

**EFICACIA DE TERAPIAS BIOLÓGICAS DE TIPO ANTI-ANGIOGÉNICO EN EL
CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

Autores

Dra. Natalia Prieto Ruiz

Dr. Edwin Alexander Montañez Rivera

Universidad del Rosario - Universidad CES

Facultad de Medicina

Especialización de Epidemiología

Bogotá, Abril de 2016

**EFICACIA DE TERAPIAS BIOLÓGICAS DE TIPO ANTI-ANGIOGÉNICO EN EL
CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

Natalia Prieto Ruiz

Médico Cirujano

Estudiante Especialización Epidemiología

prieto.natalia@urosario.edu.co

Edwin Alexander Montañez Rivera

Médico Cirujano

Estudiante Especialización Epidemiología

montanez.edwin@urosario.edu.co

Universidad del Rosario - Universidad CES

Facultad de Medicina

Especialización Epidemiología

Bogotá, Abril de 2016

Nota de Salvedad de Responsabilidad Institucional

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Agradecimientos

A nuestras Familias por su apoyo incondicional en todo momento

A nuestros docentes de la Especialización, en especial a la

*Doctora Carolina Salas por sus valiosos aportes, sugerencias,
recomendaciones y conocimientos en la realización de este trabajo.*

Contenido

Resumen	
Abstract	
1. Introducción.....	1
1.1. Planteamiento del Problema.....	3
1.2. Pregunta de Investigación.....	5
1.3. Justificación	6
1.4. Marco Teórico.....	7
2. Objetivos.....	10
2.1. Objetivo general.....	10
2.2. Objetivos específicos.....	10
3. Formulación de la hipótesis.....	11
3.1. Hipótesis nula.....	11
3.2. Hipótesis alterna.....	11
4. Metodología.....	12
4.1. Tipo de estudio.....	12
4.1.1. Tipo de estudios incluidos.....	12
4.1.2. Tipos de participantes.....	12
4.2. Fuentes de información.....	12
4.2.1. Términos de búsqueda.....	12
4.2.2. Sintaxis de búsqueda.....	13

4.3. Recolección de información.....	14
4.3.1. Selección de estudios.....	14
4.3.2. Evaluación de riesgo de sesgo.....	14
4.3.3. Proceso de extracción de datos.....	15
4.3.4. Evaluación de niveles de evidencia.....	15
4.3.5. Criterios de selección.....	17
4.3.5.1. Criterios de inclusión.....	17
4.3.5.2. Criterios de exclusión.....	17
5. Aspectos éticos.....	18
6. Resultados.....	19
7. Discusión.....	22
8. Conclusiones.....	24
9. Anexos.....	25
10. Referencias	38

RESUMEN

Introducción: El cáncer colorrectal (CCR) se encuentra entre los 5 tipos de cáncer con mayor incidencia a nivel mundial. Alrededor del 20% de los casos son diagnosticados en estadios metastásico, donde el tratamiento inicialmente era quimioterapia con una supervivencia global a 5 años de 12 a 14 meses. Es así que se investiga el papel de la angiogénesis tumoral, orientado al desarrollo de terapias, implementando su uso en estadios avanzados.

Metodología: Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos Embase, PubMed, SciELO y LILIACS con términos estandarizados a través de la herramienta MeSH y DECS bajo los lineamientos establecidos en las guías de revisiones sistemáticas y meta-análisis (Manual Cochrane). Se tomaron estudios clínicos aleatorizados controlados con pacientes con CCR metastásico, que hayan recibido quimioterapia sola o combinada con terapias antiangiogénicas, publicados en inglés y español entre el 2003 y 2013.

Resultados: 6 artículos cumplieron con criterios de inclusión. Estos reportaron 15.8 meses en promedio de supervivencia global en el tratamiento de quimioterapia asociada a terapias biológicas frente a 14.4 meses con solo quimioterapia. Los eventos adversos de tipo vascular aumentaron más en el grupo de antiangiogénicos, reportando muertes debidas a perforaciones intestinales.

Conclusiones: Los regímenes de quimioterapia asociadas a terapias antiangiogénicas brindan una mayor supervivencia global y libre de progresión, al igual que mayor número de tasas de respuesta. Son terapias con eventos adversos importantes pero que deberá seleccionarse bien al paciente para disminuir su riesgo de eventos.

Palabras claves: Cáncer colorrectal metastásico, terapia anti-angiogénica, quimioterapia en segunda línea, receptor del factor de crecimiento de endotelio vascular, supervivencia global.

ABSTRACT

Introduction: Colorectal cancer (CRC) is among the 5 types of cancer with the highest incidence worldwide. About 20% of cases are diagnosed in where the treatment was initially chemotherapy with an overall 5-year survival of 12 to 14 months metastatic stages. Thus the role of tumor angiogenesis therapies aimed at developing, implementing use in advanced stages is investigated.

Methodology: A systematic search of the databases Embase, PubMed, SciELO and Liliacs data with standardized terms through the MeSH and DECS tool under the guidelines established in the guidelines of systematic reviews and meta-analyzes (Cochrane Manual) Revisions were made. randomized controlled trials were taken with patients with metastatic RCC who have received chemotherapy alone or combined with antiangiogenic therapies, published in English and Spanish between 2003 and 2013.

Results: 6 articles met inclusion criteria. These reported 15.8 months median overall survival in the treatment of chemotherapy-associated biological therapies vs. 14.4 months with chemotherapy alone. Adverse vascular events increased more in the group of anti-angiogenic, reporting deaths due to intestinal perforations.

Conclusions: chemotherapy regimens associated with antiangiogenic therapies provide greater overall and progression-free survival, as well as greater number of response rates. They are therapies with significant adverse events but to be selected either the patient to reduce their risk of events.

Keywords: metastatic colorectal cancer, anti-angiogenic therapy, chemotherapy for second-line growth factor receptor vascular endothelium, overall survival

1. INTRODUCCIÓN

El tema de las patologías neoplásicas se ha convertido en un problema de salud pública para muchos países dado el aumento en la incidencia y al mismo tiempo los altos costos que se relacionan a su tratamiento (1). Entre éstas, el cáncer colorrectal (CCR) tiene una importancia de alto impacto, registrando a nivel mundial y nacional una alta incidencia y mortalidad, más evidente en países en vía de desarrollo (2).

Los registros mundiales reportan que para el año 2012; 1'360,602 personas fueron diagnosticadas con CCR y se registró una mortalidad para el mismo periodo de 693,933 personas (3). A nivel nacional, del grupo de enfermedades no transmisibles el CCR tiene una incidencia y mortalidad de 6.57 y 6.07 por cada 100000 habitantes, respectivamente (4).

Al igual que otras patologías cancerosas, el CCR guarda estrecha relación con factores de riesgos ambientales y biológicos que generan un aumento de riesgo en la aparición de esta neoplasia tumoral (5). Entre los factores de riesgo de mayor peso están la enfermedad intestinal inflamatoria (RR= 2.93), antecedente familiar en primer grado de CCR (RR= 1.80), sobrepeso y obesidad (RR= 1.10), actividad física (RR = 0.88), fumar (RR = 1.06) y consumo de carnes rojas (RR= 1.13) (6).

La detección oportuna y temprana de esta patología es uno de los principales enfoques del personal de la salud, donde su estudio inicial con la prueba de sangre oculta en heces (Prueba de Guayaco) ha demostrado de manera significativa su eficacia en reducción de incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal entre un 13 y 33% (7,8), o paraclínicos de exploración como es la colonoscopia, considerada hoy en día como prueba de oro. La literatura médica reporta que su realización de forma completa y adecuada, se asocia inversamente

a la mortalidad de CCR, por cada aumento del 1% en la tasa de colonoscopia completa realizada, el riesgo de muerte disminuyó en un 3% (9).

En el proceso de la historia natural de la enfermedad, la diseminación del CCR se produce tanto por vía linfática o hematológica, se estima que una cuarta parte de los pacientes diagnosticados tienen metástasis afectando a distancia más frecuentemente al hígado y al pulmón, al momento del diagnóstico 10 a 25% de los pacientes ya tiene diseminación a estos órganos (10,11).

Los amplios esquemas terapéuticos encontrados en medicina, centran su objetivo en la resección y control de la neoplasia. La cirugía de resección fue el paso inicial donde la técnica quirúrgica y la resección de nódulos linfoides daban la calidad del procedimiento, pero se detectan márgenes no resecables del tumor que invaden órganos pélvicos, por lo que se asocia tratamiento con radio y quimioterapia. Con el avance a la enfermedad metastásica los procesos quirúrgicos de resección en pulmón, hígado y peritoneo asociados a radioterapia y quimioterapia son los más empleados para el tratamiento. Con la llegada de nuevas moléculas (anticuerpos monoclonales), se genera un nuevo planteamiento de dichos tratamientos, estas moléculas actúan directamente en la neoplasia impidiendo su crecimiento al inhibir procesos como la angiogénesis o procesos de duplicación celular (12).

La presente investigación se centró en determinar a través de la revisión de literatura disponible publicada entre el año 2003 y 2013, si el uso de estas nuevas moléculas en los esquemas de tratamiento para enfermedad metastásica generan un aumento de la supervivencia global del paciente, de ser así se generará una adecuada herramienta para el tratamiento de pacientes con esta patología además de generar una opinión sustentada en que si la combinación de estos tratamientos con quimioterapias aumentan la toxicidad sin mejorar la supervivencia del paciente o sucede de forma contraria.

1.1 Planteamiento del problema

La población mundial se ve afectada por un sinnúmero de patologías tumorales, y entre las patologías de la rama gastrointestinal el cáncer colorrectal (CCR) es uno de los más frecuentes. Según registros de organizaciones de salud como son la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC por sus siglas en inglés), la incidencia para el 2012 en el mundo es de 1'360,602 casos nuevos con una mortalidad de 693,933 casos (3).

Los datos anteriormente mencionados dejan ver la alta mortalidad del CCR a pesar de contar con herramientas diagnósticas validadas que se tienen para un manejo y diagnóstico oportuno como son las pruebas de sangre oculta en heces y la colonoscopia (7,8).

La tasa de supervivencia relativa a 5 años es de 65%, y alcanza un 90% en la supervivencia a 5 años en aquellos pacientes que son diagnosticados con enfermedad localizada (13). Sin embargo, es un bajo porcentaje de pacientes; casi el 39% que son diagnosticados en la etapa temprana de la enfermedad (13).

Son innumerables los tratamientos que actualmente existen para el CCR, pasando desde las terapias paliativas, cirugía, terapias sistémicas citotóxicas como es la quimioterapia y las nuevas basadas en tecnologías de DNA recombinante y algunas pequeñas moléculas, cada una con sus beneficios y riesgos (14) y así mismo con costos cada vez más altos.

Entre las terapias más recientes se encuentran aquellas cuyo blanco es la angiogénesis tumoral, término ampliamente estudiado como pilar fundamental para el crecimiento de las neoplasias sólidas (15), no solo el CCR.

Dado la llegada al mercado de estas terapias costosas, se hace necesario evaluar la eficacia de los regímenes de tratamiento de quimioterapia solos o en combinación con terapias antiangiogénicas.

Es así que se hace necesario realizar una revisión de las terapias actualmente disponibles para el CCR evaluando su beneficio en cuanto a la supervivencia que brinda a los pacientes como también evaluando el perfil de seguridad de dichas opciones terapéuticas, y poder tener argumentos de peso que den tranquilidad para la prescripción de un paciente con CRC.

1.2 Pregunta de investigación

¿Existe diferencia en relación con la eficacia en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que reciben quimioterapia con respecto a los que se les adiciona terapias anti-angiogénicas, según estudios publicados entre el 2003 y 2013?

La estructura PICO para la formulación de la pregunta de la búsqueda, fue la siguiente:

P	Paciente / Problema	Pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal metastásico
I	Intervención	Tratamiento con terapias antiangiogénicos
C	Comparación	Tratamiento con quimioterapeúticos (sin anti-angiogénicos)
O	Resultados / Outcome	Supervivencia libre de progresión, supervivencia global y eventos adversos.

1.3 Justificación

Esta revisión se justifica en la necesidad de presentar una comparación de opciones terapéuticas registradas en la literatura médica donde la supervivencia global del paciente se incrementa con el uso o no de tratamientos biológicos. Adicional a esto se podrá encontrar información acerca de nuevos conceptos y tendencias que se desarrollan en el tratamiento de este tipo de cáncer.

La finalidad de esta revisión sistemática es poder generar una opinión con una base sólida de literatura Médica la cual respalde una decisión en la toma de un adecuado tratamiento enfocado al aumento de la supervivencia global del paciente con CCR.

El presente trabajo tiene como objetivo poder aportar, encontrar o diferenciar conceptos que ya se han referenciado en similares trabajos, además los resultados en el presente trabajo proyectarán el inicio de otros para discutir sus resultados.

Con los resultados obtenidos se espera poder ayudar en la decisión del tratamiento al beneficiar a su paciente con la mejor terapia, beneficio dado por la supervivencia global y supervivencia libre de progresión, así mismo como su perfil de seguridad, pilar importante en la toma de decisión de un tratamiento.

1.4 Marco teórico

En general, las cifras de incidencia y mortalidad de cáncer en la población mundial vienen en ascenso. Aunque se ha visto algún progreso en ciertos tipos de cáncer gracias a la implementación temprana de estrategias de tamizaje, lastimosamente algunos siguen reportando altas tasas de estos indicadores (16).

Un ejemplo de lo anterior es el cáncer colorrectal (CCR), el cual se encuentra entre los primeros 5 tipos de cáncer con mayor número de casos diagnosticados al año (1). Según cifras de Globocan 2012; de los 14'067,894 nuevos casos de cáncer en el mundo (excluido el cáncer de piel no Melanoma), 1'360,602 (9.7%) de estos corresponden a CRC en ambos géneros (1); superado únicamente por el cáncer de pulmón y mama (17). En cuanto a cifras de mortalidad, de los 8'201,575 casos de muerte por cáncer en el mismo periodo; 693,933 (8.5%) casos corresponden a CCR, por debajo de pulmón, mama, hígado y gástrico (17).

La situación colombiana no difiere mucho de la mundial, pues en orden de presentación los más frecuentes se encuentran clasificados en sistema digestivo, piel y aparato femenino (18). Según el anuario estadístico del 2012 del Instituto Nacional de Cancerología (INC), de los 6127 casos de cáncer diagnosticados en el periodo del 2012, 6.33 % (388 casos) correspondieron a tumores localizados en colon, región rectosigmoidea, y recto (18).

Diferentes factores de riesgo se han relacionado con el CCR como son edad avanzada, predisposición Genética (como el Síndrome de Lynch y la poliposis adenomatosa familiar), presencia de pólipos adenomatosos, raza afroamericana entre otros (19). Uno de ellos ha sido ampliamente estudiado, donde se ha podido identificar como ciertos genes y algunas vías de factores de crecimiento terminan explicando la Secuencia Adenoma-Adenocarcinoma (20,21).

En este momento se cuenta con diferentes estrategias diagnósticas para el CCR, siendo las más conocidas la colonoscopia, la rectosigmoidoscopia flexible que viene entrando en desuso cada vez más, la sangre oculta en heces, el enema de bario de doble contraste; entre otros (22). Otras alternativas que han ingresado al mercado son el test de DNA en heces y la colonoscopia virtual (también llamada colonografía por TAC). Todos estos métodos tienen beneficios y limitaciones tales como costos, acceso, preparación previa, complicaciones de ruptura, imposibilidad de toma de biopsia; etc (23).

Así mismo, el CCR cuenta con múltiples opciones terapéuticas que van desde la cirugía considerada el pilar del tratamiento, pasando por radioterapia y quimioterapia. A pesar de las herramientas disponibles para el diagnóstico temprano y las opciones de tratamiento a las cuales se puede recurrir, hasta un 20% de los casos son diagnosticados en estadio metastásico (24), lo que implica relegar el tratamiento quirúrgico e implementar como primera opción una terapia sistémica, y así mismo ver una disminución marcada de la supervivencia global de estos pacientes.

La investigación en cáncer ha continuado y va creciendo, tratando de explicar cómo ciertos mecanismos o vías se ven involucradas en su etiología. Uno de los mecanismos que más se viene investigando y así mismo desarrollando terapias dirigidas es la angiogénesis. Partiendo del hecho de ser un proceso vital en etapas cruciales como la embriogénesis y la cicatrización de heridas, se ha determinado su papel de forma alterada en el crecimiento tumoral, la metástasis y por ende la progresión de la enfermedad (25).

Durante las primeras investigaciones, se identificó el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF por sus siglas en inglés), considerándolo una molécula importante, debido a su acción en la vasculatura tumoral (26) y cuyos niveles pueden encontrarse elevados en el torrente sanguíneo de pacientes con diferentes tipos de cáncer. El VEGF se considera pertenece a la familia del factor

de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF siglas en inglés), factor importante en el crecimiento tumoral (27).

De ésta molécula pueden encontrarse varias isoformas, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D (28), las cuales al interactuar con su receptor, el Receptor del Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGFR por sus siglas en inglés) pueden transmitir señales de tipo proliferación celular (29).

Como en esta vía de angiogénesis tumoral, se ven involucrados diferentes isoformas del ligando, y los diferentes VEGFRs, se han logrado crear terapias cuyo fin sea bloquear la angiogénesis tumoral pero a cualquier nivel (30).

Las terapias pueden unirse al factor de crecimiento, son conocidos como anticuerpos anti-VEGF o receptor soluble del VEGF, por otro lado están los bloqueadores del receptor del factor de crecimiento, conocidos como anticuerpos anti-VEGFR, o los que actúan a nivel de la porción intracelular del receptor transmembranal en el dominio tirosin-cinasa conocidos como inhibidores de la tirosin-cinasa. Gran parte de éstas nuevas moléculas tienen indicación no solo en cáncer Colorrectal, sino en un sin número de patologías tumorales y no tumorales (31).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

Evaluar si existe un beneficio al añadir una terapia antiangiogénica al tratamiento de quimioterapia en pacientes con cáncer colorrectal metastásico, medido por la eficacia en estudios científicos publicados entre 2003 y 2013.

2.2 Objetivos específicos

2.2.1 Identificar la supervivencia global y supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer colorrectal tratados solo con quimioterapia.

2.2.2 .Identificar la supervivencia global y supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer colorrectal tratados con terapias antiangiogénicas

2.2.3 Comparar la supervivencia global y supervivencia libre de progresión en ambos grupos de tratamiento según lo reportado por los estudios de revisión.

2.2.4 Identificar el perfil de seguridad de los pacientes según régimen de tratamiento basado en quimioterapia más terapia antiangiogénica o solo quimioterapia.

3. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS

3.1 Hipótesis nula

No existe diferencia en relación a la eficacia en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que han recibido quimioterapia más antiangiogénicos respecto a quimioterapia sola.

3.2 Hipótesis alterna

Existe diferencia en relación a la eficacia en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que han recibido quimioterapia más antiangiogénicos respecto a quimioterapia sola

4. METODOLOGÍA

4.1 Tipo de Estudio

Revisión sistemática de la literatura

4.1.1 Tipos de estudios incluidos

Se tuvieron en cuenta estudios clínicos aleatorizados, controlados, en fase II y fase III, publicados en revistas científicas en inglés o español, en el periodo comprendido entre 2003 y 2013.

4.1.2 Tipo de participantes

Pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal metastásico (estadio IV) que fueran sometidos a recibir tratamiento basado en quimioterapia sola o combinada con terapias antiangiogénicas.

4.2 Fuentes de la información

Se realizó una búsqueda en las bases de datos Embase, PubMed, SciELO y LILIACS con términos estandarizados a través de la herramienta MeSH (Medical Subject Heading) y DECS (Descriptores en Ciencias de la Salud), bajo los lineamientos establecidos en las guías de revisiones sistemáticas y meta-análisis (Manual Cochrane)(32)

4.2.1 Términos de búsqueda

Se utilizaron las siguientes palabras clave en la búsqueda de información:

Paciente / Problema: Colorectal Neoplasms [Mesh] - Neoplasm Metastasis [Mesh]

Intervención: Angiogenesis Inhibitors [Mesh]

Comparación: Drug Therapy [Mesh] - chemotherapy

Outcome: Survival [Mesh] – Progression Free Survival

La estrategia de búsqueda realizada en las cuatro bases de datos (Embase – PubMed - Lilacs - SciELO) fue la siguiente:

"Angiogenesis Inhibitors"[Mesh] AND (("Colorectal Neoplasms"[Mesh]) AND "Neoplasm Metastasis"[Mesh]—) AND ("Drug Therapy"[Mesh] OR "chemotherapy")

“Survival”.

4.2.2 Sintaxis de búsqueda

	Embase	PubMed	Lilacs	SciELO
Término	<i>Angiogenesis inhibitors</i>	<i>Angiogenesis inhibitors</i>	<i>Angiogenesis inhibitors</i>	<i>Angiogenesis inhibitors</i>
Booleano	AND	AND	AND	AND
Término	<i>Colorectal Neoplasm</i>	<i>Colorectal Neoplasm</i>	<i>Colorectal Neoplasm</i>	<i>Colorectal Neoplasm</i>
Booleano	AND	AND	AND	AND
Término	<i>Neoplasm Metastasis</i>	<i>Neoplasm Metastasis</i>	<i>Neoplasm Metastasis</i>	<i>Neoplasm Metastasis</i>
Booleano	AND	AND	AND	AND
Término	<i>Drug Therapy</i>	<i>Drug Therapy</i>	<i>Drug Therapy</i>	<i>Drug Therapy</i>
Booleano	OR	OR	OR	OR
Término	<i>Chemotherapy</i>	<i>Chemotherapy</i>	<i>Chemotherapy</i>	<i>Chemotherapy</i>
Booleano	AND	AND	AND	AND
Término	<i>Survival</i>	<i>Survival</i>	<i>Survival</i>	<i>Survival</i>

4.3 Recolección de información

4.3.1 Selección de estudios

La investigación se realizó utilizando las herramientas de búsqueda anteriormente descritas en las bases de datos, donde cada investigador ejecutó un sondeo de forma independiente para valorar la reproductibilidad de la selección de los estudios. Las discrepancias se resolvieron por consenso y referencia a un tercero.

4.3.2 Evaluación de riesgo de sesgo

Se utilizará la herramienta de evaluación de sesgos y análisis de calidad de los artículos, establecidas por Cochrane para este tipo de estudios. Para la valoración de Sesgos se utilizó la herramienta descrita por Doug Altman-RBT (risk of bias tool), donde realiza la valoración de 7 criterios, los cuales se encuentran a continuación:

- Sesgo de selección
- Sesgo de realización
- Sesgo de detección
- Sesgo de desgaste
- Sesgos de notificación

Los criterios que conforman la evaluación de cada sesgo anteriormente mencionado, lo encontramos detallada en el anexo 1

Cada integrante del presente trabajo utilizó esta herramienta en su evaluación, se obtuvieron resultados similares para la inclusión de los artículos en el análisis final

4.3.3 Proceso de extracción de datos

Una vez realizada la evaluación de sesgo y calidad de cada artículo seleccionado se procede a la tabulación y registro de los mismos por medio de una herramienta creada por los investigadores según la descripción mencionada a continuación.

Tabulación Resultados EFICACIA DE TERAPIAS BIOLÓGICAS DE TIPO ANTI-ANGIOGÉNICO EN EL CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA	
Título, Autor , Año de Publicación , Revista	
Criterios de Inclusión <ul style="list-style-type: none"> • Estudios clínicos aleatorizados controlados – Fase II / III • Población con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico (Estadio IV) • Administración de terapias antiangiogénicas • Medición de Eficacia del tratamiento 	
Intervenciones Control : Intervenciones Biológicas :	
Desenlace : Unidad de Medición Hazard Ratio – Odds Ratio Enfermedad libre de progresión Supervivencia Global	
Eventos Adversos	
Tamaño de Muestra	

4.3.4 Evaluación de los niveles de evidencia

Se realizó la revisión y evaluación de la evidencia y su respectivo grado de recomendación de los artículos por medio de la herramienta Agency for Healthcare Research and Quality y Oxford Centre for Evidence-based

Medicine Levels of Evidence, este método de evaluación se encuentra en el anexo 2.

Los artículos seleccionados fueron tabulados y registrados según la herramienta propuesta por los investigadores y se encuentran en el anexo 3, el análisis de riesgo de cada artículo seleccionado se relaciona en el anexo 4.

Su evaluación de grado de recomendación y nivel de evidencia se describe a continuación.

Grado de Recomendación/ Evidencia	Título	Autores	Año
A / Ib	Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200	Bruce J. Giantonio, Paul J. Catalano, Neal J. Meropol, Peter J. O'Dwyer, Edith P. Mitchell, Steven R. Alberts, Michael A. Schwartz, and Al B. Benson III	2007
A / Ib	Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer	Herbert Hurwitz, M.D., Louis Fehrenbacher, M.D., William Novotny, M.D., Thomas Cartwright, M.D., John Hainsworth, M.D., William Heim, M.D., Jordan Berlin, M.D., Ari Baron, M.D., Susan Griffing, B.S., Eric Holmgren, Ph.D., Napoleone Ferrara, M.D., Gwen Fyfe, M.D., Beth Rogers, B.S., Robert Ross, M.D., and Fairouz Kabbinavar, M.D.	2004
A / Ib	Addition of Bevacizumab to Bolus Fluorouracil and Leucovorin in First-Line Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Randomized Phase II Trial	Fairooz F. Kabbinavar, Joseph Schulz, Michael McCleod, Taral Patel, John T. Hamm, J. Randolph Hecht, Robert Mass, Brent Perrou, Betty Nelson, and William F. Novotny	2005
A / Ib	Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy in Chinese	ZhongZh en Guan, Jian M ing Xu , Rong C heng Luo , Feng Y i Feng , Li W ei Wang, Lin Shen	2011

	patients with metastatic colorectal cancer	Shi Y ing Yu, Yi Ba H ua	
B / IIb	Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study of First-Line Oxaliplatin-Based Chemotherapy Plus PTK787/ZK222584, an Oral Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibitor, in Patients With Metastatic Colorectal Adenocarcinoma	Adenocarcinoma J. Randolph Hecht, Tanja Trarbach, John D. Hainsworth, Pierre Major, Elke Ja'ger, Robert A. Wolff, Katherine Lloyd-Salvant, Gyo'rgy Bodoky, Kelly Pendergrass, William Berg, Bee-Lian Chen, Tarja Jalava, Gerold Meinhardt, Dirk Laurent, David Lebwohl, and David Ker	2011
B / IIb	Eric Van Cutsem, Emilio Bajetta, Juan Valle, Claus-Henning Ko'hne, J. Randolph Hecht, Malcolm Moore, Colin Germond, William Berg, Bee-Lian Chen, Tarja Jalava, David Lebwohl, Gerold Meinhardt, Dirk Laurent, and Edward Linand David Ker Mayo	Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin With or Without PTK787/ZK 222584 in Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Adenocarcinoma	2011

4.3.5 Criterios de selección

4.3.5.1 Criterios de inclusión

- Estudios clínicos aleatorizados controlados, previamente publicados, en fase II y III de desarrollo
- Población con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico (Estadio IV)
- Estudios que especifiquen el uso de terapias biológico de tipo antiangiogénicas como parte del esquema de tratamiento.
- Medición de eficacia del tratamiento (Supervivencia global, eventos adversos, supervivencia libre de progresión)

4.3.5.2 Criterios de exclusión

- Artículos con población de cáncer colorrectal metastásico cuyo objetivo a evaluar sea calidad de vida.
- Artículos con recomendación o nivel de evidencia bajo
- Artículos cuya evaluación de sesgos sea de alto riesgo.

5. ASPECTOS ÉTICOS

Este proyecto de investigación, por ser una revisión sistemática de la literatura y no tener ningún procedimiento de tipo intervención en pacientes, no requirió de aprobación por parte del Comité de Ética.

Declaramos que los autores se encuentran vinculados a la industria farmacéutica para el momento de la realización de esta revisión sistemática, una de las terapias que surgió en la búsqueda hace parte del portafolio de la empresa donde los investigadores se encuentran laborando.

Aclaremos que la farmacéutica propietaria de dicha terapia no interfiere en la búsqueda ni análisis de resultados de la presente revisión.

6. RESULTADOS

Según lo estipulado por los criterios de búsqueda en las bases de datos se identificaron un total de 89 estudios sobre supervivencia global y supervivencia libre de progresión en pacientes con CCR metastásico. Posteriormente se redujo a 72 al encontrar un número importante de duplicados, así mismo se excluyeron 66 artículos por no ser estudios clínicos para un total de 6 estudios incluidos con una población total de 4,085 pacientes con CCR metastásico (Ver figura 1).

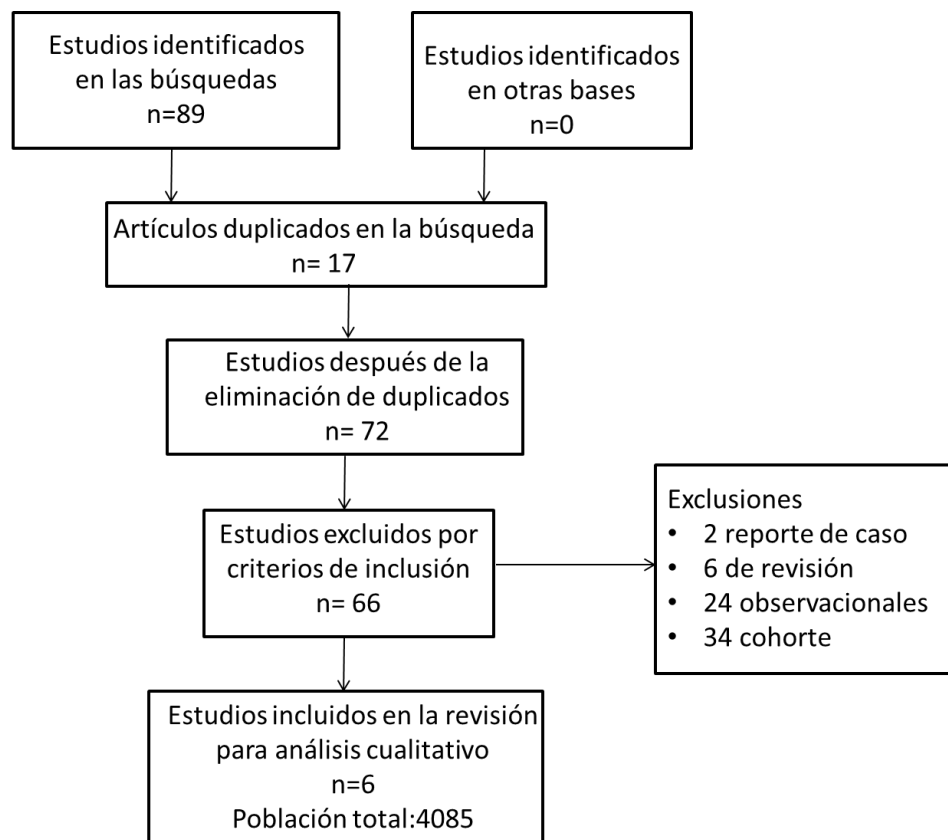


Figura 1. Algoritmo de identificación y selección de estudios en CCR metastásico

Las características de la población incluida en los estudios suele indicar que se encuentra una población muy homogénea, encontrando pacientes con una mediana de edad de 60 años, la mayoría de raza blanca, con lesiones metastásicas en más de 1 sitio predominantemente en hígado y pulmón, y un estatus de desempeño medido por la escala de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) entre 0 y 1.

La valoración de las lesiones fue medido de forma objetiva con los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) y el desenlace principal a evaluar era la supervivencia global tomado como el periodo que transcurre desde la administración del tratamiento en estudio hasta el último control realizado o fallecimiento del paciente; y la supervivencia libre de progresión como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad o muerte del paciente.

Los estudios evaluaron diferentes esquemas de quimioterapia sin embargo el común en cada uno de los esquemas era el fluorouracilo y leucovorin. Los esquemas estudiados fueron FOLFOX (oxaliplatino, fluorouracilo y leucovorin) (50% de los estudios), IFL (irinotecan, fluorouracilo y leucovorin) (33%), FU/LV (fluorouracilo/leucovorin) (17%), y por el lado de agentes antiangiogénicos PTK/ZK (medicamento en desarrollo, vatalanib) (33%) y bevacizumab (67%).

Los resultados obtenidos en supervivencia global para los estudios con FOLFOX (n=1303) fue de 14.4 meses en promedio, y FOLFOX combinado con terapia antiangiogénica (n=1297) fue de 15.8 meses en promedio. El tratamiento con IFL (irinotecan, fluorouracilo y leucovorin) (n=541) fue un promedio de 19.5 meses combinado con tratamiento antiangiogénico frente a 14.5 meses promedio en tratamiento único con IFL (n=475), en el único estudio con régimen de fluorouracil/leucovorin (n=104) se reporta 16.6 meses asociado a un biológico contra 12.9 meses sin combinación (n=105).

Adicional los resultados en relación a supervivencia libre de progresión, los tratamientos FOLFOX en combinación con terapia antiangiogénica, presentaron un promedio de 6.8 contra su tratamiento único de 5.5 meses. EL tratamiento con IFL único represento un promedio de 7.3 meses, en adición de un Biológico se representa un promedio de 13.6 meses, por su parte el tratamiento fluorouracil/leucovorin único con 9.2 meses en adición a un biológico y 5.5 meses como única dosis

Se recolectó y analizó la información correspondiente a las tasas de respuesta, logrando ver una mejor tasa de respuesta (22.7%) en los pacientes del grupo con quimioterapia asociada a terapia antiangiogénica, mientras que solo el 8.6% de los pacientes logró respuesta con esquema de quimioterapia como único tratamiento.

Otro de los aspectos importantes que fue evaluada fue el perfil de seguridad de cada uno de los regímenes de quimioterapia solos y en combinación con terapias antiangiogénicas. Son bien conocidos los eventos vasculares de las terapias biológicas de este tipo, y así fue demostrado en los estudios. Los eventos adversos reportados por adición de un tratamiento biológico se presentaron más que con un tratamiento de quimioterapia único siendo de más presentación la hipertensión arterial, sangrado, emesis y leucopenias presentándose en más de 50 % de los casos.

Especial atención se da a los eventos vasculares donde se presentaron unas 3 muertes por hemorragia del sistema nervioso central, las cuales se relacionaron a las terapias biológicas.

Adicional a esto, las perforaciones gastrointestinales han sido relacionadas con terapias antiangiogénicas y en mayor frecuencia en tumores gastrointestinales dado la lesión del tejido epitelial. Se registraron 4.5% de perforaciones intestinales, conllevando a la muerte a 3 pacientes que se encontraban en el grupo recibiendo bevacizumab

7 .DISCUSIÓN

El enfoque terapéutico y tratamiento médico en el cáncer colorectal metastásico ha sido de especial orientación en la práctica médica, es por eso que estudios de casos y controles, cohortes y revisiones sistemáticas han sido de gran ayuda para generar datos de importancia clínica en la elección de un tratamiento o no en relación a esta patología.

Dichos estudios abarcan gran cantidad de pacientes para solventar y sustentar que la elección de un tratamiento u otro genere más respaldo; no solo en la calidad de vida sino en la mejoría clínica medido en un aumento de la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión (33, 34, 35)

Adicional a esto la ocurrencia de eventos adversos y en particular unos apoyan el uso o la suspensión de alguna terapia que podría ser desfavorable para el paciente, es por eso la importancia de su evaluación y seguimiento.

En coherencia con lo anterior, esta revisión se centró en la evaluación de desenlaces de vital importancia en el ámbito de la oncología para tomar la elección de tratamiento- Como se observa, no solo depende de la presentación de un esquema de tratamiento biológico, sino de cuál es su acompañamiento, es decir no todos los esquemas de quimioterapia con biológico asociado presentan igual evaluación de supervivencia global o supervivencia libre de progresión.

Es el caso de FOLFOX (oxaliplatino, fluorouracilo y leucovorin) e IFL (irinotecan, fluorouracilo) en el primero la adición de un tratamiento biológico no genera un aumento significativo de supervivencia global o enfermedad libre de progresión, como sí se refleja en la combinación de IFL y biológico, el cual si representa de manera significativa un aumento en meses (34, 35)

Sin embargo, un punto que recalcan estos artículos es la potenciación de los eventos adversos de esquemas de quimioterapia los cuales aumentan casi un

40% en la adición de un biológico, en especial eventos vasculares como son la hipertensión, hemorragias y perforaciones gastrointestinales (35).

Entre las limitaciones de esta revisión se considera que aún falta más reporte de estudios en literatura médica para poder obtener muestras de pacientes más grandes que puedan generar o definir una conclusión, si bien el uso de medicamentos biológicos generan una vanguardia en el tratamiento de patologías crónicas o de alto costo.

Se utilizaron las herramientas para evitar sesgos y presentación de confusión en los resultados para la elección de manejo de esta patología. De todas formas se considera importante realizar un análisis cuantitativo para que de una forma más objetiva se puedan mostrar claras diferencias entre los diferentes brazos de tratamiento a comparar.

8. CONCLUSIONES

Luego de una revisión de 6 estudios clínicos con un número poblacional de 4085 pacientes, se reporta en el 38% una mejoría en los desenlaces de supervivencia global y supervivencia libre de progresión al añadir terapias biológicas de tipo antiangiogénico. Esta diferencia en meses asociada a un perfil de seguridad adecuado ha permitido su uso e implementación en algunas guías de tratamiento institucionales.

A parte de la supervivencia registrada, se ve una mejor tasa de respuesta con el uso de antiangiogénicos; aspecto que va muy de la mano con el tiempo libre de enfermedad y libre de progresión.

El aspecto importante a tener en cuenta es poder encasillar aquel paciente con un buen estado funcional para así lograr disminuir el riesgo de eventos adversos y mayormente aspectos vasculares, pues se han registrado sangrados a nivel de sistema nervioso central y perforaciones gastrointestinales asociadas al uso de bevacizumab. Dichos eventos no solo se han reportado en casos de cáncer colorrectal con uso de bevacizumab, sino en otros tipos de cáncer donde dicho medicamento tiene indicación.

El beneficio es claro al aumentar los tiempos de supervivencia, pero también es claro el riesgo de eventos adversos al usar terapias biológicas, por lo que será importante evaluar el riesgo-beneficio de los pacientes previo a la instauración de terapias combinadas.

De igual forma, se recomienda realizar meta-análisis para que de esta forma se pueda construir un análisis cuantitativo de las medidas de fuerza de asociación, un mayor número de pacientes para dar concretamente un resultado puntual en cuanto al beneficio en desenlaces de supervivencia y perfil de seguridad.

ANEXOS

Anexo 1. Herramienta de la Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo

Dominio	Descripción	Valoración de los revisores
Sesgo de selección.		
Generación de la secuencia.	Describir el método utilizado para generar la secuencia de asignación con detalle suficiente para permitir una evaluación de si la misma produjo grupos comparables.	Sesgo de selección (asignación sesgada a las intervenciones) a causa de una generación inadecuada de la secuencia de aleatorización.
Ocultamiento de la asignación.	Describir el método utilizado para ocultar la secuencia de asignación con detalle suficiente para determinar si las asignaciones a la intervención se podían prever antes o durante el reclutamiento.	Sesgo de selección (asignación sesgada a las intervenciones) a causa de una ocultación inadecuada de las asignaciones antes de asignarlas.
Sesgo de realización.		
Cegamiento de los participantes y del personal <i>Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado).</i>	Describir todas las medidas utilizadas, si se utilizó alguna, para cegar a los participantes y al personal del estudio al conocimiento de qué intervención recibió un participante. Proporcionar cualquier información con respecto a si el cegamiento propuesto fue efectivo.	Sesgo de realización a causa del conocimiento por parte de los participantes y del personal durante el estudio de las intervenciones asignadas.
Sesgo de detección.		
Cegamiento de los evaluadores del resultado <i>Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado).</i>	Describir todas las medidas utilizadas, si se utilizó alguna, para cegar a los evaluadores del resultado del estudio al conocimiento de qué intervención recibió un participante. Proporcionar cualquier información con respecto a si el cegamiento propuesto fue efectivo.	Sesgo de detección a causa del conocimiento por parte de los evaluadores de los resultados de las intervenciones asignadas.
Sesgo de desgaste.		
Datos de resultado incompletos <i>Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado).</i>	Describir la compleción de los datos de resultado para cada resultado principal, incluidos los abandonos y las exclusiones del análisis. Señalar si se describieron las los abandonos y las exclusiones, los números en cada grupo de intervención (comparados con el total de participantes asignados al azar), los motivos de las deserciones/exclusiones cuando se detallaron, y cualquier reinclusión en los análisis realizada por los revisores.	Sesgo de desgaste a causa de la cantidad, la naturaleza o el manejo de los datos de resultado incompletos.
Sesgo de notificación.		
Notificación selectiva de los resultados. <i>Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado).</i>	Señalar cómo los revisores examinaron la posibilidad de la notificación selectiva de los resultados, y qué encontraron.	Sesgo de notificación a causa de la notificación selectiva de los resultados.
Otros sesgos.		
Otras fuentes de sesgo.	Señalar alguna inquietud importante acerca del sesgo no abordada en los otros dominios del instrumento. Si en el protocolo de la revisión se prespecificaron preguntas/ítems particulares, se deberían proporcionar las respuestas para cada pregunta/ítem.	Sesgo debido a otros problemas no abordados en los apartados anteriores.

Anexo 2. Evaluación de la evidencia y su respectivo grado de recomendación.

Grados de recomendación

A: Existe buena evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación

B: Existe moderada evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación

C: La recomendación se basa en la opinión de expertos o en un panel de consenso

X: Existe evidencia de riesgo para esta intervención

Clasificación de las recomendaciones en función del nivel de evidencia disponible

Ia: La evidencia científica procede a partir de meta-análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados

Ib: La evidencia científica procede de al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado

Ila: La evidencia científica procede de al menos un estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin aleatorizar

Ilb: La evidencia científica procede de al menos un estudio casi experimental, bien diseñado

III: La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles

IV: La evidencia científica procede de documentos u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio

A: Recoge los niveles de evidencia científica Ia y Ib

B: Recoge los niveles de evidencia científica Ila, Ilb y III

C: Recoge los niveles de evidencia IV

Anexo 3 Tabulación de artículos seleccionados

Tabulación Resultados EFICACIA DE TERAPIAS BIOLÓGICAS DE TIPO ANTI-ANGIOGÉNICO EN EL CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA	
Título, Autor , Año de Publicación , Revista	Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin,Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200 - Bruce J. Giantonio, Paul J. Catalano, Neal J. Meropol, Peter J. O'Dwyer, Edith P. Mitchell, Steven R. Alberts, Michael A. Schwartz, and Al B. Benson III , APRIL 20 2007 JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY
Criterios de Inclusión <ul style="list-style-type: none"> • Estudios clínicos aleatorizados controlados – Fase II / III • Población con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico (Estadio IV) • Administración de terapias antiangiogénicas • Medición de Eficacia del tratamiento 	<p style="text-align: center;">Si</p> <p style="text-align: center;">Si</p> <p style="text-align: center;">Si</p> <p style="text-align: center;">Si</p>
Intervenciones Control : Intervenciones Biológicas :	FOLFOX4 FOLFOX4 bevacizumab
Desenlace : Unidad de Medición Hazard Ratio – Odds Ratio Enfermedad libre de progresión Supervivencia Global	12.9 meses (biolo+quim) Vs 10.8 Meses (Quimio) HR 0.75 P 0.011 7.3 meses (biolo+quim) Vs 4.7 Meses (Quimio) HR 0.61 P 0.001
Eventos Adversos	Hipertensión sangrado vomito
Tamaño de Muestra	829 Pacientes

<p style="text-align: center;">Tabulación Resultados</p> <p style="text-align: center;">EFICACIA DE TERAPIAS BIOLÓGICAS DE TIPO ANTI-ANGIOGÉNICO EN EL CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO</p> <p style="text-align: center;">REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA</p>	
Título, Autor , Año de Publicación , Revista	Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer Herbert Hurwitz, M.D., Louis Fehrenbacher, M.D., William Novotny, M.D., Thomas Cartwright, M.D., John Hainsworth, M.D., William Heim, M.D., Jordan Berlin, M.D., Ari Baron, M.D., Susan Griffing, B.S., Eric Holmgren, Ph.D., Napoleone Ferrara, M.D., Gwen Fyfe, M.D., Beth Rogers, B.S., Robert Ross, M.D., and Fairouz Kabbinavar, M.D. , Junio 2004 New England Journal of medicine
<p>Criterios de Inclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estudios clínicos aleatorizados controlados – Fase II / III • Población con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico (Estadio IV) • Administración de terapias antiangiogénicas • Medición de Eficacia del tratamiento 	<p>Si</p> <p>Si</p> <p>Si</p> <p>Si</p>
<p>Intervenciones Control :</p> <p>Intervenciones Biológicas :</p>	<p>irinotecan, fluorouracil, leucovorin</p> <p>irinotecan, bolus fluorouracil, and leucovorin (IFL) plus bevacizumab</p>
<p>Desenlace :</p> <p>Unidad de Medición Hazard Ratio – Odds Ratio</p> <p>Enfermedad libre de progresión</p> <p>Supervivencia Global</p>	<p>10.6 meses (biolo+quim) Vs 6.2 Meses (Quimio) HR 0.54 P P 0.001</p> <p>20.3 meses (biolo+quim) Vs 15.6 Meses (Quimio) HR 0.66 P 0.001</p>
Eventos Adversos	Hipertensión diarrea leucopenia
Tamaño de Muestra	813 Pacientes

<p style="text-align: center;">Tabulación Resultados</p> <p style="text-align: center;">EFICACIA DE TERAPIAS BIOLÓGICAS DE TIPO ANTI-ANGIOGÉNICO EN EL CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO</p> <p style="text-align: center;">REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA</p>	
Título, Autor , Año de Publicación , Revista	<p>Addition of Bevacizumab to Bolus Fluorouracil and Leucovorin in First-Line Metastatic Colorectal Cancer:Results of a Randomized Phase II Trial</p> <p>Fairooz F. Kabbinavar, Joseph Schulz, Michael McCleod, Taral Patel, John T. Hamm, J. Randolph Hecht, Robert Mass, Brent Perrou, Betty Nelson, and William F. Novotny Junio 2005 JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY</p>
<p>Criterios de Inclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estudios clínicos aleatorizados controlados – Fase II / III • Población con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico (Estadio IV) • Administración de terapias antiangiogénicas • Medición de Eficacia del tratamiento 	<p>Si</p> <p>Si</p> <p>Si</p> <p>Si</p>
<p>Intervenciones Control :</p> <p>Intervenciones Biológicos :</p>	<p>fluorouracil , leucovorin , Placebo</p> <p>fluorouracil , leucovorin , Bevacizumab</p>
<p>Desenlace :</p> <p>Unidad de Medición Hazard Ratio – Odds Ratio</p> <p>Enfermedad libre de progresión</p> <p>Supervivencia Global</p>	<p>9.2 meses (biolo+quim) Vs 5.5 Meses (Quimio) HR 0.54 P P 0.001</p> <p>16.6 meses (biolo+quim) Vs 12.9 Meses (Quimio) HR 0.50 P 0.0002</p>
Eventos Adversos	Hipertensión
Tamaño de Muestra	209 Pacientes

<p style="text-align: center;">Tabulación Resultados</p> <p style="text-align: center;">EFICACIA DE TERAPIAS BIOLÓGICAS DE TIPO ANTI-ANGIOGÉNICO EN EL CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO</p> <p style="text-align: center;">REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA</p>	
Título, Autor , Año de Publicación , Revista	<p>Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy in Chinese patients with metastatic colorectal cancer</p> <p>Zhong Zh-en Guan, Jian M-ing Xu-, Rong C-heng Luo-, Feng Y-i Feng-, Li W-ei Wang, Lin Shen Shi Y-ing Yu, Yi Ba H-ua</p> <p>2011 Journal of Cancer Chinese</p>
<p>Criterios de Inclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estudios clínicos aleatorizados controlados – Fase II / III • Población con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico (Estadio IV) • Administración de terapias antiangiogénicas • Medición de Eficacia del tratamiento 	<p>Si</p> <p>Si</p> <p>Si</p> <p>Si</p>
<p>Intervenciones Control :</p> <p>Intervenciones Biológicos :</p>	<p>irinotecan, leucovorin fluorouracil</p> <p>irinotecan, leucovorin fluorouracil</p> <p>Bevacizumab</p>
<p>Desenlace :</p> <p>Unidad de Medición Hazard Ratio – Odds Ratio</p> <p>Enfermedad libre de progresión</p> <p>Supervivencia Global</p>	<p>8.3 meses (biolo+quim) Vs 4.2 Meses (Quimio) HR 0.44 P P 0.001</p> <p>18.7 meses (biolo+quim) Vs 13.4 Meses (Quimio) HR 0.62 P 0.014</p>
Eventos Adversos	Hipertensión Sangrado trombosis proteinuria
Tamaño de Muestra	211 Pacientes

<p style="text-align: center;">Tabulación Resultados</p> <p style="text-align: center;">EFICACIA DE TERAPIAS BIOLÓGICAS DE TIPO ANTI-ANGIOGÉNICO EN EL CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA</p>	
Título, Autor , Año de Publicación , Revista	Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study of First-Line Oxaliplatin-Based Chemotherapy Plus PTK787/ZK222584, an Oral Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibitor, in Patients With Metastatic Colorectal Adenocarcinoma J. Randolph Hecht, Tanja Trarbach, John D. Hainsworth, Pierre Major, Elke Jaeger, Robert A. Wolff, Katherine Lloyd-Salvant, György Bodoky, Kelly Pendergrass, William Berg, Bee-Lian Chen, Tarja Jalava, Gerold Meinhardt, Dirk Laurent, David Lebwohl, and David Ker Mayo 2011 JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY
<p>Criterios de Inclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estudios clínicos aleatorizados controlados – Fase II / III • Población con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico (Estadio IV) • Administración de terapias antiangiogénicas • Medición de Eficacia del tratamiento 	<p>Si</p> <p>Si</p> <p>Si</p> <p>Si</p>
<p>Intervenciones Control :</p> <p>Intervenciones Biológicas :</p>	<p>FOLFOX4 , placebo</p> <p>FOLFOX4 , plus PTK/ZK</p>
<p>Desenlace :</p> <p>Unidad de Medición Hazard Ratio – Odds Ratio</p> <p>Enfermedad libre de progresión</p> <p>Supervivencia Global</p>	<p>7.7 meses (biolo+quim) Vs 7.6 Meses (Quimio) HR 0.88 P P 0.118</p> <p>21.4 meses (biolo+quim) Vs 20.5 Meses (Quimio) HR 1.08 P 0.260</p>
Eventos Adversos	Hipertensión
Tamaño de Muestra	1168 Pacientes

<p style="text-align: center;">Tabulación Resultados</p> <p style="text-align: center;">EFICACIA DE TERAPIAS BIOLÓGICAS DE TIPO ANTI-ANGIOGÉNICO EN EL CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO</p> <p style="text-align: center;">REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA</p>	
Título, Autor , Año de Publicación , Revista	Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin With or Without PTK787/ZK 222584 in Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Adenocarcinoma J. Eric Van Cutsem, Emilio Bajetta, Juan Valle, Claus-Henning Köhne, J. Randolph Hecht, Malcolm Moore, Colin Germond, William Berg, Bee-Lian Chen, Tarja Jalava, David Lebwohl, Gerold Meinhardt, Dirk Laurent, and Edward Linand David Ker Mayo 2011 JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY
<p>Criterios de Inclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estudios clínicos aleatorizados controlados – Fase II / III • Población con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico (Estadio IV) • Administración de terapias antiangiogénicas • Medición de Eficacia del tratamiento 	<p>Si</p> <p>Si</p> <p>Si</p> <p>Si</p>
<p>Intervenciones Control :</p> <p>Intervenciones Biológicas :</p>	<p>FOLFOX4 , placebo</p> <p>FOLFOX4 , plus PTK/ZK</p>
<p>Desenlace :</p> <p>Unidad de Medición Hazard Ratio – Odds Ratio</p> <p>Enfermedad libre de progresión</p> <p>Supervivencia Global</p>	<p>5.6 meses (biolo+quim) Vs 4.2 Meses (Quimio) HR 0.83 P P 0.013</p> <p>13.1 meses (biolo+quim) Vs 11.9 Meses (Quimio) HR 1. P 0.957</p>
Eventos Adversos	Hipertensión
Tamaño de Muestra	855 Pacientes

Anexo 4. Evaluación del riesgo de sesgo para estudios seleccionados

Sesgo	Autor	Comentarios
	Hurwitz 2004	
Generación de la secuencia (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Se describe un proceso de aleatorización
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Se describe el proceso de ocultamiento de los pacientes
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Riesgo poco claro	Los pacientes una vez en progresión de la enfermedad se rompía el ciego, sin embargo no es claro en indicar si sucedió con algún paciente.
Cegamiento de los evaluadores de resultados (sesgo de detección)	Riesgo poco claro	Una vez el paciente presentaba progresión de la enfermedad se rompía el ciego, sin embargo no es claro en indicar si sucedió y por ende se rompió el sesgo en evaluadores.
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Riesgo poco claro	El estudio no abordó este resultado
Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Los resultados preespecificados son descritos.
Otras fuentes de sesgo	Bajo riesgo	No hay otras fuentes de sesgo

Sesgo	Autor	Comentarios
	Giantonio 2007	
Generación de la secuencia (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Se describe un proceso de aleatorización
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	No se describe con detalle suficiente para permitir una evaluación definitiva
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo	Estudio abierto pero los resultados no son influenciados por falta de cegamiento.
Cegamiento de los evaluadores de resultados (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Estudio abierto pero los revisores creen que la medida no está influenciada por el cegamiento.
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	No hay resultados faltantes
Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Los resultados preespecificados son descritos.
Otras fuentes de sesgo	Bajo riesgo	No hay otras fuentes de sesgo

Sesgo	Autor	Comentarios
	Kabbinavar 2005	
Generación de la secuencia (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Se describe un proceso de aleatorización
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Se describe el proceso de ocultamiento de los pacientes
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Riesgo poco claro	Los pacientes una vez en progresión de la enfermedad se rompía el ciego, sin embargo no es claro en indicar si sucedió con algún paciente.
Cegamiento de los evaluadores de resultados (sesgo de detección)	Riesgo poco claro	Una vez el paciente presentaba progresión de la enfermedad se rompía el ciego, sin embargo no es claro en indicar si sucedió y por ende se rompió el sesgo en evaluadores.
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Riesgo poco claro	El estudio no abordó este resultado
Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Los resultados preespecificados son descritos.
Otras fuentes de sesgo	Bajo riesgo	No hay otras fuentes de sesgo

Sesgo	Autor	Comentarios
	Zhong 2011	
Generación de la secuencia (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Se describe un proceso de aleatorización
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Se describe el proceso de ocultamiento de los pacientes
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo	Los pacientes se encontraban cegados y la única razón para levantar el sesgo era por emergencia médica.
Cegamiento de los evaluadores de resultados (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Los pacientes se encontraban cegados y la única razón para levantar el sesgo era por emergencia médica.
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Riesgo poco claro	El estudio no abordó este resultado
Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)	Riesgo poco claro	No hay suficiente información para valorar este aspecto.
Otras fuentes de sesgo	Riesgo poco claro	No hay suficiente información para valorar otras fuentes de sesgo

Sesgo	Autor	Comentarios
	Hetch 2011	
Generación de la secuencia (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Se describe un proceso de aleatorización
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Se describe el proceso de ocultamiento de los pacientes
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo	Los pacientes se encontraban cegados y la única razón para levantar el sesgo era por emergencia médica.
Cegamiento de los evaluadores de resultados (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Los pacientes se encontraban cegados y la única razón para levantar el sesgo era por emergencia médica.
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Riesgo poco claro	El estudio no abordó este resultado
Notificación selectiva de	Riesgo poco	No hay suficiente información para

los resultados (sesgo de notificación)	claro	valorar este aspecto.
Otras fuentes de sesgo	Riesgo poco claro	No hay suficiente información para valorar otras fuentes de sesgo

Sesgo	Autor	Comentarios
	Van Cutsem 2011	
Generación de la secuencia (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Se describe un proceso de aleatorización
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Se describe el proceso de ocultamiento de los pacientes
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo	Los pacientes se encontraban cegados y la única razón para levantar el sesgo era por emergencia médica.
Cegamiento de los evaluadores de resultados (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Los pacientes se encontraban cegados y la única razón para levantar el sesgo era por emergencia médica.
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Riesgo poco claro	El estudio no abordó este resultado
Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)	Riesgo poco claro	No hay suficiente información para valorar este aspecto.
Otras fuentes de sesgo	Riesgo poco claro	No hay suficiente información para valorar otras fuentes de sesgo

Referencias bibliográficas

1. Valle I, Tramalloni D, Bragazzi NL. Cancer prevention: state of the art and future prospects. *J Prev Med Hyg* 2015 Jun 10;56(1): E2-7.
2. Haggard FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg.* 2009 Nov;22(4): 191-7.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 04/april/2016
4. Ministerio de Salud y Protección Social Colombia 2011. Observatorio Nacional de Salud Colombia. Disponible desde <http://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INS/informefinal.pdf>
5. Patel P, De P. Trends in colorectal cancer incidence and related lifestyle risk factors in 15-49-year-olds in Canada, 1969-2010. *Cancer Epidemiol* 2016 Apr 6; 42:90-100.
6. Johnson CM, Wei C, Ensor JE, Smolenski DJ, Amos CI, Levin B, Berry DA. Meta-analyses of Colorectal Cancer Risk Factors. *Cancer Causes Control.* 2013 Jun; 24(6): 1207–1222.
7. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol.* 2008 Jun;103(6):1541–9
8. Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, Tazi MA, Lamour J, Gerard D, Dassonville F, Bonithon-Kopp C. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology.* 2004;126:1674–1680

9. Rabeneck L, Paszat LF, Saskin R, Stukel TA. Association between colonoscopy rates and colorectal cancer mortality. *Am J Gastroenterol*. 2010 Jul;105(7):1627–32.
10. Sociedad Mexicana de Oncología 2008 [Internet]. *Gaceta Mexicana de Oncología Web*. Disponible en : http://www.smeo.org.mx/gaceta/2008/SUPLEMENTOV7_4_2008.pdf
11. Binefa G, Rodríguez-Moranta F, Teule A, Medina-Hayas M. Colorectal cancer: from prevention to personalized medicine. *World J Gastroenterol*. 2014 Jun 14; 20(22): 6786–808.
12. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971 Nov;285(21):1182-86
13. American Cancer Society (Internet). *Cancer Facts & Figures 2016*. Atlanta, Georgia: American Cancer Society; 2016. Disponible desde <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-047079.pdf>
14. Meyerhardt J, Mayer R. Systemic Therapy for Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2005 Feb. 352:476-87
15. Zhao Y, Adjei AA. Targeting Angiogenesis in Cancer Therapy: Moving Beyond Vascular Endothelial Growth Factor. *Oncologist*. 2015 Jun.20(6): 660-73.
16. Shieh Y, Eklund M, Sawaya GF, Black WC, Kramer BS, Esserman LJ. Population-based screening for cancer: hope and hype. *Nat Rev Clin Oncol* 2016 Apr. [Epub ahead of print].
17. Favoriti P, Carbone G, Greco M, Pirozzi F, Pirozzi R, Corcione F. Worldwide burden of colorectal cancer: a review. *Updates Surg*. 2016 Mar;68 (1):7-11. .
18. Ministerio de Salud y Protección Social Colombia. Instituto Nacional de Cancerología-ESE. Bogotá, Colombia. Anuario estadístico 2012. Disponible desde <http://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/ANUARIO>.
19. Cunningham D, Atkin W, Lenz H, Lynch H, Minsky B, Nordlinger B, Starling Naureen. Colorectal cancer. *Lancet* 2010 Mar 20, 375 (9719):1030-47.

20. Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher R, Stillman JS, O'Brien MJ, Levin B, Smith RA, Lieberman DA, Burt RW, Levin TR, Bond JH, Brooks D, Byers T, Hyman N, Kirk L, Thorson A, Simmang C, Johnson D, Rex DK; US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer; American Cancer Society. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *Gastroenterology* 2006 May, 130 (6):1872-85
21. Brenner H, Kloor M, Pax C. Colorectal cancer. *Lancet* 2014 Apr 26; 383 (9927): 1409-502.
22. Winawer SJ. The history of colorectal cancer screening: a personal perspective. *Dig Dis Sci*. 2015 Mar; 60 (3):596-608.
23. Roncucci L, Mariani F. Prevention of colorectal cancer: How many tools do we have in our basket?. *Eur J Intern Med*. 2015 Dec; 26 (10): 752-6.
24. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. United States (www.seer.cancer.gov). Stat fact sheets: Colon and Rectum.
25. Wagner ADADW, Arnold D, Grothey AAG, Haerting J, Unverzagt S. Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul (;(3): CD005392
26. Reinacher-Schick A, Pohl M, Schmiegel W. Drug Insight: antiangiogenic therapies for gastrointestinal cancer - focus on monoclonal antibodies. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2008 May;5(5): 250-67.
27. Sia D, Alsinet C, Newell P, Villanueva A. VEGF signaling in cancer treatment. *Curr Pharm Des*. 2014,20 (17): 2834-42.
28. Shinkaruk S, Bayle M, Laín G, Déléris G. Vascular endothelial cell growth factor (VEGF), an emerging target for cancer chemotherapy. *Curr Med Chem Anticancer Agents*. 2003 Mar,3 (2): 95-117.
29. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. *J Biochem*. 2013 Jan;153 (1): 13-9.

30. Jayson GC, Kerbel R, Ellis LM, Harris AL. Antiangiogenic therapy in oncology: current status and future directions. *Lancet* 2016 Feb 4. [Epub ahead of print].
- 31 Ferrara N, Kerbel RS. Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature* 2005; 438: 967-74
- 32 Centro Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet]. Barcelona; Centro Cochrane Iberoamericano: 2012. Disponible en <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>.
- 33 Gíantonio B, Catalano P, Meropol N, O'Dwyer P, Mitchell E, Alberts S, Schwartz M, Benson A. Bevacizumab in combination with Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer; results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007, 25:1539-1544.
- 34 Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2004, 350:2335-42.
- 35 Guan ZZ, Xu JM, Luo RC et al. Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy in chinese patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III ARTIST trial. *Chin J Cancer*, 2011, 30 (10) 682-