

RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

Estudio COLOFOL: Efecto sobre la mortalidad global y específica por cáncer colorrectal del seguimiento más o menos frecuente en pacientes con cáncer de colon estadios II o III.

Wille-Jørgensen P, Syk I, Smedh K, Laurberg S, on behalf of the COLOFOL Study Group. Effect of More vs Less Frequent Follow-up Testing on Overall and Colorectal Cancer-Specific Mortality in Patients With Stage II or III Colorectal Cancer. The COLOFOL Randomized Clinical Trial JAMA. 2018 May 22;319(20):2095-2103.

Abreviaturas: **AAR:** aumento absoluto del riesgo; **CCR:** cáncer colorrectal; **CEA:** antígeno carcinoembrionario; **DE:** desviación estándar; **ECA:** estudio controlado y aleatorizado; **HR:** hazard ratio; **IC 95%:** intervalo con un nivel de confianza del 95%; **NND:** número necesario a tratar para dañar a 1 paciente; **NNT:** número necesario a tratar para evitar 1 evento; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo; **RRR:** reducción relativa del riesgo. **TAC:** tomografía axial computerizada.

NOTA SOBRE NUESTROS CÁLCULOS: Para las variables dicotómicas, nosotros calculamos e informamos los beneficios y riesgos hasta RAR y NNT, con sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%), tanto por “incidencias crudas acumuladas” como a partir de los HR que proporcionan los investigadores. Para las variables continuas, estimamos las diferencias de las medias entre grupos independientes con sus correspondientes IC al 95% en función de la homo o heterocedasticidad, cuando es posible su aplicación por tratarse de pruebas paramétricas. Las calculadoras están disponibles en: http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_dicot.xls http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_cont.xls

I. INTRODUCCIÓN.

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las principales causas de morbi-mortalidad. En España supone el 3,8% de la mortalidad por todas las causas, por detrás de la mortalidad por insuficiencia cardíaca (5,3%), y por delante de la mortalidad por cáncer de mama en mujeres (3,1%) y de próstata en varones (3%).

La múltiple utilidad del CMBD de España proporciona datos epidemiológicos de calidad de evidencia desde baja a alta. Y así, para el período 1999-2015, hemos extraído las tasas de hospitalización y defunciones anuales por grupos de edad de las variables **a) mortalidad por CCR**, suma de los cuatro códigos CIE 10: C18 + C19 + C20 + C21); **b) casos de CCR**, códigos CIE 9: 153 +154; **c) mortalidad por todas las causas**. La validez de la información del CMBD es moderada para el CCR y la Mortalidad por CCR y alta para la Mortalidad por todas las causas¹. Las tasas anuales por tramos de edad las mostramos en la **tabla 1**.

¹ Mateo-Cotera A, Sánchez-Robles GA, Montañó-Barrientos A, Martín-Nava MA, Álvarez-Cienfuegos A, Gómez-Santana MC, Candela-Marroquín E. Revisión GRADE del cribado de Cáncer Colorrectal mediante test bial de sangre oculta en heces. [Actualizada a 31-Mar-2017]. Página web evalmed.es, 26-mayo-2017. Disponible en: <http://evalmedicamento.weebly.com/evaluaciones/revision-grade-del-cribado-de-cancer-colorrectal-mediante-el-test-bial-de-sangre-oculta-en-heces-actualizada-a-31-mar-2017-alejandro-mateo-cotera-y-grupo-evalmed-grade>

Tabla 1: Promedios de tasas anuales por 100.000 en España 1999-2015 de: a) Hospitalización y defunciones por Cáncer Colorrectal ; y b) Defunciones por todas las causas.

Tramos de edad	Tasa anual promedio de Hospitalización por Cáncer de Colorrectal por 100.000 en España 1999-2015 (*)	Tasa anual promedio de Defunciones por Cáncer de Colorrectal por 100.000 en España 1999-2015 (*)	Tasa anual promedio de Defunciones por todas las causas por 100.000 en España, 1999-2015 (*)
De 0 a 19 años	0,1	0,0	18
De 20 a 39 años	3,4	0,7	62
De 40 a 49 años	23,8	5,7	180
De 50 a 59 años	81,8	21,4	429
De 60 a 69 años	189,8	55,7	974
De 70 a 79 años	332,6	123,7	2.625
De 80 a 84 años	403,3	220,9	6.109
> 85 años	321,0	314,9	14.538
Total	76,0	31,1	865

(*) Hospitalizaciones y Defunciones basados en los registros poblacionales oficiales del "Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD)" hospitalarios y de las "Defunciones por Causas de Muerte", ambos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Portal estadístico del Sistema Nacional de Salud. Disponible en: <http://pestadistico.inteligenciadegestion.msssi.es/publicoSNS/comun/DefaultPublico.aspx> [Consultado 14-mayo-2017]

En el cómputo de los países desarrollados, el cáncer colorrectal es el más frecuente si se incluyen ambos sexos, diagnosticándose unos 700.000 casos anuales, de los cuales dos terceras partes suelen presentar estadios II o III al diagnóstico, siendo la mayor parte de ellos tratados con cirugía con intención curativa. En la mayoría de los casos estos pacientes van a ser sometidos a un programa de vigilancia con el objetivo de detectar, de la forma lo más precoz posible, recidivas de la enfermedad, así como tumores metacrónicos que se puedan beneficiar de una terapia de rescate. Sin embargo, la frecuencia con la que se debe hacer dicha vigilancia es objeto de controversia.

Los investigadores de este estudio pretenden determinar si el seguimiento de frecuencia alta proporciona un beneficio en supervivencia frente al seguimiento de frecuencia baja, en pacientes con cáncer colorrectal estadios II y III resecado quirúrgicamente. Tal seguimiento consiste en tomografía axial computarizada (TAC) y determinación sérica del antígeno carcinoembrionario (CEA).

II. LO PROYECTADO.

A) OBJETIVO. En pacientes con cáncer colorrectal estadios II o III resecados quirúrgicamente, se evalúa si el seguimiento de frecuencia alta mediante TAC torácico y abdominal, más la determinación sérica del CEA a los 6, 12, 18 y 24 meses, proporciona beneficios en términos de mortalidad global y mortalidad específica por cáncer de colon, frente al seguimiento de frecuencia baja con los mismos test a los 12 y 36 meses.

Duración planificada: 5 años.

B) TIPO DE ESTUDIO. Estudio aleatorizado, multicéntrico y no cegado. Basándose en el resultado de dos metaanálisis uno de los cuáles informada de una reducción absoluta del riesgo de mortalidad con un rango del 9 al 13%, el estudio es diseñado para detectar una diferencia absoluta de la tasa de mortalidad de un 6% entre el grupo de seguimiento de frecuencia alta frente al de seguimiento de frecuencia baja. Asumiendo un 5% de riesgo de error tipo I y un 15% de riesgo de error tipo II, 1083 pacientes debían ser aleatorizados para cada grupo. Esperándose una tasa de abandono del 20%, el número total planificado de pacientes aleatorizados fue de 2500.

C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

1º Criterios de inclusión: Adenocarcinoma colorrectal resecaado quirúrgicamente con intención curativa (con o sin tratamiento adyuvante), edad \leq 75 años, descartado tumor sincrónico mediante enema baritado perioperatorio o colonoscopia dentro de los 3 meses posteriores a la cirugía, estadios tumorales II o III (T3-T4, N0-N1-N2, M0).

2º Criterios de exclusión: Poliposis adenomatosa familiar, cáncer colorrectal hereditario no polipósico, resección local de cáncer colorrectal (ej. Microcirugía transanal endoscópica), expectativa de vida inferior a 2 años (por patología concomitante como enfermedad cardiaca, cirrosis hepática, ...), paciente médicamente inoperable, antecedentes de tumores malignos (excepto cáncer de piel no melanoma) y participación en otro ensayo clínico.

D) VARIABLES DE MEDIDA.

1º Variables primarias: Mortalidad global a los 5 años y tasa de mortalidad específica por cáncer de colon a los 5 años.

2º Variables secundarias: tasa de recurrencia específica de cáncer de colon a los 5 años.

III. LO CONSEGUIDO.

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1º ¿Se efectuó la aleatorización?: Sí

2º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los reclutadores?: No

3º Pacientes que fueron al grupo de intervención y de control.

a) **Grupo de intervención:** 1256 pacientes con frecuencia baja de seguimiento.

b) **Grupo de control:** 1253 pacientes con frecuencia alta de seguimiento.

3º ¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, siendo bien equilibrados, tal como mostramos en la **tabla 2**.

4º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?: No y no. **¿Y para los investigadores que asignan los eventos?:** Un consultor externo (Lennart Blomquist, KarolinskaHospital, Estocolmo) con amplia experiencia en tomografía computarizada abdominal certificó la calidad de las tomografías computarizadas en cada centro de reclutamiento).

B) SEGUIMIENTO, ABANDONOS Y PÉRDIDAS.

1º Pauta de tratamientos y cuidados: Seguimiento de **frecuencia alta** mediante TAC torácico y abdominal más la determinación sérica del CEA a los 6, 12, 18, 24 meses, y seguimiento de **frecuencia baja** con los mismos test a los 12 y 36 meses.

2º Tiempo de seguimiento conseguido: 5 años

3º ¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?: No

4º Abandonos del tratamiento (discontinuación) y pérdidas:

Pérdidas: Sin diferencia entre los 3 (0,2%) pacientes que se perdieron en el grupo de frecuencia alta y los 4 (0,3%) en el de frecuencia baja.

5º Se efectuó análisis por (intención de tratar, protocolo...): Sí, se realizó análisis por intención de tratar (1253 vs 1256 pacientes), y por protocolo (1180 vs 1185 pacientes: 71 y 73 violaciones del protocolo respectivamente, siendo la causa más frecuente la pérdida de visita de seguimiento).

C) RESULTADOS.

1º Magnitud y precisión de los resultados de las variables primarias y secundarias:

Beneficios, analizados según el criterio por intención de tratar

Muertes por todas las causas: No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las 174/1256 (13,85%) del grupo de frecuencia alta frente a las 161/1253 (12,85%) del grupo de frecuencia baja. RR 08 (0,88-1,32) obtenido por incidencias acumuladas; NNT -100 (60 a -27) en 5 años.

Muertes específicas por CCR: No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las 137/1250 (10,96%) del grupo de frecuencia alta frente a las 128/1248 (10,26%) del grupo de frecuencia baja, RR 1,07 (0,85-1,34) obtenido por incidencias acumuladas; NNT -142 (58 a -32) en 5 años

Recurrencia de CCR: No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las 238/1250 (19,04%) del grupo de frecuencia alta frente a las 265/1248 (21,23%) del grupo de frecuencia baja, RR 0,9 (0,77-1,05) obtenido por incidencias acumuladas, NNT 46 (19 a -105) en 5 años

Mostramos estos resultados por incidencias acumuladas en 5 años, en la **tabla 3**.

2º Efectos adversos: No se informan.

3º Variables intermedias y/o de laboratorio: No procede.

4º ¿Se hizo análisis de sensibilidad?: Al hacerse el análisis por protocolo, los resultados no cambian respecto al análisis por intención de tratar. Tampoco cambian los resultados tras el ajuste por las covariables², ni tras el análisis de los dos subgrupos Estadio I y Estadio II, ni tras los análisis de los tres subgrupos de países de los participantes.

IV. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

En este estudio, que incluye a más de 2500 pacientes operados de cáncer colorrectal con intención curativa, el seguimiento con una frecuencia más alta no produjo beneficio en términos de mortalidad global o específica por cáncer colorrectal frente a un seguimiento con una frecuencia más baja. Si bien en el grupo de seguimiento con frecuencia más alta se detectaron recurrencias más precozmente, esto no se tradujo en un descenso significativo de la mortalidad.

Estos datos amplían los que arrojaron anteriores revisiones sistemáticas con metaanálisis de estudios aleatorizados que compararon seguimiento de frecuencia alta frente al de frecuencia baja (Renehan 2002³, Tjandra 2007⁴) y que concluyeron que el seguimiento con frecuencia alta se asoció a una mejoría en la supervivencia, si bien dichos estudios

² No informan qué covariables, por lo que suponemos que son las características sociodemográficas y clínicas en el inicio.

³ Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2002 Apr 6;324(7341):813.

⁴ Tjandra JJ, Chan MK. Follow-up after curative resection of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2007 Nov;50(11):1783-99.

incluidos fueron heterogéneos y los datos de supervivencia específica por cáncer no fueron estadísticamente significativos.

Por otro lado, los datos del ECA de Pimrose 2014 y la Revisión Cochrane de Jeffery 2016⁵ (que incluyó 15 ECA), concluyeron que más pacientes en seguimiento de frecuencia alta fueron sometidos a cirugía de rescate con intención curativa, sin que ello se asociara a una mejoría de la supervivencia. Esta falta de beneficio también se obtuvo en un entorno real, según el estudio retrospectivo de Snyder 2018, con 8509 registros de pacientes de Estados Unidos, que, tras un seguimiento de 3 y 5 años, no encontró diferencia estadísticamente entre la vigilancia de frecuencia alta frente a la de frecuencia baja, en mortalidad por todas las causas, ni en la recurrencia de cáncer colorrectal, tanto en la detección como en la resección⁶.

Una de las limitaciones del presente estudio COLOFOL es que no informa de los efectos adversos. Especialmente de interés es conocer el impacto psicológico del seguimiento de frecuencia alta frente al de frecuencia baja. En este sentido es interesante añadir que tres ECA incluidos en la Revisión Cochrane de Jeffery 2016, informan de que el seguimiento con frecuencia alta no pareció afectar a la calidad de vida, ni producir más ansiedad ni depresión.

En cuanto a los inconvenientes es palmario que son menores los para el paciente en el régimen de menos visitas de seguimiento.

Los costes directos son de 140 euros por término medio para el TAC de 1,5 a 3 euros para la determinación del CEA. Respecto a los costes de personal y otros costes de pérdida de oportunidad para otra asistencia sanitaria, no hemos dispuesto de medios para calcularlos. Tampoco hemos podido calcular los costes de desplazamiento y otros para los pacientes.

V. CONFLICTOS DE INTERESES Y VALIDEZ DE LA EVIDENCIA.

A) CONFLICTOS DE INTERESES:

Renhan declaró haber recibido honorarios de dos laboratorios farmacéuticos que comercializan fármacos antineoplásicos.

El estudio está financiado por fundaciones e instituciones públicas o privadas y por la sociedad de danesa de cáncer. Estos financiadores no tuvieron participación en el diseño, dirección, recolección, análisis, interpretación de los datos y elaboración del manuscrito de este estudio.

B) VALIDEZ DE LA EVIDENCIA DEL ESTUDIO.

¿Pregunta clara, precisa, con identificación de la población, intervención, control y resultados que van a medirse?: Sí.
¿Se efectúa una aleatorización correcta?: Sí.
¿Asignación oculta para los reclutadores?: No.
¿Factores pronósticos equilibrados en el inicio y la implementación?: Sí.
¿Asignación oculta para los pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?: No y no (por el diseño).
¿Y para los que asignan los eventos?: Sí (referido al TAC).
¿Es completo el seguimiento, no deteniéndose antes de lo proyectado?: Sí.
¿Se hacen los cálculos por intención de tratar (ITT), y/o por protocolo (PP)?: Informan por ITT y por PP.
¿Se tienen en cuenta los abandonos y/o pérdidas para análisis de sensibilidad?: No procede.
¿Los resultados son consistentes después de estos análisis de sensibilidad?: Sí.

Sistema GRADE: Validez de la evidencia **MODERADA**. Justificamos la rebaja porque: a)

⁵ Jeffery M, Hickey BE, Hider PN, See AM. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Nov 24;11:CD002200.

⁶ Snyder RA, Hu CY, Cuddy A, Francescatti AB, et al. Association Between Intensity of Posttreatment Surveillance Testing and Detection of Recurrence in Patients With Colorectal Cancer. JAMA. 2018 May 22;319(20):2104-15.

no informan de los efectos adversos asociados a cada una de los dos grupos, especialmente psicológicos y de calidad de vida, ni de los inconvenientes; b) el estudio fue abierto para pacientes y médicos que hacen el seguimiento, si bien debido al diseño; c) no está cegado para los médicos reclutadores; y d) el número de pacientes no es lo suficientemente alto para una generalización.

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Con una validez de evidencia MODERADA (sistema GRADE), **en pacientes con cáncer colorrectal en estadio II o III resecado quirúrgicamente**, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en 5 años en mortalidad por todas las causas, mortalidad por CCR ni recurrencia de CCR, cuando se comparó un régimen de vigilancia alta (a los 6, 12, 18 y 24 meses) mediante tomografía computarizada y antígeno carcinoembrionario, frente a un régimen de frecuencia baja (a los 12 y 36 meses).

A pesar de no informar de efectos adversos, estos resultados refuerzan la recomendación débil a favor del régimen de vigilancia baja frente al de vigilancia alta, dado que además son menores los inconvenientes y los costes.

Tabla 2: Características sociodemográficas y clínicas en el inicio.			
	Grupo "Frecuencia Baja", n= 1256	Grupo "Frecuencia Alta", n= 1253	Valor de p
Varones, Nº (%)	675 (53,7)	706 (56,3)	0,190
Tramo de edad, Nº (%)			
≤50	98 (7,8)	85 (6,8)	0,326
51-60	274 (21,8)	247 (19,7)	0,194
61-70	573 (45,6)	620 (49,5)	0,053
>70	311 (24,8)	301 (24,0)	0,667
Mediana de edad (IQR)	64,7 (58,6-69,9)	65,2 (59,6-69,7)	
Localización del tumor, Nº (%)			
Recto	456 (36,3)	428 (34,2)	0,260
Colon derecho	357 (28,4)	355 (28,3)	0,959
Colon transverso	47 (3,7)	68 (5,4)	0,044
Colon izquierdo	419 (33,4)	416 (33,2)	0,932
Tipo de tratamiento, Nº (%)			
Radioterapia preoperatoria	276 (22,0)	247 (19,7)	0,163
Quimioterapia adyuvante	581 (46,3)	591 (47,2)	0,648
Estadio II (T3-4, N0, M0), Nº (%)	677 (53,9)	675 (53,9)	0,988
Antecedentes médicos; Nº (%)			
Diabetes	107 (8,5)	117 (9,3)	0,472
Enfermedad cardiovascular	414 (33,0)	383 (30,6)	0,198
Enfermedad pulmonar	66 (5,3)	77 (6,1)	0,336
Accidente cerebrovascular	39 (3,1)	36 (2,9)	0,733
Otras enfermedades mayores	61 (4,9)	61 (4,9)	0,989
Fumador activo	212 (16,9)	198 (15,8)	0,466
Consumidor >3 bebidas alcohólicas /	53 (4,2)	59 (4,7)	0,553
TAC no planificado; Nº (%)	100 (8,0)	75 (6,0)	0,052
TAC durante el seguimiento, Nº veces			
Media (DE)	1,8 (0,6)	4,3 (1,5)	
Mediana (IQR)	2,0 (2,0-2,0)	5,0 (5,0-5,0)	

Tabla 3: Resultados en salud de Frecuencia de seguimiento Alta vs Baja, tras cirugía de cáncer colorrectal, con o sin tratamiento (neo)adyuvante de quimioterapia y/o radioterapia.

ECA COLOFOL, Seguimiento 5 años y análisis por intención de tratar	Grupo "Frecuencia Baja", Nº event (%), n= 1256	Grupo "Frecuencia Alta", Nº event (%), n= 1253	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%) en 5 años	Potencia
Mortalidad por todas las causas	174/1256 (13,85%)	161/1253 (12,85%)	1,08 (0,88-1,32)	-1% (-3,67% a 1,66%)	-100 (60 a -27)	11,11%
Mortalidad específica por CCR	137/1250 (10,96%)	128/1248 (10,26%)	1,07 (0,85-1,34)	-0,7% (-3,13% a 1,72%)	-142 (58 a -32)	8,24%
Recurrencia de CCR	238/1250 (19,04%)	265/1248 (21,23%)	0,9 (0,77-1,05)	2,19% (-0,95% a 5,34%)	46 (19 a -105)	27,67%

Abreviaturas: CCR: cáncer colorrectal; CEA: antígeno carcinoembrionario; ECA: estudio controlado y aleatorizado; IC 95%: intervalo con un nivel de confianza del 95%; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; TAC: tomografía axial computerizada.