

## Comissió de Millora de l'Adequació de la Pràctica Assistencial i Clínica (MAPAC)

### Resumen de la evaluación 2011/01

#### PREGUNTAS – PRESTACIONES EVALUADAS

*Está recomendado en términos de supervivencia y calidad de vida el tratamiento con quimioterapia y / o agentes biológicos en pacientes con cáncer colorrectal avanzado?*

- 1. En terceras o sucesivas líneas?*
- 2. Cuál es el tratamiento de segunda línea más recomendado?*
- 3. Cuál es el tratamiento más recomendado en el tratamiento del cáncer inicialmente avanzado o metastásico?*

#### RECOMENDACIÓN de la Comisión MAPAC. Fecha: Junio de 2011

	<i>Fuerza de la recomendación:</i>
1. Se recomienda no utilizar más de tres líneas de tratamiento en los pacientes con cáncer colorrectal avanzado.	<i>Débil en contra</i>
2. En el tratamiento de los pacientes con cáncer colorrectal avanzado se recomienda no utilizar más de dos combinaciones de quimioterapia (QT) y dos agentes biológicos, distribuidos entre una y tres líneas de tratamiento. Sólo excepcionalmente de realizará una cuarta línea. El oncólogo responsable del paciente deberá valorar las circunstancias clínicas y las preferencias de cada paciente en el momento de establecer la mejor secuencia terapéutica.	<i>Débil</i>
3. Se recomienda que las dos combinaciones de QT utilizadas sean el FOLFOX (Oxaliplatino +5- FU) en primera línea y el FOLFIRI (Irinotecan +5- FU) en segunda.	<i>Fuerte</i>
4. Se recomienda que los agentes biológicos utilizados sean el cetuximab o bevacizumab. Si bien ambos muestran una modesta efectividad existen incertidumbres sobre el respectivo coste-efectividad y coste-oportunidad.	<i>Débil</i>
5. Se recomienda actualizar el protocolo terapéutico del Hospital de Sant Pau del cáncer colorrectal avanzado y recurrente, incorporando estas recomendaciones. Las combinaciones de QT recomendadas, son las que ya se utilizan en el Hospital.	<i>Fuerte</i>
6. Se recomienda también registrar estos pacientes, y obtener la información derivada de su tratamiento, seguimiento y resultados. Y evaluar, posteriormente, el cumplimiento del protocolo y los resultados conseguidos. Asimismo, se recomienda diseñar un consentimiento informado específico para el cáncer colorrectal avanzado que pueda servir de orientación a los pacientes en el momento de aceptar los tratamientos que se les proponen.	<i>Fuerte</i>

## Fundamentos de la recomendación:

### 1. Evidencia científica (resumen)

	<b>Calidad de la evidencia</b>
<p>Es eficaz en términos de supervivencia o calidad de vida el tratamiento con quimioterapia y / o agentes biológicos en pacientes con cáncer colorrectal avanzado?</p>	
<p>1. <i>En terceras o sucesivas líneas?</i> <i>Se dispone de pruebas muy limitadas que muestren un beneficio claro de una tercera línea o sucesivas líneas de tratamiento del cáncer colorrectal avanzado.</i></p>	Muy baja
<p>2. <i>En primera y/o segunda línea?</i> 2.1. <i>Combinaciones de diferentes QT</i> <i>En primera línea el FOLFOX, comparado con 5FU, ha mostrado una mejora del intervalo libre de progresión (de unos 2.6 meses) y la tasa de respuesta, pero no de la supervivencia global. El FOLFIRI comparado con 5FU, ha mostrado una mejora en la supervivencia global (de 2 a 4 meses), del intervalo libre de progresión (de 2 a 3 meses) y la tasa de respuesta. Ninguno de los dos ha mostrado una mejora en la calidad de vida. Al comparar FOLFOX frente a FOLFIRI no se han observado diferencias globalmente, salvo aquellas situaciones en las que el 5-FU se administra en bolo, en el que el FOLFOX se muestra superior en cuanto a la supervivencia global y la tasa de respuesta .</i></p>	Alta
<p><i>En segunda línea el FOLFOX, comparado con 5-FU, ha mostrado una mayor tasa de respuesta (del 9%) y una leve mejora de la supervivencia global (de 1 mes) y del intervalo libre de progresión (de 2 meses) .</i></p> <p>2.2. <i>Combinaciones de diferentes QT y anticuerpos monoclonales</i> <i>El bevacizumab combinado con FOLFIRI comparado con FOLFIRI, ha mostrado un aumento de la supervivencia global ( de 4.7 meses ) y del intervalo libre de progresión ( de 4.4 meses ) en la primera línea de tratamiento. En segunda línea el bevacizumab combinado con FOLFOX, comparado con FOLFOX, ha mostrado resultados similares (2.2 meses de mejora en la supervivencia global y 3 meses en el intervalo libre de progresión).</i></p> <p><i>El cetuximab combinado con FOLFOX o FOLFIRI, comparado con los regímenes de quimioterapia sola, mostró una mejora de la supervivencia global ( 3.5 meses en la combinación con FOLFIRI ) y del intervalo libre de progresión ( 1.5 y 0.5 meses respectivamente) en pacientes con un KRAS no mutado ( KRAS wild - type ) en la primera línea de tratamiento. En segunda línea el cetuximab combinado con irinoteca , comparado con irinotecán, ha mostrado mejorar la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuestas, pero no la supervivencia global.</i></p> <p><i>No se disponen de comparaciones directas entre bevacizumab y cetuximab .</i></p>	Moderada

## 2. Aspectos considerados para graduar la fuerza de la recomendación

Factor	Comentario
2.1. Calidad de la evidencia	Tratamiento de 3ª línea: Muy baja. El número de ECA disponibles es muy limitado, predominando los estudios no controlados, con mucha variabilidad y resultados poco precisos.
	Tratamiento de combinación de QT: Alta. Los estudios que han evaluado el tratamiento de combinación de QT estaban bien diseñados, y sus resultados eran consistentes.
	Anticuerpos monoclonales añadidos a un tratamiento de combinación de QT: Moderada. No se dispone de comparaciones directas para saber qué agente tiene un mayor beneficio relativo.

### Aspectos considerados para clasificar la calidad de la evidencia

Evidencia disponible			Clasificación de la calidad de la evidencia					Comentarios
Comparación	Desenlace	Diseño – Número de estudios (participantes)	Calidad global	Riesgo de sesgo	Consistencia	Evid. directa	Precisión – Tamaño del efecto	
<b>Tratamiento 3ª línea</b>	Supervivencia	1 revisión de 23 estudios (3 ECA – 20 series de casos) + 2 ECA posteriores.	<b>Muy baja</b>	-2	-1	-	-1	Estudios observacionales no controlados (series de casos), con múltiples comparaciones y resultados poco precisos.  Sólo 1 ECA que evaluaba cetuximab ha demostrado superioridad en términos de supervivencia global.
* Se ha detectado una única revisión específica sobre tratamiento de 3ª Línea del CCRM (Gundgaard 2008) que ha sido complementada con la búsqueda de ECA posteriores a su publicación. La mayor parte de evidencias provienen de estudios observacionales (series).								
<b>Tratamiento combinación QT</b>	Supervivencia	1 revisión de 11 ECA (6.074 pacientes)	<b>Alta</b>	-	-	-	-	Resultados basados en estudios bien diseñados, con resultados consistentes
* La gran mayoría de estos ECA de QT de combinación son en 1ª línea de tratamiento.								
<b>Anticuerpos monoclonales (bevacizumab o cetuximab) añadidos a tratamiento de combinación QT</b>	Supervivencia	6 revisiones complementadas con una búsqueda de 15 ECA (9.722 pacientes).	<b>Moderada</b>	-	-	-1	-	No existen comparaciones directas de los dos agentes considerados.
* Se han analizado 6 revisiones que han sido complementadas con la búsqueda de ECA posteriores a su publicación. Sólo se han tenido en cuenta los ECA que comparan añadir o no bevacizumab o cetuximab a QT estándar (se han excluido los estudios con panitumumab o bien la combinación de bevacizumab y cetuximab).								

### 2.2. Balance entre beneficios y riesgos de la intervención

En primera línea, el FOLFOX y FOLFIRI, con un beneficio similar, han mostrado diferentes perfiles de toxicidad: el irinotecán se asocia además alopecia y diarrea, y oxaliplatino además a polineuropatía. En segunda línea, el FOLFIRI tiene un perfil de toxicidad claramente mejor que el irinotecán administrado solo. Entre los anticuerpos monoclonales, el bevacizumab es el que presenta más problemas de seguridad, con efectos secundarios específicos entre los que destaca el aumento de la hipertensión, proteinuria o trombosis arterial (sobre todo en pacientes mayores de 65 años con historia previa de trombosis).

<b>2.3. Recomendaciones existentes</b>	<p><b>Guías de Práctica Clínica</b></p> <p>Las guías de la NCCN (v 3.2011), la guía de la ESMO 2010 y la GPC de la SEOM (Clin Transl Oncol 2010;12:729-734), proponen recomendaciones similares.</p> <p><b>Protocolo del Hospital de Sant Pau</b></p> <p>Está pendiente la actualización del Protocolo diagnóstico y terapéutico del cáncer colorrectal del Hospital, que recoge las indicaciones y el esquema de tratamiento del carcinoma colorrectal avanzado con QT de 1<sup>a</sup> línea, 2<sup>a</sup> línea y 3<sup>a</sup> línea, pero no se menciona la posibilidad de una cuarta línea.</p>
<b>2.4. Análisis de costes y usos de recursos</b>	<p><b>Literatura científica</b></p> <p>No se han revisado los datos de la literatura respecto a los costes del tratamiento del cáncer colorrectal avanzado</p> <p><b>Hospital de Sant Pau</b></p> <p>En el Hospital de Sant Pau se ha llevado a cabo una revisión de los costes y uso de recursos del tratamiento de estos pacientes. Se ha constatado una actual política más restrictiva en cuanto a la utilización de agentes biológicos respecto a períodos anteriores, administrándolos sólo durante un periodo de unos 6 meses y no hasta la progresión de la enfermedad. Los protocolos aplicados por el Servicio de Oncología Médica del Hospital siguen la práctica clínica, utilizada también por otros autores, en base a la mejor relación coste -efectividad. Estos protocolos se basan en la escasa y cambiante evidencia científica disponible, pero no la aplican directamente, sino que la adaptan con criterios de eficiencia, preservando la consecución de los mismos resultados clínicos en términos de supervivencia global de la enfermedad.</p>
<b>2.5. Resultados derivados de la aplicación del procedimiento en el Hospital</b>	No se dispone de resultados
<b>2.6. Grado de consenso existente entre los profesionales implicados</b>	Se ha llegado a un consenso en el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado entre todos los profesionales responsables de estos pacientes.
<b>2.7. Disponibilidad de alternativas</b>	Una vez agotadas las opciones terapéuticas recogidas en las recomendaciones, los pacientes con cáncer colorrectal avanzado deberían seguir un control sintomático por parte de su oncólogo responsable o ser derivados a la Unidad de cuidados paliativos cuando sea necesario. Otra opción sería su inclusión en un ensayo clínico que estuviera abierto en nuestro centro o en otro.
<b>2.8. Proyectos de investigación o formación involucrados</b>	Existen diversos estudios (ensayos fase II) en curso actualmente en el Hospital de Sant Pau sobre diferentes aspectos del tratamiento del cáncer colorrectal
<b>2.9. Valores y preferencias de los pacientes</b>	No hay estudios publicados sobre los valores y preferencias de los pacientes en cuanto al tratamiento del cáncer colorrectal avanzado.

## Resumen de las referencias consultadas

Roqué i Figuls M, Solà I, Martin-Richard M, López JJ, Bonfill Cosp X. Second-line chemotherapy in advanced and metastatic CRC. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD006875.

Hind D, Tappenden P, Tumor I, Eggington S, Sutcliffe P and Ryan A. The use of irinotecan, oxaliplatin and raltitrexed for the treatment of advanced colorectal cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2008; Vol. 12: No. 15

Tappenden P, Jones R, Paisley S and Carroll C. Systematic review and economic evaluation of bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Health Technology Assessment* 2007; Vol. 11: No. 12

Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine for the treatment of metastatic colorectal cancer. NICE technology appraisal guidance 212 (2010).

Cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer following failure of oxaliplatin-containing chemotherapy. NICE technology appraisal 150.

Cetuximab for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. NICE technology appraisal guidance 176 (2009).

Bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. NICE technology appraisal guidance 118 (2007).

Wagner ADADW, Arnold D, Grothey AAG, Haerting J, Unverzagt S. Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD005392

Welch S, Spithoff K, Rumble RB, Maroun J & the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Bevacizumab combined with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: a systematic review. *Annals of Oncology* 21: 1152–1162, 2010

Gundgaard MG. Third-line therapy for metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 61: 1-13, 2008.