

EFICACIA DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS EN COMBINACIÓN CON  
QUIMIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE CÁNCER  
COLORRECTAL METASTÁSICO KRAS Y RAS EXTENDIDO NO MUTADO,  
REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

**Henry Alexander Vargas Díaz**  
**Carlos Eduardo Bonilla**  
**Claudia Lilian Cifuentes**  
**Oscar Gamboa Garay**  
**Yudy Medina Torres**

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA - UNIVERSIDAD EL BOSQUE  
FACULTAD MEDICINA  
ESPECIALIZACIÓN ONCOLOGÍA CLÍNICA  
BOGOTÁ JULIO DE 2018

EFICACIA DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS EN COMBINACIÓN CON  
QUIMIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE CÁNCER  
COLORRECTAL METASTÁSICO KRAS Y RAS EXTENDIDO NO MUTADO,  
REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

Henry Alexander Vargas Díaz (Investigador Principal)

Claudia Lilian Cifuentes (Subinvestigador)

Asesor temático:

Carlos Eduardo Bonilla (Oncólogo Clínico)

Asesores metodológicos:

Oscar Andrés Gamboa (Médico. Especialista en Estadística. MSc. en Economía)

Yudy Medina Torres (Magíster en Epidemiología Clínica)

Universidad del Bosque

VICERRECTORÍA ACADÉMICA

División Posgrados y Formación Avanzada Facultad de Medicina

Oncología clínica

Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá D.C. Colombia

Bogotá, Julio 2018

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores de este 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 mi esposa, hija, mis padres y hermano por el respaldo constante en todos mis proyectos, por ser cómplices y jueces durante los años de formación médica, por enseñarme valores que han sido mi mayor tesoro y que he podido brindar a todos mis pacientes.

A mis pacientes, por que han depositado en mi lo más valioso que tiene cada persona, LA VIDA, por sus enseñanzas de vida.

## Tabla de contenido

EFICACIA DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO KRAS Y RAS EXTENDIDO NO MUTADO, METAANÁLISIS Y ANÁLISIS DE COSTO-EFECTIVIDAD	1
EFICACIA DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO KRAS Y RAS EXTENDIDO NO MUTADO, METAANÁLISIS Y ANÁLISIS DE COSTO-EFECTIVIDAD; <b>Error! Marcador no definido.</b>	
I. INTRODUCCIÓN	10
II. MARCO TEÓRICO	12
III. PROBLEMA	26
IV. JUSTIFICACIÓN	27
V. OBJETIVOS	28
1. OBJETIVO GENERAL	28
2. ESPECIFICOS	28
VI. ASPECTOS METODOLÓGICOS	29
1. Criterios de elegibilidad de los estudios	29
2. Métodos de búsqueda para la identificación de estudios	30
3. Recolección de datos y análisis	31
VII. ASPECTOS ÉTICOS	36
VIII. CRONOGRAMA	37
IX. PRESUPUESTO	38
X. RESULTADOS	39
4. Descripción de los estudios	39
a) Resultados de la búsqueda:	39
b) Estudios incluidos:	39
c) Estudios excluidos:	40
d) Riesgo de sesgo en los estudios incluidos:	40
e) Eficacia y seguridad de las intervenciones:	42
Bevacizumab en combinación con quimioterapia estándar versus quimioterapia sola:	42
Cetuximab en combinación con la quimioterapia estándar versus quimioterapia sola:	44
Panitumumab en combinación con quimioterapia estándar versus quimioterapia sola ó bevacizumab en combinación con quimioterapia.	49
Cetuximab en combinación con quimioterapia estándar versus Bevacizumab en combinación con quimioterapia, en población KRAS WT.	52

Anti-EGFR (cetuximab o panitumumab) en combinación con quimioterapia estándar versus quimioterapia sola, en población KRAS WT y RAS WT.	53
Comparación de los Anti-EGFR versus Bevacizumab en población con mutaciones.	56
Comparación de los Anti EGFR versus Bevacizumab en población KRAS Y RAS WT.	58
Análisis de comparaciones mixtas en población KRAS WT	60
Anti-EGFR (cetuximab o panitumumab) en combinación con quimioterapia estándar versus quimioterapia sola, en población KRAS WT/ RAS WT/BRAF WT (triple WT).	63
XI. DISCUSIÓN	64
REFERENCIAS	73
ANEXOS	80

### **Listado de figuras**

Figura 1. Resumen del riesgo de sesgo.....	41
Figura 2. Supervivencia global y supervivencia libre de progresión de Bevacizumab en combinación con quimioterapia versus quimioterapia, en población con CCR KRAS WT. .....	43
Figura 3. Supervivencia global y supervivencia libre de progresión de la adición de cetuximab a la quimioterapia estándar en comparación con quimioterapia sola, en población KRAS WT.....	45
Figura 4. Supervivencia global y supervivencia libre de progresión de la adición de cetuximab a la quimioterapia estándar en comparación con quimioterapia sola, en población RAS WT.....	46
Figura 5. Eventos adversos grado 3-4 asociados al uso de cetuximab en población KRAS WT.....	47
Figura 6. Tasa de respuesta global de cetuximab en combinación con quimioterapia versus quimioterapia sola, en población KRAS WT.....	48
Figura 7. Tasa de respuesta objetiva de cetuximab en combinación con quimioterapia versus quimioterapia sola, en población RAS WT. ....	49
Figura 8. Supervivencia global y supervivencia libre de progresión de cetuximab en combinación con quimioterapia estándar versus bevacizumab en combinación con quimioterapia, en población KRAS WT.....	53
Figura 9. Supervivencia global de Anti-EGFR en combinación con quimioterapia versus quimioterapia, en población KRAS WT y RAS WT.....	54
Figura 10. Supervivencia libre de progresión de Anti-EGFR en combinación con quimioterapia versus quimioterapia, en población KRAS WT y RAS WT. ....	55
Figura 11. Eventos adversos grado 3-4 asociados al uso de un agente Anti-EGFR en población KRAS WT.....	56

Figura 12. Supervivencia libre de progresión de Anti EGFR en combinación con quimioterapia versus Bevacizumab + quimioterapia, en población KRAS WT y RAS WT. ....	59
Figura 13. Supervivencia global de Anti-EGFR en combinación con quimioterapia versus Bevacizumab + quimioterapia, en población KRAS WT y RAS WT.....	60
Figura 14. Red de comparaciones mixtas. ....	61

### **Listado de tablas**

Tabla 1. Comparaciones directas e indirectas de los Anti-EGFR versus Bevacizumab en población mutada, para el desenlace de SLP. ....	57
Tabla 2. Comparaciones directas e indirectas de la red de intervenciones incluidas en el análisis, para población KRAS WT en supervivencia global y supervivencia libre de progresión.....	62

**Antecedentes:** La eficacia de los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el Receptor del factor de crecimiento epidérmico (antiEGFR) en el tratamiento de Cáncer Colorrectal metastásico (CCRM) se ha limitado al grupo de pacientes sin mutaciones de los genes RAS y BRAF. La superioridad de los antiEGFR en comparación con bevacizumab en población con CCRM sin mutaciones de dichos genes es controversial.

**Métodos:** Se realizó una búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados fase III o IV, en las bases de datos MEDLINE/Pubmed, EMBASE y CENTRAL que evaluaran la eficacia y seguridad del tratamiento de primera línea con Bevacizumab, Cetuximab y Panitumumab en combinación con quimioterapia, para el manejo de pacientes con CCR localmente avanzado o metastásico KRAS WT, RAS WT. La extracción de datos se realizó por dos autores, de acuerdo a la declaración PRISMA.

**Resultados:** Se identificaron 14 estudios aleatorizados controlados para el análisis. La adición de antiEGFR a la quimioterapia mostró mejoría en la Supervivencia Global (SG) en población con CCR KRAS WT (HR=0,90 [IC95% 0,82-0,99; P= 0,02]), en la población RAS WT el efecto es mayor (HR=0,75 [IC95% 0,65-0,87; P=0,0001]). También mejoró la Supervivencia Libre de Progresión (SLP). El uso de antiEGFR en comparación con Bevacizumab, mejora la SG en población KRAS WT y RAS WT, sin embargo no hay diferencia en la SLP. La presencia de eventos adversos grado 3-4 fue más frecuente en los pacientes que recibieron agentes Anti-EGFR y Bevacizumab en comparación con los que recibieron únicamente quimioterapia

**Conclusiones:** Este meta análisis apoya el uso de terapias antiEGFR en combinación con quimioterapia en pacientes con CCRM KRAS y RAS WT ya que, en comparación con quimioterapia sola mejora la OS y SLP, en comparación con BEV, mejora SG y tiende a mejorar SLP.

**Palabras clave:** Cetuximab; Panitumumab; Bevacizumab; Colorrectal cancer; Overall survival; Randomized clinical trials

**Background:** The efficacy of monoclonal antibodies targeted at epidermal growth factor receptors (anti-EGFR) for the treatment of metastatic colorectal cancer (CRCm) has been limited to those patients without mutations of the RAS and BRAF genes. The superiority of anti-EGFR as compared to bevacizumab in the population with CCRm without mutations in these genes is controversial.

**Methods:** A search of randomized phase III or IV clinical trials was carried out in the databases MEDLINE/Pubmed, EMBASE, and CENTRAL that evaluated the efficacy and safety of first line treatment with Bevacizumab, Cetuximab and Panitumumab combined with chemotherapy for patients with locally advanced or KRAS WT or RAS WT metastatic CCR. Data extraction was performed by two authors, in line with the PRISMA statement.

**Results:** 14 controlled, randomized studies were identified for the analysis. Adding anti-EGFR to chemotherapy showed improvement in Overall survival (OS) in the population with KRAS WT CRC (HR=0.90 [CI95% 0.82-0.99; P= 0.02]), in the population with RAS WT CRC, the effect is greater (HR=0.75 [CI95% 0.65-0.87; P=0.001]). It also improved the Progression Free Survival (PFS). The use of anti-EGFR as compared to bevacizumab improves the SG in the KRAS WT and RAS WT populations, but with no difference in SLP. The presence of grade 3-4 adverse events was frequent among patients that received anti-EGFR and bevacizumab in comparison to those that only received chemotherapy.

**Conclusions:** This meta-analysis supports the use of anti-EGFR therapies combined with chemotherapy in patients with KRAS and RAS WT CRCm since, as compared to only chemotherapy, this treatment improves the OS and PFS, and compared with Bevacizumab, improves OS and tends to improve PFS.

Keywords: Cetuximab; Panitumumab; Bevacizumab; Colorectal cancer; Overall survival; Randomized clinical trials.

## I. INTRODUCCIÓN

De acuerdo a estimaciones realizadas por GLOBOCAN, a nivel mundial el cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer más frecuente en hombres (746.000 casos, 10 % del total de casos) y el segundo en mujeres (614.000 casos, 9,2 % del total). En Colombia ocupa el tercer lugar de incidencia para ambos sexos y el cuarto lugar en mortalidad por cáncer (1).

La expectativa de vida de los pacientes con CCR, ha aumentado en los últimos 15 años, debido en parte a la realización del diagnóstico en etapas más tempranas y también al advenimiento de nuevos tratamientos, incluyendo dos agentes de quimioterapia tales como Irinotecan y Oxaliplatino, y por otro lado 5 medicamentos biológicos incluyendo: agentes que inhiben el factor de crecimiento endotelial vascular (anti VEGF, por su sigla en inglés) tales como Bevacizumab (BV) y Aflibercept, agentes dirigidos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (antiEGFR) como Cetuximab (CET) y Panitumumab (PAN), y un inhibidor multikinasa tal como Regorafenib (2–8). Aflibercept y Regorafenib no se encuentran disponibles para uso en Colombia.

Los avances en técnicas diagnósticas en patología y biología molecular, ha cambiado la historia natural de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm), permitiendo seleccionar mejor las terapias y lograr un mejor perfilamiento del paciente (9).

Debido a las diferentes oportunidades terapéuticas y al refinamiento en el diagnóstico molecular para definir los mejores candidatos a cada terapia, los análisis retrospectivos de los estudios principales de cada terapia biológica dirigida, inicialmente mostraron que los

pacientes que obtenían el mayor beneficio eran los pacientes que no tenían mutaciones en el gen KRAS (KRAS NM o KRAS WT del inglés Wild Type), análisis posteriores demostraron que el beneficio sólo se daba en los pacientes que no tenían ninguna mutación del grupo de genes RAS, es decir NRAS y KRAS, (RAS NM o RAS WT) (10–14).

Actualmente se conocen algunos factores predictores de respuesta a un tratamiento específico, algunos de ellos son marcadores moleculares, otros son características de localización tumoral entre otros.

En Colombia se utilizan en primera línea de tratamiento para enfermedad irreseccable o metastásica, esquemas que incluyen terapias biológicas; sin embargo, actualmente se desconoce el impacto económico de estas terapias por lo que se requiere realizar un análisis de costo efectividad de estas intervenciones terapéuticas en el contexto Colombiano, teniendo en cuenta los beneficios en supervivencia global y supervivencia libre de progresión, en busca del uso racional de las nuevas terapias generando conciencia en el impacto económico al sistema de salud.

El objetivo general del presente estudio fue determinar la eficacia clínica teniendo en cuenta la Supervivencia Global (SG), la Supervivencia libre de progresión (SLP) y el perfil de seguridad de las terapias biológicas (Bevacizumab, Cetuximab y Panitumumab) en combinación con quimioterapia como primera línea de tratamiento para CCR metastásico, en pacientes con tumores que no tienen la mutación del gen KRAS es decir KRAS NM o RAS extendido NM (genes KRAS y NRAS no mutados).

## II. MARCO TEÓRICO

A nivel mundial, GLOBOCAN estima que el CCR ocupa el tercer lugar en incidencia, sin embargo, existe una importante variación entre la incidencia de CCR entre los diferentes países, siendo Australia y Nueva Zelanda los de mayor incidencia cercana a 45 casos por 100000 personas año y los países de África Oriental los de menor incidencia, cercana a 4 casos por 100.000 personas año (1).

Se han descrito múltiples factores de riesgo que predisponen a la aparición de CCR. Clásicamente se han descrito factores genéticos y ambientales. En el grupo de factores de riesgo con componente genético se encuentran los síndromes de CCR hereditario, con un componente de herencia autosómico dominante y confieren un alto riesgo de cáncer, el síndrome de Lynch (SL) y la poliposis adenomatosa familiar (PAF) son las condiciones más comunes en el grupo de los cánceres heredo-familiares, sin embargo en conjunto sólo dan cuenta por el 5% de los casos de CCR (15,16). Es importante resaltar, que existen varias mutaciones patogénicas, y la mayoría de estas no son PAF ni SL, tales como mutaciones en los genes (APC, MUTYH, BRCA 1 y 2, PALB2, CDKN2A, TP53, CHEK2, entre otros (17).

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), se ha relacionado fuertemente con la aparición de CCR, la colitis ulcerativa, dependiendo la extensión del compromiso del colón confiere un riesgo, en el caso de la pancolitis entre 5 a 15 veces mayor que la población general (18). En cuanto a la enfermedad de Crohn, un metaanálisis realizado en el año 2006,

encontró un aumento del riesgo relativo de presentar CCR estimado en 4,5 versus la población general (19).

La EII, la colangitis esclerosante y los síndromes heredofamiliares son condiciones que orientan a la realización de una vigilancia clínica más estricta en comparación con los programas de tamización organizados. En Colombia, las guías del ministerio tienen los lineamientos y periodicidad tanto del tamizaje para la población de riesgo promedio como para la vigilancia en poblaciones de riesgo alto como las ya descritas (20).

En cuanto a la fisiopatología del CCR envuelve la acumulación de modificaciones genéticas y epigenéticas entre las vías que regulan la proliferación celular, apoptosis y angiogénesis. A continuación se revisarán las más frecuentes.

La familia del Gen RAS está ampliamente expresada en las células de los mamíferos, codifica para cuatro pequeñas proteínas citoplasmáticas con actividad GTPasa: HRAS, KRAS 4a, KRAS 4b y NRAS. La activación por estímulos extracelulares, activan en primera medida a los receptores de tirosin kinasa (RTK), dentro de estos, el receptor del factor crecimiento epidérmico (EGFR), lo cual resulta en un reclutamiento de proteínas adaptadoras que catalizan la hidrólisis de GDP a GTP sobre RAS. Una vez activada, RAS recluta y estimula una variedad de complejos efectores de redes de señalización intracelular incluyendo Raf/MEK/ERK, proteínas kinasas activadas por mitogenos (MAPKinasas, la fosfatidilinoistol 3 kinasa PI3K/akt y proteínas Ral-GEF (21).

Las mutaciones de RAS son mutaciones de un único nucleótido, que se han descrito más frecuentemente en los codones 12, 13 del exón 2 y en el codón 61 del exón 3. Estas mutaciones generan una activación constitutiva no dependiente de ligando, y por lo tanto

permanecen en un estado activado. Esta desregulación de RAS, resulta en una proliferación celular incrementada, optimización de la angiogénesis tumoral, disminución de la apoptosis, y una alteración del metabolismo celular (21). La mutación de KRAS es la isoforma más frecuente, presente en casi 22% de todos los cánceres del humano, seguido de NRAS 8% y HRAS 3.3% (21).

En el CCR, KRAS está mutado en aproximadamente 40% de los casos, principalmente en el exón 2, en los codones 12 (70-80%) y 13 (15-20%). Las mutaciones restantes están principalmente localizadas en los codones 59 y 61 del exón 3 y en los codones 117 y 146 del exón 4 (21).

Las mutaciones en NRAS son mutuamente excluyentes con las mutaciones KRAS, en tanto que las por mutaciones en HRAS son extremadamente raras (22).

Las mutaciones de KRAS son eventos que se consideran tempranos en el proceso de carcinogénesis del CCR, y se mantienen durante todo el desarrollo tumoral, esto se demuestra por la alta tasa de concordancia entre el tumor primario y las muestras de tejido metastásico, excepto en los ganglios linfáticos (23).

Otra proteína relevante en la patogénesis del CCR es BRAF, BRAF es una protein kinasa de tipo serina/treonina, fundamental en la vía de señalización intracelular dependiente del EGFR, genera activación de MEK a través de su fosforilación. La mutación del codón 600 en el dominio kinasa genera una activación constitutiva la vía de las MAPK (24).

En cuanto a la mutación de BRAF V600E, se ha documentado en aproximadamente 8 a 14% de los CCR, y está asociada con tumores primarios del colon derecho, mujeres ancianas, tumores de alto grado y se cree que están asociados al precursor adenoma

aserrado. El curso de estos tumores tiende a ser más agresivo, con un patrón de metástasis predominantemente a peritoneo, ganglios linfáticos a distancia y una menor frecuencia de compromiso pulmonar (24). También se describe una asociación con el fenotipo metilador de islas CpG que puede resultar en una inactivación epigenética de MLH1, induciendo una deficiencia de la reparación por mal emparejamiento de bases o *mismatch repair* (MMR, siglas en inglés) (25).

También se han descrito mutaciones de BRAF fuera del codón 600. En un reporte de 9643 pacientes con CCR metastásico, a quienes se les realizó secuenciación de siguiente generación (Next Generation Sequencing), encontraron que 208 pacientes tenían mutaciones BRAF no V600, representando un 22% de las mutaciones de BRAF. (26). Estas mutaciones a diferencia de las mutaciones V600, se encuentran principalmente en pacientes jóvenes, menos frecuente en mujeres y usualmente no eran de alto grado, y al contrario de la mutación BRAF V600E, algunas de estas se asociaron con mejor supervivencia global. (26).

Las mutaciones de RAS y BRAF tienen valor pronóstico y predictivo: han sido asociadas en general con un peor pronóstico en la mayoría de los estudios en escenario de enfermedad avanzada o metastásica. En el estudio multicéntrico RASCAL evaluó la significancia pronóstica de las mutaciones en el codón 12 o 13 en 2721 pacientes de 13 países. En el análisis multivariado sólo las mutaciones del codón 12 se asociaron de forma independiente con un riesgo incrementado de muerte o recurrencia (27).

Además de ser un factor de mal pronóstico, la presencia de estas mutaciones (RAS y BRAF) permiten que la señalización intracelular permanezca activa a pesar de que el

EGFR este bloqueado por anticuerpos dirigidos contra dicho receptor (cetuximab y panitumumab), por lo tanto dichas mutaciones predicen la falta de eficacia de estos tratamientos (65).

En cuanto a las alteraciones de MMR, dan origen a una deficiencia en la reparación por mal apareamiento de bases, dando un alto número de errores de replicación de DNA y un alto nivel de DNA con inestabilidad microsatelital (MSI-H), los tumores que son MMR deficientes están relacionados con una mayor supervivencia que los tumores MMR competentes o con inestabilidad microsatelital baja (MSI-L). Los pacientes con CCR temprano con deficiencia en MMR usualmente tienen un mejor pronóstico y hay datos consistentes que sugieren que la quimioterapia adyuvante basada en 5 fluorouracilo es de menor beneficio para estos pacientes (28,29).

Los tumores MMR deficientes en el escenario de CCR metastásico a diferencia de la enfermedad temprana, al parecer tienen un pronóstico más desfavorable, explicado también por la alta frecuencia de mutaciones de BRAF en esta población y una menor respuesta a los tratamientos sistémicos disponibles a la fecha (30).

Se han propuesto otros marcadores moleculares de valor pronóstico, dentro de los cuales se destacan HER2, VEGF, alteraciones epigenéticas, DNA tumoral circulante, colágeno tipo IV soluble, TP53, entre muchos otros. (64)

Además de avances en la caracterización molecular y la relación con el comportamiento biológico, también se han publicado datos que relacionan la localización del tumor y la posible respuesta tumoral ante las diferentes terapias biológicas. Las alteraciones biológicas, moleculares y genéticas del tumor han permitido desarrollar una clasificación

para dividir el CCR en 4 subtipos moleculares y así mismo refinar el tipo de tratamiento del que se beneficiaría cada subtipo (31).

En el 2015, Guinney y colaboradores consideraron propusieron un Consenso de subtipos moleculares (CMSs, siglas en inglés) así: subtipo CMS1 (inestabilidad microsatelital, hipermutado, y con una fuerte activación inmune) corresponde al 14%, el CMS2 (canónico) 37%, fenotipo epitelial con una predominancia de activación de señalización vía WNT y MYC, el CMS3 (metabólico) corresponde al 13% y por último el CMS4 o subtipo mesenquimal, el cual corresponde al 23%, siendo característica una marcada activación del Factor de crecimiento transformante Beta, invasión estromal y angiogénesis, este último además es el subtipo de peor pronóstico en cuanto a SG y SLP (31).

Toda esta ola de información molecular, ha permitido al clínico una aproximación más racional hacia el tratamiento del CCRm, velando por individualizar las características biológicas y moleculares del tumor y el paciente con el fin de proponer el mejor esquema terapéutico basado en la racionalidad científica.

En el tratamiento de primera línea para CCRm existen varias combinaciones de medicamentos de quimioterapia tales como fluorinados con platino, fluorinados con inhibidores de camptotecina y en los últimos 10 años la combinación de quimioterapia con antiEGFR tales como cetuximab y panitumumab, anti VEGF tales como bevacizumab y aflibercept, y un inhibidor multikinasa tal como regorafenib. A continuación se resumirá brevemente los aspectos más importantes de los estudios más relevantes.

El estudio CRYSTAL, un ensayo clínico fase III analizó de forma prospectiva 1198 pacientes con cáncer colorrectal avanzado irresecable o en fase metastásica, comparando

FOLFIRI (5 fluorouracilo, leucovorin e irinotecan) más cetuximab vs FOLFIRI solo. Posteriormente se hizo un análisis retrospectivo de subgrupos para evaluar la asociación entre el estado de mutación KRAS en los tumores y la respuesta al tratamiento. Usando el total de la población del estudio, 1198 pacientes, el cociente de riesgo (HR: Hazard ratio) para supervivencia libre de progresión en el grupo de cetuximab-FOLFIRI en comparación con el grupo FOLFIRI fue de 0,85 (IC del 95%, 0.72 – 0.99; P = 0,048), la mediana de tiempo libre de progresión en el grupo de cetuximab-FOLFIRI fue de 8,9 meses (IC 95%, 8.0 - 9.5), en comparación con 8,0 meses (IC del 95%, 7.6 – 9.0) en el grupo FOLFIRI. Para la supervivencia global se encontró un cociente de riesgo o HR de 0.93 en el grupo de cetuximab-FOLFIRI en comparación con el grupo FOLFIRI (IC del 95%, 0.81 – 1.07; P = 0,31), la mediana de supervivencia global en el grupo de cetuximab-FOLFIRI de 19,9 meses (IC del 95%, 18.5 - 21.3), en comparación con 18,6 meses (IC del 95%, 16.6 – 19.8) en el grupo FOLFIRI (32).

En este estudio se pudo evaluar el estado del gen KRAS en 540 pacientes de los cuales el 64,4 % tenían KRAS no mutado y el 35,6% mostraron mutación del gen KRAS. En los resultados iniciales, la asociación con KRAS y la SLP no fue significativa (p=0,07), tampoco hubo interacción significativa en el tratamiento para la SG (p=0,44). La adición de cetuximab a FOLFIRI aumentó la tasa de resección de metástasis. Adicionalmente, en el análisis retrospectivo, entre los 348 pacientes con tumores KRAS no mutados, el HR para la SLP fue de 0,68 en el grupo de Cetuximab-FOLFIRI en comparación con el grupo FOLFIRI (IC del 95%, 0,50 - 0,94; P = 0,02). La mediana de SLP en el grupo de Cetuximab-FOLFIRI fue de 9,9 meses (IC 95%, 8.7 - 14.6), en comparación con 8,7 meses del grupo FOLFIRI (5,33).

El estudio de Saltz et al., un ensayo clínico de fase III (NO169669) publicado en 2008, en el que se evaluó la eficacia y seguridad de Bevacizumab, como tratamiento de primera línea combinado con régimen de quimioterapia basado en Oxaliplatino, Capecitabina XELOX o FOLFOX4. El estudio incluyó 1.401 pacientes y demostró una mediana de SLP de 9,4 meses en el grupo de bevacizumab comparado con ocho meses en el grupo de placebo (HR = 0,83; IC 97,5% 0,72-0,95; P= 0.0023), la mediana de SG fue de 21,3 meses en el grupo de Bevacizumab y 19,9 meses en el grupo de placebo (HR = 0,89; IC 97,5% 0,76-1,3; P= 0,077). La adición de Bevacizumab a quimioterapia con esquema basado en Oxaliplatino demostró beneficio estadísticamente significativo en supervivencia libre de progresión en primera línea de tratamiento de CCRm, sin embargo no hubo diferencia estadísticamente significativa en los desenlaces de supervivencia global y tasas de respuesta (34).

El estudio CALGB 80405, un ensayo clínico fase III, contó con la participación de 1137 pacientes, comparó cetuximab vs bevacizumab en combinación con quimioterapia, en primera línea de tratamiento para cáncer colorrectal metastásico. Los resultados iniciales publicados en ASCO 2014 no mostraron diferencias estadísticamente significativas en tiempo libre de progresión o supervivencia global, aclarando que en el análisis inicial no se diferenciaron los pacientes con mutaciones KRAS de los pacientes no mutados. En el congreso de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) 2016 se publicaron datos que correlacionan la localización del tumor en el colon y la respuesta a diferentes tipos de tratamiento, observándose disminución en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global para los tumores de colon derecho independientemente de los

tratamientos administrados, esto se debe posiblemente a las características biológicas propias del tumor en esta localización. (35)

Con respecto a los tumores de colon izquierdo, Cetuximab mostró superioridad en cuanto a supervivencia global, comparado con Bevacizumab HR 0.82 (IC 95%; 0.69-0.96 p=0.01); mientras que en los pacientes con tumor de colon derecho este beneficio no se mantuvo, HR 1.26 (IC 95%; 0.98-1.63, p=0.08); lo que sugiere que el cáncer colorrectal metastásico que surge en el colon derecho o en colon izquierdo tienen un comportamiento clínico y biológico diferente. Demostrándose que los pacientes con tumores de colon izquierdo KRAS no mutado, tratados con Cetuximab tienen una mejor supervivencia global y supervivencia libre de progresión, en comparación con los pacientes tratados con Bevacizumab. (35).

Los resultados más pobres en los pacientes con tumores de colon derecho podrían explicarse por la diferencia molecular en BRAF, inestabilidad microsatelital y la hipermetilación, lo que explica un comportamiento biológico diferente en estos tumores con unos desenlaces diferentes. En estos tumores (colon derecho) el uso de bevacizumab fue asociado con una supervivencia mayor que cetuximab, 24,2 meses vs 16,7 meses respectivamente, independientemente del estado mutacional de KRAS (35).

Finalmente en JAMA 2017, luego de una mediana de seguimiento de 47.4 meses, la mediana de SG fue de 30 meses en el grupo de cetuximab y 29 meses en el grupo de bevacizumab, con un HR de 0,88 (IC95% 0,77-1,01; p=0,08), la mediana de SLP fue de 10,5 meses para cetuximab y 10,6 meses para bevacizumab con un HR de 0,95 (IC 95%, 0,84-1,08; p=0,45), las tasas de respuesta fueron similares. En los análisis post-hoc se

mostró una ventaja en SG a favor de la combinación de cetuximab con FOLFOX pero no con FOLFIRI. Se confirmó que en pacientes con CCRm KRAS NM es igual en eficacia bevacizumab que cetuximab, sin embargo es importante aclarar que en este estudio no se definió la población con RAS extendido no mutado y población BRAF ya que estos son factores que pudieron haber confundido los resultados del estudio (36).

El ensayo FIRE-3 comparó FOLFIRI-Cetuximab vs FOLFIRI más Bevacizumab, Stintzing en ESMO 2014 mostró datos actualizados del estudio FIRE 3, concluyendo que en los pacientes con tumores de colon KRAS no mutado, la combinación de FOLFIRI-cetuximab mostró una media de SG de 33,1 meses (IC 95% 24,5-39,4 meses), y en el grupo tratado FOLFIRI-bevacizumab fue de 25 meses (IC 95%; 23-28,1), con un beneficio estadísticamente significativo en supervivencia a favor de cetuximab HR = 0,697 (IC 95% 0,54-0,90, p=0,0059). La supervivencia global más larga sugiere que FOLFIRI más cetuximab podría ser el tratamiento de elección en primera línea, para los pacientes con CCRm con expresión del gen *KRAS* exón 2 WT (37,38).

Un análisis post hoc del FIRE 3, que evaluó desenlaces en el subgrupo RAS NM, encontró que la SG fue mejor para los pacientes tratados con Cetuximab en comparación con Bevacizumab. Aunque la tasa de respuesta objetiva y la SLP fueron similares en ambos grupos según evaluación por el investigador, en la revisión radiológica central independiente, se encontró que los pacientes tratados con cetuximab alcanzaron una mayor respuesta objetiva, una respuesta tumoral más temprana y más profunda (39).

Varios estudios evalúan Panitumumab asociado a quimioterapia en primera línea de tratamiento para CCRm.

En el estudio PRIME, un ensayo clínico fase III, se comparó la quimioterapia estándar en primera línea para CCRm FOLFOX 4 vs FOLFOX 4-Panitumumab. El objetivo primario del estudio fue evaluar SLP y la SG como objetivo secundario. Los resultados se analizaron prospectivamente con base a la población con intención a tratar por estado de KRAS en el tumor (6). Se contó con la participación de 1.183 pacientes que se asignaron al tratamiento de manera aleatoria; en el grupo KRAS WT (no mutado), la combinación Panitumumab-FOLFOX 4 mejoró la SLP comparado con FOLFOX 4 (mediana SLP 9,6 vs 8 meses, [HR =0,8; IC 95% 0,66-0,97; p=0,02]), también se observó un incremento no significativo en SG en el grupo tratado con Panitumumab-FOLFOX 4 (mediana SG 23,9 vs 19,7 meses, HR=0,83; IC 95% 0,67-1,02; P=0,072). Sin embargo en el grupo KRAS mutado, la SLP fue significativamente menor en el grupo tratado con Panitumumab (HR= 1,29; IC 95%, 1,04-1,62; P=0,02) y la SG fue menor 15,5 meses vs 19,3 meses, lo que concluyó que Panitumumab mejora SLP sólo en pacientes cuyo tumor es KRAS NM (6).

Los resultados finales de este estudio se publicaron en 2014; en pacientes KRAS NM la mediana de SLP fue de 10 meses para los pacientes con Panitumumab y 8,6 meses para FOLFOX 4 (HR= 0,8 IC 95% 0,67-0,95, p=0,01), la mediana de SG fue de 23,9 meses para panitumumab y 19,7 para FOLFOX 4 sin significancia estadística. En un análisis exploratorio de actualización de SG (>80% de los eventos de supervivencia) se demostró una mejoría en la SG a favor de tratamiento con Panitumumab HR 0,83 (IC 95% 0,70-0,98, p=0,03) (40).

Luego de probar la eficacia de Panitumumab versus quimioterapia en CCRm, se quiso comparar con bevacizumab. Schwartzberg realizó un estudio fase II (PEAK) en el que se comparó Panitumumab más FOLFOX 6 modificado vs Bevacizumab más FOLFOX 6

modificado en primera línea de tratamiento para cáncer de colon metastásico en poblaciones KRAS no mutado; la SLP fue similar para ambas poblaciones 10,9 vs 10,1 meses, con HR= 0,87 (IC 95% 0,65-1,17 p= 0,353), pero la mediana de supervivencia global fue mayor para Panitumumab: 34,2 vs 24,3 meses, con HR 0,62 (IC 95%; 0,44-0,89 p =0,009) (41).

En el análisis final del estudio PEAK, se reportó la SG y SLP en pacientes RAS NM y RAS NM/BRAF NM. La mediana de SLP fue mayor para Panitumumab vs Bevacizumab en la población RAS NM 12,8 meses vs 10,1 meses, HR 0,68 (IC 95%, 0,48-0,96, p=0,029) y en los pacientes RAS NM y BRAF NM (denominados como triple Wild Type) 13,1 meses vs 10,1 meses, HR 0,61 (IC 95%, 0,42-0,88, p=0,0075). La mediana de SG para Panitumumab fue de 36,9 vs 28,9 meses en el grupo de RAS NM y en el grupo RAS NM/BRAF NM fue aún mayor la diferencia a favor de Panitumumab siendo 12,4 meses mayor en comparación con Bevacizumab (11).

Como resultado de estos múltiples estudios, algunos con resultados contradictorios y teniendo en cuenta que la mayoría de ellos realizaron análisis post Hoc con respecto a la caracterización de mutaciones de RAS y BRAF y el beneficio clínico, se hace necesario realizar un Metaanálisis de eficacia y seguridad sobre el tratamiento de quimioterapia en combinación con terapias biológicas (cetuximab, panitumumab y bevacizumab) para el CCRm en primera línea, en pacientes con KRAS NM, RAS NM y de ser posible verificar los resultados en la población RAS NM/BRAF NM.

Existen varias publicaciones que han reportado los costos del tratamiento con estas terapias, incluso comparando los costos si se inicia una terapia anti VEGF y luego en la progresión una terapia anti EGFR y viceversa, con datos contradictorios.

Por ejemplo hay dos estudios observacionales realizados en Estados Unidos de América, que compararon el costo para el sistema de salud de los pacientes con CCRm que iniciaron segunda línea de tratamiento con Bevacizumab vs regímenes que contenían Cetuximab; reportaron que en promedio, los costos eran mayores de 2000 dólares por mes en los pacientes que iniciaron tratamiento con cetuximab y luego a la progresión con bevacizumab en comparación con la fórmula inversa (42,43).

En un análisis económico del estudio CALGB 80405, en el cual se comparó la eficacia en cuanto a SG con quimioterapia más bevacizumab vs quimioterapia más cetuximab en pacientes con CCRm KRAS no mutado, en primera línea de tratamiento, los desenlaces mostraron que no hay diferencia en cuanto a la eficacia, sin embargo en el análisis económico la elección de bevacizumab y quimioterapia fue más económica (44).

Desde el punto de vista ético y legal, la ley 1384 del 19 abril de 2000 “Ley Sandra Ceballos”, establece las acciones para la atención integral del cáncer en Colombia. Esta ley contempla que se deben establecer las acciones para el control integral del cáncer en la población colombiana, de manera que se reduzca la mortalidad y la morbilidad por cáncer en adultos; así como mejorar la calidad de vida de los pacientes oncológicos, a través de la garantía por parte del Estado y de los actores que intervienen en el Sistema General de Seguridad Social en Salud vigente, de la prestación de todos los servicios que se requieran para su prevención, detección temprana, tratamiento integral, rehabilitación y

cuidado paliativo; esto sugiere que se debe ofrecer el tratamiento con la mejor evidencia científica en términos de eficacia y toxicidad (45).

### **III. PROBLEMA**

El tratamiento de CCRm KRAS y RAS WT ha sido muy controversial, desde los estudios Principales de las terapias biológicas (anti EGFR y Bevacizumab) se buscó definir cual era la población que mayor beneficio obtenía de la combinación de estas terapias con quimioterapia. Múltiples estudios han mostrados datos contradictorios sobre la eficacia de adicionar antiEGFR en comparación con Bevacizumab en población con KRAS WT RAS extendido WT, además, si hay un beneficio de estas terapias en pacientes con mutaciones de BRAF.

#### **IV. JUSTIFICACIÓN**

El presente estudio, busca demostrar la eficacia teniendo en cuenta Supervivencia Global y Supervivencia libre de progresión de las terapias biológicas disponibles en Colombia para el tratamiento de CCR m KRAS WT y RAS extendido WT, además de caracterizar la seguridad de estas terapias.

En Colombia se utilizan en primera línea de tratamiento esquemas que incluyen dichas terapias biológicas; sin embargo, por su alto costo generan un gran impacto en el sistema de salud. Dado que no se cuenta con datos de costo-efectividad de estas terapias en el contexto colombiano, y en busca del uso racional de las nuevas terapias y la generación de conciencia en el impacto económico de los tratamientos al sistema de salud, se justifica la realización del presente metaanálisis y con base en los resultados de este trabajo, se justificaría la realización de un análisis de costo-efectividad para Colombia.

## **V. OBJETIVOS**

### *1. OBJETIVO GENERAL*

El objetivo general del presente estudio es determinar la eficacia clínica en términos de SG y SLP, y el perfil de seguridad de las terapias biológicas (bevacizumab, cetuximab y panitumumab) en combinación con quimioterapia como primera línea de tratamiento para CCR metastásico, en pacientes con tumores que no tienen la mutación del gen KRAS es decir KRAS No mutado o RAS NM extendido.

### *2. ESPECIFICOS*

2.1 Realizar una revisión sistemática de la eficacia y seguridad de las terapias biológicas comparadas entre ellas y contra quimioterapia sola.

2.2 Realizar un metaanálisis de la eficacia y seguridad de las terapias biológicas en CCRm en primera línea de tratamiento de acuerdo a la mutación KRAS WT, KRAS/RAS extendido WT, de ser posible también se realizará de acuerdo a mutación BRAF.

## VI. ASPECTOS METODOLÓGICOS

Se realizó una revisión sistemática de la literatura para determinar la eficacia en cuanto a SG, SLP y seguridad de las terapias biológicas Bevacizumab, Cetuximab y Panitumumab en combinación con quimioterapia, en pacientes con CCR localmente avanzado o metastásico, con genes KRAS NM o RAS NM extendido (KRAS y NRAS no mutado) y BRAF NM. El término No mutado (NM) o Wild Type (WT) se utilizará indistintamente a través del escrito. Se realizará un análisis de costo-efectividad para Colombia con los datos obtenidos en este metaanálisis.

### 1. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS

- Tipo de estudios: Se identificaron ensayos clínicos aleatorizados fase III o IV, que evaluaran la eficacia y seguridad del tratamiento de primera línea con Bevacizumab, Cetuximab y Panitumumab en combinación con quimioterapia, para el manejo de pacientes con CCR localmente avanzado o metastásico. Se incluyeron estudios disponibles en texto completo o abstract, publicados en idioma inglés o español, sin restricción respecto al año de publicación. Los estudios se categorizaron por tipo de terapia biológica (Bevacizumab, Cetuximab o Panitumumab) y subgrupo de genes (RAS NM, KRAS NM).

- Tipo de participantes: Población adulta (>18 años) con diagnóstico histológico de carcinoma colorrectal y evidencia de enfermedad metastásica no resecable, que no hubieran recibido tratamiento previo y presentaran RAS extendido NM o KRAS NM o RAS extendido NM/BRAF NM.
  
- Tipo de intervenciones: Tratamiento de primera línea con Bevacizumab, Cetuximab o Panitumumab combinado con un régimen de quimioterapia (FOLFOX, XELOX, CAPEOX, FOLFIRI, XELIRI, CAPIRI, CAPOX, OXALIPLATIN, Capecitabina), disponible en cualquier dosis y cualquier vía de administración. Los estudios en los que se comparaban las intervenciones de interés con quimioterapia sola o entre las mismas intervenciones, fueron elegibles. Se excluyeron estudios que incluyeran Tegafur por ser un esquema no utilizado en Colombia, estudios que incluyeran terapia de mantenimiento o terapias blancas no disponibles en Colombia y estudios en los que no se reportara el tipo de mutación (RAS WT o KRAS WT).
  
- Tipos de medida de desenlace: Los desenlaces de interés fueron la Supervivencia Global, definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización en el estudio hasta que se produce la muerte por cualquier causa y la Supervivencia Libre de Progresión, definida como el tiempo que transcurre desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad o muerte.

## 2. MÉTODOS DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE ESTUDIOS

- Búsquedas en bases de datos electrónicas: Se diseñó una estrategia de búsqueda en las bases de datos MEDLINE (a través de Pubmed), EMBASE y CENTRAL, para identificar ensayos controlados aleatorizados en las que se compararan los siguientes tratamientos: 1) Bevacizumab + Quimioterapia vs. Quimioterapia. 2) Cetuximab + Quimioterapia vs. Quimioterapia. 3) Panitumumab + Quimioterapia vs. Quimioterapia. 4) Bevacizumab + Quimioterapia vs. Cetuximab + Quimioterapia. 5) Bevacizumab + Quimioterapia vs. Panitumumab + Quimioterapia. 6) Cetuximab + Quimioterapia vs. Panitumumab + Quimioterapia.

La estrategia de búsqueda diseñada incluyó términos claves en vocabulario controlado explotado (MeSH y Emtree) y en lenguaje libre (incluyendo sinónimos, abreviaturas, variaciones ortográficas y plurales). Se emplearon identificadores de campo, operadores booleanos y un filtro de búsqueda según diseño del estudio. En el anexo 1 se presentan las estrategias de búsqueda empleadas.

- Búsqueda en otras fuentes: Se realizó una consulta manual de los abstracts publicados en repositorios de congresos (ASCO y ESMO) publicados a partir de 2014 y se buscaron manualmente las actualizaciones o últimas publicaciones de los ensayos clínicos seleccionados.

### 3. RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS

- Selección de estudios: La tamización de los artículos fue realizada por dos revisores de forma independiente revisando los títulos y resúmenes frente a los criterios de inclusión/exclusión definidos previamente. Al presentarse dudas respecto a la inclusión de algún estudio, se definió por consenso entre los revisores. Los estudios no fueron enmascarados en relación a los autores, revista y sitio donde se realizó el estudio. Las referencias preseleccionadas se revisaron en texto completo para verificar el cumplimiento de los criterios de elegibilidad específicos para la pregunta de investigación (población, intervenciones, comparadores y desenlaces).
- Extracción y manejo de los datos: Dos revisores realizaron la extracción de datos de los estudios seleccionados de forma independiente y resolvieron las discrepancias por medio de consenso. Los resultados fueron extraídos tal y como fueron provistos por los autores en los estudios seleccionados y no se realizaron modificaciones o cálculos adicionales. Las características de los ensayos clínicos seleccionados se resumieron mediante un formato estandarizado, en el que se recolectaron los siguientes datos: objetivo del estudio, intervención (nombre de la intervención, método de administración y dosis, esquema de administración), brazos comparadores, características de la población (género, edad, ECOG, localización del tumor primario, genes RAS, KRAS y BRAF), técnica estadística utilizada, si se realizó análisis por intención a tratar, mediana de seguimiento, SG y SLP (Hazard Ratio con intervalo de confianza, valores P y número de eventos observados), resultados por subgrupos (RAS NM, KRAS NM y RAS NM/BRAF NM), eventos adversos grado 3 y 4 asociados y fuente de financiación. Cuando los datos de un mismo ensayo clínico se presentaban en múltiples publicaciones, se verificaba en cuál de ellas se presentaban los análisis por subgrupos.

- Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos: Dos revisores evaluaron de forma independiente la calidad metodológica de los ensayos clínicos controlados, mediante la herramienta de riesgo de sesgo de la colaboración Cochrane (46). No se realizó cegamiento respecto a los autores, revista, institución financiadora y resultados. Los dominios evaluados mediante dicha herramienta fueron: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la secuencia de aleatorización, cegamiento de los participantes y el personal, cegamiento de los evaluadores sobre el resultado, datos de resultados incompletos, notificación selectiva de los resultados y otro tipo de sesgos (desequilibrio en las características basales, desviaciones significativas del protocolo, influencia inapropiada de los financiadores). En cada estudio se evaluaron dichos dominios como: bajo riesgo de sesgo, riesgo de sesgo alto y riesgo de sesgo no claro, de acuerdo al manual de revisiones sistemáticas de efectividad de la Colaboración Cochrane (46). En caso de requerir información adicional de los estudios, se revisó ClinicalTrials.gov y publicaciones previas de los estudios. Las discrepancias se manejaron por consenso.
  
- Medidas de efecto del tratamiento: Para evaluar el efecto del tratamiento se tomaron las medidas de SG y SLP con sus Hazard Ratios (HR) respectivos e intervalos de confianza del 95% (IC95%); respecto a los eventos adversos, se tomó la diferencia de promedio (en porcentaje) y el Riesgo Relativo (RR) con sus intervalos de confianza del 95%. Para la tasa de respuesta se tomó el valor del Odds Ratio (OR). Un valor P menor al 0,05 se consideró significativo.

- Evaluación de heterogeneidad: se evaluó la heterogeneidad clínica y metodológica en cada ensayo clínico y en todos los ensayos combinados en el meta análisis. Cuando la diferencia clínica entre las intervenciones evaluadas o las poblaciones era grande, se separaron los estudios en términos de análisis y se presentaron los datos individualmente. Para evaluar la heterogeneidad estadística se utilizó el estadístico Q (Prueba Chi- cuadrada con n-1 grado de libertad, donde n es el número de estudios incluidos) con un nivel de significancia  $< 0,1$  y con el estadístico  $I^2 = [(Q-df)/Q] \times 100\%$ , donde Q es el estadístico Chi- cuadrado y df son los grados de libertad (47). Este modelo estadístico describe el porcentaje de variabilidad en la estimación del efecto que es debida a la heterogeneidad más que al azar. Valores por encima del 50% fueron indicadores de la presencia de heterogeneidad. Cuando no se identificó heterogeneidad entre los estudios, se realizó un meta análisis de efectos fijos, de lo contrario se empleó un modelo de efectos aleatorios (DerSimonian and Laird).
- Síntesis de la evidencia: se realizaron metaanálisis por subgrupos según el tipo terapia biológica con el fin de obtener una medida combinada del efecto de cada una de las intervenciones de interés, siempre y cuando se dispusiera de dos o más artículos que realizaran la misma comparación en el mismo tipo de población (CCRM KRAS WT, RAS WT, RAS WT/BRAF WT, KRAS NM/RAS NM) y en los mismos desenlaces (SLP y SG). Para la realización del meta análisis por subgrupos se empleó el método de inverso de la varianza y un modelo de efectos aleatorios (en caso de presentarse heterogeneidad), con el cual se obtuvo la medida ponderada para los hazard ratios de SLP y SG. Los meta análisis se realizaron mediante el programa Review Manager 5.3 de la Colaboración Cochrane (48).

- Para los análisis de comparaciones indirectas y mixtas se utilizó el paquete estadístico STATA 12.0.
- Análisis por subgrupos: Los análisis por subgrupos planeados fueron respecto al gen identificado, ya fuera KRAS WT o RAS WT.

## VII. ASPECTOS ÉTICOS

El presente proyecto de investigación de acuerdo al artículo 11 de la Resolución N° 008430 de 1993 se clasifica como sin riesgo toda vez que es retrospectivo.

Se adhiere a las pautas éticas para la investigación biomédica del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, a la Declaración de Helsinki, a la Resolución 8430 de 1993 y a la Resolución 2378 de 2008 del Ministerio de Protección Social.

## VIII. CRONOGRAMA

Años	Horizonte del proyecto									
	2016		2017				2018			
	1	2	1	2	3	4	1	2	3	4
Nombre de las actividades										
Formulación del proyecto										
Cargar las actividades incluidas en el cronograma de actividades del módulo PS, con sus respectivos responsables										
Capacitación del equipo de investigación en Buenas Prácticas Clínicas y Sistema de Monitoría										
Elaboración de formatos para la recolección de datos										
Definición de bases de datos										
Asistencia a reuniones de monitoría										
Revisión de fuentes secundarias (artículos científicos)										
Selección de las unidades de análisis										
Validación de la base de datos y control de calidad de la misma										
Análisis de datos										
Elaboración de las salidas del análisis (tablas, gráficos, esquemas, etc.)										
Elaboración de manuscritos científicos										
Elaboración de informe técnico-científico y ético										
Sometimiento a publicación en revista indexada										

## IX. PRESUPUESTO

<b>Costos</b>	<b>Valor</b>
Talento humano	\$ 9.350.000
Servicios técnicos	\$ 650.000
Compra de equipos	\$ 0
Equipos de uso propio	\$ 0
Materiales y suministros	\$ 800.000
Comunicaciones y transporte	\$ 1.200.000
Impresos y publicaciones	\$ 1.000.000
Viáticos y gastos de viaje	\$ 6.000.000
Gastos operacionales	\$ 1.000.000
Gastos administrativos	\$ 0
<b>Total</b>	<b>\$ 20.000.000</b>

## X. RESULTADOS

### 4. DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

#### a) RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA:

Se identificaron 1.852 referencias en la búsqueda inicial y 1.712 después de retirar las referencias duplicadas, de las cuales se seleccionaron 26 para revisar en texto completo. Posteriormente se excluyeron 12 y se obtuvieron 14 estudios elegibles para realizar la síntesis cuantitativa y cualitativa (Anexo 2).

#### b) ESTUDIOS INCLUIDOS:

El listado de estudios incluidos se presenta en el anexo 3. Se incluyeron 14 estudios. Los estudios se categorizaron de la siguiente forma para facilitar su análisis:

Dos estudios evaluaron el efecto de añadir Bevacizumab a la quimioterapia en población con gen KRAS WT, en la SG y la SLP (49,50); cinco estudios evaluaron el efecto de Cetuximab en combinación con quimioterapia en población con CCR metastásico KRAS WT y sólo dos reportaron el efecto de cetuximab en la población con RAS extendido (CRYSTAL 2015 y Bokemeyer 2015).(33,51–54). El estudio PRIME en sus publicaciones de los años 2010, 2013 y 2014 presentan los resultados de eficacia de panitumumab en combinación con quimioterapia, en poblaciones con KRAS WT y RAS extendido WT (6,10,40).

El estudio PEAK 2014 en el cual se compara Panitumumab en combinación con mFOLFOX6 versus Bevacizumab + mFOLFOX presenta en sus resultados la eficacia de la intervención en población KRAS WT y RAS WT (11); Las publicaciones de los años 2014 y 2016 del estudio FIRE-3 presentan los resultados de eficacia y seguridad en población KRAS WT y RAS WT, respectivamente (12,39). Finalmente, el estudio CALGB en su publicación del año 2017 presenta los resultados de eficacia y seguridad para los subgrupos RAS WT y KRAS WT (36).

c) ESTUDIOS EXCLUIDOS:

El listado de los estudios excluidos se presenta en el anexo 4. De acuerdo a los criterios de elegibilidad predefinidos, sólo se incluirían estudios en los que se declarara el análisis en población KRAS WT o RAS extendido WT; razón por la cual, 8 estudios fueron excluidos. A partir de la búsqueda manual de publicaciones actualizadas a la fecha, se identificaron 3 estudios desactualizados. También se excluyó un estudio en el que el análisis se realizó en una población con dos genes (RAS WT y BRAF WT).

d) RIESGO DE SESGO EN LOS ESTUDIOS INCLUIDOS:

El riesgo de sesgo de los estudios incluidos se evaluó con base en los dominios definidos en la herramienta de “Riesgo de Sesgo” de la Colaboración Cochrane (Ver anexo 6; figura 1).

**FIGURA 1. RESUMEN DEL RIESGO DE SESGO.**

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bokemeyer 2015	+	?	-	+	?	+	?
Douillard 2010 (PRIME)	+	?	-	+	?	?	?
Douillard 2013 (PRIME)	+	?	-	+	-	?	-
Douillard 2014 (PRIME)	+	?	-	+	?	?	?
Heinemann (FIRE-3) 2014	+	+	-	-	?	?	?
Hurwitz 2009	?	+	-	?	-	?	?
Maughan 2011 (COIN)	+	+	-	+	-	-	?
Passardi 2015 (ITACA)	+	?	-	-	+	-	?
Schwartzberg 2014 (PEAK)	+	+	-	-	?	?	?
Stintzing 2016 (FIRE-3)	+	+	-	+	?	-	?
Tveit 2012 (NORDIC-VII)	?	?	-	-	-	-	+
Van Cutsem 2015 (CRYSTAL)	+	+	-	+	+	-	?
Venook 2017 (CALGB)	+	+	-	-	+	-	-
Ye 2013	-	-	-	+	+	-	?

e) EFICACIA Y SEGURIDAD DE LAS INTERVENCIONES:

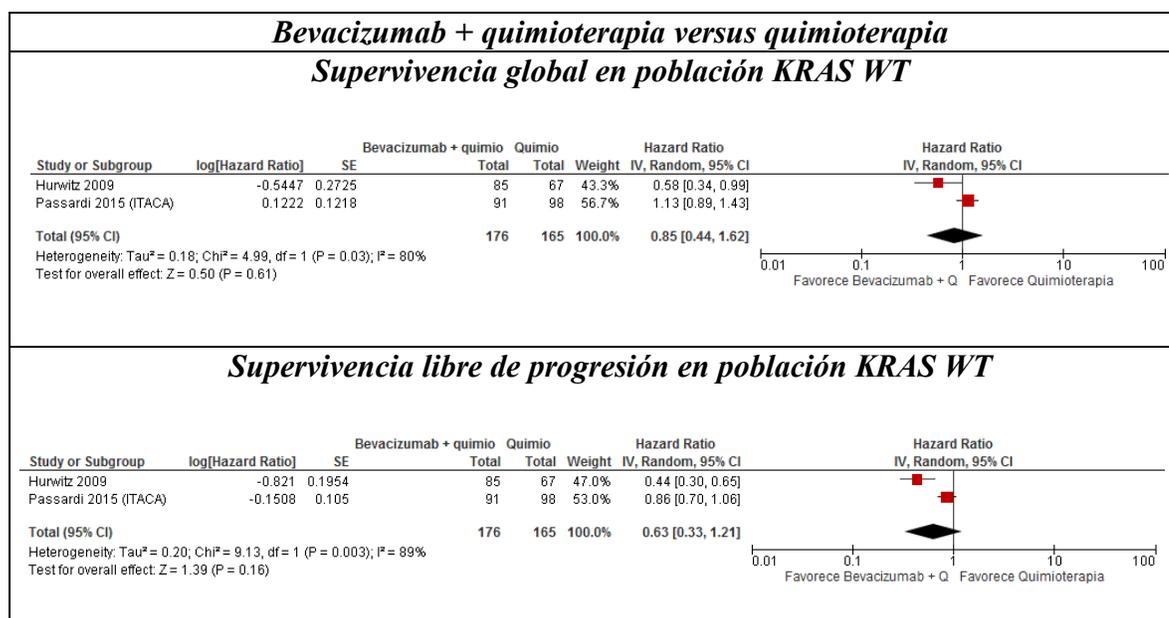
BEVACIZUMAB EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA ESTÁNDAR VERSUS QUIMIOTERAPIA SOLA:

Entre los estudios seleccionados, sólo se identificaron dos ensayos clínicos en los que se comparaba Bevacizumab en combinación con quimioterapia comparada con quimioterapia estándar, en población KRAS WT, Hurwitz 2009 e ITACA 2015.

Estos estudios sólo reportaron el efecto de la intervención en población con CCRm KRAS WT. En la figura 2 se presenta la estimación del efecto de esta terapia biológica en la SG y la SLP en población KRAS WT.

De acuerdo a los resultados obtenidos, el efecto de la intervención de Bevacizumab respecto a la SG, no es significativo en la población con CCR KRAS WT en comparación con la quimioterapia (HR= 0,85 [0,44-1,62]. En la SLP tampoco se observó una diferencia significativa en el grupo intervención (HR= 0,63 [0,33-1,21]) (figura 2). Las diferencias entre los estudios de Hurwitz y Passardi, pueden estar relacionados con el esquema de quimioterapia que se utilizó. En el caso de Hurwitz, el beneficio aparente del Bevacizumab en esta población, pueden ser explicadas por el brazo comparador que se utilizó, IFL, que al parecer es inferior a FOLFIRI y FOLFOX. También se debe tener en cuenta que los resultados de SLP de ITACA 2015 corresponden a un HR ajustado por diferentes variables, como esquema de QT, centro y estatus de KRAS.

**FIGURA 2. SUPERVIVENCIA GLOBAL Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN DE BEVACIZUMAB EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA VERSUS QUIMIOTERAPIA, EN POBLACIÓN CON CCR KRAS WT.**



En el estudio original de Hurwitz (2004), los efectos adversos más frecuentemente reportados de bevacizumab en comparación con quimioterapia sola son: Diarrea grado 3 o 4 32,4% vs 24,7%, Hipertensión de cualquier grado 22,4 vs. 8,3%, Hipertensión grado 3 11% vs 2,3%. Eventos trombóticos 19,4% vs 16,2%, proteinuria de cualquier grado 26,5% vs 21,7%, y perforación Gastrointestinal 1,5% (50).

En el estudio de Passardi, las toxicidades más frecuentes para bevacizumab vs. Quimioterapia sola fueron: hemorragia 17% vs 4,6%, hipertensión 27,8 vs 10,8%, Proteinuria 22,2% vs 13,4%, trombosis 21% vs 12,9% (49).

El único estudio disponible que reporta eventos adversos grado 3-4 en población KRAS WT que recibe Bevacizumab con Quimioterapia es el estudio de Hurwitz 2009 (50). La diarrea

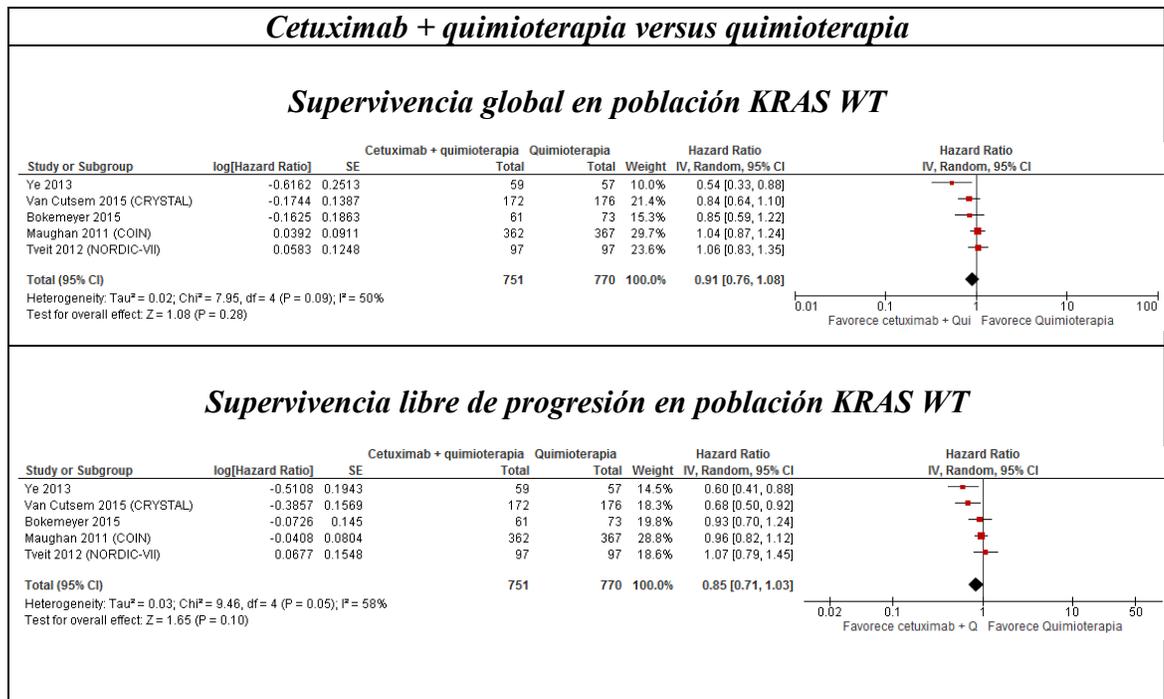
fue el evento adverso más frecuente en el grupo de intervención (21 pacientes; 24,7% vs. 14 pacientes; 20,9%) y seguido de hipertensión (8 pacientes; 9,4% vs. 2 pacientes; 3%). La hemorragia se presentó con mayor frecuencia en el grupo control (3 pacientes; 4,5% vs. 2 pacientes; 2,4%).

Respecto a la respuesta objetiva en la población KRAS WT, en el estudio de Hurwitz 2009 se observó una tasa de respuesta objetiva de 60%, siendo la respuesta parcial (RP) 56,5% y la respuesta Completa (RC) 3,5% en el grupo de bevacizumab en combinación con quimioterapia, en comparación con la quimioterapia sola con una tasa de respuesta objetiva de (37,3%) y una tasa de RP 34,3% y RC 3% (50).

#### CETUXIMAB EN COMBINACIÓN CON LA QUIMIOTERAPIA ESTÁNDAR VERSUS QUIMIOTERAPIA SOLA:

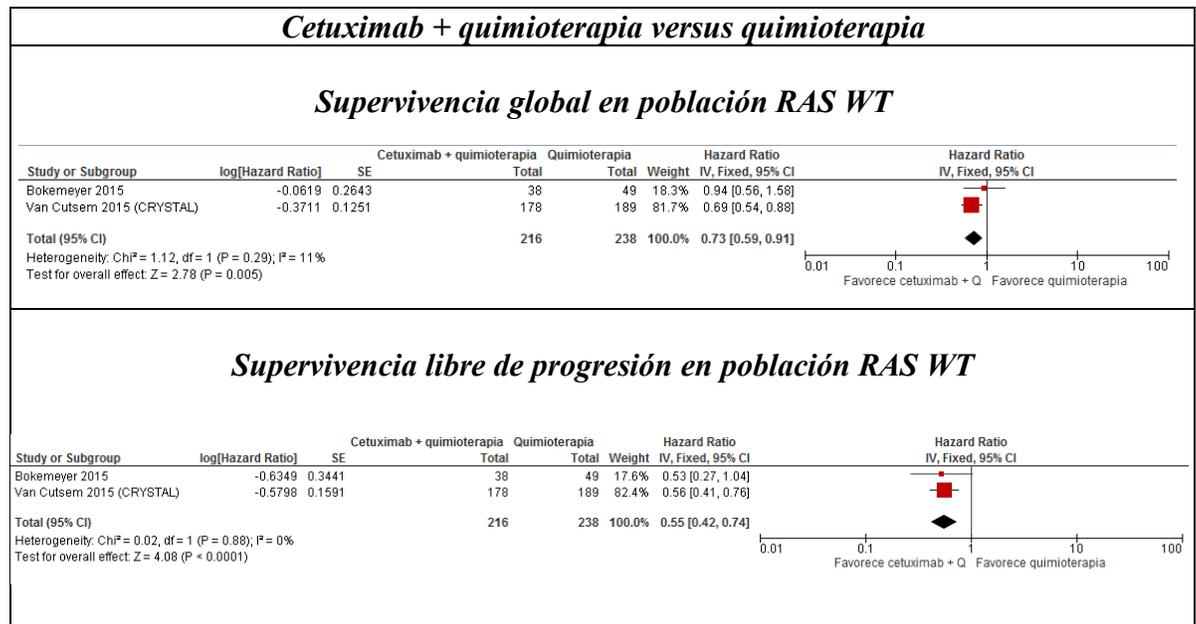
El efecto de Cetuximab en combinación con quimioterapia en la población KRAS WT no resultó estadísticamente significativo para la SG ni para la SLP en comparación con la quimioterapia (HR= 0,91 [IC 95% 0,76-1,08] y HR= 0,85 [IC95% 0,71-1,03], respectivamente) (figura 3).

**FIGURA 3. SUPERVIVENCIA GLOBAL Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN DE LA ADICIÓN DE CETUXIMAB A LA QUIMIOTERAPIA ESTÁNDAR EN COMPARACIÓN CON QUIMIOTERAPIA SOLA, EN POBLACIÓN KRAS WT.**



En cambio, para la población RAS WT, sí se observó un resultado estadísticamente significativo en SG y SLP (HR= 0,73 [IC95% 0,59 – 0,91] y HR= 0,55 [IC 95% 0,42 – 0,74], respectivamente) (Figura 4).

**FIGURA 4. SUPERVIVENCIA GLOBAL Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN DE LA ADICIÓN DE CETUXIMAB A LA QUIMIOTERAPIA ESTÁNDAR EN COMPARACIÓN CON QUIMIOTERAPIA SOLA, EN POBLACIÓN RAS WT.**

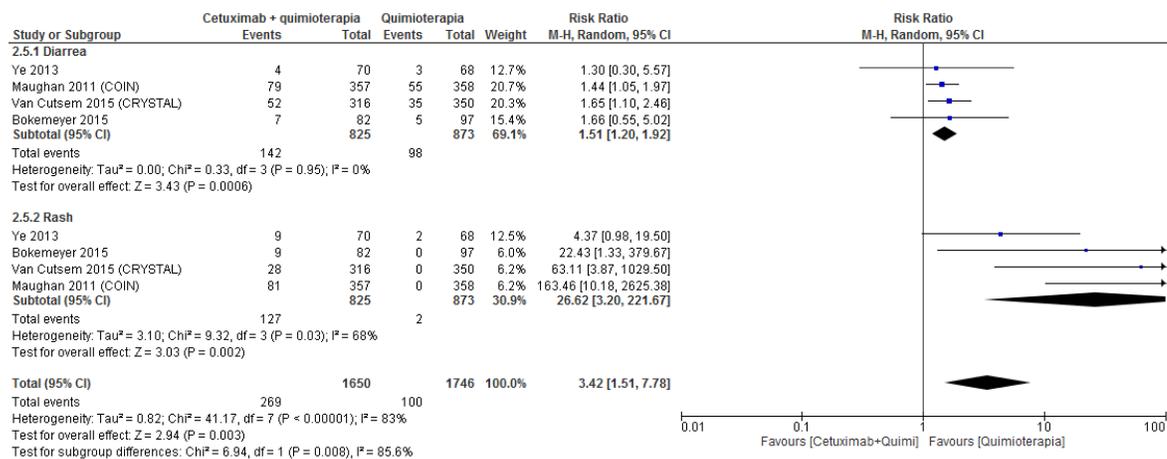


Se identificaron 4 estudios que reportaron eventos adversos en población con CCR KRAS WT (n=1.698) (5,51,54,55). De acuerdo a la información disponible en los estudios, sólo fue posible realizar meta análisis para los eventos adversos: Diarrea y Rash grado 3-4. Se observó que ambos eventos adversos se presentan con mayor frecuencia en el grupo que se trató con cetuximab mas quimioterapia, siendo un RR para diarrea de 1,51 [IC 95% 1,20 – 1,92] y para Rash un RR de 26,6 [IC 95% 3,2 – 221,67], este último con una importante heterogeneidad entre los estudios motivo por el cual se calculó con el modelo de efectos variables (figura 5).

En cuanto a la hipomagnesemia en población KRAS WT tratada con cetuximab sólo se encontraron datos en el estudio COIN, se presentó en 15 pacientes (4,2%) en comparación con 0% en el grupo de quimioterapia.

Solo en el estudio de Crystal 2015 se reportaron los eventos adversos asociados al uso de cetuximab en la población RAS WT. Se encontró que la diarrea se presentó en el 14,6% (26) de los pacientes del grupo de cetuximab comparado con el 9,5% (18) del grupo control. El rash también fue un evento adverso frecuente en esta población, presentándose en el 9% (16) del grupo intervención comparado con ningún evento en el grupo control (33).

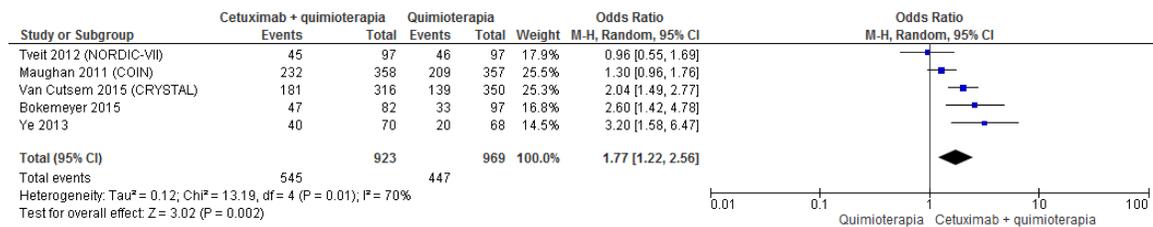
**FIGURA 5. EVENTOS ADVERSOS GRADO 3-4 ASOCIADOS AL USO DE CETUXIMAB EN POBLACIÓN KRAS WT.**



Los pacientes que recibieron cetuximab en combinación con quimioterapia obtuvieron una mayor tasa de respuesta global en comparación con quimioterapia sola.

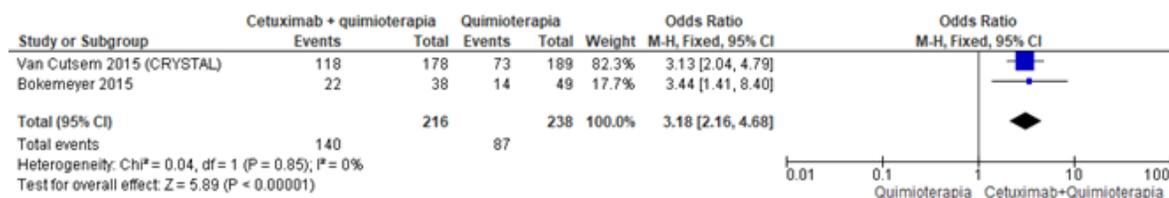
La tasa de respuesta global en la población KRAS WT tratados con cetuximab fue de 59% en comparación con 46% en el brazo de quimioterapia sola (OR=1,77 [IC95% 1,22-2,56], P=0,002) (figura 6).

**FIGURA 6. TASA DE RESPUESTA GLOBAL DE CETUXIMAB EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA VERSUS QUIMIOTERAPIA SOLA, EN POBLACIÓN KRAS WT.**



Solo dos estudios (CRYSTAL 2015 y OPUS 2015) reportaron la tasa de respuesta objetiva en la población RAS WT. En el estudio CRYSTAL 2015 se observó una respuesta objetiva en 118 pacientes (66,3%) en el grupo de cetuximab en combinación con FOLFIRI y en 73 pacientes (38,6%) en el grupo control (33). En el estudio OPUS 2015 se observó una tasa de respuesta objetiva del 58% (22 pacientes) en el grupo de cetuximab + FOLFOX4 y del 29% (14 pacientes) en el grupo de quimioterapia (54) (figura 7).

**FIGURA 7. TASA DE RESPUESTA OBJETIVA DE CETUXIMAB EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA VERSUS QUIMIOTERAPIA SOLA, EN POBLACIÓN RAS WT.**



PANITUMUMAB EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA ESTÁNDAR VERSUS QUIMIOTERAPIA SOLA Ó BEVACIZUMAB EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA.

Se identificaron dos estudios que reportaban resultados en SG, SLP y eventos adversos asociados al uso de Panitumumab en la población KRAS WT (PRIME 2014, PEAK 2014) (11,40); sin embargo, el grupo comparador del estudio PRIME 2014 correspondía a quimioterapia sola y en el estudio PEAK 2014, el brazo comparador correspondía a quimioterapia en combinación con Bevacizumab; considerando que ambos estudios no serían comparables, no fue posible realizar un meta análisis.

En cuanto a la SLP, se observó en el estudio PRIME 2014 una mejoría estadísticamente significativa en los pacientes KRAS WT que recibieron panitumumab y FOLFOX4 versus FOLFOX4 (HR= 0,80; IC95% 0,67–0,95; P= 0,01), con una mediana de SLP de 10 meses (IC95% 9,3-11,4 meses) versus 8,6 meses (IC95% 7,5-9,5 meses) (40). La SG en el estudio PRIME 2014 fue más favorable en el grupo de panitumumab, sin embargo este resultado no fue estadísticamente significativo en comparación con quimioterapia (HR= 0,88; IC95%

0,73-1,06; P= 0,17); la mediana de SG fue de 23,9 meses (IC95% 20,3-27,7 meses) para panitumumab-FOLFOX4 y de 19,7 meses (IC95% 17,6-22,7 meses) para quimioterapia (40). En población KRAS mutado no se observó beneficio de adicionar panitumumab a quimioterapia con FOLFOX4, de hecho hay un efecto deletereo para la SLP con una mediana de 7,4 meses vs 9,2 meses para quimioterapia, HR= 1,27; IC95% 1,04–1,55; P = 0,02; SG: HR= 1,17 IC95% 0,95-1,45; P=0,14), por lo cual en esta población se encontró mayor beneficio con el uso únicamente de FOLFOX4 (40).

En el estudio PEAK 2014 se encontró que la SLP fue similar entre los brazos de panitumumab versus bevacizumab (HR= 0,87; IC95% 0,65-1,17; P=0,353). En cambio respecto a la SG, se observó que la mediana de SG en el grupo de panitumumab fue superior al grupo de bevacizumab (34,2 meses versus 24,3 meses) (HR= 0,62 IC95% 0,44-0,89; P=0,009) (11).

En el estudio PRIME 2014 se reportó una tasa de respuesta objetiva en la población KRAS WT del 57% (IC95% 51,5-62,6) en el grupo de Panitumumab y del 48% (IC95% 42,0-53,1) en el grupo de quimioterapia (40). En el estudio de PEAK 2014 la tasa de respuesta objetiva en el grupo de panitumumab fue del 57,8% (82 pacientes) y en el grupo de bevacizumab del 53,5% (77 pacientes) (11).

En el estudio PRIME 2014 se reportó una mayor frecuencia de eventos adversos en el grupo intervención en comparación con el grupo control. La toxicidad en piel se observó en el 37% (120 [n=325]) de los pacientes del grupo de Panitumumab en combinación con quimioterapia versus el 2% (7 [n=331]) de los pacientes en el grupo control; la diarrea se presentó en el 18% (59 pacientes) del grupo intervención versus el 9% (29 pacientes) en el grupo control;

la hipomagnesemia se presentó en el 7% (22 pacientes) del grupo que recibió panitumumab comparado con <1% (1 paciente) en el grupo control; respecto a la neutropenia febril, en ambos grupos se presentó en el 2% de los pacientes (grupo panitumumab= 8 pacientes; grupo control = 7 pacientes) (40). En el estudio PEAK 2014 se reporta que en el grupo de panitumumab se presentaron desordenes de piel o del tejido subcutáneo en el 36% de los pacientes comparado con el 3% en el grupo de bevacizumab con quimioterapia; se reportó Rash en el 15% de los pacientes del grupo de panitumumab comparado con el 0% en bevacizumab; la hipomagnesemia se presentó en el 8% de los pacientes comparado con el 0% en el grupo de Bevacizumab (11).

Respecto a la población RAS WT, en el estudio PEAK 2014 (11) en el que se evaluó Panitumumab en combinación con mFOLFOX6 (fluoracilo modificado, leucovorina y oxaliplatino) versus Bevacizumab + mFOLFOX6, se observó una mejoría estadísticamente significativa en la SLP en el grupo de panitumumab en comparación con el grupo de Bevacizumab (HR= 0,65 [IC 95% 0,44-0,96; P=0,029]). La mediana de SG en el grupo de Panitumumab fue de 41,3 meses (IC 95% 28,8 – 41,3) y la del grupo de Bevacizumab fue de 28,9 meses (IC95% 23,9 – 31,3), dando como resultado un HR=0,63 [IC 95% 0,39-1,02; P=0,058]. En este estudio también se reportó que el evento adverso grado 3-4 más frecuente en la población RAS WT en el grupo de panitumumab fueron los trastornos en piel (29 pacientes [34%] versus 1 paciente [1%] en el grupo de bevacizumab), seguido de fatiga (10 [12%] versus 8 [10%]) e hipokalemia (7 [8%] versus 6 [8%]). La presencia de hipomagnesemia grado 3-4 fue más común en el grupo de panitumumab (7 [8%] versus 0 [0%]) y la presencia de hipertensión fue más frecuente en el grupo de Bevacizumab (Grupo panitumumab 0% versus 8% (6 pacientes)).

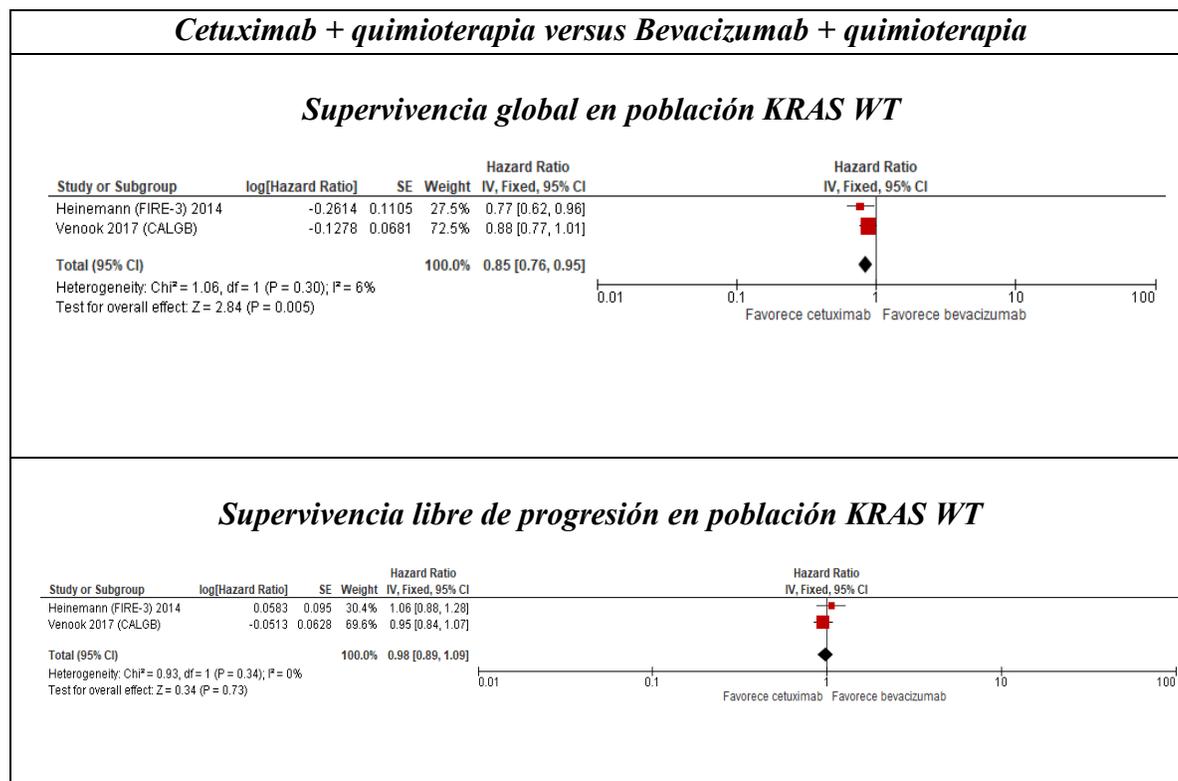
En la publicación del año 2013 del estudio PRIME se reportaron los resultados de eficacia de Panitumumab + FOLFOX4 de acuerdo al estado de la mutación RAS en comparación con quimioterapia. Se observó que la población con RAS no mutado a la cual se le administró panitumumab en combinación con quimioterapia, obtuvo una mejoría estadísticamente significativa en SLP (HR= 0,72 [IC95% 0,58–0,90]; P=0,004) y SG (HR= 0,77 [IC95% 0,64–0,94]; P=0,009) (10).

En el estudio PEAK 2014 también se reporta que el evento adverso grado 3-4 más frecuente en la población RAS WT en el grupo de panitumumab fueron los trastornos en piel (29 pacientes [34%] versus 1 paciente [1%] en el grupo de bevacizumab), seguido de fatiga (10 [12%] versus 8 [10%]) e hipokalemia (7 [8%] versus 6 [8%]). La presencia de hipomagnesemia grado 3-4 fue más común en el grupo de panitumumab (7 [8%] versus 0 [0%]) y la presencia de hipertensión fue más frecuente en el grupo de Bevacizumab (Grupo panitumumab 0% versus 8% (6 pacientes)).

CETUXIMAB EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA ESTÁNDAR VERSUS BEVACIZUMAB EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA, EN POBLACIÓN KRAS WT.

Se identificaron dos estudios que comparaban cetuximab versus bevacizumab (CALGB 80405 y FIRE 3), cada uno en combinación con quimioterapia (FOLFIRI o mFOLFOX6). En la figura 8 se presentan los resultados obtenidos para SG y SLP. Sólo se obtuvo una mejoría estadísticamente significativa con el uso de cetuximab + quimioterapia en la SG (HR= 0,85 [IC95% 0,76-0,95]; P=0,005).

**FIGURA 8. SUPERVIVENCIA GLOBAL Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN DE CETUXIMAB EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA ESTÁNDAR VERSUS BEVACIZUMAB EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA, EN POBLACIÓN KRAS WT.**

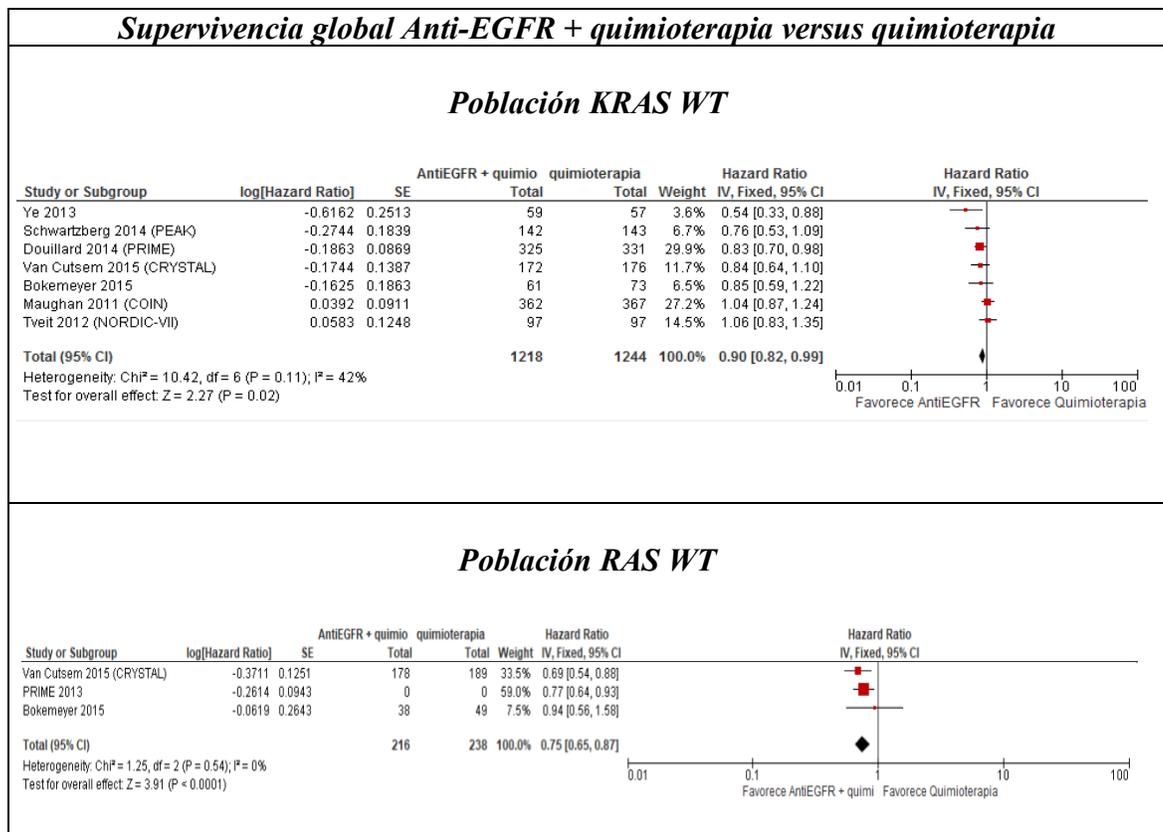


ANTI-EGFR (CETUXIMAB O PANITUMUMAB) EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA ESTÁNDAR VERSUS QUIMIOTERAPIA SOLA, EN POBLACIÓN KRAS WT Y RAS WT.

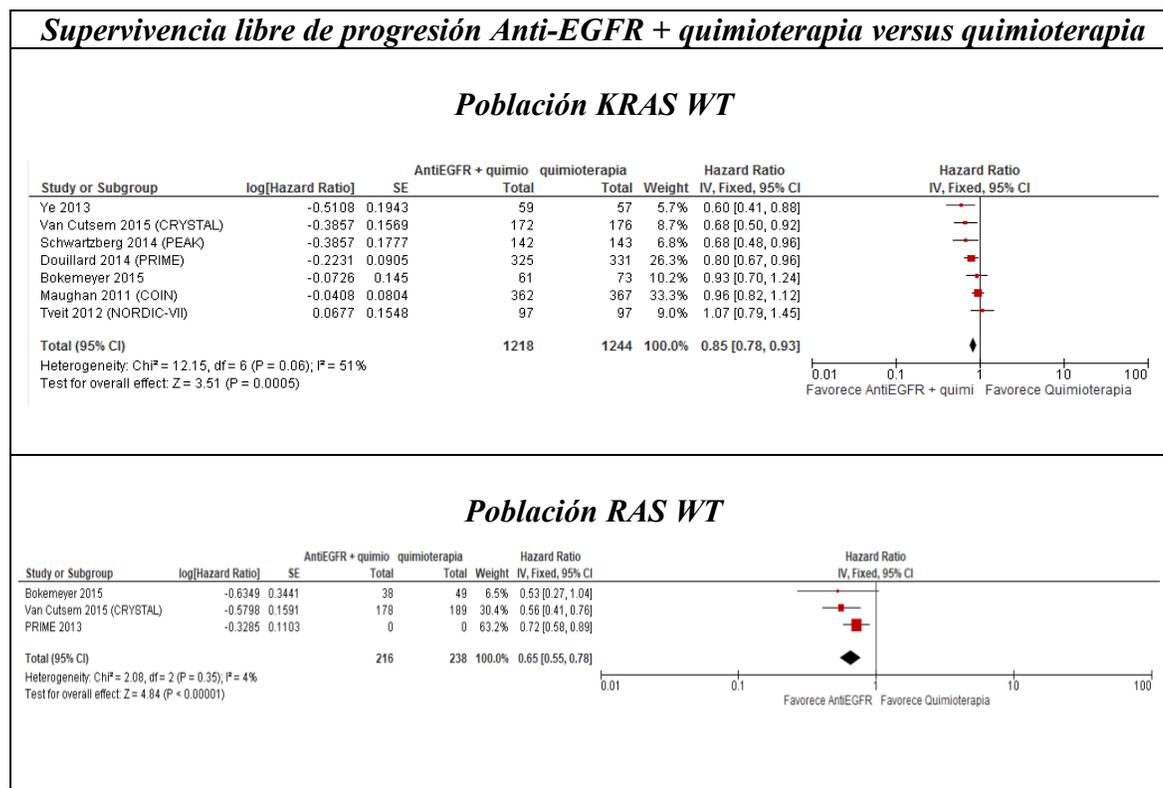
Para estimar el efecto de los agentes Anti-EGFR se incluyeron en el meta análisis los estudios identificados para cetuximab y panitumumab. Respecto a la SG, se observó una mejoría estadísticamente significativa en comparación con la quimioterapia sola en población con CCR KRAS WT (HR=0,90 [IC95% 0,82-0,99; P= 0,02]) y en la población RAS WT el efecto es mayor (HR=0,75 [IC95% 0,65-0,87; P=0,0001]) (figura 9).

En la SLP también se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en la población KRAS WT y RAS WT, favoreciendo los agentes Anti-EGFR (figura 10). En la población KRAS WT se encontró que los agentes Anti-EGFR favorecían una reducción del 15% del riesgo de progresión o muerte (HR=0,85 [IC95% 0,78-0,93; P= 0,02]); en cambio en la población RAS WT la reducción del riesgo fue del 35% (HR=0,65 [IC95% 0,55-0,78; P= 0,00001]).

**FIGURA 9. SUPERVIVENCIA GLOBAL DE ANTI-EGFR EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA VERSUS QUIMIOTERAPIA, EN POBLACIÓN KRAS WT Y RAS WT.**

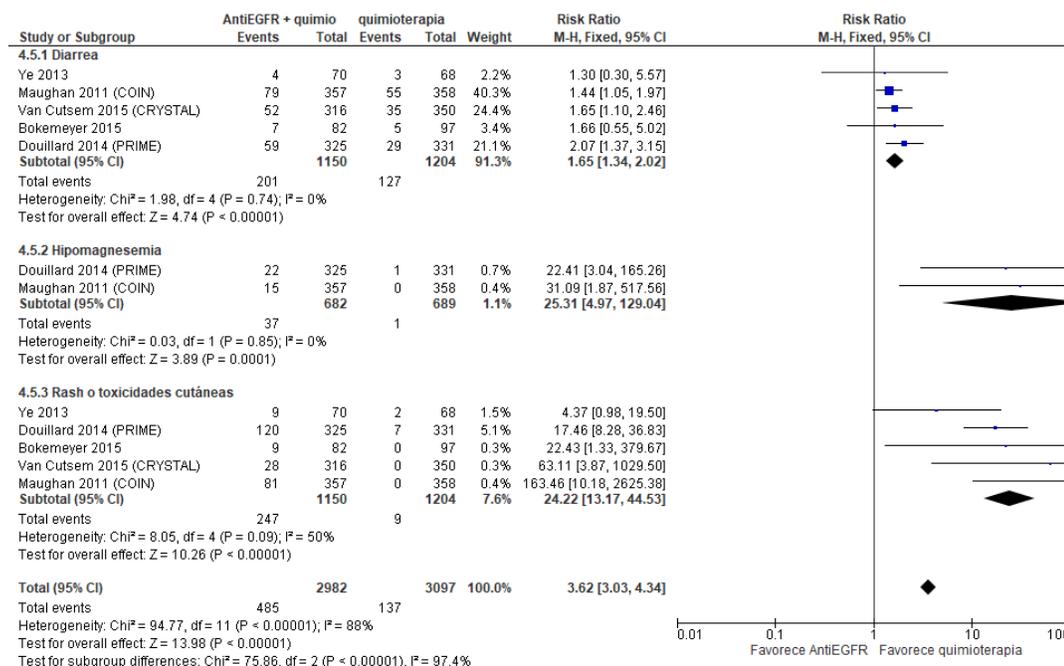


**FIGURA 10. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN DE ANTI-EGFR EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA VERSUS QUIMIOTERAPIA, EN POBLACIÓN KRAS WT Y RAS WT.**



La presencia de eventos adversos grado 3-4 fue más frecuente en los pacientes que recibieron agentes Anti-EGFR en comparación con los que recibieron únicamente quimioterapia (RR= 3,62 [IC95% 3,03 – 4,34]). La presencia de hipomagnesemia fue más frecuente en el grupo Anti-EGFR que el grupo control (RR=25,31 [IC95% 4,97-129,04]), al igual que las toxicidades cutáneas o Rash (RR=24,22 [IC95% 13,17-44,53]) y la diarrea (RR=1,65 [IC95% 1,34-2,02]) (figura 11). Como se mencionó previamente, solo el estudio de Crystal 2015 reportó eventos adversos asociados al uso de cetuximab en la población RAS WT.

**FIGURA 11. EVENTOS ADVERSOS GRADO 3-4 ASOCIADOS AL USO DE UN AGENTE ANTI-EGFR EN POBLACIÓN KRAS WT.**



**COMPARACIÓN DE LOS ANTI-EGFR VERSUS BEVACIZUMAB EN POBLACIÓN CON MUTACIONES.**

Teniendo en cuenta que en la literatura se ha reportado una falta de efectividad con los agentes Anti-EGFR cuando se observan mutaciones en los codones 12 y 13 del exón 2 del KRAS, se estimó la efectividad de bevacizumab en poblaciones que reportaban la presencia de mutaciones. Se incluyeron 2 comparaciones directas a partir de los estudios FIRE 3 (2014) y PEAK 2014. Se emplearon las comparaciones inversas directas reportadas en los artículos en relación a la SLP y se estimó la comparación indirecta entre panitumumab vs cetuximab (tabla 1).

**TABLA 1. COMPARACIONES DIRECTAS E INDIRECTAS DE LOS ANTI-EGFR VERSUS BEVACIZUMAB EN POBLACIÓN MUTADA, PARA EL DESENLACE DE SLP.**

<b>Comparaciones directas</b>		
	Tamaño del efecto (HR)	IC 95%
A vs B (Estudio PEAK 204)	0,72	0,38 – 1,37
A vs C (Estudio FIRE 3)	0,45	0,26 – 0,78
<b>Comparación indirecta</b>		
B vs C	0,63	0,27 – 1,45

A= Bevacizumab + quimioterapia. B = Panitumumab + quimioterapia. C= Cetuximab + quimioterapia.

Para la interpretación de los resultados presentados previamente es importante considerar que el principio de transitividad puede no cumplirse totalmente debido a las diferencias en el tipo de quimioterapia empleada y las diferencias en el tipo de mutación observada; por ejemplo, en el estudio FIRE-3 los resultados presentados corresponde a la población KRAS WT exón 2 pero con mutación de RAS y en el estudio PEAK 2014, se incluyeron pacientes tanto KRAS WT exón 2/otros exones del RAS mutados. Sin embargo, se decidió presentar el resultado para obtener una aproximación del efecto de la intervención.

En general se observó que Bevacizumab disminuyó el riesgo de progresión en un 28% en la población con mutaciones al compararlo con panitumumab (resultado no estadísticamente significativo) y en un 55% comparado con cetuximab. La comparación indirecta entre panitumumab versus cetuximab evidenció un menor riesgo con el uso de panitumumab en la población con mutaciones (HR= 0,63 IC95% 0,27-1,45; p= 0,2752), sin embargo este resultado no fue estadísticamente significativo, por lo que la interpretación de este resultado

se resume en una una falta de eficacia de cualquiera de los antiEGFR en el tratamiento de CCRm cuando tienen mutación del gen RAS.

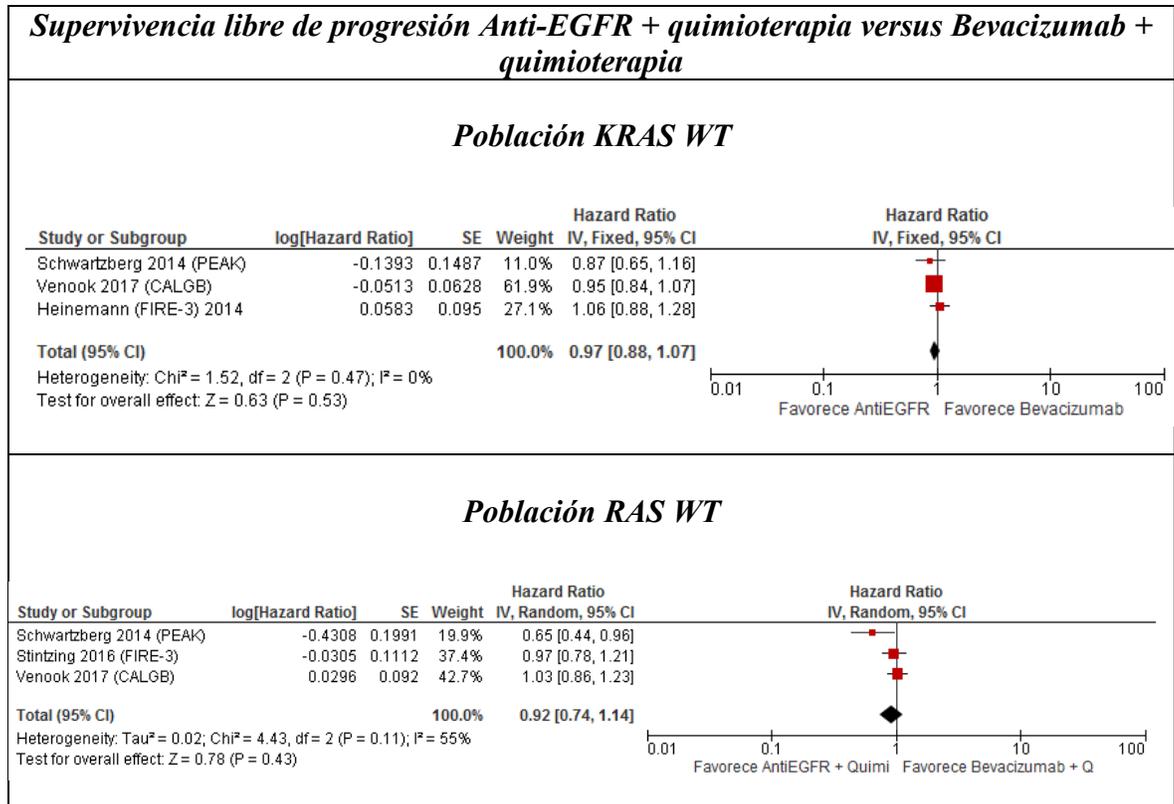
#### COMPARACIÓN DE LOS ANTI EGFR VERSUS BEVACIZUMAB EN POBLACIÓN KRAS Y RAS WT.

Se identificaron 3 estudios que evaluaban la eficacia de terapia Anti EGFR en comparación con Bevacizumab en población KRAS y RAS WT, dos de estos (FIRE 3, CALGB 80405) con cetuximab y el estudio PEAK con Panitumumab.

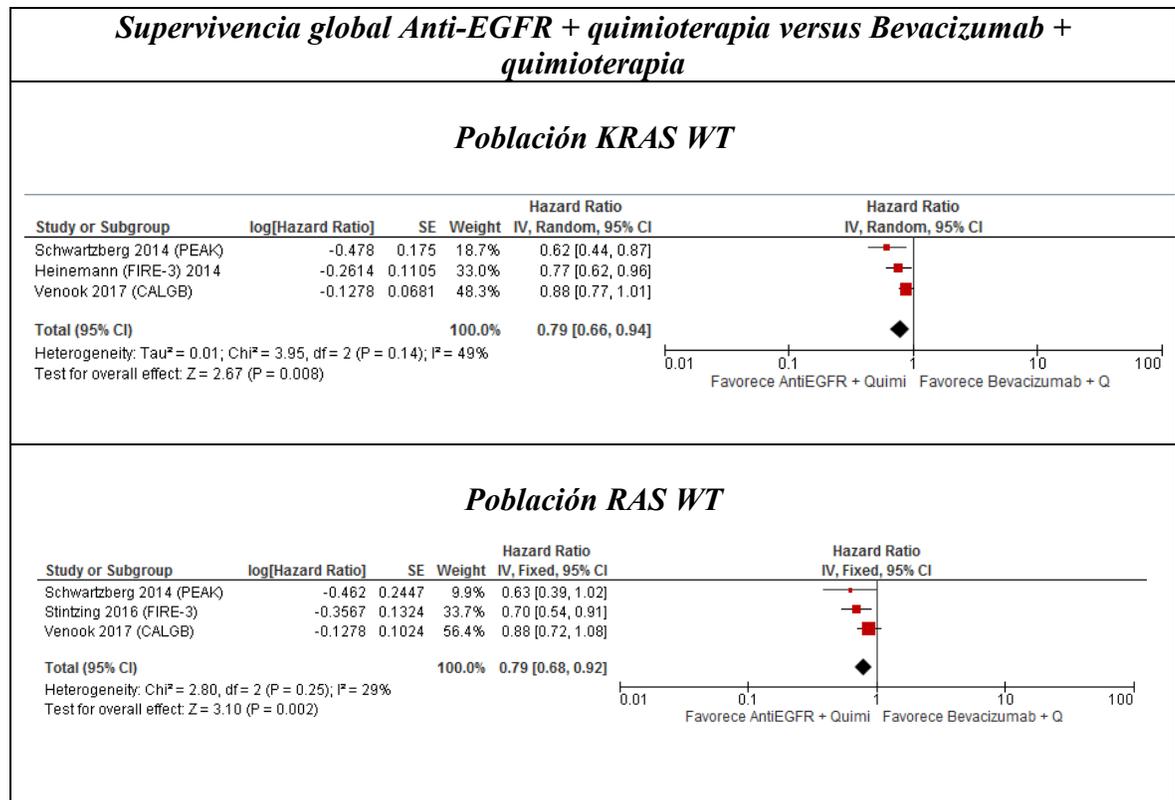
En cuanto a SLP en población KRAS WT, hay una tendencia al beneficio de los pacientes tratados con anti EGFR en comparación con bevacizumab, (HR=0,97 [IC95% 0,88 – 1,07]). Para la población RAS WT se encontró la misma tendencia sin alcanzar significancia estadística (Figura 12).

Por otro lado, para la SG, hay una reducción de 21% del riesgo de muerte al adicionar anti EGFR a la quimioterapia en comparación con Bevacizumab en la población KRAS WT (HR=0,79 [IC 95% 0,66-0,94]), este beneficio es igual en la población RAS WT extendido (HR= 0,79 [IC 95% 0,68-0,92]) (Figura 13).

**FIGURA 12. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN DE ANTI EGFR EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA VERSUS BEVACIZUMAB + QUIMIOTERAPIA, EN POBLACIÓN KRAS WT Y RAS WT.**



**FIGURA 13. SUPERVIVENCIA GLOBAL DE ANTI-EGFR EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA VERSUS BEVACIZUMAB + QUIMIOTERAPIA, EN POBLACIÓN KRAS WT Y RAS WT.**

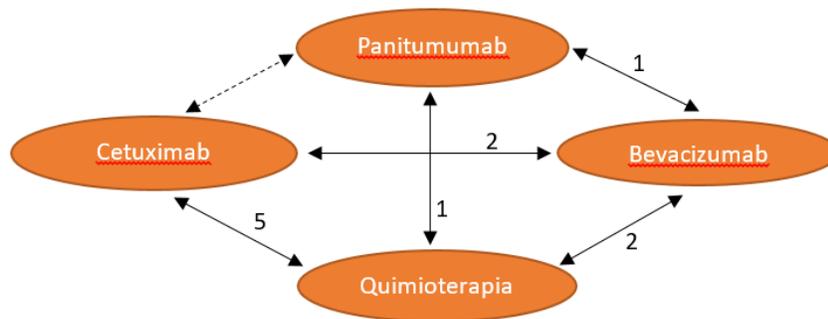


**ANÁLISIS DE COMPARACIONES MIXTAS EN POBLACIÓN KRAS WT**

Dada la evidencia disponible para el análisis de costo efectividad, se decidió realizar un análisis de comparaciones mixtas, con el fin de comparar indirectamente las intervenciones de interés en las que no se contaba con un ensayo clínico aleatorizado cabeza a cabeza: cetuximab versus panitumumab. El meta análisis en red sólo fue posible realizar en población

KRAS WT debido a la disponibilidad de información. Para la población RAS WT no se contaba con información para la comparación entre panitumumab versus quimioterapia ni bevacizumab versus panitumumab. En la figura 14 se representa la red de intervenciones a comparar.

**FIGURA 14. RED DE COMPARACIONES MIXTAS.**



**Comparación directa** ←————→

**Comparación indirecta** ←-----→

**Número de estudios en la comparación** 1

Se verificaron los supuestos de similitud y consistencia entre los estudios para la realización del meta análisis en red. Respecto a la similitud de los estudios, se revisaron las características de los pacientes, el diseño de los estudios, las definiciones de los desenlaces de interés (SG y SLP) y el tiempo de seguimiento; se consideró que la distribución de las interacciones entre los efectos relativos de las intervenciones y las covariables se encontraban balanceadas entre los estudios, por lo que se cumplía con el supuesto de similitud.

El supuesto de consistencia fue evaluado debido a que en la red de intervenciones se observó un “bucle” o “circuito” en el que es posible comparar evidencia directa con la indirecta (bucle entre quimioterapia, panitumumab y bevacizumab).

Para evaluar la consistencia se consideró y se verificó el cumplimiento de la ecuación:

$$Dbp = Dbq - Dpq$$

Siendo Dbp el efecto de Bevacizumab versus Panitumumab; Dbq el efecto de Bevacizumab versus quimioterapia; y Dpq el efecto de panitumab versus quimioterapia.

Los resultados de las comparaciones directas e indirectas para el desenlace de supervivencia global y supervivencia libre de progresión para la población KRAS WT se presentan en la tabla 2.

**TABLA 2. COMPARACIONES DIRECTAS E INDIRECTAS DE LA RED DE INTERVENCIONES INCLUIDAS EN EL ANÁLISIS, PARA POBLACIÓN KRAS WT EN SUPERVIVENCIA GLOBAL Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN.**

<b>Comparaciones directas</b>		
	Supervivencia global (HR; IC95%)	Supervivencia libre de progresión (HR; IC95%)
A vs B (Hurwitz 2009/ ITACA 2015)	1,18 (0,61 – 2,27)	1,59 (0,83-3,03)
A vs C (Ye 2013/ CRYSTAL/ Bokemeyer 2015/ COIN 2011/ NORDIC VII 2012)	1,09 (0,93 – 1,31)	1,18 (0,97-1,41)
A vs D (PRIME 2014)	1,22 (1,05 –1,42)	1,30 (1,09-1,47)
C vs B (FIRE 3 2014/ CALGB)	0,85 (0,76 –0,95)	0,98 (0,89 – 1,09)
<b>Comparación indirecta</b>		
C vs D	1,12 (0,89 – 1,41; p= 0,33)	1,10 (0,87 – 1,40; p= 0,42)

A= Quimioterapia. B = Bevacizumab + quimioterapia. C= Cetuximab + quimioterapia. D= Panitumumab + quimioterapia.

ANTI-EGFR (CETUXIMAB O PANITUMUMAB) EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA ESTÁNDAR VERSUS QUIMIOTERAPIA SOLA, EN POBLACIÓN KRAS WT/ RAS WT/BRAF WT (TRIPLE WT).

En ninguno de los estudios se discriminaron los resultados de eficacia y seguridad para los pacientes con mutación BRAF.

En cuanto al grupo de pacientes denominados por algunos expertos como triple WT es decir KRAS, RAS extendido y BRAF no mutados tampoco se tienen datos por separado para los desenlaces de eficacia y seguridad. Solo los estudios COIN, NORDIC VII, OPUS presentaron datos de desenlaces de eficacia para la mutación de BRAF sin embargo, no fue posible realizar un meta análisis ya que los reportes de los estudios no fueron homogéneos con respecto a las mutaciones analizadas, es decir que un estudio reportó desenlaces para la población triple WT, en otro estudio reportan como un solo grupo los RAS WT/BRAF WT y en otro estudio presentan un grupo KRAS WT/BRAF WT.

Es importante resaltar que la mutación de BRAF predice una falta de beneficio clínico con el uso de terapias anti EGFR.

## XI. DISCUSIÓN

El cáncer CCR es la tercera causa de cáncer y la cuarta causa de cáncer a nivel mundial. En etapa metastásica el tratamiento se basa en medicamentos de quimioterapia que se pueden combinar con terapias blanco, con los objetivos de mejorar las tasas de respuesta, supervivencia y calidad de vida de los pacientes.

En el presente metaanálisis se buscó identificar ensayos clínicos que evaluaran la eficacia de los anticuerpos de terapia blanco asociados a quimioterapia en el tratamiento de primera línea de pacientes con CCRm.

Se identificaron 1852 referencias en la búsqueda inicial y 1712 después de retirar las referencias duplicadas, de las cuales se seleccionaron 26 para revisar en texto completo. Posteriormente se excluyeron 12 y se obtuvieron 14 estudios elegibles según los criterios de inclusión para realizar la síntesis cuantitativa y cualitativa

El objetivo primario de esta revisión fue verificar la eficacia y seguridad de los agentes biológicos anti EGFR (Cetuximab y Panitumumab) y anti VEGF (Bevacizumab) para el tratamiento del CCRm en primera línea de tratamiento de la población KRAS y RAS extendido no mutada.

Para la población KRAS WT, el uso de anti EGFR asociado a quimioterapia en comparación con quimioterapia sola, mejoró la supervivencia global en un 10% (HR=0,9) con adecuada significancia estadística, también mejoró la SLP, con una reducción del riesgo de progresión de 15%.

En la población RAS WT, el beneficio del anti EGFR fue aún mayor: versus quimioterapia sólo, la asociación de anti EGFR redujo el riesgo de muerte en 25% y el riesgo de progresión o muerte (SLP) en un 35%. Estos datos son similares a los mostrados en el metaanálisis de Cochrane 2017, en el que se informó un beneficio para SG en población KRAS WT, con reducción del riesgo de muerte del 12% y del riesgo de progresión o muerte del (SLP) del 30%, en tanto que en población RAS WT el uso de anti EGFR se asoció con una reducción del riesgo de muerte del 23% y del riesgo de progresión del 40%. Debe tenerse en cuenta que los resultados de este metaanálisis no son por completo comparables al actual, pues el presente estudio está restringido a la primera línea de tratamiento y el de Cochrane 2017 incluyó primera y segunda línea (56).

Otro metaanálisis que evaluó las intervenciones en primera línea de tratamiento en población KRAS y NRAS WT (allí denominado como panRAS WT), reportó que la terapia anti EGFR adicionada a la quimioterapia versus quimioterapia sola, mejoró significativamente la SG en un 19%, la SLP en un 23% y también la tasa de respuesta objetiva (57).

El beneficio en los desenlaces de eficacia, se acompaña también de un aumento en la toxicidad, se evaluaron los eventos adversos más frecuentes que ocurrían en más del 5% de la población de estudio y los eventos grado 3 o mayores. Con el uso de los anti EGFR, aumenta el riesgo de tener rash cutáneo hasta 24.2 veces más en comparación con quimioterapia sola, así mismo la hipomagnesemia fue más frecuente con un RR de 25.3 y la diarrea RR de 1.65. Para muchos pacientes la toxicidad más molesta es la toxicidad cutánea, sin embargo esta toxicidad se maneja exitosamente con medidas farmacológicas y un adecuado acompañamiento por parte de especialistas en Dermatología.

Las toxicidades en general, no cambian en relación con el estado de mutaciones KRAS o RAS extendido.

La eficacia y seguridad entre agentes anti EGFR más quimioterapia y anti VEGF (Bevacizumab) más quimioterapia, se ha comparado de forma directa en 3 ensayos clínicos. En cuanto a SG se encuentra que en población KRAS WT el Cetuximab vs Bevacizumab se asocia a una reducción relativa del riesgo de muerte del 20%, mientras que en población RAS WT, la reducción es del 25%. Para la SLP hay una tendencia que no es estadísticamente significativa para favorecer el uso de terapias anti EGFR tanto en población KRAS WT, como en la población RAS WT. Los resultados del presente trabajo difieren con el metaanálisis de Cochrane de 2017, en el cual no observaron diferencia entre anti EGFR y bevacizumab en el desenlace de SG, sin embargo para SLP, al igual que en nuestro análisis no lograron encontrar diferencias estadísticamente significativas en eficacia (56).

En el metaanálisis de Pietrantonio 2015, se comparó el uso de anti EGFR versus Bevacizumab asociados a quimioterapia en población KRAS y NRAS WT, y al igual que en el presente trabajo, se reportó superioridad de los anti EGFR en el desenlace de SG, sin encontrar diferencia significativa en el de SLP (57). En el actual trabajo, adicionamos la información del estudio CALGB 80405, sin embargo, éste no modificó los desenlaces.

Adicionalmente, en el presente metaanálisis se examinó de manera exploratoria la eficacia de bevacizumab asociada a quimioterapia en comparación con quimioterapia sola para los pacientes con CCRm KRAS WT y RAS WT, con dos estudios con datos disponibles. En la comparación de Bevacizumab más quimioterapia versus quimioterapia sólo, no se encontró beneficio significativo de Bevacizumab en los desenlaces de SG ni SLP en esta población.

Estos datos son concordantes con el metaanálisis de Ottaiano, el cual analizó el efecto en la supervivencia al iniciar terapia anti EGFR o Bevacizumab en pacientes con CCRm RAS WT. Este estudio, confirma que en pacientes RAS WT extendido, en comparación con quimioterapia sola, la adición de bevacizumab no tenía ningún beneficio en SG. (66)

Adicionalmente, este estudio confirma un beneficio de iniciar antiEGFR en la población RAS extendido WT, mejorando la SG con un HR de 0.81 (95% IC: 0,79-0.92) en comparación con Bevacizumab. En este mismo estudio, mostraron la SG en relación a la localización del tumor primario; en comparación con quimioterapia, adicionar antiEGFR se relacionó con un beneficio en SG sólo en los tumores de colon izquierdo, pero sin beneficio en tumores de colon derecho. Al comparar antiEGFR más quimioterapia o Bevacizumab más quimioterapia de acuerdo a la lateralidad, el beneficio en SG de iniciar antiEGFR sólo fue estadísticamente significativo para tumores de colon izquierdo, en el caso de tumores de colon derecho RAS WT, se observó una tendencia positiva a favorecer el inicio de bevacizumab (HR:1,29 95% IC: 0,81-1,77) sin tener significancia estadística (66).

El meta análisis en red publicado Zhou (2016) sobre la eficacia de bevacizumab en primera línea de tratamiento de CCRm RAS mutado; encontró que la adición de bevacizumab a la quimioterapia tenía una tendencia a prolongar la SLP, sin embargo sin significancia estadística y no se documentó un beneficio en cuanto a la supervivencia global (58).

En los últimos años, ha surgido controversia sobre la importancia de la lateralidad del tumor en cuanto a la eficacia del tratamiento biológico asociado a quimioterapia. En los análisis retrospectivos de los estudios pivotaes iniciales y en los análisis planeados de otros estudios

fase III recientemente publicados, han demostrado que la lateralidad del tumor es un factor predictor de respuesta a terapia antiEGFR.

En el metaanálisis de Holch y colaboradores muestra que los tumores del colon derecho (TCD) tienen peor pronóstico que los tumores del colon izquierdo (TCI), con HR para SG de 1,56 [IC95% de 1,43 a 1,70,  $p < 0,0001$ ]. Se encontró también que la localización del tumor primario predice el beneficio de la adición de antiEGFR a la quimioterapia estándar en cuanto a SG en pacientes RAS WT, reportándose para los TCI un HR de SG de 0,69 [IC95%: 0,58 - 0,83;  $p < 0,0001$ ] y para TCD un HR de SG de 0,96 [IC 0,68-1,35  $p = 0,802$ ]. En cuanto a la comparación directa de quimioterapia más anticuerpo anti EGFR versus quimioterapia más Bevacizumab encontraron que los pacientes con TCI tenían un beneficio estadísticamente significativo con los anticuerpos anti EGFR para el desenlace de SG con HR de 0,71 [IC95%: 0,58 - 0,85;  $p = 0,0003$ ], en tanto que en pacientes con TCD en los que hubo una tendencia no estadísticamente significativa de beneficio con Bevacizumab con HR de 1,3 [IC95%: 0,97 - 1,74;  $p = 0,081$ ] (61).

Es importante resaltar que de los tres estudios cabeza a cabeza anti EGFR vs. bevacizumab (FIRE3, CALGB, PEAK) los pacientes tratados con bevacizumab, presentaban con mayor frecuencia tumores de colon derecho.

En la presentación del congreso de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO 2018) realizada por el Dr. Volker Heinemann sobre la relevancia de la lateralidad de los tumores en colon, el uso de bevacizumab en tumores de colon derecho tenía una tendencia a mejorar la SG con un HR de 0,82, sin embargo sin significancia estadística. Al parecer estos tumores de colon derecho tienen mejores desenlaces con el uso de tripleta y antiangiogénico

(FOLFOXIRI+Bevacizumab). En cuanto a la tasa de respuesta en relación al tratamiento con anti EGFR en comparación con bevacizumab, los tumores de colon izquierdo claramente se beneficiaron de la adición del anti EGFR, y en los tumores de colon derecho también se demostró una tendencia numérica con anti EGFR pero no estadísticamente significativa.

Esta aparente falta de eficacia del tratamiento anti EGFR en los tumores de colon derecho a pesar de ser KRAS/RASWT parece estar en relación con la biología tumoral predominante de esta localización. Los estudios de subtipos moleculares han demostrado que los tumores de colon derecho, característicamente tienen mutaciones de BRAF, el cual es un factor predictor de ausencia de respuesta a la terapia anti EGFR.

Los tumores de colon derecho, principalmente se relacionan con el subtipo CMS1 o inmune con una mediana de supervivencia global de 14,8 meses vs 32 meses para el CMS2 o canónico que es mucho más frecuente en colon izquierdo. Sin embargo la división de pronóstico por lateralidad está cambiando a una caracterización más precisa por ubicación dentro del colon y su respectiva definición biomolecular (59).

En el presente trabajo se intentó realizar un análisis de eficacia para pacientes triple WT (KRAS, NRAS y BRAF WT), sin embargo, por la falta de información de los ensayos clínicos, no fue posible analizar desenlaces de eficacia en dicha población. Brevemente, los estudios que tienen datos sobre BRAF son: COIN, OPUS y NORDIC VII, sin embargo, son muy heterogéneos en sus reportes, pues un estudio reportó los datos globales para RAS WT más BRAF WT, otro estudio reportó sólo KRAS WT más BRAF WT y el otro estudio no informó el desenlace de SG.

Una de las debilidades del presente metaanálisis es la alta heterogeneidad y el alto riesgo de sesgos encontrado en los ensayos analizados. Otra limitación encontrada en los ensayos clínicos fue no incluir la tasa de respuesta, el tiempo de respuesta, profundidad de la respuesta, la reducción tumoral temprana o (early tumor shrinkage) y la probabilidad de conversión de una enfermedad irresecable a una resecable dentro de la definición de eficacia; estos desenlaces son importantes pues pueden asociarse con una mejora de la SG e incluso con la probabilidad de lograr una cura oncológica. (62)

La profundidad de la respuesta, se define como el cambio relativo en la suma de los diámetros mayores de las lesiones blanco por RECIST a el nadir, comparado con las basales, en los análisis post-hoc del estudio CRYSTAL y OPUS, se evidenció que la adición de cetuximab, mejoró significativamente la profundidad de la Respuesta, y que ésta se correlaciona con una mayor SG y mejor supervivencia post progresión. La profundidad de la respuesta es predictor de SG solo en CCR de lado izquierdo pero no en el derecho (62).

Otra limitación de este estudio es no realizar un análisis de subgrupos incluyendo lateralidad del tumor, sin embargo, consideramos que dichas limitaciones, pueden ser la base para estudios siguientes, y como se mencionó antes, posiblemente el impacto de la lateralidad en los desenlaces y en el beneficio de las terapias biológicas, se explique por diferencias moleculares, de ahí la importancia de una genotipificación a la hora de definir el tratamiento de los pacientes con CCRm.

En conclusión, el mejor abordaje del tratamiento de primera línea en pacientes con CCRm, se basa en una adecuada caracterización biológica del tumor, es necesario realizar las

pruebas completas de KRAS, RAS extendido, BRAF e inestabilidad microsatelital; el segundo punto en el abordaje es conocer la ubicación del tumor, funcionalidad y condición médica del paciente (fit o unfit) y el objetivo del tratamiento planteado para cada paciente bien sea citoreducción o disminución de tamaño tumoral o control de la progresión (63).

Este meta análisis apoya el uso de terapias anti EGFR en combinación con quimioterapia en pacientes con KRAS y RAS WT ya que, en comparación con quimioterapia sola mejora la OS y SLP, en comparación con bevacizumab, mejora SG y tiende a mejorar SLP.

El uso de bevacizumab en las poblaciones KRAS y RAS WT, teniendo en cuenta la falta de eficacia tanto para SG y SLP y la toxicidad agregada no se aconseja en este grupo de pacientes, sin embargo de acuerdo a los otros metaanálisis es una opción terapéutica en el tratamiento de tumores localizados en colon derecho.

En población KRAS y RAS Mutada, bevacizumab es eficaz en mejorar todos los desenlaces. Por el momento hay datos preliminares que en esta población la combinación de bevacizumab con fluorinado puede ser una opción eficaz en comparación con esquemas con irinotecan o tripleta FOLFOXIRI.

Es probable que cada vez, se refine aún más el perfil biológico de los tumores, y no sea tan clara la división por lateralidad, si no por ubicación dentro del colon y el subtipo molecular del consenso (CMS). Algunos autores proponen que para el tratamiento de CCRm de lado derecho, si el objetivo es tener máxima respuesta, la propuesta es utilizar tripleta en combinación con antiEGFR, si el objetivo es SG puede ser tratado con dupleta y bevacizumab. En colon izquierdo, si el objetivo es mejorar SG, recomienda dupleta con

antiEGFR y el uso de bevacizumab sólo para aquellos pacientes que no toleran los anti EGFR.

Varios estudios han demostrado que algunas combinaciones de quimioterapia funcionan mejor con los agentes biológicos, el caso de folfox-cetuximab, sin embargo también se está refinando la interacción de la manera de administración de los fluorinados (bolo vs. infusión) y su relación con los agentes biológicos.

A partir de los resultados de este metaanálisis se deriva un estudio de costoefectividad de las distintas opciones de anticuerpos monoclonales asociadas a quimioterapia en el tratamiento de primera línea de pacientes con CCRm en Colombia.

## REFERENCIAS

1. International Agency for Research Cancer. World Health Organization. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [Internet]. [cited 2015 Apr 6]. Available from: [http://globocan.iarc.fr/Pages/DataSource\\_and\\_methods.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/DataSource_and_methods.aspx)
2. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2000 Mar 25 [cited 2018 Jul 12];355(9209):1041–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10744089>
3. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et al. A Randomized Controlled Trial of Fluorouracil Plus Leucovorin, Irinotecan, and Oxaliplatin Combinations in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2018 Jul 12];22(1):23–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665611>
4. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL, et al. Safety and Efficacy of Oxaliplatin and Fluoropyrimidine Regimens With or Without Bevacizumab As First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Results of the TREE Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 Jul 20 [cited 2018 Jul 12];26(21):3523–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640933>
5. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: Updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol*. 2011;29(15):2011–9.
6. Douillard J, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol*. 2010;28(31):4697–705.
7. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, et al. Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2018 Jul 12];30(28):3499–506. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22949147>
8. Grothey A, Cutsem E Van, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3

- trial. *Lancet* [Internet]. 2013 Jan 26 [cited 2018 Jul 12];381(9863):303–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23177514>
9. Escolano-Pueyo A, Agustín-Ferrández M, Gimeno-Ballester V, Navarro-Pardo I, Palomo P, Abad-Sazatornil M. Análisis de la efectividad y seguridad de la primera línea de tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. *Rev OFIL*. 2015;25(1):23–8.
  10. Douillard J-Y, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab–FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2013 Sep 12 [cited 2018 Jul 12];369(11):1023–34. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1305275>
  11. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon JL, Hecht JR, et al. PEAK: A randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal . *J Clin Oncol*. 2014;32(21):2240–7.
  12. Heinemann V, Weikersthal LF Von, Decker T, Kiani A, Vehling-kaiser U, Scholz M, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised , open-label , phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:1065–75.
  13. Seymour MT, Brown SR, Middleton G, Maughan T, Richman S, Gwyther S, et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2013 Jul [cited 2018 Jul 12];14(8):749–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23725851>
  14. Peeters M, Douillard J-Y, Van Cutsem E, Siena S, Zhang K, Williams R, et al. Mutant KRAS Codon 12 and 13 Alleles in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Assessment As Prognostic and Predictive Biomarkers of Response to Panitumumab. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 Feb 20 [cited 2018 Jul 12];31(6):759–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23182985>
  15. Burt, RW. DiSario, JA. Cannon-Albright L. Genetics of colon cancer: Impact of Inheritance on Colon Cancer Risk. *Annu Rev Med* [Internet]. 1995 [cited 2018 Jul 12];46:371–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7598472>
  16. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, Lanspa SJ, Lynch JF, Lynch PM, et al. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology* [Internet]. 1993 May [cited 2018 Jul 12];104(5):1535–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8482467>
  17. Yurgelun MB, Kulke MH, Fuchs CS, Allen BA, Uno H, Hornick JL, et al. Cancer Susceptibility Gene Mutations in Individuals With Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2018 Jul 12];35(10):1086–95. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28135145>

18. Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami H-O. Ulcerative Colitis and Colorectal Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 1990 Nov 1 [cited 2018 Jul 12];323(18):1228–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2215606>
19. Canavan C, Abrams K, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn’s disease. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2006 Apr 15 [cited 2018 Jul 12];23(8):1097–104. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16611269>
20. Ministerio de Saludy Protección Social, Instituto Nacional de Cancerología. Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana , seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de cáncer de colon y recto. Instituto. Bogotá D.C.; 2013.
21. Prior I, Lewis P, Mattos C. A Comprehensive Survey of Ras Mutations in Cancer. *Cancer Res* [Internet]. 2012 May 15 [cited 2018 Jul 12];72(10):2457–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22589270>
22. Bos JL, Fearon ER, Hamilton SR, Vries MV, van Boom JH, van der Eb AJ, et al. Prevalence of ras gene mutations in human colorectal cancers. *Nature* [Internet]. 1987 May 28 [cited 2018 Jul 12];327(6120):293–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3587348>
23. Han C-B, Li F, Ma J-T, Zou H-W. Concordant KRAS Mutations in Primary and Metastatic Colorectal Cancer Tissue Specimens: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Cancer Invest* [Internet]. 2012 Dec 7 [cited 2018 Jul 12];30(10):741–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23075074>
24. Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang Z-Q, Lieu CH, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer* [Internet]. 2011 Oct 15 [cited 2018 Jul 12];117(20):4623–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21456008>
25. Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M, Young J, Long TI, Faasse MA, et al. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat Genet* [Internet]. 2006 Jul 25 [cited 2018 Jul 12];38(7):787–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16804544>
26. Jones JC, Renfro LA, Al-Shamsi HO, Schrock AB, Rankin A, Zhang BY, et al. Non-V600 BRAF Mutations Define a Clinically Distinct Molecular Subtype of Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017 Aug 10 [cited 2018 Jul 12];35(23):2624–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28486044>
27. Andreyev HJ, Norman AR, Cunningham D, Oates JR, Clarke PA. Kirsten ras

- mutations in patients with colorectal cancer: the multicenter "RASCAL" study. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 1998 May 6 [cited 2018 Jul 12];90(9):675–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9586664>
28. Gryfe R, Kim H, Hsieh ETK, Aronson MD, Holowaty EJ, Bull SB, et al. Tumor Microsatellite Instability and Clinical Outcome in Young Patients with Colorectal Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2000 Jan 13 [cited 2018 Jul 12];342(2):69–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10631274>
  29. Watanabe T, Wu T-T, Catalano PJ, Ueki T, Satriano R, Haller DG, et al. Molecular Predictors of Survival after Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society ; 2001 Apr 19 [cited 2018 Jul 12];344(16):1196–206. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM200104193441603>
  30. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, Smith CG, Cheadle JP, Fisher D, et al. Mismatch Repair Status and BRAF Mutation Status in Metastatic Colorectal Cancer Patients: A Pooled Analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS Studies. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2014 Oct 15 [cited 2018 Jul 12];20(20):5322–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25139339>
  31. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Soneson C, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* [Internet]. 2015 Nov 12 [cited 2018 Jul 12];21(11):1350–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26457759>
  32. Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien C-R, Makhson A, et al. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2009 Apr;360(14):1408–17.
  33. Van Cutsem E, Lenz HJ, Köhne CH, Heinemann V, Tejpar S, Melezínek I, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(7):692–700.
  34. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin-Based Chemotherapy As First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2008 Apr;26(12):2013–9.
  35. Venook A, Ou F-S, Lenz H, Kabbarah O, Qu X, Niedzwiecki D, et al. Primary tumor location as an independent prognostic marker from molecular features for overall survival in patients with metastatic colorectal cancer: analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). 2017.
  36. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz H, Innocenti F, Fruth B, Meyerhardt JA, et al. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. *JAMA*. 2017;317(23):2392–401.

37. European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO 2014: Results From the CALGB/SWOG 80405 and FIRE-3 (AIO KRK-0306) Studies In All RAS Wild Type Population. 2014.
38. Price TJ, Townsend AR, Peeters M. FOLFIRI with cetuximab or bevacizumab: FIRE-3. *Lancet Oncol* [Internet]. Elsevier; 2014 Dec 1 [cited 2018 Jul 12];15(13):e582-3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25456374>
39. Stintzing S, Modest DP, Rossius L, Lerch MM, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(10):1426–34.
40. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* [Internet]. 2014;25(7):1346–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24718886> <http://annonc.oxfordjournals.org/content/25/7/1346.short?rss=1>
41. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon J-L, Hecht JR, et al. PEAK: A Randomized, Multicenter Phase II Study of Panitumumab Plus Modified Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (mFOLFOX6) or Bevacizumab Plus mFOLFOX6 in Patients With Previously Untreated, Unresectable, Wild-Type KRAS Exon 2 Metastatic Colorectal . *J Clin Oncol*. 2014 Mar;JCO.2013.53.2473.
42. DaCosta Byfield S, Yu E, Morlock R, Evans D, Teitelbaum A. Corroboration of claims algorithm for second-line costs of metastatic colorectal cancer treatment with targeted agents. *J Med Econ* [Internet]. 2013 Aug 5 [cited 2018 Jul 15];16(8):1071–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23777222>
43. Yang H, Yu AP, Wu EQ, Yim YM, Yu E. Healthcare costs associated with bevacizumab and cetuximab in second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Med Econ* [Internet]. 2011 Jan 6 [cited 2018 Jul 15];14(5):542–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21728912>
44. Zhou J, Zhao R, Wen F, Zhang P, Tang R, Chen H, et al. Economic evaluation study (CHEER-compliant): Cost-effectiveness analysis of RAS screening for treatment of metastatic colorectal cancer based on the CALGB 80405 trial. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016 Jul [cited 2018 Jul 15];95(27):e3762. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27399059>
45. Congreso de Colombia. Ley No. 1384. 19 abril 2010. 2010.
46. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).

47. Díaz M, Peña E, Mejía A, Flórez I. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2014.
48. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5,3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
49. Passardi A, Nanni O, Tassinari D, Turci D, Cavanna L, Fontana A, et al. Effectiveness of bevacizumab added to standard chemotherapy in metastatic colorectal cancer: final results for first-line treatment from the ITACa randomized clinical trial. *Ann Oncol*. 2015;26:1201–7.
50. Hurwitz H, Yi J, Ince W, Novotny W, Rosen O. The Clinical Benefit of Bevacizumab in Metastatic Colorectal Cancer Is Independent of K-ras Mutation Status: Analysis of a Phase III Study of Bevacizumab with Chemotherapy in Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. *Oncol Gastrointest Cancer*. 2009;14:22–8.
51. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: Results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;377(9783):2103–14. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60613-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60613-2)
52. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, Pfeiffer P, Sorbye H, Pyrhonen S, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: The NORDIC-VII study. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1755–62.
53. Ye LC, Liu TS, Ren L, Wei Y, Zhu DX, Zai SY, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol*. 2013;31(16):1931–8.
54. Bokemeyer C, Köhne C, Ciardiello F, Lenz H, Heinemann V, Klinkhardt U, et al. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. 2015;1243–52.
55. Ye L, Liu T, Ren L, Wei Y, Zhu D, Zai S, et al. Randomized Controlled Trial of Cetuximab Plus Chemotherapy for Patients With KRAS Wild-Type Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastases. *J Clin Oncol*. 2013;31(16):1931–8.
56. Chan DLH, Segelov E, Wong RS, Smith A, Herbertson RA, Li BT, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors for metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 Jun 27 [cited 2018 Jul 15];6:CD007047. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28654140>
57. Pietrantonio F, Cremolini C, Petrelli F, Di Bartolomeo M, Loupakis F, Maggi C, et al. First-line anti-EGFR monoclonal antibodies in panRAS wild-type metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*

- [Internet]. 2015 Oct [cited 2018 Jul 15];96(1):156–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26088456>
58. Zhou M, Yu P, Qu J, Chen Y, Zhou Y, Fu L, et al. Efficacy of Bevacizumab in the First-Line Treatment of Patients with RAS Mutations Metastatic Colorectal Cancer: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cell Physiol Biochem* [Internet]. 2016 [cited 2018 Jul 15];40(1–2):361–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27866194>
  59. Looe JM, Pereira AAL, Lam M, Willauer AN, Raghav K, Dasari A, et al. Classifying Colorectal Cancer by Tumor Location Rather than Sidedness Highlights a Continuum in Mutation Profiles and Consensus Molecular Subtypes. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2018 Jul 15];24(5):1062–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29180604>.
  60. Zhang J, Zhou M, Yu P, et al. Efficacy of Bevacizumab in the First-Line Treatment of Patients with *RAS* Mutations Metastatic Colorectal Cancer: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cell physiol Biochem* 2016; 40: 361-369.
  61. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, Heinemann V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer* 2017; 70: 87 – 98.
  62. Mansmann UR, Sartorius U, Laudender RP et al. Deepness of response: a quantitative analysis of its impact on post-progression survival time after first-line treatment in patients with mCRC. *J Clin Oncol* 2013; 31(suppl 4): abstr 427
  63. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* 27: 1386–1422, 2016 doi:10.1093/annonc/mdw235
  64. Andrew J. Yiu, Chu Y. Yiu. Biomarkers in Colorectal Cancer. *Anticancer Research* 36: 1093-1102 (2016)
  65. Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2015;51:587–94.
  66. Ottaiano A, De Stefano A, Capozzi M, et al. First Biologic Drug in the Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Anti-EGFR or Bevacizumab? Results From a Meta-Analysis. *Front. Pharmacol.* 2018; 9:441. doi: 10.3389/fphar.2018.00441