

INFORME FINAL

***“Revisión Sistemática de la Literatura y
Evaluación de las Tecnologías Sanitarias en
Cáncer de Colon para el Desarrollo de
Guías de Práctica Clínica”***

**Investigadora: Marcela Pezzani.
Coordinadora: Gabriela Moreno.
Directora: Vivienne Bachelet.**

Santiago, 23 de mayo de 2008.

Tabla de contenido

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | INTRODUCCIÓN | 4 |
| 2 | DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA A EVALUAR | 4 |
| 3 | OBJETIVO GENERAL..... | 4 |
| 4 | OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 4 |
| 5 | MÉTODOS..... | 5 |
| 5.1 | Búsqueda Bibliográfica | 5 |
| 5.2 | Criterios de Inclusión y Exclusión | 6 |
| 5.2.1 | Criterios de inclusión de los estudios:..... | 6 |
| 5.2.2 | Criterios de exclusión de los estudios: | 6 |
| 6 | CRITERIOS DE ANÁLISIS CRÍTICO | 6 |
| 7 | SÍNTESIS DE RESULTADOS | 7 |
| 8 | RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA | 8 |
| 8.1 | Revisiones Sistemáticas..... | 8 |
| 8.2 | Estudios Primarios..... | 8 |
| 9 | CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS | 10 |
| 9.1 | Revisiones Sistemáticas..... | 10 |
| 9.2 | Estudios Primarios..... | 17 |
| 10 | RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS..... | 21 |
| 10.1 | Revisiones Sistemáticas:..... | 21 |

| | | |
|------|--|----|
| 10.2 | Estudios Primarios:..... | 29 |
| 11 | SÍNTESIS DE EVIDENCIA | 34 |
| 12 | CONCLUSIONES | 37 |
| 13 | ANEXOS | 39 |
| 13.1 | Revisiones Sistemáticas Seleccionadas | 39 |
| 13.2 | Revisiones Excluidas | 40 |
| 13.3 | Estudios Primarios Seleccionados | 40 |
| 13.4 | Estudios Primarios Excluidos | 42 |
| 14 | ANÁLISIS CRÍTICO DE ESTUDIOS PRIMARIOS | 43 |

1 INTRODUCCIÓN

Este informe ha sido elaborado dentro del marco de la adquisición número 757-905-LE07 llamada "Revisión de Literatura Científica y Evaluación de Tecnologías Sanitarias para el Desarrollo de Guías de Práctica Clínica", solicitada por la Subsecretaría de Salud Pública del Ministerio de Salud de Chile, y adjudicado a Medwave Estudios Ltda. mediante Resolución Número 834, con fecha 19 de diciembre de 2007 y firmada por la subsecretaria de salud pública, Doña Lidia Amarales Osorio, y correspondiente a convenio aprobado mediante Resolución Número 889.

2 DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA A EVALUAR

El cáncer del colon es una enfermedad tratable y a menudo curable cuando está localizado en el intestino. Representa la cuarta causa de muerte a nivel mundial. La cirugía es la forma primaria de tratamiento y da como resultado la curación de aproximadamente 50% de los pacientes. La recurrencia después de la cirugía es un problema serio y a menudo es la causa definitiva de muerte.

Antes del año 2000, el FU-5 era la única quimioterapia citotóxica en el entorno adyuvante para pacientes con cáncer de colon en estadio III. Muchos de los primeros ensayos clínicos aleatorizados del FU-5 en el entorno adyuvante no lograron mostrar mejoría significativa en la supervivencia de los pacientes.

Nuevos quimioterápicos y protocolos de uso han abierto una nueva era en el tratamiento de esta neoplasia en sus diferentes estadios¹.

3 OBJETIVO GENERAL

Identificar, sintetizar y evaluar la mejor evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de los tratamientos para el cáncer de colon.

4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar y sintetizar la mejor evidencia disponible en la literatura sobre la efectividad y seguridad de los tratamientos, de acuerdo a la etapificación del cáncer de colon.

1. ¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre capecitabina y 5-fluorouracilo como tratamiento adyuvante del cáncer de colon?
2. ¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre el esquema cirugía más capecitabina y el esquema cirugía más 5-fluorouracilo más leucovorina, para el tratamiento del Estadio EII del cáncer de colon?

¹ Avances en los Tratamientos Oncológicos Dr. Claudio Painemal, Sección de Oncología, Hospital Clínico Universidad de Chile. Medwave. Año VII No. 1 Enero 2007.

3. ¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre el esquema cirugía más capecitabina y el esquema cirugía más 5-fluorouracilo más leucovorina, para el tratamiento adyuvante del estadio III del cáncer de colon?
4. ¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre el esquema cirugía más capecitabina más taxano y el esquema cirugía más folfox como adyuvante para el tratamiento del estadio EIII del cáncer de colon?
5. ¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre la asociación de capecitabina más taxanos y folfox, como neoadyuvantes para el tratamiento del estadio EIV del cáncer de colon?
6. ¿Cuál es la efectividad y seguridad del irinotecan como terapia de segunda línea en el tratamiento quimioterápico del cáncer de colon metastásico?

5 MÉTODOS

La revisión sistemática se desarrollará en las siguientes etapas:

5.1 Búsqueda Bibliográfica

a. Fuentes:

Bases de datos electrónicas: Medline, Lilacs, bases de datos del CRD de la Universidad de York (DARE, HTA Database), listas de referencias de los artículos seleccionados, National Cancer Institute, American Cancer Society.

EMBASE no fue consultado debido a su alto costo que excede las capacidades presupuestarias de este proyecto.

b. Palabras clave:

Palabras clave: colon, metastasis, cancers colon, neoplasms, colonic neoplasms, treatment, drug therapy, chemotherapy, surgery, therapeutic use, capecitabine, antimetabolites, antineoplastic, fluorouracil, taxane, taxoids, folfox protocols.

Filtros: Human, español, inglés, revisiones sistemáticas, estudios clínicos controlados.

c. Cobertura temporal de la búsqueda:

- Hasta marzo de 2008.

d. Idiomás:

Estudios en inglés o español.

5.2 Criterios de Inclusión y Exclusión

5.2.1 Criterios de inclusión de los estudios:

- a. Criterios de inclusión de los estudios:
- Estudios en seres humanos a escala individual, grupal o poblacional, referidos a los ítems específicos de las preguntas sobre tratamiento de cáncer de colon.
 - 1.1 Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados (ECA).
 - 1.2 Guías de práctica clínica.
 - 1.3 Informes de evaluación de tecnologías en salud.
 - En estudios primarios (EP): ensayos clínicos (EC) individuales aleatorizados y no aleatorizados y estudios de cohorte y series de casos.

5.2.2 Criterios de exclusión de los estudios:

No hay criterios de exclusión porque se derivan de la no conformidad de los criterios de inclusión.

6 CRITERIOS DE ANÁLISIS CRÍTICO

Cada estudio será analizado individualmente en términos de su validez interna y de acuerdo al diseño, considerando:

- a. Revisiones sistemáticas:
- o Calidad del proceso de búsqueda bibliográfica.
 - o Calidad de los criterios de selección de los estudios (pertinencia del tipo de diseño).
 - o Calidad del análisis crítico realizado sobre los estudios.
- b. Ensayos clínicos:
- o Diseño.
 - o Método de asignación.
 - o Encubrimiento de la asignación.
 - o Pérdidas de seguimiento.
 - o Ciego.
- c. Estudios de cohorte:
- o Prospectiva/retrospectiva.
 - o Métodos de ajuste de variables confusoras.
 - o Pérdidas de seguimiento.
- d. Estudios de casos y controles:
- o Método de selección de los controles.

- Métodos de ajuste de variables confusoras.
- Principales potenciales de sesgo: sesgo de recuerdo, otros.

- e. Series de casos:
 - Análisis cualitativo.

- f. Estudios de pruebas diagnósticas:
 - Calidad del estándar de referencia (*gold standard* o patrón de oro).
 - Calidad de la descripción de la prueba.
 - Principales potenciales de sesgo: información clínica, verificación parcial o diferencial, incorporación.

7 SÍNTESIS DE RESULTADOS

Se confeccionó tablas resumen con las características y resultados del análisis crítico de cada estudio seleccionado.

Para cada pregunta específica se entrega una síntesis final de los hallazgos de la revisión, que incluye:

- Cantidad y calidad de los estudios.
- Síntesis de resultados, considerando:
 - Magnitud de los efectos.
 - Heterogeneidad de los estudios (tipo de pacientes, tipo de intervención).
 - Heterogeneidad de los resultados de los estudios.
 - Moderadores de efecto: análisis de subgrupos para distintos tipos de paciente y de intervención, según exista evidencia al respecto.
- Conclusiones: apreciación sobre la efectividad y seguridad de la intervención conforme a los hallazgos de la revisión.
- Validez externa.
- Nivel de evidencia asociado.

8 RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

8.1 Revisiones Sistemáticas

La búsqueda bibliográfica permitió identificar un total de 6 revisiones sistemáticas (véase anexo 13.1) que cumplieron los criterios de inclusión.

Tabla 1: Revisiones sistemáticas

| Fuente | Nº estudios seleccionados |
|------------------------------------|---------------------------|
| Medline | 6 |
| DARE / HTA Database | |
| Otras | 2 |
| Cochrane | 1 |
| TOTAL | 9 |
| TOTAL EXCLUYENDO DUPLICADOS | 6 |

Las revisiones excluidas por razones temáticas o metodológicas se detallan en anexo 13.2.

8.2 Estudios Primarios

La búsqueda bibliográfica permitió identificar un total de 6 estudios primarios (véase anexo 13.3) que cumplieron los criterios de inclusión.

Tabla 2: Estudios primarios

| Fuente | Nº estudios seleccionados |
|------------------------------------|---------------------------|
| Medline | 12 |
| DARE / HTA Database | |
| Lilacs | |
| Otras* | |
| TOTAL | 12 |
| TOTAL EXCLUYENDO DUPLICADOS | 6 |

* Fuentes de literatura gris, listas de referencias.

En la revisión final se excluyeron 4 estudios previamente seleccionados por razones temáticas, se detallan en anexo 14.4.

9 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

9.1 Revisiones Sistemáticas

- ¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre capecitabina y 5-fluorouracilo como tratamiento adyuvante del cáncer de colon?

| Estudio | Tipo de paciente incluido en la revisión | Tipo de intervenciones incluidas en la revisión | Contexto de los estudios incluidos en la revisión | Desenlaces evaluados | Tipos de estudios incluidos en la revisión | Calidad metodológica de la revisión |
|-----------------|--|---|---|---|--|--|
| Figueredo, 2004 | Pacientes con cáncer de colon estadio II, con terapia adyuvante. | -Observación | Inclusión: ECA y metaanálisis, involucrando pacientes con cáncer de colon estadio II, sometidos a cirugía comparado con terapia adyuvante con observación, con <i>outcome</i> primario de sobrevida. Exclusión: No relevante. | Los beneficios de la terapia adyuvante son pequeños y no asociados a la mejoría de la sobrevida global. | ECA=37 metaanálisis =11 | a) Cobertura temporal MEDLINE: 1966 a Julio 2003, CANCERLIT: 1983 a octubre 2002 y Cochrane Library: en el año 2003. ECA del: <i>Meetings Anual de American Society of Clinical Oncology</i> del año 1998 a 2003 y de <i>American Society for Therapeutic Radiology y Oncology</i> del año 1998 a 2002. Se buscó archivos impresos y revisó referencias de estudios relevantes. b) No especifica calidad del análisis crítico. |
| | | Oral -Fluorouracilo (FU) -FU más semustine -FU más levamisole | | | | |
| | | Intravenoso -FU más ácido folínico (leucovorina) intravenosa | | | | |
| | | Intraperitoneal -FU en infusión intraperitoneal | | | | |

| | | | | | | |
|--------------|--|--|---------------|---|--|--|
| | | Infusión vena porta -FU en infusión de la vena porta sola o con mitomicina | | | | |
| | | Infusión vena hepática -FU en infusión de la hepática | | | | |
| | | Inmunoterapia | | | | |
| Benson, 2004 | Pacientes con cáncer de colon estadio II, con terapia adyuvante. | -Fluorouracilo (FU) -Observación | No relevantes | Los datos de los ECA del CCOPGI encontraron que no existe evidencia significativa de supervivencia global con la terapia adyuvante para los pacientes con cáncer de colon estadio II. | La revisión sistemática <i>Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative</i> (CCOPGI) original, publicada en 1997, incluye 37 ECA y 11 metaanálisis, sirvió de fuente primaria para esta guía, luego en conjunto con <i>American Society of Clinical Oncology Panel</i> (ASCO), realizaron una revisión hasta enero de 2003 y fue publicada en este artículo año 2004. | Es una guía. a) Refieren que detalles de la estrategia de búsqueda de la literatura de CCOPGI, y metaanálisis pueden ser encontrados en el artículo de Figueredo et al. 2004. MEDLINE: búsqueda de mayo 2003 a febrero 2004. b) No especifica calidad del análisis crítico, en este artículo y ni en el estudio de Figueredo et al. 2004. |
| | | -Levamisole | | | | |
| | | -FU más levamisole | | | | |
| | | -FU más ácido fólico (leucovorina) -Methyl-CCNU (semustine) | | | | |
| | | -FU más mitomicina C | | | | |
| | | -FU más mitomicina C | | | | |

| | | | | | | |
|---|---|---|--|---|-----------------|---|
| | | <p>más Bacillus Calmette-Guerin</p> <p>-FU más Bacillus Calmette-Guerin</p> <p>-FU + semustine + vincristine</p> <p>-FU + heparina en infusión de la vena porta</p> <p>-FU + semustine + vincristine</p> <p>-FU + semustine</p> | | | | |
| Colorectal Cancer Collaborative Group, 2000 | Pacientes con Ca colorrectal avanzado no metastásico o metastático. | Quimioterapia paliativa con diferentes esquemas, algunos basados en 5FU. | Correspondiendo a un 30% de riesgo de recurrencia (HR 0,70 rango 0,63 a 0,78). | <p>Sobrevida.</p> <p>Progresión de la enfermedad.</p> <p>Calidad de vida y toxicidad.</p> | 13 ECA (n=1365) | <p>a) Búsqueda entre 1988 y 1993. Búsqueda se realiza en <i>Cochrane Controlled Register Trials</i>, Medline, Cancer List, Cinahl, Healthstars, Scence Citation Index, Edina Biosis, Pascal Index to Scientist an Technical Proceeding. Hubo búsqueda literatura gris.</p> <p>b) Hubo análisis crítico de los estudios, validación de los resultados.</p> |

| | | | | | | |
|------------------|--|---|---|---|---|--|
| Sakamoto, 2004 | Ca colorrectal estadio I a III sin metástasis después de la cirugía. | Administración oral de derivados de pirimidinas fluoriladas por 12 meses. | Sólo se incluyeron estudios aleatorizados. Incluyeron Ca de colon y recto pero los pacientes fueron estratificados por tipo de Ca y tratamiento recibido. Se excluyeron pacientes con complicaciones postoperatorias. | Tiempo libre de enfermedad. Sobrevida. | 3 ECR (n= 5233) | a) Incluyó estudios iniciados antes de 1990. Aplicaron metodología para metaanálisis. b) Análisis a través de HR. Se evaluó heterogeneidad de los estudios. |
| Ragnhammar, 2001 | Ca colorrectal | Efecto de la QX en el Ca colorrectal. | En esta revisión en general se incluyeron 208 artículos, 162 estudios aleatorizados y 8 metaanálisis, con un total de 126.800 pacientes. | Tiempo libre de enfermedad. Sobrevida. Muertes. | Estudios clínicos, estudios aleatorizados y metaanálisis. | La metodología se describe en otro artículo anterior del mismo autor donde se señala que la búsqueda se realizó en Medline y Cancerlist, entre 1981 y 2001. Buyse incluye sólo artículos en inglés publicados hasta 1987; se realizó un análisis estratificado por tipo de cáncer y tipo de terapia. Se aplicaron análisis estadísticos. |

- ¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre el esquema cirugía más capecitabina y el esquema cirugía más 5-fluorouracilo más leucovorina, para el tratamiento del estadio EII del cáncer de colon?

| Estudio | Tipo de paciente incluido en la revisión | Tipo de intervenciones incluidas en la revisión | Contexto de los estudios incluidos en la revisión | Desenlaces evaluados | Tipos de estudios incluidos en la revisión | Calidad metodológica de la revisión |
|------------------|---|--|--|---|---|--|
| Gill 2004 | Pacientes con Ca de colon estadio II y III. | Se comparó 5FU más leucovorina versus 5FU más levamizol versus cirugía sola. | No | Tiempo libre de enfermedad. Sobrevida. | 7 ECA (n=3302) | a) No se describe la búsqueda, periodo de tiempo. b) El análisis se realizó por intención a tratar, basados en el modelo de regresión Cox hazard, hubo estratificación, seguimiento 8 años. |
| Ragnhammar, 2001 | Ca colorrectal | Efecto de la QX en el Ca colorrectal. | En esta revisión en general se incluyeron 208 artículos, 162 estudios aleatorizados y 8 metaanálisis, con un total de 126.800 pacientes. | Tiempo libre de enfermedad. Sobrevida. Muertes. | Estudios clínicos, estudios aleatorizados y metaanálisis. | La metodología se describe en otro artículo anterior del mismo autor donde se señala que la búsqueda se realizó en Medline y Cancerlist, entre 1981 y 2001. Buyse incluye sólo artículos en inglés publicados hasta 1987; se realizó un análisis estratificado por tipo de cáncer y tipo de terapia. Se aplicaron análisis estadísticos. |

- ¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre el esquema cirugía más capecitabina y el esquema cirugía más 5-fluorouracilo más leucovorina, para el tratamiento adyuvante del estadio III del cáncer de colon?

| Estudio | Tipo de paciente incluido en la revisión | Tipo de intervenciones incluidas en la revisión | Contexto de los estudios incluidos en la revisión | Desenlaces evaluados | Tipos de estudios incluidos en la revisión | Calidad metodológica de la revisión |
|------------------|--|---|--|---|---|--|
| Ragnhammar, 2001 | Ca colorrectal | Efecto de la QX en el Ca colorrectal. | En esta revisión en general se incluyeron 208 artículos, 162 estudios aleatorizados y 8 metaanálisis, con un total de 126.800 pacientes. | Tiempo libre de enfermedad. Sobrevida. Muertes. | Estudios clínicos, estudios aleatorizados y metaanálisis. | La metodología se describe en otro artículo anterior del mismo autor donde se señala que la búsqueda se realizó en Medline y Cancerlist, entre 1981 y 2001. Buyse incluye sólo artículos en inglés publicados hasta 1987; se realizó un análisis estratificado por tipo de cáncer y tipo de terapia. Se aplicaron análisis estadísticos. |

- ¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre el esquema cirugía más capecitabina más taxano y el esquema cirugía más folfox como adyuvante para el tratamiento del estadio EIII del cáncer de colon?

No se encontraron revisiones sistemáticas

- ¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre la asociación de capecitabina más taxanos y folfox, como neoadyuvantes para el tratamiento del estadio EIV del cáncer de colon?

No se encontraron revisiones sistemáticas.

- ¿Cuál es la efectividad y seguridad del irinotecan como terapia de segunda línea en el tratamiento quimioterápico del cáncer de colon metastásico?

| Estudio | Tipo de paciente incluido en la revisión | Tipo de intervenciones incluidas en la revisión | Contexto de los estudios incluidos en la revisión | Desenlaces evaluados | Tipos de estudios incluidos en la revisión | Calidad metodológica de la revisión |
|------------------|--|---|--|---|---|--|
| Ragnhammar, 2001 | Ca colorrectal | Efecto de la QX en el Ca colorrectal. | En esta revisión en general se incluyeron 208 artículos, 162 estudios aleatorizados y 8 metaanálisis, con un total de 126.800 pacientes. | Tiempo libre de enfermedad. Sobrevida. Muertes. | Estudios clínicos, estudios aleatorizados y metaanálisis. | La metodología se describe en otro artículo anterior del mismo autor donde se señala que la búsqueda se realizó en Medline y Cancerlist, entre 1981 y 2001. Buyse incluye sólo artículos en inglés publicados hasta 1987; se realizó un análisis estratificado por tipo de cáncer y tipo de terapia. Se aplicaron análisis estadísticos. |

9.2 Estudios Primarios

- ¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre capecitabina y 5-fluorouracilo como tratamiento adyuvante del cáncer de colon?

| Estudio | Intervención | Población y contexto | Diseño | Variables de resultado | Calidad metodológica | Observaciones |
|------------------|---|---|------------------|--|--|---------------|
| Twelves C; 2005 | Pacientes con cáncer colon estadio III, que reciben capecitabina oral (n=1004) o fluorouracilo + leucovorina (n=983) por 24 semanas. Los pacientes habían sido operados 8 semanas antes de la aleatorización. | Incluyó 1987 pacientes, estudio multicéntrico (n = 164), seguimiento 2 años. Edad entre 18 y 75 años. Aleatorizado. Seguimiento 3,8 años. | ECC | Sobrevida. Tiempo hasta primera recaída. Calidad de vida. Toxicidad. | Estudio con un buen diseño, especifica la asignación, pérdidas de pacientes, es ciego. Grupos similares. | |
| Hoff P; 2004 | Evaluar la eficacia de capecitabina en pacientes con carcinoma colorrectal resistentes a fluorouracilo (n=23). | N=23, realizado en la Universidad de Texas, edad promedio 63 años. | Estudio Fase II | Tiempo de progresión. | Diseño no especifica si es ciego, se especifican las pérdidas, en general muy débil metodológicamente. | |
| Porschen R; 2007 | Evaluación comparativa de capecitabina más oxaliplatino versus fluorouracilo más oxaliplatino más leucovorina para el cáncer colorrectal metastásico. | Estudio aleatorizado, multicéntrico (68), que incluyó un n=476, pacientes de Alemania y Austria. | Estudio Fase III | Tiempo medio de sobrevida sin progresión. Tasa de respuesta. Sobrevida promedio. Toxicidad. | Diseño aleatorizado, estratificado, no especifica claramente si es ciego, seguimiento y pérdidas establecidas. Grupos similares al iniciarse el estudio. | |

- ¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre el esquema cirugía más capecitabina y el esquema cirugía más 5-fluorouracilo más leucovorina, para el tratamiento del estadio EII del cáncer de colon?

No se encontraron estudios primarios.

- ¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre el esquema cirugía más capecitabina y el esquema cirugía más 5-fluorouracilo más leucovorina, para el tratamiento adyuvante del estadio III del cáncer de colon?

| Estudio | Intervención | Población y contexto | Diseño | Variables de resultado | Calidad metodológica | Observaciones |
|-----------------|--|---|-----------------|--|--|---------------|
| Twelves C; 2005 | Pacientes con cáncer de colon estadio III, que reciben capecitabina oral (n=1004) o fluorouracilo + leucovorina (n=983) por 24 semanas. Los pacientes habían sido operados 8 semanas antes de la aleatorización. | Incluyó 1987 pacientes, estudio multicéntrico (n = 164), seguimiento 2 años. Edad entre 18 y 75 años. Aleatorizado. Seguimiento 3,8 años. | ECC | Sobrevivida. Tiempo hasta primera recaída. Calidad de vida. Toxicidad. | Estudio con buen diseño, especifica la asignación, pérdidas de pacientes, es ciego. Grupos similares. | |
| Hoff P; 2004 | Evaluar la eficacia de capecitabina en pacientes con carcinoma colorrectal resistentes a fluorouracilo (n=23). | N=23, realizado en la Universidad de Texas, edad promedio 63 años. | Estudio Fase II | Tiempo de progresión. Tiempo medio de supervivencia. Toxicidad Respuesta tumoral por TAC. | Diseño no especifica si es ciego, se especifican las pérdidas, en general muy débil metodológicamente. | |

| | | | | | | |
|------------------|--|-------------------------------|-----|---|--|--|
| Arkenau HT, 2005 | Estudio aleatorizado que compara 3 regímenes de quimioterapia como tx adyuvante del carcinoma de colon estadio III, sometido a cirugía, para evitar recurrencia. Se compara: 1. 5FU/leucovorina (n= 50) 2. 5FU/leucovorina en altas dosis (n= 47) 3. 5FU en altas dosis (n= 48). | Estudio aleatorizado, n= 145. | ECA | Muerte. Tiempo de sobrevida. Recurrencia. Toxicidad grado III: Diarrea Náuseas Vómitos Neutropenia Anemia | Diseño aleatorizado, estratificado, no especifica claramente si es ciego, seguimiento y pérdidas establecidas. | La toxicidad es evaluada de acuerdo a los criterios de la OMS. |
|------------------|--|-------------------------------|-----|---|--|--|

- ¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre el esquema cirugía más capecitabina más taxano y el esquema cirugía más folfox como adyuvante para el tratamiento del estadio EIII del cáncer de colon?

| Estudio | Intervención | Población y contexto | Diseño | Variables de resultado | Calidad metodológica |
|------------------|---|---|------------------|--|--|
| Porschen R; 2007 | Evaluación comparativa de capecitabina más oxaliplatino versus fluorouracilo más oxaliplatino más leucovorina para el cáncer colorrectal metastásico. | Estudio aleatorizado, multicéntrico (68), que incluyó un n= 476, pacientes de Alemania y Austria. | Estudio Fase III | Tiempo medio de sobrevida sin progresión. Tasa de respuesta. Sobrevida promedio. Toxicidad. | Diseño aleatorizado, estratificado, no especifica claramente si es ciego, seguimiento y pérdidas establecidas. Grupos similares al iniciarse el estudio. |

- ¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre la asociación de capecitabina más taxanos y folfox, como neoadyuvantes para el tratamiento del estadio EIV del cáncer de colon?

No se encontraron estudios primarios.

- ¿Cuál es la efectividad y seguridad del irinotecan como terapia de segunda línea en el tratamiento quimioterápico del cáncer de colon metastásico?

| Estudio | Intervención | Población y contexto | Diseño | Variables de resultado | Calidad metodológica | Observaciones |
|-----------------|---|--|-----------------|--|--|---------------|
| Rougier P; 1997 | Pacientes con Ca colorrectal avanzado. Evaluación de eficacia de irinotecan como primera alternativa y en pacientes con QX previa con un ciclo de fluorouracilo solo o asociado a ácido folínico, levamisol o ácido folínico más levamisol. | Muestra total (n= 213). Muestra irinotecan (n= 48); muestra con QX previa (n=165). Estudio multicentrico (14), realizado en Francia. | Estudio Fase II | Respuesta tumoral. Tiempo progresión de la enfermedad. Sobrevida. Seguridad. | Diseño no específica si es ciego, la aleatorización de los pacientes dependió de su estado clínico en el momento del ingreso al estudio. IC95% amplio. NNT grande. | |
| Saltz, 2000 | Estudio que evaluó la eficacia de irinotecan solo o asociado a 5FU más leucovorina en cáncer colorrectal metastásico. | Estudio clínico Fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico, n= 683 pacientes. Estratificado. | ECR | Tiempo medio de supervivencia sin progresión. Tasa de respuesta (%). Supervivencia promedio. Tiempo de duración respuesta confirmada. | Diseño aleatorizado, estratificado, abierto, seguimiento establecido, pérdidas aclaradas. | |

10 RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

10.1 Revisiones Sistemáticas:

- ¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre capecitabina y 5-fluorouracilo como tratamiento adyuvante del cáncer de colon?

| Estudio | Características | Nº y Tipos de estudios seleccionados | Calidad metodológica de estudios seleccionados | Variable de resultado | Síntesis de resultados |
|---|---|--|--|--|--|
| Figueredo 2004 | Pacientes con cáncer de colon estadio II, con terapia adyuvante. | 11 metaanálisis y 37 ECA: Buyse 1988; NCCTG 1997; Francini 1994; Givio-SITAC 1988; Impact 1 1995; Impact 2 1999; Vaillant 2000; Scheithauer 1995; Graf 1994. | Metaanálisis y ECA. | Riesgo de mortalidad. Tiempo libre de enfermedad, sobrevida. | Riesgo de mortalidad: 0,87 (IC 95% 0,75 a 1,01; p=0,07). La comparación de QX en Ca colon estadio II de 5FU + leucovorina versus observación no mostró diferencias en 5 años en la sobrevida HR 0,83 (IC 90% 0,68-1,07), ni en el tiempo libre de enfermedad HR 0,83 (IC 90% 0,72-1,07). Pacientes con administración 5 FU IP + leucovorina no mostraron diferencias significativas versus la observación. |
| Colorectal Cancer Collaborative Group, 2000 | Pacientes con Ca avanzado o metastásico, quimioterapia paliativa. | 13 ECR (n=1365). Glimelius 1995 (21), Beretta 1997, Hafsstrom 1997 (40), Huntt 1990 (61), Scheithauer 1993, Nordic GI Tumor Adjuvant Therapy Group 1992 (182), Mersh 1994 (100), Cuningham 1998 (279), Yorkshire 1984, Chisholm 1983, Smyth 1995, Rugier 1992 (8163), Gerard 1991. | Revisión sistemática y metaanálisis. | Sobrevida, progresión de la enfermedad, calidad de vida y toxicidad. | Metaanálisis de 7 ECA demostró una reducción en el riesgo de muerte de 35% (IC95% 24-44). Sobrevida mejoró en 16% a los 6 y 12 meses. La sobrevida promedio fue estimada en 8 meses en el grupo control y en 11,7 meses en el grupo con QX. Pacientes en grupo con QX presentaron mayor toxicidad grado 3 o 4 de acuerdo a la Escala del NCI (79% versus 67%). No hubo resultados claros con |

| | | | | | |
|----------------|---|---|---------------------|--|--|
| | | | | | respecto a la calidad de vida. |
| Sakamoto, 2004 | Ca colorrectal estadio I a III sin metástasis después de la cirugía. | No se especifican claramente los autores, sólo nomenclatura que permite saber la estratificación de ellos por tipo de Ca y QX recibida. | Metaanálisis y ECA. | Tiempo libre enfermedad, sobrevida, muertes. | Sobrevida Ca colon: HR = 0,86, IC 95% (0,73-1). La sobrevida a 5 años fue de 3,7%; 4,3% y 2% para los estadios I, II y III respectivamente. El tiempo libre de enfermedad HR = 0,87 (IC95% 0,75-1,09). |
| Benson 2004 | Pacientes con cáncer de colon estadio II, con terapia adyuvante basada en 5 FU con cirugía. | 6 metaanálisis y 12 ECA. Impact B; Taylor, NCCTG, LCbp-UK, SAKK, CCCSG. | Metaanálisis y ECA. | Tiempo libre de enfermedad. Sobrevida. | La comparación de QX en Ca colon estadio II de 5FU + leucovorina versus observación no mostró diferencias en 5 años en la sobrevida HR 0,83 (IC90% 0,68-1,07), ni en el tiempo libre de enfermedad HR 0,83 (IC 90% 0,72-1,07). |

- ¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre el esquema cirugía más capecitabina y el esquema cirugía más 5-fluorouracilo más leucovorina, para el tratamiento adyuvante del estadio III del cáncer de colon?

| Estudio | Características | Nº y Tipos de estudios seleccionados | Calidad metodológica de estudios seleccionados | Variable de resultado | Síntesis de resultados |
|------------------|---|---|---|--|--|
| Ragnhammar, 2001 | Ca colorrectal, compara diferentes terapias paliativas y adyuvantes que incluyen 5FU, levamisol, leucovorina, en diferentes estadios. | Metaanálisis: Buyse 1988; Gray 1997; Liver Infusion Metaanalysis Group 1997; Metaanalysis Group 1998; Advanced Colorectal Cancer Metaanalysis Pryect 1992; Estudios clínicos aleatorizados: Wolmark, 1993; Oconnell 1997; Scheithauer 1995; | Estudios clínicos prospectivos, retrospectivos, revisión de la literatura, estudios clínicos aleatorizados y metaanálisis y otros no especificados. | Tiempo libre enfermedad. Sobrevida. Muertes. | a) Todos los estudios incluidos demostraron que el tiempo libre de enfermedad y la sobrevida son mayores con la terapia 5FU más leucovorina. b) No se demostraron resultados convincentes de la terapia adyuvante en Ca colon estadio II. c) Se observó un |

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | | <p> Wolmark 1996; Haller 1997; Oconnel 1998; Erlichman 1998; Wolkman 1990; Beart 1990; Fieding 1992; Swiss Group For Clinical Cancer Research 1995; Rougier 1998; Labianca 1999; Moertel 1994; Chisholm 1983; Scheithauer 1993; Hunt 1990; Rougier 1992; Gerard 1991; Cunningham 1988; Sullivan 1995; Delfino 1997; Borner 1998; Poon 1989; Seifert 1975; Lockich 1989; Weinerman 1992; Caudry 1995; Aranda 1998; Larsson 1996; Glimelius 1998; Moertel 1972; de Gramont 1997; Petrelli 1987; Valone 1989; Herrman 1992; Abad 1995; Luporine 1991; Petrelli 1988; Nobile 1992; Doroshow 1990; Connel 1989; Laufman 1992; Leichman 1995; Jager 1996; Buroker 1994; Valsecchi 1995; Globerg 1997; Scheithauer 1997; Di Constanzo 1995; Knhne 1998; Sugarbaker 1985; de Gramont 1998; Giacchetti 2000; Rougier 1998; Saltz 1999; Maiello 1999; Douillard 2000; </p> | | | <p> pequeño, pero estadísticamente significativo, aumento en la sobrevida a 5 años y una reducción en el riesgo de muerte en pacientes que reciben QX inmediatamente después de la cirugía. Se encontró que los pacientes con Ca de colon estadio II y III tenían mejor sobrevida y tiempo libre de enfermedad con la asociación de 5FU más leucovorina que los que recibieron la combinación 5FU más levamizol. d) Pacientes con 5FU post cirugía versus cirugía sola mostraron diferencias estadísticamente significativas, excepto para el estadio III. Altas dosis de 5FU mostraron ser superiores al régimen convencional, mayor regresión tumoral, mayor sobrevida. </p> |
|--|--|--|--|--|--|

| | | | | | |
|-----------|---|--|---|--|---|
| | | Cutsem 1998; Meropol 1997; Meropol 1996; Pazdur 1999; Carmishell 1999; Findalay 1997; Twelves 1999; Cox 1999; Kemeny 1987; Chang 1987; Hohn 1989; Daly 1987; Lorens 1992; Lorenz 2000. | | | |
| Gill 2004 | Pacientes con cáncer de colon estadio II y III, con terapia adyuvante. Se comparó 5FU + leucovorina versus 5FU más levamisol versus cirugía sola. | 7 ECA NCCTG21 (247); ECOG-NCCTG/INT (408), SWOG-INT0035 (926), SIENA (256), NCIC-CTG (359), FFCD (239), GIVIO (867) | Revisión sistemática de ECA. El estudio 1 y 3 incluyen en la terapia levamisol y 5FU. Los otros incluyen 5FU más leucovorina. | Tiempo libre enfermedad. Sobrevida. Muertes. | Pacientes con terapia a 5 años alcanzaron un 67% de tiempo libre de enfermedad comparada con 55% de pacientes con cirugía sola, correspondiendo a un 30% de riesgo de recurrencia (HR 0,70; rango 0,63 a 0,78). La sobrevida con terapia fue mejorada de un 64% a 71%, correspondiendo a un 26% de riesgo de recurrencia (HR 0,74; rango 0,66 a 0,83). % muertes sin QX 0,1% y 0,7% con QX. |

- ¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre capecitabina y 5-fluorouracilo como tratamiento adyuvante del cáncer de colon?

| Estudio | Características | Nº y Tipos de estudios seleccionados | Calidad metodológica de estudios seleccionados | Variable de resultado | Síntesis de resultados |
|------------------|---|--|--|--|--|
| Ragnhammar, 2001 | Ca colorrectal, compara diferentes terapias paliativas y adyuvantes que | Metaanálisis: Buyse 1988; Gray 1997; Liver Infusion Metaanalysis Group 1997; | Estudios clínicos prospectivos, retrospectivos, revisión de la literatura, estudios clínicos | Tiempo libre enfermedad. Sobrevida. Muertes. | a) Todos los estudios incluidos demostraron que el tiempo libre de enfermedad y la sobrevida son |

| | | | | |
|--|--|---|--|---|
| | <p>incluyen 5FU, levamisol, leucovorina, en diferentes estadios.</p> | <p>Metaanalysis Group 1998; Advanced Colorectal Cancer Metaanalysis Pryect 1992; Estudios clínicos aleatorizados: Wolmark, 1993; Oconnell 1997; Scheithauer 1995; Wolmark 1996; Haller 1997; Oconnel 1998; Erlichman 1998; Wolkman 1990; Beart 1990; Fieding 1992; Swiss Group For Clinical Cancer Research 1995; Rougier 1998; Labianca 1999; Moertel 1994; Chisholm 1983; Scheithauer 1993; Hunt 1990; Rougier 1992; Gerard 1991; Cunningang 1988; Sullivan 1995; Delfino 1997; Borner 1998; Poon 1989; Seifert 1975; Lockich 1989; Weinerman 1992; Caudry 1995; Aranda 1998; Larsson 1996; Glimelius 1998; Moertel 1972; de Gramont 1997; Petrelli 1987; Valone 1989; Herrman 1992; Abad 1995; Luporine 1991; Petrelli 1988; Nobile 1992; Doroshow 1990; Connel 1989; Laufman 1992; Leichman 1995, Jager 1996; Buroker 1994; Valsecchi 1995; Globerg 1997;</p> | <p>aleatorizados y metaanálisis, y otros no especificados.</p> | <p>mayores con la terapia FU más leucovorina. b) No se demostraron resultados convincentes de la terapia adyuvante en Ca colon estadio II. c) Se observó un pequeño, pero estadísticamente significativo, aumento en la sobrevida a 5 años y una reducción en el riesgo de muerte en pacientes que reciben QX inmediatamente después de la cirugía. Se encontró que los pacientes con Ca colon estadio II y III tenían mejor sobrevida y tiempo libre de enfermedad con la asociación de 5FU más leucovorina que los que recibieron la combinación 5FU más levamisol. d) Pacientes con 5FU post cirugía versus cirugía sola mostraron diferencias estadísticamente significativas, excepto para el estadio III. Altas dosis de 5FU mostraron ser superiores al régimen convencional, mayor regresión tumoral, mayor sobrevida.</p> |
|--|--|---|--|---|

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | | <p>Scheithauer 1997; Di Constanzo 1995; Knhne 1998; Sugarbaker 1985; de Gramont 1998; Giacchetti 2000; Rougier 1998; Saltz 1999; Maiello 1999; Douillard 2000; Cutsem 1998; Meropol 1997; Meropol 1996; Pazdur 1999; Carmishell 1999; Findalay 1997; Twelves 1999; Cox 1999; Kemeny 1987; Chang 1987; Hohn 1989; Daly 1987; Lorens 1992; Lorenz 2000.</p> | | | |
|--|--|--|--|--|--|

- ¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre el esquema cirugía más capecitabina más taxano y el esquema cirugía más folfox como adyuvante para el tratamiento del estadio EIII del cáncer de colon?

No se encontraron revisiones sistemáticas.

- ¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre la asociación de capecitabina más taxanos y folfox, como neoadyuvantes para el tratamiento del estadio EIV del cáncer de colon?

No se encontraron revisiones sistemáticas.

- ¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre la asociación de capecitabina más taxanos y folfox, como neoadyuvantes para el tratamiento del estadio EIV del cáncer de colon?

| Estudio | Características | Nº y Tipos de estudios seleccionados | Calidad metodológica de estudios seleccionados | Variable de resultado | Síntesis de resultados |
|------------------|---|--|--|--|---|
| Ragnhammar, 2001 | Ca colorrectal, compara diferentes terapias paliativas y adyuvantes que incluyen 5FU, levamizol, leucovorina, en diferentes estadios. | Metaanálisis: Buyse 1988; Gray 1997; Liver Infusion Metaanalysis Group 1997; Meta-analysis Group 1998; Advanced Colorectal Cancer Meta-analysis Project 1992; Estudios clínicos aleatorizados: Wolmark, 1993; Oconnell 1997, Scheithauer 1995; Wolmark 1996; Haller 1997; Oconnel 1998; Erlichman 1998; Wolkman 1990; Beart 1990; Fieding 1992, Swiss Group For Clinical Cancer Research 1995; Rougier 1998; Labianca 1999; Moertel 1994; Chisholm 1983; Scheithauer 1993; Hunt 1990; Rougier 1992; Gerard 1991; Cunningham 1988; Sullivan 1995; Delfino | Estudios clínicos prospectivos, retrospectivos, revisión de la literatura, estudios clínicos aleatorizados y metaanálisis, y otros no especificados. | Tiempo libre enfermedad. Sobrevida. Muertes. | a) Todos los estudios incluidos demostraron que el tiempo libre de enfermedad y la supervivencia son mayores con la terapia 5FU más leucovorina. b) No se demostraron resultados convincentes de la terapia adyuvante en Ca colon estadio II. c) Se observó un pequeño, pero estadísticamente significativo, aumento en la supervivencia a 5 años y una reducción en el riesgo de muerte en pacientes que reciben QX inmediatamente después de la cirugía. Se encontró que los pacientes con Ca de colon estadio II y III tenían mejor supervivencia y tiempo libre de enfermedad con la asociación de 5FU más leucovorina que los que recibieron la combinación 5FU más levamizol. d) Pacientes con 5FU post cirugía versus cirugía sola mostraron diferencias estadísticamente significativas, excepto para el estadio III. Altas dosis de 5FU mostraron ser superiores al régimen convencional, mayor regresión tumoral, mayor supervivencia. |

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | | <p>1997; Borner 1998; Poon 1989; Seifert 1975; Lockich 1989; Weinerman 1992; Caudry 1995; Aranda 1998; Larsson 1996; Glimelius 1998; Moertel 1972; de Gramont 1997; Petrelli 1987; Valone 1989; Herrman 1992; Abad 1995; Luporine 1991; Petrelli 1988; Nobile 1992; Doroshov 1990; Connel 1989; Laufman 1992; Leichman 1995, Jager 1996; Buroker 1994; Valsecchi 1995; Globerg 1997; Scheithauer 1997; Di Constanzo 1995; Khne 1998; Sugarbaker 1985; de Gramont 1998; Giacchetti 2000; Rougier 1998; Saltz 1999; Maiello 1999; Douillard 2000; Cutsem 1998; Meropol 1997; Meropol 1996; Pazdur 1999; Carmishell 1999; Findalay 1997; Twelves 1999; Cox 1999; Kemeny 1987; Chang</p> | | | |
|--|--|--|--|--|--|

| | | | | | |
|--|--|---|--|--|--|
| | | 1987; Hohn 1989; Daly 1987; Lorens 1992; Lorenz 2000. | | | |
|--|--|---|--|--|--|

10.2 Estudios Primarios:

- ¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre capecitabina y 5-fluorouracilo como tratamiento adyuvante del cáncer de colon?

| Estudio | Características | Variable de resultado | Efecto |
|------------------|---|--|---|
| Hoff P; 2004 | Estudio de Fase II. Evaluar la eficacia de capecitabina en pacientes con carcinoma colorrectal resistentes a fluorouracilo (n=23). | Tiempo de progresión. Tiempo medio de sobrevida. Toxicidad. Respuesta tumoral por TAC. | 64 días IC 95% 41-134 12,9 meses IC 95% 267-637 días. Diarrea 74%; fatiga 39%; náuseas 39%; mareos 17%. No se cumplió este objetivo. |
| Porschen R; 2007 | Estudio Fase III multicéntrico, aleatorizado. Evaluación comparativa de capecitabina más oxaliplatino versus fluorouracilo más oxaliplatino más leucovorina para el cáncer colorrectal metastásico. (n=476) | -Tiempo medio de sobrevida sin progresión: Capecitabina+oxaliplatino Fluoruracilo más oxaliplatino más leucovorina -Tasa de respuesta: Capecitabina+oxaliplatino Fluoruracilo más oxaliplatino más leucovorina -Sobrevida promedio: Capecitabina+oxaliplatino Fluoruracilo más oxaliplatino más leucovorina -Toxicidad: Capecitabina+oxaliplatino Fluoruracilo más oxaliplatino más leucovorina | 7,1 meses 8 meses HR=1,17; IC 95% 0,96-1,43 48% (41-54) 54% (47-60) 16,8 meses 18,8 meses HR=1,12; IC 95% 0,92-1,8 p=0,26 Ambos regimenes bien tolerados. Mayor incidencia del síndrome mano pie con capecitabine + oxaliplatino p = 0,028. |
| Twelves C; 2005 | ECA pacientes con cáncer de colon estadio III, que reciben capecitabine oral (n=1004) o fluoruracilo + leucovorina (n=983) por 24 semanas. Los pacientes habían sido operados 8 semanas antes de la aleatorización. | Sobrevida. Tiempo hasta primera recaída. Calidad de vida. | La sobrevida no fue diferente entre ambos grupos con p=0,07. Pacientes con capecitabina que sobrevivieron a tres años: 81,3%. Pacientes con FU + leucovorina que sobrevivieron a tres años 77,6% (p = 0,05). Este tiempo fue mayor en pacientes con capecitabina, hazard ratio, 0,86; (intervalo de confianza 95% |

| | | | |
|--|--|--|---|
| | | | 0,74 a 0,99). Equivalente en ambos grupos a los 25 meses |
|--|--|--|---|

- ¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre el esquema cirugía más capecitabina y el esquema cirugía más 5-fluorouracilo más leucovorina, para el tratamiento del Estadio EII del cáncer de colon?

No se encontraron artículos primarios.

- ¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre el esquema cirugía más capecitabina y el esquema cirugía más 5-fluorouracilo más leucovorina, para el tratamiento adyuvante del estadio III del cáncer de colon?

| Estudio | Características | Variable de resultado | Efecto |
|-----------------|---|---|--|
| Twelves C; 2005 | ECA pacientes con cáncer de colon estadio III, que reciben capecitabine oral (n=1004) o fluorouracilo + leucovorina n=983) por 24 semanas. Los pacientes habían sido operados 8 semanas antes de la aleatorización. | Sobrevida. Tiempo hasta primera recaída. Calidad de vida. Toxicidad. | La sobrevida no fue diferente entre ambos grupos con p = 0,07. Pacientes con capecitabina que sobrevivieron a tres años: 81,3%. Pacientes con fluorouracilo más leucovorina que sobrevivieron a tres años 77,6% (p= 0,05). Este tiempo fue mayor en pacientes con capecitabina, hazard ratio, 0,86; (intervalo de confianza 95%: 0,74 a 0,99). Equivalente en ambos grupos a los 25 meses. Los efectos adversos fueron menos frecuentes con capecitabina en relación a fluorouracilo más leucovorina (p< 0,001). Capecitabina: diarrea 46%, náuseas 36%, estomatitis 22%; alopecia 6%. Fluorouracilo más leucovorina: diarrea 64%; náuseas 51%; estomatitis 60%; alopecia 22%. |
| Hoff P; 2004 | Estudio de Fase II. Evaluar la eficacia de capecitabina en pacientes con carcinoma colorrectal resistentes a fluorouracilo (n = 23). | Tiempo de progresión. Tiempo medio de supervivencia. Toxicidad. Respuesta tumoral por TAC. | 64 días IC 95% 41-134 12,9 meses IC 95% 267-637 días Diarrea 74%; fatiga 39% náuseas 39%; mareos 17%. No se cumplió este objetivo. |

| | | | |
|------------------|---|--|--|
| Arkenau HT, 2005 | Estudio aleatorizado que compara 3 regimenes de quimioterapia como tx coadyuvante del carcinoma de colon estadio III, sometido a cirugía, para evitar recurrencia. Se compara: 1. 5FU/leucovorina (n= 50) 2. 5FU/leucovorina en altas dosis (n= 47) 3. 5FU en altas dosis (n = 48). | Muerte. Tiempo de sobrevida. Recurrencia. Toxicidad grado III: Diarrea, náuseas, vómitos, neutropenia, anemia. | Régimen I: 18%; Régimen 2: 24%; Régimen III 17% p=0,47 Régimen I: 55 meses; Régimen 2: 46 meses; Régimen III 50 meses p=0,6 Régimen I: 24%; Régimen 2: 19%; Régimen III 24% p=0,84 Régimen I Régimen 2 Régimen 3 7% 4% 2% 13% 13% 10% 5% 15% 5% 2% 7% 2% 5% 4% 3% |
|------------------|---|--|--|

- ¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre el esquema cirugía más capecitabina más taxano y el esquema cirugía más folfox como adyuvante para el tratamiento del estadio EIII del cáncer de colon?

| Estudio | Características | Variable de resultado | Efecto |
|------------------|--|--|--|
| Porschen R; 2007 | Estudio Fase III multicéntrico, aleatorizado. Evaluación comparativa de capecitabina más oxaliplatino versus fluoruracilo más oxaliplatino más leucovorina para el cáncer colorrectal metastásico. (n=476) | Tiempo medio de sobrevida sin progresión: Capecitabina+oxaliplatino; fluoruracilo más oxaliplatino más leucovorina Tasa de respuesta: Capecitabina+oxaliplatino; fluoruracilo más oxaliplatino más leucovorina Sobrevida promedio: Capecitabina+oxaliplatino; fluoruracilo más oxaliplatino más leucovorina Toxicidad: Capecitabina+oxaliplatino; fluoruracilo más oxaliplatino más leucovorina | 7,1 meses 8 meses HR=1,17 IC 95% 0,96-1,43. 48% (41-54) 54% (47-60) 16,8 meses 18,8 meses HR=1,12 IC 95% 0,92-1,8 p=0,26. Ambos regimenes bien tolerados. Mayor incidencia del síndrome mano pie con capecitabina + oxaliplatino p=0,028. |

- ¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre la asociación de capecitabina más taxanos y folfox, como neoadyuvantes para el tratamiento del estadio EIV del cáncer de colon?

No se encontró evidencia para contestar esta pregunta.

- ¿Cuál es la efectividad y seguridad del irinotecan como terapia de segunda línea en el tratamiento quimioterápico del cáncer de colon metastásico?

| Estudio | Características | Variable de resultado | Efecto |
|-----------------|--|---|---|
| Rougier P; 1997 | Estudio Fase II, pacientes con Ca colorrectal avanzado. Evaluación de eficacia de irinotecan como primera alternativa (n=48) y en pacientes con QX previa con un ciclo de fluoruracilo solo o asociado (n =178). | <p>Respuesta tumoral.</p> <p>Tiempo progresión de la enfermedad.</p> <p>Sobrevida.</p> <p>Seguridad.</p> | <p>Pacientes con irinotecan: 18,8% (8,9-32). Pacientes con QX previa con fluoruracilo: 17,7% /11,5-25,3. Pacientes con irinotecan: tiempo medio 4,6 meses. Pacientes con QX previa con fluoruracilo: tiempo medio 4,2 meses.</p> <p>Pacientes con irinotecan: sobrevida 12 meses. Pacientes con QX previa con fluoruracilo: tiempo sobrevida 10 meses. No hubo diferencias estadísticamente significativas.</p> <p>Pacientes con irinotecan: neutropenia 81%; leucopenia 80%; anemia 68%; diarrea 89%; náuseas y vómitos 84%. Pacientes con QX previa: neutropenia 80%; leucopenia 80%; anemia 59%; diarrea 87%; náuseas y vómitos 77%.</p> |
| Saltz, 2000 | Estudio clínico Fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico, que evaluó la eficacia de irinotecan solo o asociado a 5FU más leucovorina en cáncer colorrectal metastásico | <p>Tiempo medio de sobrevida sin progresión: A: IR + 5FU+LEU B: 5FU + LEU C: IR</p> <p>Tasa de respuesta (%): A: IR+ 5FU+LEU B: 5FU + LEU C: IR</p> <p>Sobrevida promedio: A: IR+ 5FU+LEU B: 5FU + LEU C: IR</p> <p>Tiempo de duración respuesta confirmada: A: IR+ 5FU+LEU B: 5FU + LEU C: IR</p> <p>Toxicidad grado 3 o 4 (%): Diarrea, vómitos, mucositis, neutropenia, fiebre, infecciones. muertes</p> | <p>A=7 meses B=4,3 meses, p=0,004 C=4,2 meses</p> <p>A=50 B=28, p<0,0001 C=29</p> <p>A=14,8 meses B=12,6 meses, p=0,04 C=12 meses</p> <p>A=9,2 meses B=8,7 meses, p=0,37 C=9 meses</p> <p>A B C 22,7 13,2 31,0 9,7 4,1 12,1 2,2 16,9 2,2 53,8 66,2 31,4 7,1 14,6 5,8 1,8 0,0 2,2 0,9 1,4 0,9</p> |

| | | | |
|--|--|--------------------|--|
| | | relacionadas a RAM | |
|--|--|--------------------|--|

11 SÍNTESIS DE EVIDENCIA

- **¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre capecitabina y 5-fluorouracilo como tratamiento adyuvante del cáncer de colon?**

Se identificaron tres revisiones sistemáticas que incluyeron estudios clínicos aleatorizados y metaanálisis, en los cuales se evaluó la efectividad de la terapia de 5 fluorouracilo y capecitabina como tratamiento adyuvantes de cáncer de colon (Figueredo 2004, Benson 2004; Colorectal Cancer Collaborative Group, 2000 y Sakamoto 2004). Se encontraron tres estudios primarios (Porchen 2007; Hoff P; 2004 y Twelve 2005) que evaluaron la incorporación de capecitabina en el esquema de tratamiento.

Según los resultados del *Colorectal Cancer Collaborative Group*, se observó en los pacientes con QX basada en 5FU, una disminución del riesgo de muerte de 35%, y una sobrevida promedio de 11,7 meses, superior al control que fue de 8 meses.

Según los resultados de Sakamoto 2004, los pacientes con cáncer de colon obtuvieron una sobrevida de 3,7%; 4,3% y 2% para los estadios I, II y III, respectivamente, al recibir 5FU por 12 meses.

Los EP incluyeron pacientes con cáncer de colon estadio I-II y III con o sin metástasis después de la cirugía, que recibieron terapia adyuvante con 5FU.

La terapia con capecitabina en pacientes resistentes a 5FU con metástasis obtuvo, en promedio, una sobrevida de 12,9 meses (IC 95%: 267-637 días), un tiempo de progresión de la enfermedad de 64 días (IC 95%: 41-134) y toxicidad asociada al tratamiento: diarrea 74%; fatiga 39% náuseas 39%; mareos 17%, similar al 5FU como terapia de primera línea. Los mismos resultados fueron demostrados por Twelve, 2005 para el cáncer de colon estadio III. Sin embargo, se asoció a un aumento de la toxicidad.

Los estudios fueron realizados en pacientes americanos y europeos a excepción del estudio de Sakamoto 2004, comparables en cuanto a sus características.

El nivel de evidencia encontrado es 1.

- **¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre el esquema cirugía más capecitabina y el esquema cirugía más 5-fluorouracilo más leucovorina, para el tratamiento del Estadio EII del cáncer de colon?**

Se encontraron dos revisiones sistemáticas relacionadas a esta pregunta: Gill, 2004 y Ragnhammar, 2001. No se demostraron resultados convincentes de la terapia adyuvante para los pacientes con cáncer colon estadio II ni aumentos en la sobrevida versus la cirugía sola, aun cuando en la revisión de Ragnhammar, 2001, se hace referencia a un estudio en que encontraron que la asociación de cirugía más 5FU más

leucovorina mostró un aumento de la sobrevida de 83% versus 78% con $p < 0,05$. No hay evidencia con respecto al uso de capecitabina en estos pacientes. Pacientes con administración 5FU IP + leucovorina no mostraron diferencias significativas versus la observación, ni en la sobrevida, tiempo libre de enfermedad ni riesgo de mortalidad.

Los estudios fueron realizados en pacientes americanos y europeos, se emplearon diferentes esquemas de dosificación y vías de administración.

El nivel de evidencia encontrado es 1.

- **¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre el esquema cirugía más capecitabina y el esquema cirugía más 5-fluorouracilo más leucovorina, para el tratamiento adyuvante del estadio III del cáncer de colon?**

Se encontraron una revisión sistemática (Ragnhammar, 2001) y tres estudios primarios (Hoff, 2004, Twelve, 2005 y Arkenau HT, 2005).

Se encontró que los pacientes con cáncer de colon estadio III tenían mejor sobrevida y tiempo libre de enfermedad con la asociación de 5FU más leucovorina que los que recibieron la combinación 5FU más levamisol, representando la primera terapia una mayor efectividad en la sobrevida de los pacientes.

El estudio Twelve (2005) que comparó en pacientes con cáncer colon estadio III los tratamientos capecitabina oral (n=1004) versus 5FU + leucovorina (n=983) por 24 semanas post cirugía, demostró que la sobrevida no fue diferente entre ambos grupos con un $p=0,07$. Pacientes con capecitabina que sobrevivieron a tres años: 81,3%. Pacientes con 5FU + leucovorina que sobrevivieron a tres años 77,6% ($p=0,05$). Hoff (2004) pudo demostrar en su estudio que el uso de capecitabina oral tuvo una sobrevida promedio de 12,9 meses (IC 95%: 267-637 días), aunque este estudio no fue aleatorizado ni ciego.

Arkenau (2005) en su estudio comparó tres regímenes de quimioterapia como tx coadyuvante del carcinoma de colon estadio III sometido a cirugía para evitar recurrencia.

1. 5FU/leucovorina (n= 50)
2. 5FU/leucovorina en altas dosis (n= 47)
3. 5FU en altas dosis (n= 48).

Se encontró que el tratamiento 1 presentó mayor tiempo de sobrevida, aun cuando los resultados no fueron estadísticamente significativos. El régimen 2 presentó mayor toxicidad grado III. Este último estudio es de buena calidad.

Evidencia Nivel 1.

- **¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre el esquema cirugía más capecitabina más taxano y el esquema cirugía más folfox como adyuvante para el tratamiento del estadio EIII del cáncer de colon?**

No se encontró evidencia científica sobre la asociación de capecitabina más taxanos para el tratamiento del cáncer de colon estadio III. El estudio Porchen (2007) evaluó comparativamente el uso de capecitabina más oxaliplatino versus 5FU más oxaliplatino más leucovorina para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico en 476 pacientes. En 93% de los pacientes se había realizado cirugía previa y tenían metástasis. La terapia con capecitabina más oxaliplatino mostró una eficacia levemente inferior a la terapia con 5FU más oxaliplatino más leucovorina. Ambos tratamientos fueron bien tolerados aun cuando hubo mayor incidencia del síndrome mano pie con capecitabine + oxaliplatino con $p=0,028$.

Se requieren más estudios para avalar estos resultados. El estudio Porchen (2007) está bien evaluado metodológicamente.

Nivel de evidencia 3.

- **¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre la asociación de capecitabina más taxanos y folfox, como neoadyuvantes para el tratamiento del estadio EIV del cáncer de colon?**

No se encontró evidencia para contestar esta pregunta.

- **¿Cuál es la efectividad y seguridad del irinotecan como terapia de segunda línea en el tratamiento quimioterápico del cáncer de colon metastásico?**

Se encontraron una revisión sistemática, Ragnhammar (2001), y dos estudios primarios (Saltz, 2000; Rougier P., 1997).

Se ha demostrado que la asociación de irinotecan con 5FU más leucovorina prolonga el tiempo de supervivencia en 2,2 meses si se compara con la asociación de 5FU más leucovorina con $p=0,04$, y mejora levemente la calidad de vida de los pacientes refractarios a terapias basadas en 5FU. También mejora la tasa de respuesta con $p<0,0001$ y el tiempo medio de supervivencia sin progresión en 2,3 meses con $p=0,004$.

Diarrea, mielosupresión y alopecia fueron los principales efectos adversos presentados en los pacientes que recibieron irinotecan como parte de la terapia. A pesar de estos resultados, *A Cancer Journal of Clinic* del 2007, sugiere continuar con los estudios en un mayor número de pacientes con la asociación de irinotecan a la terapia tradicional con 5FU más leucovorina.

Nivel de Evidencia 1.

12 CONCLUSIONES

- **¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre capecitabina y 5-fluorouracilo como tratamiento adyuvante del cáncer de colon?**

Los resultados obtenidos de la evidencia encontrada demuestran que la terapia adyuvante con 5FU sigue siendo la primera alternativa de tratamiento, sola o asociada a otros agentes como leucovorina, levamisol y/o oxaliplatino. Para todos los estadios del cáncer de colon, siendo superior a la utilización de capecitabina, que aún requiere más estudios para ser utilizada como terapia de primera línea sola.

- **¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre el esquema cirugía más capecitabina y el esquema cirugía más 5-fluorouracilo más leucovorina, para el tratamiento del estadio EII del cáncer de colon?**

Los resultados obtenidos de la evidencia encontrada demuestran que, para el estadio II del Ca de colon, la asociación de 5FU más leucovorina demostró mejores resultados que la asociación de capecitabina con 5FU, aunque su efectividad es considerada moderada. No se demostraron resultados convincentes de la terapia adyuvante para los pacientes con cáncer de colon estadio II ni aumentos en la sobrevida versus la cirugía sola.

- **¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre el esquema cirugía más capecitabina y el esquema cirugía más 5-fluorouracilo más leucovorina, para el tratamiento adyuvante del estadio EIII del cáncer de colon?**

Los resultados obtenidos de la evidencia encontrada demuestran que la terapia 5FU más leucovorina es recomendada pues mejora el tiempo libre de enfermedad y la sobrevida. Los estudios comparativos con capecitabina más cirugía no han demostrado superioridad a la terapia tradicional.

- **¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre el esquema cirugía más capecitabina más taxano y el esquema cirugía más folfox como adyuvante para el tratamiento del estadio EIII del cáncer de colon?**

Los resultados obtenidos de la evidencia encontrada demuestran que, aunque no hubo evidencia de la efectividad de la asociación de capecitabina más taxano, sí se demostró que la asociación de 5FU más leucovorina más oxaliplatino presenta mejores resultados en la sobrevida y en el tiempo libre de enfermedad, pudiendo observarse un aumento de la toxicidad.

- **¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre la asociación de capecitabina más taxanos y folfox, como neoadyuvantes para el tratamiento del estadio EIV del cáncer de colon?**

No se encontró evidencia para responder esta pregunta.

- **¿Cuál es la efectividad y seguridad del irinotecan como terapia de segunda línea en el tratamiento quimioterápico del cáncer de colon metastásico?**

Los resultados obtenidos de la evidencia encontrada demuestran que la terapia con irinotecan de segunda línea para pacientes con cáncer de colon metastático requiere de mayor evidencia, aun cuando el estudio de Rougier P (1997) sugiere que la asociación de irinotecan con 5FU más leucovorina prolonga levemente el tiempo de sobrevida y la calidad de vida de los pacientes refractarios a terapias basadas en 5FU, presentando importantes reacciones adversas. Hasta el momento no es una terapia recomendada.

13 ANEXOS

13.1 Revisiones Sistemáticas Seleccionadas

1. ¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre capecitabina y 5-fluorouracilo como tratamiento adyuvante del cáncer de colon?

Sakamoto J, Ohashi Y, Hamada C, Buyse M, Burzykowski T, Piedbois P; Meta-Analysis Group of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum; Meta-Analysis Group in Cancer. Efficacy of oral adjuvant therapy after resection of colorectal cancer: 5-year results from three randomized trials. J Clin Oncol. 2004 Feb 1; 22(3):484-92.

A Figueredo, SD Mukherjee, K Zbuk Adjuvant Therapy for completely resected stage II Colon Cancer. The Cochrane Database of Systematic Reviews. J Clin Oncol 2004; 22: 3395-3407.

Colorectal Cancer Collaborative Group. Palliative Chemotherapy for advanced colorectal cancer: Systematic reviews and metaanalysis. BMJ 2000; 321: 531-35.

Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, Krzyzanowska MK, Maroun J, McAllister P, Van Cutsem E, Brouwers M, Charette M, Haller DG. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. J Clin Oncol. 2004 Aug 15; 22(16):3408-19. Epub 2004 Jun 15.

2. ¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre el esquema cirugía más capecitabina y el esquema cirugía más 5-fluorouracilo más leucovorina, para el tratamiento del estadio EII del cáncer de colon?

Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thomé SD, Alberts SR, Haller DG, Benedetti J, Francini G, Shepherd LE, Francois Seitz J, Labianca R, Chen W, Cha SS, Heldebrant MP, Goldberg RM. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? J Clin Oncol. 2004 May 15; 22(10):1797-806.

Ragnhammar P, Hafström L, Nygren P, Glimelius B; SBU-group. Swedish Council of Technology Assessment in Health Care. A systematic overview of chemotherapy effects in colorectal cancer. Acta Oncol. 2001; 40(2-3):282-308.

3. ¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre el esquema cirugía más capecitabina y el esquema cirugía más 5-fluorouracilo más

leucovorina, para el tratamiento adyuvante del estadio III del cáncer de colon?

Ragnhammar P, Hafström L, Nygren P, Glimelius B; SBU-group. Swedish Council of Technology Assessment in Health Care. A systematic overview of chemotherapy effects in colorectal cancer. *Acta Oncol.* 2001; 40(2-3):282-308

4. ¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre el esquema cirugía más capecitabina más taxano y el esquema cirugía más folfox como adyuvante para el tratamiento del estadio EIII del cáncer de colon?

No se encontraron referencias sistemáticas para contestar esta pregunta.

5. ¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre la asociación de capecitabina más taxanos y folfox, como neoadyuvantes para el tratamiento del estadio EIV del cáncer de colon?

No se encontraron referencias sistemáticas para contestar esta pregunta.

6. ¿Cuál es la efectividad y seguridad del irinotecan como terapia de segunda línea en el tratamiento quimioterápico del cáncer de colon metastásico?

Ragnhammar P, Hafström L, Nygren P, Glimelius B; SBU-group. Swedish Council of Technology Assessment in Health Care. A systematic overview of chemotherapy effects in colorectal cancer. *Acta Oncol.* 2001; 40(2-3):282-308.

13.2 Revisiones Excluidas

| Número | Referencia | Causal de Exclusión |
|--------|--|---|
| 1 | Cornelis J; Punt A; Buyse M; Kohne C; et al. Endpoints in adjuvant treatment trials: A systematic Reviews of literature in colon cancer and proposed definitions for future trials. <i>J Natl Cancer Inst</i> 2007; 99:998-1003. | Los estudios para el tratamiento de cáncer de colon mostraron una marcada heterogeneidad en las definiciones de sobrevida, usando diferentes puntos de inicio para el cálculo del intervalo para el evento de estudio y no proporcionó definiciones para esos parámetros. |

13.3 Estudios Primarios Seleccionados

- **¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre capecitabina y 5-fluorouracilo como tratamiento adyuvante del cáncer de colon?**

Twelves C; Wong A; Marek P; Nowacki MD; Markus MD et al. Capecitabine as adjuvant treatment for Stage III Colon Cancer. N Eng J Med 2005; 352: 2696-704

Hoff P; Pazdur R; Lassere I; Carter S; Dvorit S; Polito D. Fase II Study of capecitabine in patient with fluoracil resistant metastatic colorectal carcinoma. J Clin Oncol 2004; 22(11): 2078-83

Porschen R; Arkenau HT; Kubicka S; Greill R; Seufferlein T et al. Phase III Study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil ad leucovorine plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group. J Clin Oncol 2007; 25(27): 4217-4223.

- **¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre el esquema cirugía más capecitabina y el esquema cirugía más 5-fluorouracilo más leucovorina, para el tratamiento del estadio EII del cáncer de colon?**

No se encontraron estudios primarios.

- **¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre el esquema cirugía más capecitabina y el esquema cirugía más 5-fluorouracilo más leucovorina, para el tratamiento adyuvante del estadio III del cáncer de colon?**

Twelves C; Wong A; Marek P; Nowacki MD; Markus MD et al. Capecitabine as adjuvant treatment for Stage III Colon Cancer. N Eng J Med 2005; 352: 2696-704

Hoff P; Pazdur R; Lassere I; Carter S; Dvorit S; Polito D. Fase II Study of capecitabine in patient with fluoracil resistant metastatic colorectal carcinoma. J Clin Oncol 2004; 22(11): 2078-83

Arkenau HT, Rettig K, Porschen R. Adjuvant chemotherapy in curative resected colon carcinoma: 5-fluorouracil/leucovorin versus high-dose 5-fluorouracil 24-h infusion/leucovorin versus high-dose 5-fluorouracil 24-h infusion. Int J Colorectal Dis. 2005 May; 20(3):258-61.

- **¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre el esquema cirugía más capecitabina más taxano y el esquema cirugía más folfox como adyuvante para el tratamiento del estadio EIII del cáncer de colon?**

Porschen R; Arkenau HT; Kubicka S; Greill R; Seufferlein T et al. Phase III Study of capecitabine plus oxaliplatin Compared With fluorouracil ad leucovorine plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group. J Clin Oncol 2007; 25(27): 4217-4223.

- **¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada entre la asociación de capecitabina más taxanos y folfox, como neoadyuvantes para el tratamiento del estadio EIV del cáncer de colon?**

No se encontraron estudios primarios para contestar esta pregunta.

- **¿Cuál es la efectividad y seguridad del irinotecan como terapia de segunda línea en el tratamiento quimioterápico del cáncer de colon metastásico?**

Rougier P; Bougart R; Douillard JI; Culine S; Suc E. et al. Fase II Study of Irinotecan in the treatment of advanced colorectal cancer in chemotherapy-naïve patients and patients pre-treatment with Fluoracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15(1):251-60.

Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, Maroun JA, Ackland SP, Locker PK, Pirotta N, Elfring GL, Miller LL. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med*. 2000 Sep 28; 343(13):905-14.

13.4 Estudios Primarios Excluidos

| # | Referencia | Causal de exclusión |
|---|--|-----------------------------|
| 1 | Schmoll H; Cartwright C; Tabernero J; Marek P; Figer A et al. Phase III Trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: A planned safety analysis of 1864 patients. <i>J Clin Oncol</i> 2007; 25: 102-09. | No corresponde a la terapia |
| 2 | Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Sheryl Koski, Mikhail Lichinitser, Tsai-Shen Yang, Fernando Rivera, Felix Couture, Florin Sirzén, Leonard Saltz. Randomized Phase III Study of capecitabine plus oxaliplatin Compared With fluorouracil/folinic Acid Plus oxaliplatin As First-Line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer. <i>J Clin Oncol</i> 2008; Vol 26 (12): 2006-2012. | No corresponde a la terapia |
| 3 | C.H. Köhne ¹ , J. De Greve, J. T. Hartmann, I. Lang, P. Vergauwe, K. Becker, et al. Irinotecan combined with infusional 5-fluorouracil/folinic acid or capecitabine plus celecoxib or placebo in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. EORTC study 40015. <i>Ann Oncol</i> 2007; <i>Annals of Oncology Advance Access</i> published online on December 6, 2007 | No corresponde a la terapia |
| 4 | De Placido S, Lopez M, Carlomagno C, Paoletti G, Palazzo S, Manzione L, Iannace C, Ianniello GP, De Vita F, Ficorella C, Farris A, Pistillucci G, Gemini M, Cortesi E, Adamo V, Gebbia N, Palmeri S, Gallo C, Perrone F, Persico G, Bianco AR.. Modulation of 5-fluorouracil as adjuvant systemic chemotherapy in colorectal cancer: the IGCS-COL multicentre, randomised, phase III study. <i>Br J Cancer</i> . 2005 Oct 17; 93(8):896-904. | No corresponde a la terapia |

14 ANÁLISIS CRÍTICO DE ESTUDIOS PRIMARIOS

Rougier P; Bougart R; Douillard JI; Culine S; Suc E. et al. Fase II Study of Irinotecan in the treatment of advanced colorectal cancer in chemotherapy-naïve patients and patients pre-treatment with Fluoracil-based chemotherapy. J Clin Oncol 1997; 15(1):251-60

| Diseño | Criterio | Cumple (S/N) | Observaciones |
|--------|----------------------------------|-----------------|-----------------|
| ECC | Randomización | S | ESTUDIO FASE II |
| | Ciego | NO | |
| | Análisis por intención de tratar | NO ESPECIFICADO | |
| | Perdidas de seguimiento | S | |
| | Método de asignación | S | |

Twelves C; Wong A; Marek P; Nowacki MD; Markus MD et al. Capecitabine as adjuvant treatment for Stage III Colon Cancer. N Eng J Med 2005; 352: 2696-704

Diseño Criterio Cumple (S/N) Observaciones

| | | | |
|-----|----------------------------------|---|--|
| ECA | Randomización | S | |
| | Ciego | S | |
| | Análisis por intención de tratar | S | |
| | Método de asignación | S | |
| | Perdidas de seguimiento | S | |

Hoff P; Pazdur R; Lassere I; Carter S; Dvorit S; Polito D. Fase II Study of capecitabine in patient with fluoracil resistant metastatic colorectal carcinoma. J Clin Oncol 2004; 22(11): 2078-83

Diseño Criterio Cumple (S/N) Observaciones

| | | | |
|-----|----------------------------------|---|--|
| ECA | Randomización | N | |
| | Ciego | N | |
| | Análisis por intención de tratar | S | |
| | Perdidas de seguimiento | S | |

Porschen R; Arkenau HT; Kubicka S; Greill R; Seufferlein T et al. Phase III Study of capecitabine plus oxaliplatin Compared With fluorouracil ad leucovorine plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group. J Clin Oncol 2007; 25(27): 4217-4223.

Diseño Criterio Cumple (S/N) Observaciones

| | | | |
|-----|----------------------------------|---------------|---------------|
| ECA | Randomización | S | Computacional |
| | Ciego | S | |
| | Análisis por intención de tratar | No Especifica | |
| | Perdidas de seguimiento | S | |

| | | | |
|--|----------------------|---|--|
| | Método de asignación | S | |
|--|----------------------|---|--|

Arkenau HT, Rettig K, Porschen R. Adjuvant chemotherapy in curative resected colon carcinoma: 5-fluorouracil/leucovorin versus high-dose 5-fluorouracil 24-h infusion/leucovorin versus high-dose 5-fluorouracil 24-h infusion. Int J Colorectal Dis. 2005 May; 20(3):258-61.

Diseño Criterio Cumple (S/N) Observaciones

| | | | |
|-----|----------------------------------|---------------|--------------------|
| ECA | Randomización | S | No especifica cómo |
| | Ciego | No especifica | |
| | Análisis por intención de tratar | S | |
| | Método de asignación | S | |
| | Perdidas de seguimiento | S | |

Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, Maroun JA, Ackland SP, Locker PK, Pirotta N, Elfring GL, Miller LL. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. 1: N Engl J Med. 2000 Sep 28; 343(13):905-14.

Diseño Criterio Cumple (S/N) Observaciones

| | | | |
|-----|----------------------------------|---|--|
| ECA | Randomización | S | |
| | Ciego | N | |
| | Análisis por intención de tratar | S | |
| | Método de asignación | S | |
| | Perdidas de seguimiento | S | |