expandir la función remanente. El tamaño de la lesión por sí sólo no constituye una contraindicación para cirugía. No debe realizarse cirugía si no está garantizado el residuo cero, debulking con residuo 1 o 2 no aporta beneficios.

CONVERSIÓN A LA RESECABILIDAD: especialmente en lesiones en relación a estructuras críticas. Caso contrario en múltiples lesiones hepáticas que aunque respondan a QT raramente adquieran Ro. Por lo que los pacientes deben discutirse en comité multidisciplinario al inicio.

El objetivo es la máxima reducción posible de la enfermedad macroscópica, con el menor número de ciclos posibles para evitar la toxicidad hepática. Existe evidencia con esquemas de 5FU-LV, FOLFOX (NCCTG), Fluoropirimidinas-Oxaliplatino (Intergrupo 9741); FOLFORIXI (GONO y HORG); Cetuximab-QT FOLFOX o FOLFIRI (CELIM; K-ras WT fase 2).

Un metanálisis (Petrelli F y coldel 2011⁵⁸) que reunió 4 ECAs mostró que sumar Cetuximab o Panitumumab a QT mejora la tasa de respuesta, tasa de Ro y SLP, aunque sin ventajas en SV.

Bevacizumab, por su parte fue asociado a Irinotecan con modesto impacto, como la asociación a Oxaliplatino (Saltz).

Lo pacientes deben ser reevaluados cada 2 meses para evitar el sobre-tratamiento y la toxicidad hepática.

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN RESECABLES: El panel recomienda un total de 6 cursos perioperatorios para intentar erradicar al máximo la enfermedad micrometastásica, basados en un metanálisis que muestra incremento en SLP y tasa de respuesta, sin beneficio en SVG (Ciliberto, 2012). Si la enfermedad progresa intra-tratamiento, observación o rotar la línea son recomendados. Ventajas: tratamiento temprano de la enfermedad micrometástasis,

selección de los respondedores, los no respondedores se evitarían la cirugía. Desventajas: perder "la ventana" quirúrgica (por PE o RC) y sobretratamiento.

IRRESECABLES: Combinación o agentes simples: FU-LV, Capecitabina, Irinotecan, Oxaliplatino, Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab, Aflibercept, Regorafenib. La elección del tratamiento se basa en el objetivo del tratamiento, diferir la toxicidad.

El tratamiento debe entenderse en el contexto del cuidado continuo. Las líneas ulteriores se definen en función a la primera línea instituida, por lo que la elección del esquema de primera línea constituye la piedra fundamental para cada paciente y debe discutirse en forma multidisciplinaria siempre. Como terapia de primera línea el panel de expertos de NCCN sugiere uno de los siguientes: FOLFOX, FOLFIRI, XELOX, FU-LV infusional, Capecitabina o FOLFOXIRI. Diversos estudios han evaluado la secuencia adecuada (DucreuxM y col, 2011⁹⁵, KoopmanM y col, 2007⁹⁶; SeymourMT y col, 2007⁹⁷).

Los datos provenientes de la evidencia muestran un modesto impacto en la sobrevida con sumar al esquema quimioterápico inicial Bevacizumab (ver los metanálisis comentados en Bevacizumab), especialmente los resultados han sido favorables en la combinación con Irinotecan. No hallaron datos suficientes para recomendar Bevacizumab como parte del tratamiento en lesiones metastásicas resecables; como tampoco recomienda esta droga posterior a la resección metastásica.

Un metanálisis de la Universidad de York publicado por Ranpura⁹⁸, halló un aumento de mortalidad secundaria a toxicidad atribuida a Bevacizumab con riesgo de 1,33 (IC95% 1,02-1,73; p 0,04). Entre las más frecuentes causas fatales se contaron hemorragia 23,5%, neutropenia 12,2%, perforación gastrointestinal 7,1%. Los mismos eventos fueron descritos en otros metanálisis también, aunque sólo reportaron la frecuencia de presentación de eventos adversos. El uso de Bevacizumab puede interferir con la cicatrización de heridas, por lo que debe tenerse especial cuidado en pacientes con extensas cirugías abdominales. La Agencia Regulatoria Americana (FDA) en marzo de 2013 publicó un alerta referido a este riesgo y el de fascitis necrotizante (disponible en <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm275758.htm>).

Cuando se administra previo a la cirugía, debe discontinuarse su administración 6 semanas previas a la fecha quirúrgica (lo que corresponde a 2 vidas medias de la droga) para minimizar los riesgos de cicatrización o dehiscencia de suturas.

Estudios preclínicos han sugerido que la suspensión del tratamiento con anti-VEGF podía acelerar la recurrencia, con tumores más agresivos y potencialmente aumentar la mortalidad. Un metanálisis reciente de Miles⁹⁹ analizó los resultados de 5 estudios randomizados con un total de 4205 pacientes (con cáncer de mama, colon, renal y páncreas avanzados). No halló diferencias en tiempo a la progresión ni en mortalidad con la discontinuación de Bevacizumab.

El panel tampoco recomienda la asociación de dos anticuerpos simultáneamente, en base a dos estudios negativos en ventajas en puntos finales aunque con incremento de toxicidad (PACCE y CAIRO2, ver anti-EGRF más arriba).

Basados en datos del estudio CRYSTAL, el panel recomienda la asociación de Cetuximab a FOLFIRI, en K-Ras nativo. En tanto que la asociación a FOLFOX ha sido más controversial (OPUS, COIN y Nordic estos últimos con resultados marginales y el último negativo). El panel no recomienda el uso de Cetuximab postoperatorio (New EPOC, con resultados deletéreos, aún en K-Ras nativo). Panitumumab se recomienda tanto en asociación con FOLFOX o FOLFIRI. Con perfil de toxicidad diferentes: Panitumumab se asocia más frecuentemente a reacciones infusionales de hipersensibilidad y Cetuximab a rash cutáneo de mayor severidad y frecuencia.

CETUXIMAB vs BEVACIZUMAB en primera línea estudio FIRE randomizado, abierto. Cuyo punto final primario era TRO en pacientes con K-Ras nativo, no pudo ser alcanzado (62 vs 58%; p 0,18); con similares SLP y SVG.

Líneas ulteriores: Si han recibido FOLFOX o XELOX: FOLFIRI o Irinotecan-Cetuximab/Panitumumab (K-Ras nativo). FOLFIRI: FOLFOX o XELOX con o sin Bevacizumab; Cetuximab/Panitumumab-Irinotecan

FU-LV o Capecitabina: FOLFOX o FOLFIRI

FOLFOXIRI: Irinotecan-Cetuximab/Panitumumab o Cetuxi/Panitumumab

Existen 2 estudios que con modesto impacto en SVG en líneas ulteriores: TML (ML18147)¹⁰⁰ en el que se mantiene Bevacizumab con rotación de la quimioterapia ventajas ES de 11,2 meses vs 9,8 meses HR 0,81 IC95% 0,69-0,94 p= 0,0062). Este beneficio fue independiente del estado de K-Ras. El otro estudio fue reportado por el grupo de trabajo GONO BEBYP¹⁰¹ con beneficio en SLP de 6,7 a 5,2 meses (HR 0,66 IC95% 0,49-0,90 p= 0,0072).

INTEGRACIÓN DE RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA

Situación clínica	ESMO 2012	NCCN v2.2014	ESMO 2014	NCCN v3.2014
MTS HEPATICAS RESECABLES	Grupo 0: MTS hepáticas y/o pulmonares claramente resecables con R0 (residuo cero) Curación, ↓ del riesgo de recaída. (FOLFOX)	DETERMINANTES DE RESECABILIDAD: enfoque multidisciplinario al inicio. Balance entre R0 y adecuada función hepática remanente. No debe realizarse cirugía si no es altamente probable el residuo cero (R0), debulking con R1 o 2 no aporta beneficios. TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN RESECABLES: El panel recomienda un total de 6 cursos perioperatorios para intentar erradicar al máximo la enfermedad micrometastásica, basados en un metanálisis que muestra incremento en SLP y tasa de respuesta, sin beneficio en SVG (Ciliberto, 2012). Si la enfermedad progresa intra-tratamiento, observación o rotar la línea son recomendados. Ventajas: tratamiento temprano de la enfermedad microMTS, selección de los respondedores, los no respondedores se evitarían la cirugía. Desventajas: perder "la ventana" quirúrgica (por PE o RC) y	Decisiones en comité de tumores para determinación inicial de resecabilidad. 0: Resecable Estrategia de cuidado continuo es importante porque en esta patología requieren segunda línea 70-80% de los pacientes y a una tercera 50-60%. ANALISIS MOLECULAR El panel recomienda estudiar el Ras al diagnóstico de enfermedad metastásica. Gen Ras: requiere control de calidad (punto de corte de sensibilidad a definir). Análisis de B-Raf: aunque los expertos recomiendan realizarlo en conjunto con Ras: produce > esfuerzos y gastos; podría guiar nuevos ECAs; tiene valor pronóstico; puede ser útil en 1ª línea conocer su mutación para uso de FOLFOXIRI-Bevacizumab; predice resistencia a anti-EGFR. Es experimental el re-testeo de	Idem

<p>MTS HEPATICAS POTENCIALMENTE RESECABLES</p>	<p>Grupo 1: MTS hepáticas y/o pulmonares resecables, que pueden tener R0 sólo si: Puede volverse resecable luego de respuesta a QT de inducción. Físicamente apto para cirugía mayor y apto para QT intensiva de inicio régimen combinado con > actividad N-K-Ras WT: FOLFIRI-Cet +++ FOLFOXPan/Cet+++ N-K-Ras Mutado: FOLFOX/XELOX-Bev +++ FOLFOXIRI++(ídem WT)</p>	<p>sobret ratamiento.</p> <p>CONVERSIÓN A LA RESECABILIDAD especialmente en lesiones en relación a estructuras críticas. Objetivo: máxima reducción posible de enfermedad macroscópica Esquemas: 5FU-LV, FOLFOX (NCCTG), FU-Oxaliplatino (Intergrupo 9741); FOLFORIXI (GONO y HORG); Cetuximab-QT FOLFOX o FOLFIRI (CELM; K-ras WT fase 2). Metanálisis (Petrelli 2011⁵⁸) reunió 4 ECAs mostró que Cetuximab o Panitumumab + QT mejora la TRO y la tasa de R0 y SLP, sin ventajas en SV. Bevacizumab + Irinotecan tuvo modesto impacto, como la asociación a Oxaliplatino (Saltz). Cuando se administra previo a la cirugía, debe discontinuarse su administración 6 semanas previas a la fecha quirúrgica (lo que corresponde a 2 vidas medias de la droga) para minimizar los riesgos de cicatrización o dehiscencia de suturas. Reevaluación cada 2 meses para evitar el sobret ratamiento y toxicidad hepática.</p>	<p>Ras luego del fallo de cada línea.</p> <p>1: Potencialmente resecable. QUIMIOTERAPIA: a) Dobletes en la mayoría de los casos: FOLFOX/XELOX/FOLFIRI. b) Tripletes: FOLFOXIRI. Es incierto si en B-RAFm se beneficia con Bevacizumab. Si es marginalmente resecable: añadir Bevacizumab (sobre todo en B-RAFm). c) Monoterapia: Capecitabina; más Bevacizumab en caso de necesidad de tratamiento agresivo. d) Asociada a QT: Bevacizumab: FOLFOX, XELOX, FOLFIRI. Anti EGFR: FOLFOX-FOLFIRI. Nunca Capecitabina + anti EGFR. QT+ BIOLÓGICOS: Categoría 1: tratamiento de conversión. Incertidumbre acerca de la mejor combinación: Ras mutado: Doblete ± Beva / FOLFOXIRI±Beva. Ras nativo: doblete+ anti-EGFR/ FOLFOXIRI ± beva / doblete+Beva Reevaluación periódica para evitar el sobre tratamiento en los resecables y rotar a tiempo a los no respondedores. Existe efecto deletéreo de doblete + anti EGFR con PS2 no tumoral. Reducción temprana y profundidad de la respuesta son subrogantes de SVG.</p>	<p>Añade datos del estudio de Ye⁵⁴ en favor de Cetuximab como tratamiento perioperatorio con Ras nativo</p>
<p>MTS IRRESECABLES</p>	<p>Grupo 2: Rápida progresión y/o Síntomas relacionados con el TM y riesgo de rápido deterioro. Co- morbilidades permiten tratamiento intensivo. ↓tumoral clínicamente relevante tan pronto sea posible. Combinación de esquemas activos, por lo menos dobletes. RAS WT: FOLFIRI-Cet +++ FOLFOX-Pan +++ FOLFOX/XELOX-Bev +++ N-K-Ras Mutado FOLFOX/XELOX-Bev +++ FOLFOXIRI ++</p>	<p>Candidatos a tratamiento intensivo Opciones: FOLFOX, FOLFIRI, XELOX, FU-LV infusional, Capecitabina o FOLFOXIRI Cat 2B</p>	<p>2: No resecable: enfermedad agresiva. Categoría 2: No resecables: Necesidad de tratamiento agresivo. Objetivo: a. reducción tumoral para acceder a la cirugía. b. Pacientes sintomáticos. Biomarcador: B-Raf</p>	
	<p>Grupo 3: Múltiples MTS o sitios MTS. Ninguna opción de resección Sin síntomas > ni signos de deterioro rápido. Severas co- morbilidades. Baja toxicidad es crucial. Balance toxicidad /eficacia: Secuencial: monodroga o doblete con baja toxicidad. Excepcional tripletes Independientemente del Ras: FU-LV IC/Cape +++ FU-LV IC/Cape-Bev +++ XELOX/FOLFOX ++ XELIRI/FOLFIRI ++</p>	<p>IRRESECABLES No Candidatos a tratamiento intensivo: Combinación o agentes simples: FU-LV, Capecitabina, Irinotecan, Oxaliplatino, Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab, Afibercept, Regorafenib. La elección del tratamiento se basa en el objetivo del tratamiento, diferir la toxicidad. Terapia de cuidado continuo Como terapia de primera línea el panel de expertos de NCCN sugiere uno de los siguientes: FOLFOX, FOLFIRI, XELOX, FU-LV infusional, Capecitabina o FOLFOXIRI. Diversos estudios han evaluado la secuencia adecuada (Ducreux M y col, 2011, Koopman M y col, 2007; Seymour MT y col, 2007).</p>	<p>Categoría 3: No resecables: asintomático, indolente. Clara evidencia de que los pacientes que reciben los agentes activos disponibles obtienen mayor sobrevida, sin embargo la secuencia es desconocida.</p>	<p>Sin cambios</p>
<p>BIOLOGICOS</p>		<p>Bevacizumab modesto impacto en la SVG con sumar al esquema QT (ver los metanálisis</p>	<p>BIOLOGICOS: indicado en 1ª línea en la mayoría de los pacientes excepto en</p>	<p>Idem. Comenta</p>

		<p>comentados en Bevacizumab), especialmente resultados favorables en combinación con Irinotecan.</p> <p>No datos suficientes para recomendar bevacizumab en enfermedad resecable; como tampoco recomienda esta droga posterior a la resección MTS. Un MA de la Universidad de York publicado por Ranpura, halló un ↑ de mortalidad secundaria a toxicidad atribuida a Bevacizumab con riesgo de 1,33 (IC95% 1,02-1,73; p 0,04). Bevacizumab puede interferir en la cicatrización de heridas, por lo que debe tenerse especial cuidado en pacientes con extensas cirugías abdominales. Un MA reciente de Miles analizó los resultados de 5 estudios randomizados con un total de 4205 pacientes (con cáncer de mama, colon, renal y páncreas avanzados). No halló diferencias en tiempo a la progresión ni en mortalidad con la discontinuación de Bevacizumab.</p> <p>El panel no recomienda la asociación de dos anticuerpos simultáneamente, en base a dos estudios negativos en ventajas en puntos finales aunque con incremento de toxicidad (PACCE y CAIRO2, ver anti-EGFR más arriba).</p> <p>Basados en datos del estudio CRYSTAL, el panel recomienda la asociación de Cetuximab a FOLFIRI, en K-Ras nativo. En tanto que la asociación a FOLFOX ha sido más controversial (OPUS, COIN y Nordic con resultados marginales y el último negativo). El panel no recomienda el uso de Cetuximab postoperatorio (New EPOC, con resultados deletéreos, aun en K-Ras nativo). Panitumumab se recomienda tanto en asociación con FOLFOX o FOLFIRI. Con perfil de toxicidad diferentes: Panitumumab > asociación a reacciones infusionales de hipersensibilidad y Cetuximab rash cutáneo > severidad y frecuencia.</p> <p>CETUXIMAB vs BEVACIZUMAB en 1° línea estudio FIRE randomizado, abierto. Punto final 1° TRO en pacientes con K-Ras nativo, no pudo ser alcanzado (62 vs 58%; p 0,18); con similares SLP y SVG.</p>	<p>deterioro órgano funcional, del PS, o enfermedad cardiovascular. Debe realizarse RAS extendido. No hay superioridad de uno sobre otro (Bvacizumab vs Cetuximab), la elección depende del cuidado continuo y la estrategia planteada inicial. Puede estar influenciado por la seguridad y calidad de vida o la cobertura en donde viva el paciente.</p> <p>ANTI-EGFR: mandatorio realizar Ras extendido. Cetuximab y Panitumumab son igualmente activos como agente único en refractarios a QT, con diferentes perfiles de toxicidad. Irinotecan-Cetuximab es más activo que Cetuximab solo en refractarios a Irinotecan. Es discutible su actividad en B-RAFm. No hay evidencia de utilizar el anticuerpo alternante luego del fallo al primero.</p>	<p>rio de resultados del CALGB pendientes. Recomienda el testeo de Ras. En líneas subsecuentes puede cobrar valor el testeo de B-Raf como predictivo</p>
SEGUNDA LINEA	<p>Secuencia FU/Oxali→FU/Irino o su inversa son equivalentes en términos de SVG. FOLFOX-Beva es superior a FOLFOX en TRO, SLP y SVG luego del fallo a FU/Irinotecan Aflibercept-FOLFIRI es superior a FOLFIRI en RR, SLP y SVG luego del fallo a FOLFOX (Van Cutsem JCO 2012) K-Ras WT que no recibieron previamente anti-EGFR, Cetuximab ± Irinotecan; Panitumumab ± FOLFIRI Refractarios a FU, Oxaliplatino, Irinotecan, anti EGFR (sólo en Ras-WT), Bevacizumab y Regorafenib la reinducción con Fluoropirimidinas-Mitomicina u Oxaliplatino pueden</p>	<p>Líneas ulteriores: Si han recibido FOLFOX o XELOX: FOLFIRI o Irinotecan-Cetuximab/Panitumumab (K-Ras nativo). FOLFIRI: FOLFOX o XELOX con o sin Bevacizumab; Cetuximab/Panitumumab-Irinotecan</p> <p>FU-LV o Capecitabina: FOLOFOX o FOLFIRI FOLFOXIRI: Irinotecan-Cetuximab/Panitumumab o Cetuxi/Panitumumab</p> <p>Existen 2 estudios que con modesto impacto en SVG en líneas ulteriores: TML (ML18147) en el que se mantiene Bevacizumab con rotación de la quimioterapia ventajas ES de 11,2 meses vs 9,8 meses HR 0,81 IC95% 0,69-0,94 p= 0,0062). Este beneficio fue independiente del estado de K-Ras. El otro estudio fue reportado por el grupo de trabajo GONO BEBYP con beneficio en SLP de 6,7 a 5,2 meses (HR 0,66 IC95% 0,49-0,90 p= 0,0072).</p>	<p>SEGUNDA LINEA cuidado continuo: 70-80% serán candidatos. Elección en función de la primera línea instaurada. QT: Oxaliplatino seguido de Irinotecan; Irinotecan seguido de Oxaliplatino.</p> <p>Biológicos: 3 opciones: 1. Post-PD: iniciar con Bevacizumab en 2ª línea en Bevacizumab naïve 2. Aflibercept + FOLFIRI 3. RAS nativo (B-Raf nativo): anti-EGFR (asociado a FOLFIRI o Irinotecan). No hay randomizados que comparen los distintos anticuerpos.</p> <p>Consideraciones: Beneficio relativo de anti-EGFR: idéntico en segunda o ulteriores.</p> <p>Toxicidad: Bevacizumab vs Aflibercept vs Anticuerpos anti-EGFR.</p> <p>Mayor TRO con Aflibercept y anti-EGFR. Si ha ocurrido rápida progresión a 1ª línea: Aflibercept; si es Ras nativo: anti-EGFR.</p> <p>3° LINEA Si no recibió anti-EGFR: Ras nativo y B-Raf nativo: Cetuximab o Panitumumab. Ambos son idénticos como agentes únicos. Cetuximab-Irinotecan es más activo que Cetuximab solo en refractarios a Irinotecan. No</p>	<p>Sin cambios</p>

	<p>estar justificadas en algunos pacientes pese a la escasa evidencia de su actividad. Regorafenib como última línea es superior a placebo en SVG.</p>		<p>existe evidencia inequívoca de administrar el otro anticuerpo ante el fallo al primero. Regorafenib: recomendado en pre-tratados con FU, Oxaliplatino, Irinotecan, Bevacizumab y en Ras nativo con anti-EGFR. Deben ser pacientes con buen PS y adecuada reserva funcional. Se recomienda monitoreo frecuente y cercano.</p>	
--	--	--	---	--

Reunión de Consenso 2014 Algoritmo propuesto:

EQUIPOS MULTIDISCIPLINARIOS:

Los expertos concuerdan que para la clasificación de pacientes con CCRm es fundamental que la evaluación sea realizada por equipos multidisciplinares que incluyan como mínimo un oncólogo clínico y un cirujano con entrenamiento en resección de metástasis hepáticas. Añaden además que es recomendable la opinión o inclusión de un especialista en imágenes.

Sugieren que el método más adecuado es RMN de alto campo o TAC multislice trifásica e, inicialmente, el uso de la ecografía en presencia del cirujano hepático. También la RMN o el método de inicio debe ser utilizada para el seguimiento del paciente.

A la pregunta: ¿Cuál es el método de estratificación pronóstica que utiliza en los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico (CCRM) previo al inicio del tratamiento?: a) Clasificación de Schmoll (Consenso ESMO 2012); b) Clasificación de NCCN; c) Otra (especificar); d) No utilizo ninguna estratificación previa al inicio del tratamiento.

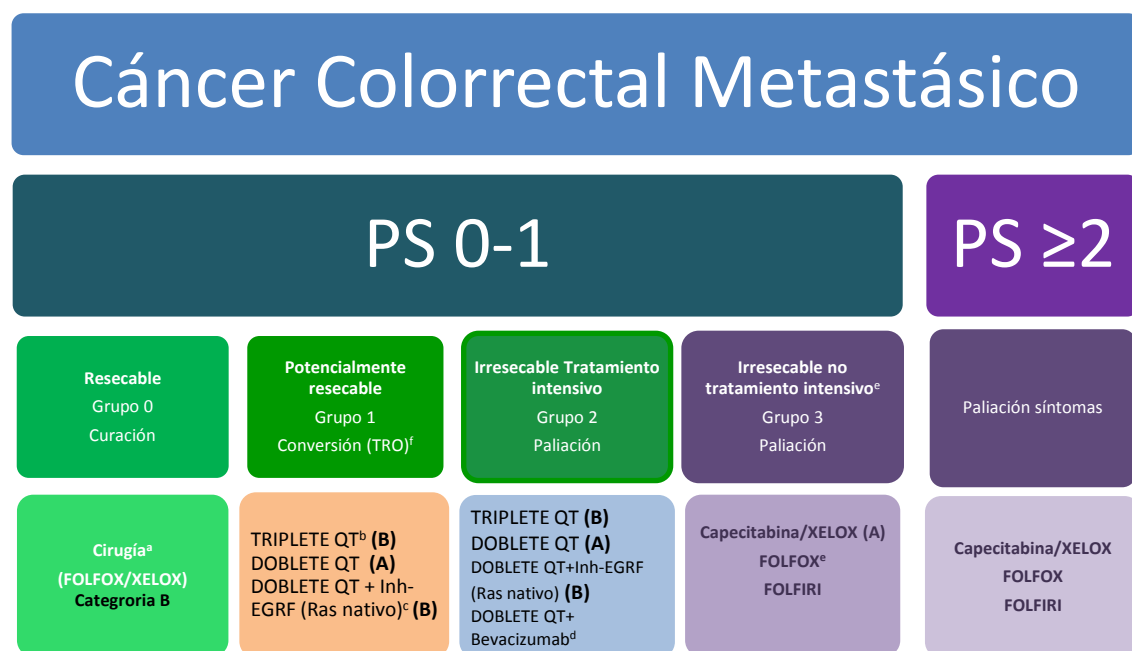
En primera ronda hubo predominio de la clasificación de Schmoll con 44,4%, seguida por la clasificación de NCCN en 29,6%.

Mientras que en segunda ronda se alcanzó el nivel de acuerdo con 85,71% para la clasificación de Schmoll. Por lo que esta clasificación se toma para la construcción del algoritmo a continuación.

En nuestro país no está claramente definida la acreditación de cirujano especializado en resección de metástasis hepáticas o cirujano hepato-bilio-pancreático, como tampoco el número de resecciones mínimas anuales que se asocian a menor morbi-mortalidad del procedimiento (como otros países los tienen definidos). Sugieren armar grupos de referencia o derivación centralizada de paciente por regiones. El oncólogo debería identificar en su región el cirujano a quien derivar sus pacientes con esta patología a ser evaluado, lo que no implica que sea de la Ciudad de Buenos Aires.

Los cirujanos presentes mencionaron que en su experiencia pacientes con buena respuesta a quimioterapia y que han sido seleccionados como candidatos a cirugía de resección de metástasis, ocasionalmente quedan con enfermedad residual (R1), probablemente no hay métodos precisos para la valoración preoperatorio. Mencionan la utilidad del marcador sérico CEA (antígeno carcinoembrionario) elevado preoperatorio con valor pronóstico, lesiones sincrónicas o más de tres lesiones; estas últimas con menor valor relativo. Existe importante diferencia en sobrevida entre Ro y R1, basados en datos de 2 revisiones^{102,103}, por lo que deben agotarse los esfuerzos en lograr Ro siempre que esto fuera posible.

Mencionaron que resecabilidad es una definición técnica. Está dada por la relación de la/las lesiones con estructuras vasculares del hígado. Está directamente relacionada con la localización de las metástasis y su relación con las estructuras del hígado.



El nivel de recomendación se señalada en letra mayúscula imprenta entre paréntesis, al lado de cada recomendación.

^aLos esquemas de quimioterapia pueden ser perioperatorios (realizando 3 ciclos previos a la cirugía y luego 3 más en el postoperatorio, un total de 6 ciclos- ver metanálisis de Ciliberto, 2012) o pseudoadyuvantes (en pacientes operados con residuo cero, para el tratamiento de la enfermedad micrometastásica, emulando a la adyuvancia luego del tratamiento primario de la enfermedad). Los expertos encuestados respondieron en primera ronda que realizan pseudoadyuvancia 81,5%, en segunda ronda 85,71%. Los esquemas preferidos son los basados en Oxaliplatino (FOLFOX-XELOX) en primera ronda hubo acuerdo del 63%, en tanto que en segunda ronda 94,74%.

^bTriplete de drogas quimioterápicas es FOLFOXIRI que incluye al esquema infusional de Fluoropirimidinas Irinotecan y Oxaliplatino. Ha mostrado una TRO de 34 vs 60% p <0.0001 con ventaja en SVG de 16,7 vs 22,6 meses p 0,032 y tasa de Ro 6 vs 15% p 0,017. En conversión, han señalado los expertos que folfoxiri es una opción totalmente válida que debe realizarse en centros entrenados en el manejo de la toxicidad de este esquema. Dobletes de quimioterapia se considera indistintamente FOLFOX o FOLFIRI.

^cSe planteó la discusión si en Ras mutado por defecto no estaría indicado añadir Bevacizumab a los esquemas de quimioterapia. De acuerdo a los estudios analizados, existe evidencia limitada respecto a la efectividad de Bevacizumab en este subgrupo de pacientes, en el cual los expertos coinciden en que la TRO es prioritaria.

^dAsociado a doblete de quimioterapia, preferentemente FOLFIRI. Basados en los beneficios absolutos en supervivencia (3 meses), está indicado en primera línea de tratamiento. Están

pendientes los resultados de la costo-efectividad de este anticuerpo por parte del Ministerio de Salud (resultados pendientes de publicación).

Al igual que Cetuximab en primera línea de tratamiento, o FOLFOXIRI la categoría de recomendación es B.

^eLa definición de subgrupos de ESMO ubica en este grupo 3 a pacientes sin síntomas mayores, ni signos de rápido deterioro clínico con/sin severas co-morbilidades. La baja toxicidad es crucial para mantener el buen estado general del paciente, y la reducción tumoral es menos relevante por no haber rápido crecimiento de la enfermedad. En pacientes con co-morbilidades los anticuerpos monoclonales no estarían indicados, probablemente la elección de una monodroga pueda ser una alternativa. Sólo en el caso de pacientes oligosintomático, sin co-morbilidades podría considerarse el uso de Capecitabina-Bevacizumab por ejemplo, basados en el estudio AVEX o el estudio de Kabbinavar (pacientes no candidatos a Irinotecan).

^f La recomendación de tratamiento para este grupo está basada en los estudios de primera línea con Cetuximab asociado a QT. Se debe observar que los pacientes incluidos en estos estudios clínicos cumplían con criterios de inclusión más amplios que los que definen el Grupo 1. Sin embargo en todos estos estudios la variable que presentó resultados positivos en todos los casos fue TRO, y presentó mejores resultados al estudiar el subgrupo all-RAS . La característica fundamental del tratamiento de este grupo es la búsqueda de una TRO por lo que los resultados de los estudios mencionados son aplicables a este grupo.

GLOSARIO

ACV: Accidente Cerebro Vascular.

b-FOL: Oxaliplatino 85mg/m² EV días 1 y 15 de cada ciclo; Leucovorina 20mg/m² EV en infusión de 10 a 20 minutos seguida de Fluorouracilo 500mg/m² EV en bolo ambas drogas los días 1, 8 y 15 cada 4 semanas.

c/21d: cada 21 días lo que equivale decir cada 3 semanas

CapeOx: Ver XELOX.

CCRm: Cáncer Colorrectal Metastásico

CTCAE: Common Toxicity Criteria Adverse Events, del NCI (National Cancer Institute) Criterios Comunes de Toxicidad de Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos.

DX: diagnóstico

EAs: Eventos Adversos

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado, por sus siglas en inglés RCT (randomized controlled trials)

EBRT: Radioterapia externa (External Beam Radio Therapy)

EV: endovenoso

EGF: Factor de crecimiento epitelial (VEGF por su sigla en inglés: Epithelial Growth Factor)

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epitelial (VEGFR por su sigla en inglés: Epithelial Growth Factor)

FAL: Fosfatasa Alcalina sérica

FOLFIRI: Día 1: Irinotecan 180mg/m² EV a pasar en 30-90 minutos, Leucovorina 400mg/m² infusión EV; fluorouracilo 400mg/m² en bolo EV seguido de 1200mg/m²/día de infusión continua por dos días (total 2400 mg/m² en 46-48 horas). Repetir cada 2 semanas.

FOLFOX-4: Oxaliplatino 85mg/m² EV; Leucovorina 200mg/m² EV en infusión de 2 horas D1 y D2; Fluorouracilo 400mg/m² EV en bolo y Fluorouracilo 600mg/m² en infusión continua en 24 horas día 1 y 2. Cada dos semanas.

FOLFOX-6: Oxaliplatino 85mg/m² EV; Leucovorina 350mg/m² EV en infusión de 2 horas; Fluorouracilo 400mg/m² EV en bolo y Fluorouracilo 2400mg/m² en infusión continua en 46 horas cada dos semanas.

FP: Falso Positivo

FU-LV: 5-fluorouracilo (500mg/m²) más leucovorina (20mg/m²) en bolo

FX: fracturas

GI: Gastrointestinal

HTA: Hipertensión Arterial

IAM: Infarto Agudo de Miocardio

IC 95%: intervalo de confianza 95%

ICC: Insuficiencia Cardíaca congestiva

N: número de pacientes.

NNT: número de pacientes necesarios a tratar para prevenir un evento.

ORR: Overall Response Rate = Tasa Global de Respuesta

PE: Progresión de Enfermedad

PS: Performance Status; Estado Funcional. Ver ECOG

QT: Quimioterapia

RP: Respuesta Parcial

RC: Respuesta Completa

RR: riesgo relativo

SCR: screening o tamizaje

SRE: Evento relacionado al esqueleto, definidas como radioterapia o cirugía óseas con el fin de tratar o prevenir fracturas patológicas, fractura patológica, compresión medular.

SV: sobrevida

SVG: Sobrevida global

SLP: Sobrevida libre de progresión

TTO: Tiempo a la progresión de enfermedad (time to progression)

TRO: Tasa de Respuesta Objetiva, equivalente a **ORR:** Overall Response Rate

VEGF: Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF por su sigla en inglés: Vascular Endothelial Growth Factor)

VEGFR: Receptor del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR por su sigla en inglés: Vascular Endothelial Growth Factor)

VVP: Valor Predictivo Positivo

XELOX (CapeOx): Oxaliplatino 130mg/m² EV día 1 y Capecitabina 850mg/m² (en pacientes con Clearance de 30-50mL/min ajuste a 650mg/m²) dos veces al día del día 1 al 15 cada 3 semanas.

ANEXOS

Escalas de Medición Actividad de la Enfermedad

Cuadro 1. Escala de Karnofsky¹⁰⁴

Escala Karnofsky	Definición
100	Normal; sin molestias; sin evidencia de síntomas debidos a la enfermedad
90	Capaz de llevar a cabo una vida normal; mínimos signos o síntomas de la enfermedad
80	Actividad normal con esfuerzo; algunos signos o síntomas de la enfermedad
70	Autocuidado; incapaz de llevar una vida normal o trabajo activo
60	Requiere asistencia ocasional, pero es capaz de llevar adelante la mayoría de los cuidados personales
50	Requiere considerable asistencia y frecuentes cuidados médicos
40	Incapacitado; requiere especial cuidado y asistencia
30	Severamente incapacitado; indicación de hospitalización, aunque la muerte no es inminente
20	Muy enfermo; la hospitalización es necesaria; requerimiento de soporte activo
10	Moribundo
0	Muerto

Cuadro 2. Performance status (PS) según Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)¹⁰⁵

ECOG Grados (PS)	Definición
0	Actividad normal, capaz de llevar adelante toda la actividad previa a la enfermedad con casi nula restricción (KS 90-100)
1	Restringido en la actividad física extenuante pero ambulatorio y capaz de llevar a cabo trabajos de carácter ligero o sedentario (KS 70-80)
2	Ambulatorio y capaz de todos los auto-cuidados, pero incapaz de llevar a cabo cualquier actividad de trabajo. Fuera de la cama > 50% (KS 50-60)
3	Capaz de autocuidado limitado, confinado a la cama o de una silla > 50% de las horas del día (KS 30 - 40)
4	Completamente incapacitado, no puede llevar a cabo cualquier auto-cuidado, totalmente confinado a la cama o de una silla de ruedas (KS 10-20)

Cuadro 3. Comparación de PS ECOG y Karnofsky¹⁰⁶

RECIST¹⁰⁷

Método estándar que se usa para medir el modo en que un paciente con cáncer responde al tratamiento. Permite determinar si los tumores se reducen, permanecen igual o se agrandan. Para poder usar RECIST, debe haber por lo menos un tumor que se pueda medir mediante radiografías, exploraciones por TC o exploraciones por RMN. Los tipos de respuesta que un paciente puede tener son: respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP) enfermedad que avanza (EA) y enfermedad estable (EE).

También se llaman Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos.

ECOG	Karnofsky
0	100
1	80-90
2	60-70
3	40-50
4	20-30

Cuadro 4. Respuesta total de todas las posibles combinaciones de respuesta al tumor en lesiones blanco y no blanco, con y sin nuevas lesiones

Lesiones blanco	Lesiones no blanco	Nuevas lesiones	Respuesta total
Respuesta completa	Respuesta completa	No	Respuesta completa
Respuesta completa	Respuesta incompleta/ enfermedad en progresión	No	Respuesta parcial
Respuesta parcial	No hay progresión de enfermedad	No	Respuesta parcial
Enfermedad estable	No hay progresión de enfermedad	No	Enfermedad estable
Enfermedad en progresión	Cualquiera	Si/No	Progresión de enfermedad
Cualquiera	Progresión de enfermedad	Si/No	Progresión de enfermedad
Cualquiera	Cualquiera	Si	Progresión de enfermedad

Del inglés, **Charlson Comorbidity Index, CCI**¹⁰⁸⁻¹⁰⁹ es un sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años, dependiendo de la edad en que se evalúa, y de las comorbilidades del sujeto. Además de la edad, consta de 19 ítems, que si están presentes, se ha comprobado que influyen de una forma concreta en la esperanza de vida del sujeto. Inicialmente adaptado para evaluar la sobrevida al año, se adaptó finalmente en su forma definitiva para sobrevida a los 10 años. Se ha utilizado para otros muchos propósitos, entre ellos al cálculo de costos a causa del padecimiento de alguna enfermedad crónica en enfermos de Atención Primaria.

Escalas de valoración de la literatura según tipo de estudio:

1. **Metanálisis y Revisiones sistemáticas:**

Se utilizan las listas de verificación de apreciación crítica de los MA y RS de SIGN.¹¹⁰

2. **Ensayos clínicos:**

Se utiliza la **Escala de cinco puntos de evaluación de la calidad de los ensayos**¹¹¹ de Jadad. La puntuación mínima para incluir un estudio en la revisión es de 2 (un punto cada uno de asignación al azar y doble ciego). La puntuación máxima posible es de 5 (2 puntos por descripciones de la asignación al azar, 2 puntos para las descripciones de doble ciego, y 1 punto para las descripciones de retiros).

3. **Guías de Práctica Clínica:**

El **AGREE II** es una herramienta genérica diseñada principalmente para ayudar a productores y usuarios de guías de práctica clínica, en la evaluación de la calidad metodológica de éstas¹¹². Evalúa tanto la calidad de la información aportada en el documento como la calidad de algunos aspectos de las recomendaciones. Ofrece una valoración de la validez de una guía, es decir, la probabilidad de que la guía logre los resultados esperados.

No valora el impacto de una guía sobre los resultados en los pacientes. El instrumento comprende 23 ítems agrupados en 6 dominios. Cada dominio intenta abarcar una dimensión diferenciada de la calidad de la guía.

Alcance y Objetivo (ítems 1-3) se refiere al propósito general de la guía, a las preguntas clínicas específicas y a la población diana de pacientes.

Participación de los implicados (ítems 4-7) se refiere al grado en el que la guía representa los puntos de vista de los usuarios a los que está destinada.

Rigor en la elaboración (ítems 8-14) hace referencia al proceso utilizado para reunir y sintetizar la evidencia, los métodos para formular las recomendaciones y para actualizarlas.

Claridad y presentación (ítems 15-18) se ocupa del lenguaje y del formato de la guía.

Aplicabilidad (ítems 19-21) hace referencia a las posibles implicaciones de la aplicación de la guía en aspectos organizativos, de comportamiento y de costes.

Independencia editorial (ítems 22-23) tiene que ver con la independencia de las recomendaciones y el reconocimiento de los posibles conflictos de intereses por parte del grupo de desarrollo de la guía.

Cuadro 5. Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación ¹¹³

Niveles de evidencia científica	
1++	Meta-análisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo
1+	Meta-análisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos
4	Opinión de experto

Cuadro 6. Grados de Recomendación

A	Al menos un MA, RS o ECA calificado como 1++ y directamente aplicable a la población objeto, o una RS de ECA o un cuerpo de evidencia consistente principalmente en estudios calificados como 1+ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados
B	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados como 2++ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados o extrapolación de estudios calificados como 1++ o 1+
C	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados como 2+ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados o extrapolación de estudios calificados como 2++
D	Niveles de evidencia 3 o 4 o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2 +

Significado de cada grado de recomendación

A	Extremadamente recomendable.
B	Recomendación favorable.
C	Recomendación favorable pero no concluyente.
D	Ni se recomienda ni se desaprueba

LISTADO DE PARTICIPANTES

Participantes Ciudad Autónoma de Buenos Aires				
	Nombre Apellido	Especialidad	Institución	Conflictos de Interés Declarados
1	Agusto Silvia	Oncóloga	Banco Nacional de Drogas	Ninguno
2	Alfie Margarita	Oncóloga	ANMAT	Ninguno
5	Cuartero Viviana	Oncóloga	Instituto Roffo	Ninguno
7	Kirchuk Ricardo	Oncólogo	Hospital Roffo. OSDE	Ninguno
8	Mendez Guillermo	Oncólogo	Fundación Favaloro	Consultor (Advisory Board) Roche; Consultor (Advisory Board) Merck; Consultor Bayer
9	O'Connor Juan Manuel	Oncólogo	Instituto Alexander Fleming	Conferencias/Ad Board/Beca congresos (Merck). Ad Board/Beca congresos (Roche) Conferencias/Ad Board (Bayer)
10	Perazzo Florencia	Oncóloga	Presidente AAOC	Ninguno
11	Petrungaro Virgilio	Internista	ANMAT ETS	Ninguno
12	Roca Enrique	Oncólogo	Htal Udaondo	Participación Ensayo clínico Roche/ Advisory Board Merck 2014
13	Servienti Patricio	Oncólogo	Hospital Alvarez, Sanatorio Guemes	Remuneración por Moderador en mesa de expertos (Roche) Remuneración asesoramiento científico (Roche)
15	Grondona Jorge	Cirujano	Htal San Isidro	Advisory board Merck Serono
17	Sanchez Pablo	Cirujano	Instituto Roffo	Advisory board Merck Serono 2012-2013
18	Andreani Oscar	Cirujano	Hospital Austral	Asistencia a congresos internacionales, Curso de oratoria, Honorarios Conferencias Merck Serono
19	Lucas Mc Cormack	Cirujano	Hospital Alemán	Ninguno
Participantes del Interior				
	Nombre Apellido	Especialidad	Institución	Conflictos de Interés Declarados
1	Arcuri Jorge	Oncólogo	Tucumán	Ninguno
2	Blajman Cesar	Oncólogo	Santa Fe	Ninguno
3	Lirussi Mauricio	Oncólogo	San Juan	Ninguno
4	Marmisole Fabiana	Oncóloga	La Plata	Ninguno
5	Ortiz Eduardo	Oncólogo	La Pampa	Ninguno
6	Rusz Maidana Cristina	Oncóloga	Santiago del Estero	Ninguno
7	Zwenger Ariel	Oncólogo	Hospital Castro Rendón Neuquén	Ninguno
8	Romera Alvaro	Oncólogo	Rosario	Ninguno
9	Lingua Alejo	Oncólogo	Córdoba	Remuneración por protocolo de investigación en cáncer de colon: Merck 2013

BIBLIOGRAFIA

- ¹Cirocchi R, Trastulli S, Abraha I, Vettoreto N, Boselli C, Montedori A, Parisi A, Noya G, Platell C. Non-resection versus resection for an asymptomatic primary tumour in patients with unresectable stage IV colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Aug 15;8:CD008997. Review. PMID: 22895981
- ²Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, Crinò L, Benedetti G, Evangelista W, Fanchini L, Cortesi E, Picone V, Vitello S, Chiara S, Granetto C, Porcile G, Fioretto L, Orlandini C, Andreuccetti M, Masi G; Gruppo Oncologico Nord Ovest. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol.* 2007 May 1;25(13):1670-6. PMID: 17470860
- ³<http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/000000032cnt-19-Guia%20de%20Procedimientos%20para%20la%20Conserjeria%20de%20Evaluacion%20de%20Antecedentes%20y%20Riesgo.pdf>
- ⁴http://www.msal.gov.ar/inc/images/stories/downloads/publicaciones/equipo_medico/Cancer_colorrectal/Diagnostico_situacional_del_cncer_colorrectal_en_Argentina.pdf
- ⁵Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, Sebesta C, Depisch D. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ.* 1993 Mar 20;306(6880):752-5. PMID: 7683942
- ⁶Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, Sartore-Bianchi A, Arena S, Saletti P, De Dosso S, Mazzucchelli L, Frattini M, Siena S, Bardelli A. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Dec 10;26(35):5705-12. PMID: 19001320
- ⁷Hurwitz 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. *N Engl J Med.* 2004 Jun 3;350(23):2335-42. PMID: 15175435
- ⁸Kabbinavar F, Hurwitz H, 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. *J Clin Oncol.* 2003 Jan 1;21(1):60-5. PMID: 12506171
- ⁹Kabbinavar 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. *J Clin Oncol.* 2005 Jun 1;23(16):3697-705. PMID: 15738537
- ¹⁰Saltz 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. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 20;26(12):2013-9. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2008 Jun; 26(18):3110. *J Clin Oncol.* 2009 Feb 1;27(4):653. PMID: 18421054
- ¹¹Saltz L, Clarke C, Diaz Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang T and Cassidy J. Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX 4: Updated efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in first-line metastatic colorectal cancer [slideset]. *J Clin Oncol* 25:18s, 2007 (suppl; abstr 4028)
- ¹²Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL, Wong L, Fehrenbacher L, Abubakr Y, Saif MW, Schwartzberg L, Hedrick E. Safety and Efficacy of Oxaliplatin and Fluoropyrimidine Regimens With or Without Bevacizumab as First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Results of the TREE Study. *J Clin Oncol.* 2008 Jul 20;26(21):3523-9. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2008 Oct 1;26(28): 4697. PMID: 18640933
- ¹³Tebbutt 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, Zalberg 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. *J Clin Oncol.* 2010 Jul 1;28(19):3191-8. PMID: 20516443

- ¹⁴Stathopoulos 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. PMID: 20798560
- ¹⁵Bendell JC, Bekaii-Saab TS, Cohn AL, Hurwitz HI, Kozloff M, Tezcan H, Roach N, Mun Y, Fish S, Flick ED, Dalal D, Grothey A. Treatment patterns and clinical outcomes in patients with metastatic colorectal cancer initially treated with FOLFOX-bevacizumab or FOLFIRI-bevacizumab: results from ARIES, a bevacizumab observational cohort study. *Oncologist*. 2012;17(12):1486-95. PMID: 23015662
- ¹⁶Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S. Combined analysis of efficacy: The addition of Bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 1;23(16):3706-12. PMID: 15867200
- ¹⁷Macedo LT, da Costa Lima AB, SasseAD. 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 Mar 13;12:89. Review. PMID: 22414244
- ¹⁸Wagner AD, Arnold D, Grothey AA, Haerting J, Unverzagt S. Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD005392. Review. PMID: 19588372
- ¹⁹Loupakis 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. *J Exp Clin Cancer Res*. 2010 May 26;29:58. PMID: 20504361
- ²⁰Galfrascoli 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. *Dig Liver Dis*. 2011 Apr;43(4):286-94. Review. PMID: 21146479
- ²¹Welch 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. *Ann Oncol*. 2010 Jun;21(6):1152-62. Review. PMID: 19942597
- ²²Cao 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. *Int J Colorectal Dis*. 2009 Jun;24(6):677-85. PMID: 19184059
- ²³Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Yi J, Sarkar S, Rosen O. Addition of Bevacizumab to Fluorouracil-Based First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Pooled Analysis of Cohorts of Older Patients From Two Randomized Clinical Trials. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 10;27(2):199-205. PMID: 19064978
- ²⁴Hershman DL, Wright JD, Lim E, Buono DL, Tsai WY, Neugut AI. Contraindicated use of bevacizumab and toxicity in elderly patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Oct 1;31(28):3592-9. PMID: 24002522
- ²⁵Whyte S, Pandor A, Stevenson. Bevacizumab for metastatic colorectal cancer for the first line therapy: a NICE single technology appraisal. Researcher, SCHARR, University of Sheffield Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1119-32. Review. PMID: 23058097
- ²⁶NICE Technology Appraisal Guidance 212. Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine for the treatment of metastatic colorectal cancer. Issued: December 2010
- ²⁷NICE Technology Appraisal Guidance 118. Bevacizumab and Cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. Issued: January 2007
- ²⁸Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines>
- ²⁹Tournigand C, Cervantes A, Figer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M, Mineur L, Carola E, Etienne PL, Rivera F, Chirivella I, Perez-Staub N, Louvet C, André T, Tabah-Fisch I, de Gramont A. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer—a GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2006 Jan 20;24(3):394-400. PMID: 16421419

- ³⁰Chibaudel B, Maindault-Goebel F, Lledo G, Mineur L, André T, Bennamoun M, Mabro M, Artru P, Carola E, Flesch M, Dupuis O, Colin P, Larsen AK, Afchain P, Tournigand C, Louvet C, de Gramont A. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOx2 Study. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27(34):5727-33. PMID: 19786657
- ³¹Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, Idziaszczyk S, Harris R, Fisher D, Kenny SL, Kay E, Mitchell JK, Madi A, Jasani B, James MD, Bridgewater J, Kennedy MJ, Claes B, Lambrechts D, Kaplan R, Cheadle JP; MRC COIN Trial Investigators. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet*. 2011 Jun 18;377(9783):2103-14. PMID: 21641636
- ³²Labianca R, Sobrero A, Isa L, Cortesi E, Barni S, Nicoletta D, Aglietta M, Lonardi S, Corsi D, Turci D, Beretta GD, Fornarini G, Dapretto E, Floriani I, Zaniboni A; Italian Group for the Study of Gastrointestinal Cancer-GISCAD. Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomised 'GISCAD' trial. *Ann Oncol*. 2011 May;22(5):1236-42. PMID: 1078826
- ³³Hochster HS, Grothey A, Hart L, Rowland K, Ansari R, Alberts S, Chowhan N, Ramanathan RK, Keaton M, Hainsworth JD, Childs BH. Improved time to treatment failure with an intermittent oxaliplatin strategy: results of CONCEPT. *Ann Oncol*. 2014 Jun;25(6):1172-8. PMID: 24608198
- ³⁴Díaz-Rubio E, Gómez-España A, Massutí B, Sastre J, Abad A, Valladares M, Rivera F, Safont MJ, Martínez de Prado P, Gallén M, González E, Marcuello E, Benavides M, Fernández-Martos C, Losa F, Escudero P, Arrivi A, Cervantes A, Dueñas R, López-Ladrón A, Lacasta A, Llanos M, Tabernero JM, Antón A, Aranda E; Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors. First-line XELOX plus bevacizumab followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the phase III MACRO TTD study. *Oncologist*. 2012;17(1):15-25. PMID: 22234633
- ³⁵Yalcin S, Uslu R, Dane F, Yilmaz U, Zengin N, Buyukunal E, Buyukberber S, Camci C, Sencan O, Kilickap S, Ozdener F, Cevik D. Bevacizumab + capecitabine as maintenance therapy after initial bevacizumab + XELOX treatment in previously untreated patients with metastatic colorectal cancer: phase III 'Stop and Go' study results--a Turkish Oncology Group Trial. *Oncology*. 2013;85(6):328-35. doi: 10.1159/000355914. Epub 2013 Nov 12. PMID: 24247559
- ³⁶Koeberle D, Betticher D, von Moos R, Dietrich D, Brauchli P, Baertschi, Matter-Walstra K, Winterhalder R, Borner M, Anchisi S, Moosmann P, Kollar A, Saletti P, Roth A, Frueh M, Kueng M, Popescu R, Schacher S, Hess V, Herrmann R. Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemo-bevacizumab therapy in patients with metastatic colorectal cancer: A randomized phase III noninferiority trial (SAKK 41/06) *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 3503)
- ³⁷Koopman M, Simkens LH, Ten Tije AJ. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation after induction treatment with chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC): The phase III CAIRO3 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) [ASCO abstract 3502]. *J Clin Oncol*. 2013;31(15)(suppl)
- ³⁸Ullrich-Graeven AD, Lerchenmuller CA, Killing B, Depenbusch R, Steffens CC, Al-Batran SE, Lange T, Dietrich G, Stoehlmacher J, Tannapfel A, Schmoll HJ, Reinacher-Schick A, Hegewisch-Becker S. Maintenance strategy with fluoropyrimidines (FP) plus Bevacizumab (Bev), Bev alone, or no treatment, following a standard combination of FP, oxaliplatin (Ox), and Bev as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): A phase III non-inferiority trial (AIO KRK 0207). *J Clin Oncol* 32:55, 2014 (suppl; abstr 3503)
- ³⁹Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR, Hamilton SR, Hammond EH, Hayes DF, McAllister PK, Morton RF and Schilsky RL. American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion: Testing for KRAS Gene Mutations in Patients With Metastatic Colorectal Carcinoma to Predict Response to Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody Therapy. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 20;27(12):2091-6 PMID: 19188670
- ⁴⁰Behl AS, Goddard KA, Flottemesch TJ, Veenstra D, Meenan RT, Lin JS, Maciosek MV. Cost-effectiveness analysis of screening for KRAS and BRAF mutations in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Dec 5; 104(23):1785-95. PMID: 23197490

- ⁴¹De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilas G, Kalogeras KT, Kotoula V, Papamichael D, Laurent-Puig P, Penault-Llorca F, Rougier P, Vincenzi B, Santini D, Tonini G, Cappuzzo F, Frattini M, Molinari F, Saletti P, De Dosso S, Martini M, Bardelli A, Siena S, Sartore-Bianchi A, Tabernero J, Macarulla T, Di Fiore F, Gangloff AO, Ciardiello F, Pfeiffer P, Qvortrup C, Hansen TP, Van Cutsem E, Piessevaux H, Lambrechts D, Delorenzi M, Tejpar S. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol.* 2010 Aug;11(8):753-62. PMID: 20619739
- ⁴²Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassme J, Rivera F, Kocákova I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Šmakal M, Canon JL, Rother M, Williams R, Rong A, Wiezorek J, Sidhu R, Patterson SD. Panitumumab-FOLFOX₄ treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013 Sep 12;369(11):1023-34. PMID: 24024839
- ⁴³Seymour MT, Brown SR, Middleton G, Maughan T, Richman S, Gwyther S, Lowe C, Seligmann JF, Wadsley J, Maisey N, Chau I, Hill M, Dawson L, Falk S, O'Callaghan A, Benstead K, Chambers P, Oliver A, Marshall H, Napp V, Quirke P. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013 Jul;14(8):749-59. PMID: 23725851
- ⁴⁴Peeters M, Oliner KS, Parker A, Siena S, Van Cutsem E, Huang J, Humblet Y, Van Laethem JL, André T, Wiezorek J, Reese D, Patterson SD. Massively parallel tumor multigene sequencing to evaluate response to panitumumab in a randomized phase III study of metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2013 Apr 1;19(7):1902-12. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1913. Epub 2013 Jan 16. PubMed PMID: 23325582.
- ⁴⁵Bokemeyer C, Van Cutsem E, Rougier P, Ciardiello F, Heeger S, Schlichting M, Celik I, Köhne CH. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur J Cancer.* 2012 Jul;48(10):1466-75. PMID: 22446022
- ⁴⁶Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, Erdkamp FL, Vos AH, van Groenigen CJ, Sinnige HA, Richel DJ, Voest EE, Dijkstra JR, Vink-Börger ME, Antonini NF, Mol L, van Krieken JH, Dalesio O, Punt CJ. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009 Feb 5;360(6):563-72. Erratum in: *N Engl J Med.* 2010 Dec 23;363(26):2573. PMID: 19196673
- ⁴⁷Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, Lang H, Frilling A, Stoehlmacher J, Weitz J, Konopke R, Stroszczyński C, Liersch T, Ockert D, Herrmann T, Goekkurt E, Parisi F, Köhne CH. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2010 Jan;11(1):38-47. PMID: 19942479
- ⁴⁸Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, Pintér T, Lim R, Bodoky G, Roh JK, Folprecht G, Ruff P, Stroh C, Tejpar S, Schlichting M, Nippgen J, Rougier P. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009 Apr 2;360(14):1408-17. PMID: 19339720
- ⁴⁹Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, Shchepotin I, Maurel J, Cunningham D, Tejpar S, Schlichting M, Zube A, Celik I, Rougier P, Ciardiello F. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol.* 2011 May 20;29(15):2011-9. PMID: 21502544
- ⁵⁰Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zube A, Celik I, Schlichting M, Koralewski P. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol.* 2011 Jul;22(7):1535-46. PMID: 21228335
- ⁵¹Tveit 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. *J Clin Oncol.* 2012 May 20;30(15):1755-62. PMID: 22473155
- ⁵²Stintzing S, Jung A, Rossius L, Modest DP, Fischer von Weikersthal L and Decker T. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in FIRE-3: a randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line

treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. In European Cancer Congress, vol. 27. 2013

⁵³Stintzing S, Fischer von Weikersthal L, Decker T, Vehling-Kaiser U, Jäger E, Heintges T, Stoll C, Giessen C, Modest DP, Neumann J, Jung A, Kirchner T, Scheithauer W, Heinemann V. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer-subgroup analysis of patients with KRAS: mutated tumours in the randomised German AIO study KRK-0306. *Ann Oncol.* 2012 Jul;23(7):1693-9. PMID: 22219013

⁵⁴Ye 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. *J Clin Oncol.* 2013 Jun 1; 31(16):1931-8. PMID: 23569301

⁵⁵Venook AP y col. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). *J Clin Oncol* 32:55, 2014 (suppl; abstr LBA3).

⁵⁶Tejpar S, Celik I, Schlichting M, Sartorius U, Bokemeyer C, Van Cutsem E. Association of KRAS G13D tumor mutations with outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol.* 2012 Oct 10;30(29):3570-7. PMID: 22734028

⁵⁷Herbertson RA, Karapetis C, Price T, Tebbutt N, Pavlakis N. Epidermal growth factor receptor (EGF-R) inhibitors for metastatic colorectal cancer (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD007047

⁵⁸Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. Cetuximab and panitumumab in KRAS wild-type colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2011 Jul;26(7):823-33. PMID: 21286919

⁵⁹Vale 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 Treat Rev.* 2012 Oct;38(6):618-25. PMID: 22118887

⁶⁰Zhou 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. PMID: 23226426

⁶¹Ku GY, Haaland BA, de Lima Lopes G Jr. Cetuximab in the first-line treatment of K-ras wild-type metastatic colorectal cancer: the choice and schedule of fluoropyrimidine matters. *Cancer ChemotherPharmacol.* 2012 Aug;70(2):231-8. PMID: 22699811

⁶²Liu 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 ChemotherPharmacol.* 2010 Apr;65(5):849-61. PMID: 19680654

⁶³Jones C, Taylor MA, McWilliams B. The role of cetuximab as first-line treatment of colorectal liver metastases. *HPB (Oxford).* 2013 Jan;15(1):11-7. PMID: 23216774

⁶⁴Asseburg C, Frank M, Köhne CH, Hartmann JT, Griebisch I, Mohr A, Osowski U, Schulten J, Mittendorf T. Cost-effectiveness of targeted therapy with cetuximab in patients with K-ras wild-type colorectal cancer presenting with initially unresectable metastases limited to the liver in a German setting. *ClinTher.* 2011 Apr;33(4):482-97. PMID: 21635994

⁶⁵NICE Technology Appraisal Guidance 176. Cetuximab for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. Issued: 2009. Review 2012.

⁶⁶División Evaluación Sanitaria. Dirección General de Salud. Ministerio Salud Pública Uruguay Febrero 2012. *Uso del Cetuximab* en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. Informe Público. IP-11-012-004.

⁶⁷Dahabreh IJ, Terasawa T, Castaldi PJ, Trikalinos TA. Systematic review: Anti-epidermal growth factor receptor treatment effect modification by KRAS mutations in advanced colorectal cancer. *Ann Intern Med.* 2011 Jan 4;154(1):37-49. Review. PMID: 21200037

- ⁶⁸Harbison CT, Horak CE, Ledezne JM, Mukhopadhyay P, Malone DP, O'Callaghan C, Jonker DJ, Karapetis CS, Khambata-Ford S, Gustafson N, Trifan OC, Chang SC, Ravetto P, Iv GA. Validation of companion diagnostic for detection of mutations in codons 12 and 13 of the KRAS gene in patients with metastatic colorectal cancer: analysis of the NCIC CTG CO.17 trial. *Arch Pathol Lab Med.* 2013 Jun;137(6):820-7. PMID: 23030695
- ⁶⁹Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D, Marshall J, Cohn A, McCollum D, Stella P, Deeter R, Shahin S, Amado RG. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Feb 10;27(5):672-80. PMID: 19114685
- ⁷⁰Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocákova I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Šmakal M, Canon JL, Rother M, Oliner KS, Wolf M, Gansert J. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX₄) versus FOLFOX₄ alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol.* 2010 Nov 1;28(31):4697-705. PMID: 20921465
- ⁷¹Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocákova I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Smakal M, Canon JL, Rother M, Oliner KS, Tian Y, Xu F, Sidhu R. Final results from PRIME: randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFOX₄ for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2014 Apr 8. PMID: 24718886
- ⁷²Price TJ, Peeters M, Kim TW, Li J, Cascinu S, Ruff P, Suresh AS, Thomas A, Tjulandin S, Zhang K, Murugappan S, Sidhu R. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2014 Apr 11. PMID: 24739896
- ⁷³Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon JL, Hecht JR, Yu H, Oliner KS, Go WY. PEAK: A Randomized, Multicenter Phase II Study of Panitumumab Plus Modified Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (mFOLFOX6) or Bevacizumab Plus mFOLFOX6 in Patients With Previously Untreated, Unresectable, Wild-Type KRAS Exon 2 Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2014 Apr 21. PMID: 24687833
- ⁷⁴Ibrahim EM, Abouelkhair KM. Clinical outcome of panitumumab for metastatic colorectal cancer with wild-type KRAS status: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Med Oncol.* 2011 Dec;28 Suppl 1:S310-7. PMID: 21221853
- ⁷⁵Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, Schwartz MA, Benson AB 3rd; Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. Bevacizumab in combination with Oxaliplatin, Fluorouracil and Leucovorin (FOLFOX₄) for previously treated metastatic colorectal cancer: Results from Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol.* 2007 Apr 20;25(12):1539-44. PMID: 17442997
- ⁷⁶Hecht JR, Cohn AL, Dakhil SR, Saleh MN, Piperdi B, Cline-Burkhardt VJM, Tian Y, Go WY. SPIRITT (study 20060141): A randomized phase II study of FOLFIRI with either panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as second-line treatment (tx) in patients (pts) with wild-type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl 4; abstr 454)
- ⁷⁷Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, Dong W, Sargent D, Hedrick E, Kozloff M. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRITE). *J Clin Oncol.* 2008 Nov 20;26(33):5326-34. PMID: 18854571
- ⁷⁸NICE Technology Appraisal Guidance 242. Cetuximab, bevacizumab and panitumumab for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy Issued: January 2012.
- ⁷⁹Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalberg JR, Tu D, Au HJ, Berry SR, Krahn M, Price T, Simes RJ, Tebbutt NC, van Hazel G, Wierzbicki R, Langer C, Moore MJ. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2007 Nov 15;357(20):2040-8. PMID: 18003960
- ⁸⁰Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, Simes RJ, Chalchal H, Shapiro JD, Robitaille S, Price TJ, Shepherd L, Au HJ, Langer C, Moore MJ, Zalberg JR. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2008 Oct 23;359(17):1757-65. PMID: 18946061

- ⁸¹Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, Vega-Villegas ME, Eng C, Steinhauer EU, Prausova J, Lenz HJ, Borg C, Middleton G, Kröning H, Luppi G, Kisker O, Zube A, Langer C, Kopit J, Burris HA 3rd. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 May 10;26(14):2311-9. PMID: 18390971
- ⁸²Hong YS, Kim HJ, Park SJ, Kim KP, Lee JL, Park JH, Kim JH, Lim SB, Yu CS, Kim JC, Baek JY, Kim SY, Kim TW. Second-line cetuximab/irinotecan versus oxaliplatin/fluoropyrimidines for metastatic colorectal cancer with wild-type KRAS. *Cancer Sci*. 2013 Apr;104(4):473-80. PMID: 23298313
- ⁸³Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I, Van Cutsem E. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jul 22;351(4):337-45. PubMed PMID: 15269313.
- ⁸⁴Hoyle M, Crathorne L, Peters J, Jones-Hughes T, Cooper C, Napier M, Tappenden P, Hyde C. The effectiveness and cost effectiveness of cetuximab (mono- or combination therapy, bevacizumab (combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and panitumumab (monotherapy) for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy (review of technology appraisal 150 and part review of technology appraisal 118): a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*. 2013 Apr;17(14):1-237. Review. PMID: 23547747
- ⁸⁵Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, Canon JL, VanLaethem JL, Maurel J, Richardson G, Wolf M, Amado RG. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007 May 1;25(13):1658-64. PMID: 17470858
- ⁸⁶Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, Juan T, Sikorski R, Suggs S, Radinsky R, Patterson SD, Chang DD. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 1;26(10):1626-34. PMID: 18316791
- ⁸⁷Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, André T, Chan E, Lordick F, Punt CJ, Strickland AH, Wilson G, Ciuleanu TE, Roman L, Van Cutsem E, Tzekova V, Collins S, Oliner KS, Rong A, Gansert J. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Nov 1;28(31):4706-13. PMID: 20921462
- ⁸⁸Mitchell EP, Piperdi B, Lacouture ME, Shearer H, Iannotti N, Pillai MV, Xu F, Yassine M. The efficacy and safety of panitumumab administered concomitantly with FOLFIRI or Irinotecan in second-line therapy for metastatic colorectal cancer: the secondary analysis from STEPP (Skin Toxicity Evaluation Protocol With Panitumumab) by KRAS status. *Clin Colorectal Cancer*. 2011 Dec;10(4):333-9. PMID: 22000810
- ⁸⁹André T, Blons H, Mabro M, Chibaudel B, Bachet JB, Tournigand C, Bennamoun M, Artru P, Nguyen S, Ebenezer C, Aissat N, Cayre A, Penault-Llorca F, Laurent-Puig P, de Gramont A; GERCOR. Panitumumab combined with irinotecan for patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy: a GERCOR efficacy, tolerance, and translational molecular study. *Ann Oncol*. 2013 Feb;24(2):412-9. PMID: 23041588
- ⁹⁰Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouché O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino T, Lenz HJ, Goldberg RM, Sargent DJ, Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D; CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):303-12. PMID: 23177514
- ⁹¹Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T, Glimelius B, Poston G, Rougier P, Sobrero A, Ychou M; European Colorectal Metastases Treatment Group; Sixth International Colorectal Liver Metastases Workshop. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol*. 2009 Jun;20(6):985-92. doi: 10.1093/annonc/mdn735. Epub 2009 Jan 19. PMID: 19153115
- ⁹²Disponible en: www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/126/index.html
- ⁹³Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, Nordlinger B, van de Velde CJ, Balmana J, Regula J, Nagtegaal ID, Beets-Tan RG, Arnold D, Ciardiello F, Hoff P, Kerr D, Köhne CH, Labianca R, Price T, Scheithauer W, Sobrero A, Tabernero J, Aderka D, Barroso S, Bodoky G, Douillard JY, El Ghazaly H,

Gallardo J, Garin A, Glynne-Jones R, Jordan K, Meshcheryakov A, Papamichail D, Pfeiffer P, Souglakos I, Turhal S, Cervantes A. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23(10):2479-516. PMID: 23012255

⁹⁴Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

⁹⁵Ducreux M, Malka D, Mendiboure J, Etienne PL, Texereau P, Auby D, Rougier P, Gasmi M, Castaing M, Abbas M, Michel P, Gargot D, Azzedine A, Lombard-Bohas C, Geoffroy P, Denis B, Pignon JP, Bedenne L, Bouché O. Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer (FFCD 2000-05): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2011 Oct;12(11):1032-44. PMID: 21903473

⁹⁶Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL, de Jong RS, Rodenburg CJ, Vreugdenhil G, Loosveld OJ, van Bochove A, Sinnige HA, Creemers GJ, Tesselaar ME, Slee PH, Werter MJ, Mol L, Dalesio O, Punt CJ. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Jul 14;370(9582):135-42. PMID: 17630036

⁹⁷Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, Topham C, James R, Gwyther SJ, Smith DB, Shepherd S, Maraveyas A, Ferry DR, Meade AM, Thompson L, Griffiths GO, Parmar MK, Stephens RJ. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Jul 14;370(9582):143-52. Erratum in: *Lancet*. 2007 Aug 18;370(9587):566. PMID: 17630037

⁹⁸Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2011 Feb 2;305(5):487-94. doi: 10.1001/jama.2011.51. Review. Erratum in: *JAMA*. 2011 Jun 8;305(22):2294. PMID: 21285426

⁹⁹Miles D, Harbeck N, Escudier B, Hurwitz H, Saltz L, Van Cutsem E, Cassidy J, Mueller B, Sirzén F. Disease course patterns after discontinuation of bevacizumab: pooled analysis of randomized phase III trials. *J Clin Oncol*. 2011 Jan 1;29(1):83-8. PMID: 21098326

¹⁰⁰Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, von Moos R, Viéitez JM, Bouché O, Borg C, Steffens CC, Alonso-Orduña V, Schlichting C, Reyes-Rivera I, Bendahmane B, André T, Kubicka S; ML18147 Study Investigators. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Jan;14(1):29-37. PMID: 23168366

¹⁰¹Masi G, Loupakis F, Salvatore L, Cremolini C, Fornaro L, Schirripa M, Granetto C, Miraglio E, Di Costanzo F, Antonuzzo L, Marcucci L, Barbara C, Boni C, Banzi M, Chiara S, Garbarino D, Valsuani C, Bonetti A, Boni L and Falcone A. Second-line chemotherapy (CT) with or without bevacizumab (BV) in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients (pts) who progressed to a first-line treatment containing BV: Updated results of the phase III "BEBYP" trial by the Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO). *Journal of Clinical Oncology*, 2013 ASCO Annual Meeting Abstracts. Vol 31, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2013: 3615 2013 American Society of Clinical Oncology

¹⁰²Altendorf-Hofmann A, Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003 Jan;12(1):165-92, xi. Review. PMID: 12735137

¹⁰³Yoo PS, Lopez-Soler RI, Longo WE, Cha CH. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the age of neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab. *Clin Colorectal Cancer*. 2006 Sep;6(3):202-7. Review. PMID: 17026789

¹⁰⁴Yates JW, Chalmer B, McKegney FP. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. *Cancer*. 1980 Apr 15;45(8):2220-4. PMID: 7370963

¹⁰⁵Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol*. 5 (6): 649-55 PMID: 7165009

¹⁰⁶Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer*. 1996 Jun; 32A(7):1135-41. PMID: 8758243

¹⁰⁷Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Feb 2;92(3):205-16. PMID: 10655437

¹⁰⁸Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83. PMID: 3558716

¹⁰⁹Charlson ME, Charlson RE, Peterson JC, Marinopoulos SS, Briggs WM, Hollenberg JP. The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. *J Clin Epidemiol* 2008; 61(12): 1234-1240. PMID: 18619805

¹¹⁰ SIGN 50 Guideline developer's handbook 2013. Disponible en <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annexc.html> [Agosto 2013]

¹¹¹Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996 Feb;17(1):1-12. PMID: 8721797

¹¹²The AGREE Collaboration. AGREE Instrument Spanish version, www.agreecollaboration.org

¹¹³ Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of Evidence (March 2009). Disponible en <http://www.cebm.net/?o=1025> [Agosto 2013]