



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



**Universitat
Autònoma
de Barcelona**

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

FACULTAT DE MEDICINA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORAT EN MEDICINA

**CÁNCER COLORRECTAL: RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON
QUIMIOTERAPIA CON O SIN TERAPIAS DIRIGIDAS Y RESCATE QUIRÚRGICO
DE LA METÁSTASIS**

TESIS DOCTORAL

Autor: **Chen Sun**

Directoras: **Carmen Balañá Quintero**

Margarita Romeo Marín

Tutor: **Josep Maria Ribera Santasusana**

Barcelona, 2021

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas a las que debo agradecer esta tesis, porque han sido pilares fundamentales del trabajo realizado:

A mis directoras y tutor,

A Carmen Balañá, Margarita Romeo y José María Ribera, gracias por darme la oportunidad de matricularme a los estudios de doctorado. Gracias por vuestra profesionalidad, conocimientos, espíritu crítico y calidad humana. En especial a la Dra Carmen Balañá y Dra Margarita Romeo, sin sus enseñanzas y paciencia, no hubiese podido completar esta tesis. También muchas gracias por vuestra ayuda en otros aspectos de mi vida, os considero como mi familia en España. Espero poder seguir aprendiendo con vosotras en el futuro.

A Ricard Mesía, gracias por darme más oportunidades de participar en otros estudios, lo cual me ha beneficiado mucho, y gracias por ayudarnos a Xin y a mi, tanto en el estudio como en la vida.

A José Luis Manzano, que pese a no ser director de mi tesis, me ha ayudado a comprender los conocimientos clínicos de cáncer digestivo, y me ayudó a construir la base de datos y hacer que mi tesis se desarrollara sin problemas.

A todo el equipo de tumores digestivos, a Cinta, Laura, Cristina, y Sofía, gracias por tus ayudas en las consultas, y gracias a vuestra ayuda en mi tesis y artículos.

A todo el equipo de ICO Badalona, con la ayuda de todos vosotros he podido crecer y progresar a lo largo de los años.

A mis padres, gracias por vuestro apoyo y confianza en mí en todo momento.

A Xin, mi compañera de viaje, sin tu comprensión, ánimo y ayuda, no hubiera sido posible llegar al destino final.

ABREVIATURAS

APC	Poliposis adenomatosa
APE	escisión abdominoperineal
ASCO	<i>The American Society of Clinical Oncology</i>
CCR	Cáncer colorrectal
CCRm	Cáncer colorrectal metastásico
CEA	Antígeno carcinoembrionario
CTC	Colonoscopia por Tomografía Computarizada
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
dMMR	<i>Deficient mismatch repair</i>
EE. UU	Estados Unidos
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EGTM	<i>European Group on Tumour Markers</i>
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FOLFIRI	Irinotecán+ácido folínico+5Fluorouracilo
FOLFOX	Oxaliplatino+ácido folínico+5Fluorouracilo
SLP	Supervivencia libre de progresión
SG	Supervivencia global
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IC	Intervalo de Confianza

LDH	Lactato deshidrogenasa
MSI	Inestabilidad de microsatélites
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PET	Tomografía con emisión de positrones
QT	quimioterapia
RM	Resonancia Magnética
SOH	Sangre oculta en heces
TAMIS	<i>Transanal minimally invasive surgery</i>
TC	Tomografía Computarizada
TEM	<i>Transanal endoscopic microsurgery</i>
TME	<i>Total mesorectal excision</i>
TRO	tasa de respuestas objetivas
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
Versus	vs
MSI	Inestabilidad de microsatélites
MSI-H	Alta inestabilidad de microsatélites
WT	<i>Wild type</i> (cepa salvaje de un gen)
mut	Mutado patogénicamente

ÍNDICE

Resumen	4
Abstract	6
1. INTRODUCCIÓN	8
1.1 Epidemiología	9
1.1.1 Cáncer Colorrectal en el mundo.....	9
1.1.2 Cáncer Colorrectal en España	10
1.2 FACTORES DE RIESGOS.....	11
1.2.1 Generalidades	11
1.2.2 Síndromes de predisposición hereditaria.....	11
1.2.2.1 Síndrome de Lynch.....	11
1.2.2.2 Síndromes poliposicos hereditarios	12
1.2.3 Otros factores intrínsecos	12
1.2.4 Factores ambientales.....	12
1.3 CUADRO CLÍNICO.....	13
1.4. DIAGNÓSTICO Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN.....	14
1.4.1 Generalidades	14
1.4.2 Principales exploraciones:.....	14
1.4.3 Estudios de extensión:.....	15
1.5 ESTADIAJE.....	16
1.5.1 Estadificación clínico-radiológica.....	16
1.5.2 Estadificación patológica.....	16
1.5.3 Estadios	17
1.6 HISTOPATOLOGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL	18
1.6.1 Clasificación histopatológica.....	18
1.6.2 Clasificación molecular.....	20

1.6.2.1 Datos genómicos	20
1.6.2.2 Clasificación de consenso de LOS Subtipos moleculares	21
1.7 FACTORES PRONÓSTICOS DE USO EN LA CLÍNICA.....	22
1.7.1 Generalidades	22
1.7.2 Factores pronósticos clínico-patológicos.....	23
1.7.3. Pronóstico según los estadios.....	23
1.7.4 Factores moleculares	23
1.8. TRATAMIENTO.....	28
1.8.1 Estadios I, II, III.....	28
1.8.1.1 Cirugía.....	28
1.8.1.2 Tratamiento neoadyuvante	29
1.8.1.3 Tratamiento adyuvante	29
1.8.2 Enfermedad metastásica	30
1.8.2.1 Tratamientos locales en la enfermedad metastásica con finalidad curativa	31
1.8.2.2. Tratamiento sistémico	31
1.8.2.3 Algoritmo terapéutico recomendado	39
2. HIPÓTESIS.....	43
3. OBJETIVOS.....	44
4. PACIENTES Y MÉTODOS	46
4.1 Pacientes	46
4.2 Factores analizados y descripción de variables.....	46
4.3 Diseño del estudio	47
4.4 Estudio estadístico	48
5. RESULTADOS.....	49
5.1. Descripción demográfica de la población general.	49
5.2. Tratamientos administrados.....	52

5.3. Resultados en términos de respuestas objetivas asociadas al tratamiento de primera línea para enfermedad avanzada.....	54
5.3.1 Tasa de respuesta objetiva según grupo de tratamiento sistémico	54
5.3.2 Tasa de respuesta objetiva según mutación molecular	54
5.3.3 Tasa de respuesta objetiva según tiempo de aparición de las metástasis	55
5.4 Análisis de supervivencia libre de progresión y supervivencia global.....	57
5.4.1 Supervivencia global según grupo de tratamiento sistémico	57
5.4.2 Supervivencia libre de progresión según subgrupo de tratamiento	58
5.4.3 Supervivencia global de cada subgrupo según estado mutacional	59
5.4.4 Supervivencia libre de progresión de cada subgrupo según estado mutacional.....	61
5.4.5 Supervivencia global de cada subgrupo según tiempo de aparición de las metástasis ...	63
5.4.6 Supervivencia libre de progresión de cada subgrupo según tiempo de aparición de las metástasis.....	65
5.4.7 Supervivencia global acorde a la realización de metastasectomías durante la primera línea	67
5.4.8 Supervivencia libre de progresión acorde a la realización de metastasectomías durante la primera línea	69
5.5 Análisis de factores de pronósticos	71
6.DISCUSIÓN	76
7.CONCLUSIONES	85
8.LÍNEA DE FUTURO	86
9.BIBLIOGRAFÍA	87
10.ANEXOS	101
ANEXO 1: Pautas de tratamiento sistémico.....	101

RESUMEN

Background: Aunque se ha establecido la eficacia de tratamiento combinado de quimioterapia con anti EGFR o anti VEGF en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm), se necesitan estudios poblacionales para conocer mejor la implementación real de tratamiento combinado de anti EGFR o anti VEGF en la práctica diaria. El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia (en términos de respuesta objetiva -RO-, supervivencia libre de progresión-SLP-y supervivencia global -SG-), del tratamiento combinado de quimioterapia con anti EGFR o anti VEGF en pacientes con CCRm de primera línea, y su comparativa con los tratamientos de quimioterapia sin agentes antidiarios, desde varias perspectivas. Un segundo objetivo es evaluar el impacto de estos tratamientos en las subpoblaciones con metástasis metacrónicas y sincrónicas, así como en el porcentaje de resección de metástasis.

Métodos: Se recogieron datos demográficos, de la enfermedad y tratamientos recibidos de pacientes con CCRm (enfermedad irreseccable) que iniciaron quimioterapia de primera línea con FOLFOX o FOLFORI con o sin agentes antidiario, entre 2008 y 2018 en ICO Badalona. Se estudiaron TRO, SLP y SG por cada grupo de tratamiento, tanto en el global de pacientes como por subgrupos moleculares según el estado de *RAS/BRAF* (grupo *RAS* y *RAF wild type*, grupo *RAS* o *RAF mutados*). Los resultados de supervivencia de cada población molecular se ajustaron por factores pronósticos identificados en nuestra muestra. También se compararon la SG de las subpoblaciones con MS/MM, y se calculó el porcentaje de resección de metástasis para cada tratamiento.

Resultados: se identificaron 233 pacientes (160 MS, 73 MM; 122 *RAS* y *RAF wild type*, 100 *RAS* o *RAF mutados*, 11 desconocidos). La SG de esta muestra fue de 24,6 meses (IC 95% 24,5 -28,7). En el global de la población, los pacientes con tratamiento de QT exclusiva, QT+ anti EGFR, QT+ anti VEGF tuvieron una TRO de 26,2%, 52,1%, 49,1%, respectivamente ($p<0,01$). La SLP de estos 3 subgrupos fue 10,7, 14,2, 15,7 meses, respectivamente ($p=0,002$). La SG de estos 3 subgrupos fue 19,9, 30,1, 29,7 meses, respectivamente ($p=0,01$). En pacientes con *RAS* y *BRAF wild type*, los pacientes con tratamiento de QT exclusiva, QT+ anti EGFR, QT+ anti VEGF tuvieron una TRO de 22,5%, 52,1%, 18,1%, respectivamente ($p<0,01$). La SLP de estos 3 subgrupos fue 10,3, 14,2, 16,5 meses, respectivamente ($p=0,02$). La SG de estos 3 subgrupos fue 19,9, 29,6, 57,3 meses, respectivamente ($p=0,15$). En pacientes con *RAS* o *RAF mutados*, los pacientes con tratamiento de QT exclusiva y QT+ anti VEGF tuvieron una TRO de 25,0% y 55,0%, respectivamente ($p=0,01$). La SLP de estos 2 subgrupos fue 11,3 y 15,4 meses, respectivamente ($p=0,03$). La SG de estos 2 subgrupos fue 16,7 y 27,1 meses, respectivamente ($p=0,02$). El beneficio de los anti EGFR en la población *RAS* y *BRAF wild type*, en cuanto SG y SLP, ajustado por los factores pronósticos no resultó estadísticamente significativo (HR 0,83 y HR0,68, respectivamente), mientras que sí lo fue el de los anti VEGF en la población *RAS* o *BRAF mutada* (HR 0,57 y HR 0,43, respectivamente), respecto la QT exclusiva. La SG de los pacientes con MS y MMS fue

de 23,6 y 28,5 meses ($p=0,06$). El porcentaje de resección de metástasis durante la primera línea fue de 19, 15, 9 para la QT exclusiva, QT+ anti EGFR y QT+ anti VEGF, respectivamente.

Conclusión: nuestros hallazgos indican que la quimioterapia más la terapia dirigida en primera línea de CCRm confiere un mayor beneficio en términos de RO, SLP y SG en pacientes con CCRm que la quimioterapia sola, en la población de práctica asistencial, tanto a nivel histórico como por subpoblaciones moleculares. No obstante, la tasa de metastasectomías durante la primera línea de tratamiento fue similar para los 3 tratamientos. Los pacientes con MS tienen un comportamiento similar a los pacientes con MM.

ABSTRACT

Background: Although the efficacy of the addition of anti-EGFR or anti-VEGF agents to classic chemotherapy as first line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) has been established, population-based data from daily practice are needed to better understand the real impact of these drugs. The objective of our study is to evaluate the efficacy (in terms of objective response rate -ORR-, progression-free survival-PFS- and overall survival -OS-) of the combined regimens and its comparison with chemotherapy alone, from different perspectives. A second objective is to evaluate the impact of these combinations in the subpopulations with metachronous and synchronous metastases (MM/MS), as well as to evaluate the percentage of achieved metastasectomies during first line by every treatment subgroup.

Methods: Demographic, oncologic and treatment data from patients with mCRC (unresectable disease) who started first-line chemotherapy with FOLFOX or FOLFORI, with or without targeted agents, between 2008 and 2018 at ICO Badalona, were collected. ORR, PFS and OS were studied for each treatment group, both in the overall population and in different subpopulations according to *RAS* / *BRAF* mutational status (*RAS* & *BRAF* wt, *RAS* or *BRAF* mutated). Survival results of each molecular subpopulation were adjusted by prognostic factors identified in our sample. Survival outcomes of the MS / MM subpopulations were also explored. We also analysed the percentage of achieved metastasectomies during first line by every treatment subgroup.

Results: 233 patients were identified (160 MS, 73 MM; 122 *RAS* & *BRAF* wt, 100 *RAS* or *BRAF* mutated). The OS of the whole sample was 24.6 months (95% CI 24.5-28.7). In the overall population, patients with QT alone, QT + anti EGFR, and QT + anti VEGF had an ORR of 26.2%, 52.1%, and 49.1%, respectively ($p < 0.01$). The PFS of these 3 subgroups were 10.7, 14.2, and 15.7 months, respectively ($p = 0.002$). The OS of these 3 subgroups were 19.9, 30.1, and 29.7 months, respectively ($p = 0.01$). Among *RAS* & *BRAF* wt patients, those with QT alone, QT + anti EGFR, and QT + anti VEGF had an ORR of 22.5%, 52.1%, and 18.1%, respectively ($p < 0.01$). The PFS of these 3 subgroups were 10.3, 14.2, and 16.5 months, respectively ($p = 0.02$). The OS of these 3 subgroups were 19.9, 29.6, and 57.3 months, respectively ($p = 0.15$). Among *RAS* or *BRAF* mutated patients, those with QT alone, and anti-VEGF + QT had an ORR of 25.0% and 55.0%, respectively ($p = 0.01$). The PFS of these 2 subgroups were 11.3 and 15.4 months, respectively ($p = 0.03$). The OS of these 2 subgroups were 16.7 and 27.1 months, respectively ($p = 0.02$). The benefit of anti-EGFR in the *RAS* & *BRAF* wt population, in terms of OS and PFS, adjusted by prognostic factors, was not statistically significant (HR 0.83 and HR 0.68, respectively), with respect to QT alone, contrary to observed adjusted benefit of anti VEGF in the *RAS* or *BRAF* mutated population (HR 0.57 and HR 0.43, respectively). The OS of the MS and MM patients were 23.6 and 28.5 months, respectively ($p = 0.06$). Percentages of achieved metastasectomies during first line were 19,15,9 for the QT alone subgroup, QT+antiEGFR, and QT+antiVEGF, respectively.

Conclusion: our findings indicate that chemotherapy plus first-line targeted therapy of mCRC confers a greater benefit in terms of OR, PFS and OS in patients with mCRC than chemotherapy alone, in the population of clinical practice, both historically and by molecular subpopulations. However, percentage of achieved metastasectomies during first line were similar among the three treatment subgroups. MS patients have a similar behavior to MM patients.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer sigue siendo un gran problema de salud pública a nivel mundial en el pleno XXI, acorde a la Organización Mundial de la Salud (OMS). [1]

Teniendo en cuenta el crecimiento y envejecimiento de la población mundial, se estima que para el año 2030 el cáncer alcanzará los 21.6 millones de casos nuevos y provocará 13 millones de muertes.[2]

El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los más frecuentes, tanto entre hombres y mujeres, de todos los países. Desafortunadamente, hasta el 20% de los pacientes con CCR se presentan con metástasis a distancia. Además, la supervivencia de los pacientes con enfermedad avanzada o metastásica (CCRm) es baja, con una tasa de supervivencia a 5 años de sólo el 10%.

En los últimos 10 años, la tasa de mortalidad del CCR ha disminuido más del 20%, debido a la evolución de las técnicas de diagnóstico y la optimización de las terapias, tanto quirúrgicas, sistémicas y paliativas.[3]El objeto de esta tesis son los tratamientos sistémicos de primera línea para el CCRm.

1.1 EPIDEMIOLOGÍA

1.1.1 CÁNCER COLORRECTAL EN EL MUNDO

Según los datos de la OMS, el CCR es el cuarto cáncer más común y supone la tercera causa de muerte por cáncer en todo el mundo. En 2018, se diagnosticaron 18.078.957 casos nuevos [Figura 1], y supuso 9.555.027 muertes [Figura 2].

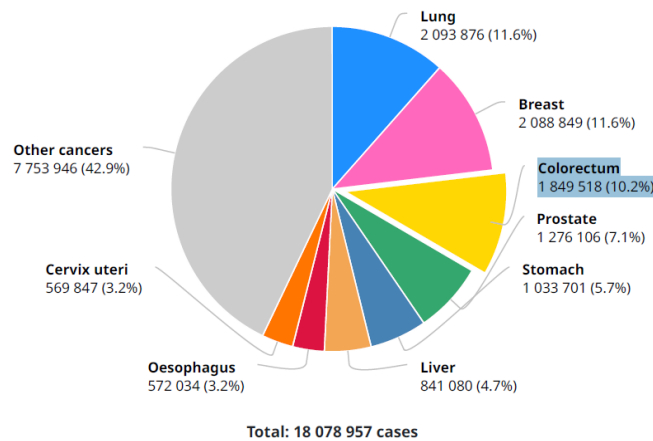


Figura 1. Número de nuevos casos de cáncer en 2018, de ambos sexos y todas edades.

Adaptado de Globocan 2018. web: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.com.

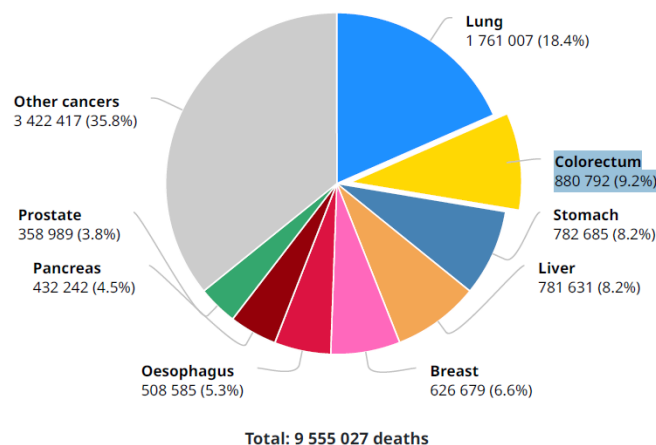


Figura 2. Número de muertes por cáncer en 2018, en ambos sexos y todas edades.

Adaptado de Globocan 2018. web: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.com

La incidencia del CCR es baja a edades menores de 50 años, pero aumenta considerablemente con la edad. La mayor incidencia se registra en los países de Europa, América del Norte y Oceanía, donde la edad media al momento del diagnóstico es de aproximadamente 70 años. En cambio, la incidencia es más baja en algunos países del sur y centro de Asia y África. [Figura 3]. El aumento rápido en la incidencia observado en ciertos países que anteriormente tenían un riesgo bajo, como varios países de Europa oriental y Asia oriental, se ha atribuido a cambios en los patrones dietéticos y factores de riesgo hacia el llamado estilo de vida occidental.[1]

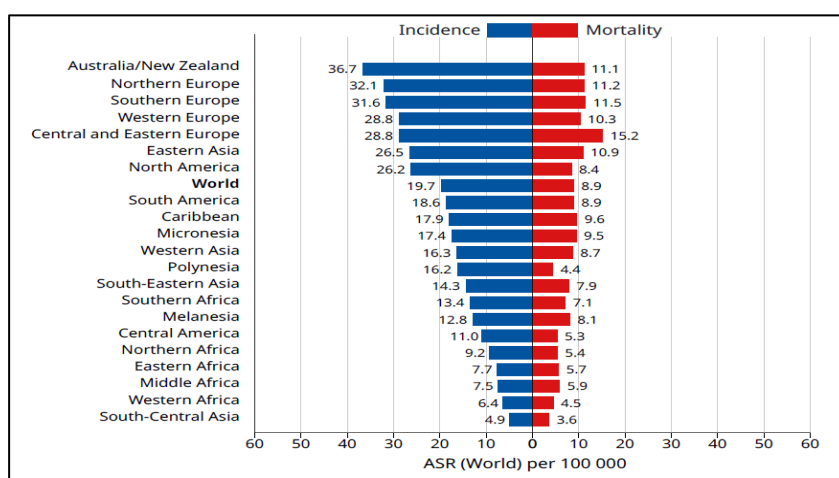


Figura 3. Incidencia y mortalidad del CCR en diferentes áreas geográficas, estandarizadas por edad. Adaptado de Globocan 2018. web: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf

1.1.2 CÁNCER COLORRECTAL EN ESPAÑA

Según los datos de GLOBOCAN, en 2018 hubo 270.363 casos nuevos de cáncer en España. Entre ellos, hubo 37.172 (13.7%) casos de CCR, (17.744 en varones y 14.428 en mujeres), siendo este tumor el cáncer más incidente en España (Figura 4). Las tasas de incidencia y mortalidad del CCR en España por cada 100.000 habitantes/año son 33.4 y 12.0 casos.

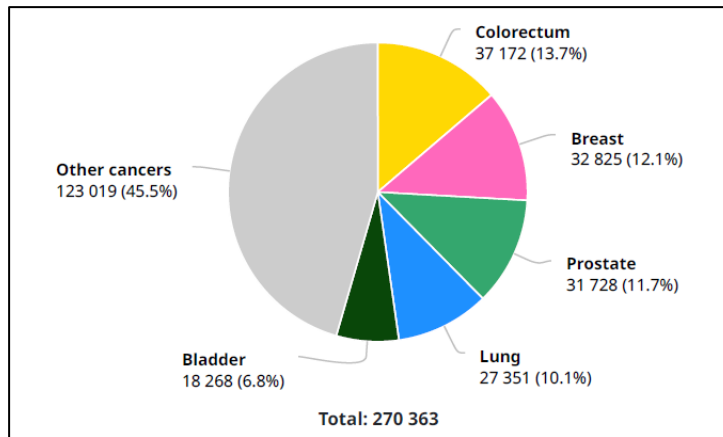


Figura 4. Número de casos nuevos en 2018, en ambos sexos, en España. Adaptado de Globocan 2018. web: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/724-spain-fact-sheets>.

1.2 FACTORES DE RIESGOS

1.2.1 GENERALIDADES

Los factores de riesgo pueden ser no modificables, como la edad, antecedentes personales o familiares (en general factores genéticos), o bien ambientales modificables, como la dieta, el sedentarismo, la obesidad, el tabaquismo y el alcohol.

Algunos estudios sugieren que hasta el 70% del cáncer colorrectal (CCR) es atribuible a la dieta y estilo de vida.[4], siendo la mayoría de los casos de CCR esporádicos (aproximadamente el 75% de los pacientes no tienen antecedentes familiares de CCR). En la mayoría de los países occidentales, el riesgo promedio de desarrollar un CCR a lo largo de la vida es de 3-5%.[4] Sin embargo, este riesgo casi se duplica en individuos con un familiar de primer grado con CCR diagnosticado entre los 50 y los 70 años, y se triplica si el pariente de primer grado era <50 años al diagnóstico. Se postula que la mayoría de los casos en realidad se deben a la confluencia de factores genéticos de baja penetrancia y factores ambientales.[5]

1.2.2 SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA

1.2.2.1 SÍNDROME DE LYNCH

Un subgrupo específico de pacientes con CCR son aquellos afectados por un síndrome de predisposición hereditaria, que representa del 5 al 10% de todos los pacientes. El síndrome de predisposición hereditaria al CCR más

común es el síndrome de Lynch. [6] Este síndrome está causado por una mutación en alguno de los genes de reparación de los desapareamientos del ADN (*mismatch-repair*): *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* o *EPCAM*. Los desajustes en el apareamiento de bases de ADN que ocurren durante la replicación celular dan lugar a la acumulación de mutaciones. Éstas ocurren con mayor frecuencia en fragmentos de ADN llamados microsátélites (secuencia repetitiva de nucleótidos de dos a seis pares de bases). La *European Society of Medical Oncology* (ESMO) recomienda el cribado universal mediante el estudio de la expresión por inmunohistoquímica de las proteínas *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMH2* [7].

1.2.2.2 SÍNDROMES POLIPOSICOS HEREDITARIOS

El segundo síndrome de predisposición hereditaria al CCR más común es la poliposis adenomatosa familiar. Este síndrome está causado por mutaciones en el gen de la poliposis adenomatosa (*APC*), que controla la vía de señalización de *Wnt4*. [8] La mayoría de los pacientes con poliposis adenomatosa familiar desarrollan grandes cantidades de adenomas colorrectales y CCR a una edad temprana. Otros síndromes de esta categoría son el síndrome de Peutz Jeghers, la poliposis serrada y la poliposis juvenil. [9].

1.2.3 OTROS FACTORES INTRÍNSECOS

La colitis crónica debida a la enfermedad inflamatoria intestinal también se asocia con un mayor riesgo de CCR. Esta condición explica sólo el 1% de los casos de CCR en los países occidentales, y una serie de estudios sugieren que la incidencia de CCR en esta población está disminuyendo debido a los tratamientos y seguimiento específicos de estos pacientes [10].

1.2.4 FACTORES AMBIENTALES

Una variedad de factores ambientales, en gran parte modificables relacionados con el estilo de vida, influyen en el riesgo de desarrollar CCR. El riesgo aumenta con el hábito de fumar, el consumo de alcohol y el aumento de peso corporal. Por cada incremento en una unidad de índice de masa corporal, el riesgo de CCR aumenta en un 2–3%. Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 también tienen un riesgo mayor de CCR [11]. Se ha estimado que el consumo moderado de alcohol (2 a 3 unidades por día) aumenta el riesgo en un 20% [12]. El tabaquismo prolongado tiene un efecto de magnitud similar. Se estima que la ingesta de carne roja y

procesada aumenta el riesgo de CCR 1.16 veces por 100 g de la ingesta diaria. Por el contrario, el consumo de leche, cereales integrales, frutas y verduras frescas, así como la ingesta de calcio, fibra, multivitaminas y vitamina D, disminuyen el riesgo. Se estima que la disminución del riesgo se aproxima al 10% por cada 10 g de fibra, 300 mg de calcio o 200 ml de leche [13]. La actividad física diaria durante 30 minutos tiene una magnitud de efecto similar. [14]

La heterogeneidad de estos factores de estilo de vida puede explicar, en gran medida, las diferencias geográficas y socioeconómicas en la incidencia del CCR [15]. Varios estudios han estimado que el 16–71% de los cánceres colorrectales en Europa y los Estados Unidos son atribuibles a factores del estilo de vida.[16]

1.3 CUADRO CLÍNICO.

El CCR surge de la mucosa del intestino, generalmente creciendo hacia la luz y / o extendiéndose a los órganos adyacentes. Los síntomas están asociados con tumores relativamente grandes y / o etapas avanzadas de la enfermedad, y generalmente son poco específicos. Cambios en el ritmo intestinal, dolor abdominal, pérdida de peso sin otras causas específicas, debilidad, deficiencia de hierro y anemia son los síntomas y signos más comunes, dependiendo de la localización tumoral y el estadio al diagnóstico.[17]

a) Cáncer de colon derecho (30%)

Frecuentemente se presenta con dolor abdominal y síndrome anémico, así como con masas bastante grandes. Estas masas pueden producir una estenosis importante de la luz intestinal, pero difícilmente provocan obstrucción intestinal o alteraciones notables del hábito intestinal.

b) Cáncer de colon izquierdo (30%)

Los pacientes tienen más probabilidad de padecer cambios de ritmo deposicional, incluso presentando episodios de obstrucción intestinal, así como rectorragias.

c) Cáncer de rectosigma (40%)

En esta localización, los síntomas más frecuentes son tenesmo rectal, rectorragia y disminución del diámetro de las heces.

Cabe destacar, además, que el 20-25% de los pacientes con cáncer de colon y el 18% de los pacientes con cáncer de recto debutan con metástasis

al diagnóstico, siendo el hígado la localización más común.[3]

1.4. DIAGNÓSTICO Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN

1.4.1 GENERALIDADES

El diagnóstico y la estadificación adecuados son cruciales para garantizar una estrategia de tratamiento correcta. El diagnóstico de sospecha puede ocurrir durante la anamnesis, exploración física o en el estudio de sangre oculta en heces (SOH). Ante la sospecha o al diagnóstico, la exploración física debe ser completa, incluyendo la búsqueda de organomegalias, adenopatías, ascitis, derrames pleurales y tacto rectal. También hay que completar los estudios de laboratorio, incluyendo hemograma, bioquímica hepática y renal, y determinación del marcador tumoral. El diagnóstico definitivo habitualmente lo proporcionará la fibrocolonoscopia con toma de biopsia. Además, es preciso tener un estudio de extensión basal.[18]

1.4.2 PRINCIPALES EXPLORACIONES:

-COLONOSCOPIA

Una colonoscopia completa hasta el ciego, junto con toma de biopsias para el examen histopatológico, se considera el estándar de oro para el diagnóstico del CCR [19]. La visualización de toda la longitud del colon permite a la vez descartar la presencia de tumores sincrónicos (3-5% de los casos). (Figura 5).

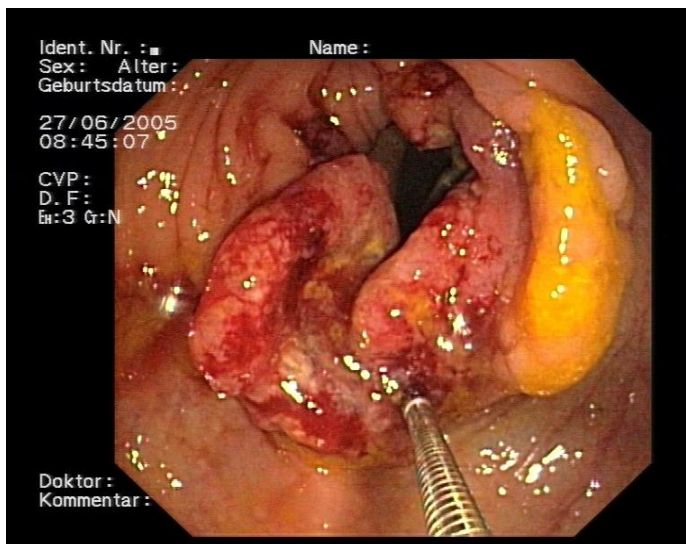


Figura 5. Imagen de un CCR durante una colonoscopia.

-MARCADOR TUMORAL:

El antígeno carcinoembrionario (CEA) es una glicoproteína de superficie celular presente de forma fisiológica en el colon fetal, donde ejerce funciones de adhesión intercelular [20]. En los adultos, su expresión más frecuente es en la superficie de las células malignas que conforman el CCR, Además, también puede detectarse en su forma libre en el torrente sanguíneo de personas con estos (u otros) tumores [21], tales como neoplasias gástricas, pulmonares, pancreáticas, mamarias, en el carcinoma medular de tiroides, y en otras enfermedades no oncológicas como la cirrosis, colitis ulcerosa, y pancreatitis. El tabaco también eleva los niveles sanguíneos de CEA.

Las guías de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), y del grupo *European group on Tumour Markers* (EGTM) no recomiendan la determinación sanguínea de CEA para el cribaje del CCR, pero puede aportar información pronóstica al debut de la enfermedad (peor pronóstico asociado con cifras superiores), indicar una recidiva tras tratamiento radical, y se usa para monitorizar la eficacia del tratamiento.[3] [22]

Además, se ha evidenciado que existe una relación entre los niveles postoperatorios de CEA y el riesgo de recidiva tumoral, con una sensibilidad del 80% y especificidad del 70% para valores supranormales [23]. Dado que los valores de CEA postoperatorio deberían normalizarse de cuatro a ocho semanas tras la cirugía, una falta de descenso postoperatorio debe hacer sospechar una resección incompleta o bien la presencia de micrometástasis [3].

- Colonoscopia por Tomografía Computarizada (CTC)

La CTC constituye una alternativa diagnóstica a la endoscopia en pacientes en los que la fibrocolonoscopia resulta incompleta o difícil, como es el caso de pacientes con tumores muy estenóticos. La CTC se ha establecido como una modalidad de diagnóstico altamente sensible y específica para lesiones > 10 mm. A pesar de estos datos prometedores, no permite tomar biopsias o realizar una polipectomía.[24]

1.4.3 ESTUDIOS DE EXTENSIÓN:

Las guías internacionales recomiendan, como estudio de extensión para detectar enfermedad diseminada, la tomografía computarizada (TC) o bien la tomografía por emisión de positrones (PET).

La resonancia magnética (RM) tiene indicación en la neoplasia de recto, donde aporta información acerca de: (1) la infiltración del tumor en las capas de la pared rectal, (2) la presencia de enfermedad ganglionar pélvica, con una sensibilidad del 85% y una especificidad del 97% [25]. Por lo tanto, la RM es un estudio importante para determinar del estadiaje de tumor rectal, y para seleccionar entre un tratamiento preoperatorio o una cirugía radical inicial.

1.5 ESTADIAJE

La estadificación del CCR es de suma importancia para establecer un pronóstico y un plan terapéutico postoperatorio acorde. La diseminación del CCR es doble, por un lado, a los ganglios linfáticos, y por el otro, hematógena principalmente al hígado y pulmones. El peritoneo también es un sitio frecuente de asentamiento tumoral.

1.5.1 ESTADIFICACIÓN CLÍNICO-RADIOLÓGICA

Se basa en la historia clínica, el examen físico, la colonoscopia, y el TC o PET, que se utilizan para demostrar la presencia de metástasis extracolónicas o tumores sincrónicos.

1.5.2 ESTADIFICACIÓN PATOLÓGICA

La estadificación de la pieza quirúrgica mediante examen anatomopatológico del tumor primario y los ganglios linfáticos resecados permite usar la clasificación del TNM, definida por el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). A continuación, se detalla la clasificación TNM (versión 2018):[17]

T: tumor primario
T _x : No se puede evaluar el tumor primario
T ₀ : no existen signos de tumor primario
T _{is} : carcinoma in situ, tumor intraepitelial o que no invade la membrana basal del colon
T ₁ : tumor que invade la capa submucosa del colon
T ₂ : tumor que invade la capa muscular del colon

<p>T₃: tumor que invade subserosa, o tejidos pericólicos o perirrectales no recubiertos de peritoneo</p> <p>T₄: tumor que invade directamente otros órganos o estructuras adyacentes y/o perfora el peritoneo</p>
<p>N: ganglios linfáticos regionales</p>
<p>N_x: ganglios regionales no evaluados</p> <p>N₀: no hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales</p> <p>N₁: metástasis en 1 - 3 ganglios linfáticos regionales</p> <p>N₂: metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales</p>
<p>M: presencia de metástasis a distancia</p>
<p>M₀: no hay metástasis a distancia</p> <p>M₁: existen metástasis a distancia</p>

Tabla 1. Clasificación TNM

1.5.3 ESTADIOS

En base a esta información, los estadios determinados por la AJCC en la última versión son los siguientes (Tabla 2)[26]:

Estadio 0	T _{is} N M
Estadio I	T ₁ N ₀ M ₀ T ₂ N ₀ M ₀
Estadio II A	T ₃ N ₀ M ₀
II B	T ₄ N ₀ M ₀
Estadio III A	T ₁₋₂ N ₁ M ₀
III B	T ₃₋₄ N ₁ M ₀
III C	Cualquier TN ₂ M ₀
Estadio IV	Cualquier T, Cualquier N, M ₁

Tabla 2. Estadios del CCR

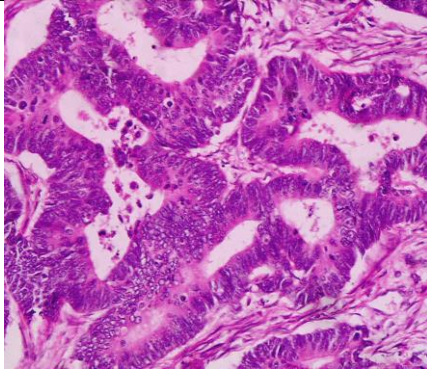
1.6 HISTOPATOLOGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL

1.6.1 CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA

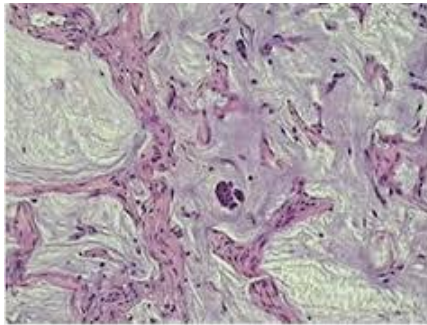
Macroscópicamente, pueden tener distintas formas: infiltrante, exofítica, ulcerada, anular o constrictivas. A nivel microscópico, el estudio morfológico de las células permite diagnosticar el CRC epitelial, o carcinoma, que es el subtipo mayoritario, y se origina en el epitelio glandular de la mucosa colorrectal. Además, deben definirse otros aspectos como el grado de diferenciación celular, la presencia de las células neoplásicas en los bordes de cirugía y el estudio de la posible infiltración vascular, linfática y perineural [27].

Dependiendo del grado de diferenciación, la arquitectura glandular, el pleomorfismo celular y el patrón predominante de mucosecreción, se identifican diferentes subtipos, acorde con la clasificación anatomopatológica de la OMS [27].

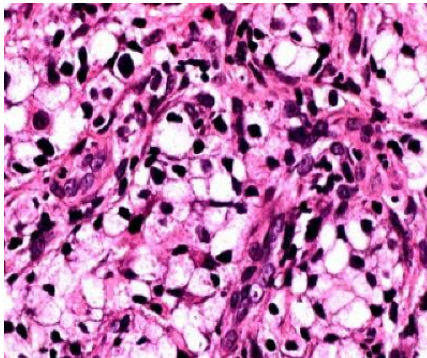
- **Adenocarcinoma in situ:** está limitado a la mucosa.
- **Adenocarcinoma:** es el tipo más frecuente, supone el 95% de los carcinomas colorrectales. Las células malignas forman estructuras tubulares, con estratificación anómala.
- **Carcinoma mucinoso o coloide:** las células del tumor tienen un patrón de crecimiento discohesivo y secretan moco, el cual invade el intersticio, produciendo lagunas extracelulares mucosas y coloides, que ocupan más del 50% de la lesión.
- **Carcinoma de células en anillo de sello:** el adenocarcinoma produce mucina, pero no es capaz de secretarla, por lo que permanece dentro de la célula empujando el núcleo hacia la periferia; más de 50% de las células neoplásicas muestran abundante mucina intracelular, aunque también puede presentar mucina extracelular.
- **Carcinoma adenoescamoso:** es una entidad rara. Ha sido descrito como un tumor en el que tanto el componente glandular como el escamoso son malignos y capaces de metastatizar.



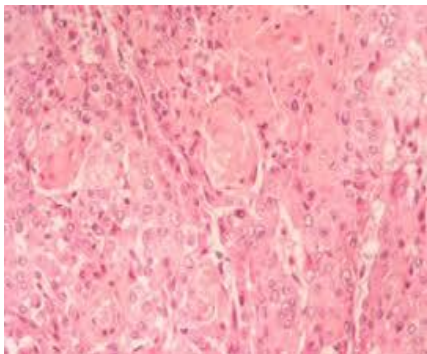
Adenocarcinoma



Adenocarcinoma mucinoso



Adenocarcinoma de células en anillo de sello



Carcinoma adenoescamoso

Tabla 3. Ejemplos, visualización al microscopio.

Los criterios anatomopatológicos más usados para la diferenciación del grado del CRC epitelial [27]

- Bien diferenciado: más del 95% del tumor está constituido por glándulas.
- Moderadamente diferenciado: entre el 50-95% del tumor está constituido por glándulas.
- Poco diferenciado: del 5-49% del tumor constituido por glándulas.
- Indiferenciado: menos de 5% del tumor está constituido por glándulas.

1.6.2 CLASIFICACIÓN MOLECULAR

1.6.2.1 DATOS GENÓMICOS

El CCR se desarrolla a través de múltiples vías genéticas y epigenéticas. Las principales vías alteradas que caracterizan las diferentes carcinogénesis de este tumor son [28]:

- A. alteraciones en los genes de la vía de reparación de los desapareamientos de bases del ADN, que conducen a un fenotipo de inestabilidad de microsatélites (MSI), ya sean hereditarias o no,
- B. mutaciones en el gen *APC* y otros genes que activan la ruta de Wnt, que conducen al fenotipo de inestabilidad cromosómica (CIN),
- C. la hipermetilación global del genoma, lo que da como resultado la desactivación de los genes supresores de tumores, conduciendo al fenotipo metilador de islas CpG (CIMP).

En base a estas alteraciones, a continuación, se presentan los fenotipos específicos que se generan [29]:

A) Fenotipo Inestabilidad de microsatélite (MSI)

La inestabilidad de microsatélites (MSI) caracteriza, aproximadamente, al 15-20% de todos los casos de CCR. Está causada por la inactivación de los genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, o *PMS2* mediante mutaciones germinales, somáticas o bien la hipermetilación del promotor del gen de reparación *MLH1* o *MSH2* (esta última situación es secundaria a una mutación en el gen *EPCAM*). La forma familiar (mediada por mutaciones germinales) es el síndrome de Lynch, como ya se ha explicado.

El acúmulo de desapareamientos de bases no reparados produce una alteración en la longitud de los microsatélites. Estos tumores se localizan con mayor frecuencia en el colon proximal y están poco diferenciados. Otro hallazgo prevalente es la presencia de abundantes linfocitos T. Los tumores con MSI a menudo se han asociado con un mejor pronóstico del paciente, al menos en estadios precoces.[30]

B) Fenotipo Inestabilidad cromosómica (CIN).

Se desconoce la causa precisa de la inestabilidad cromosómica, pero se ha sugerido que es una consecuencia de anomalías en el punto de control mitótico, el número y la función del centrosoma, y la función del telómero. Estas anomalías son secundarias a mutaciones a menudo secuenciales en varios genes supresores de tumores y oncogenes, entre los que destacan por frecuencia e importancia *APC*, *TP53*, *KRAS*, *CTNNB1*, *PIK3CA*, *SMAD2*, *SMAD4* y *DCC*, conduciendo a una activación de la vía de Wnt.[30]

C) Fenotipo de metilador de islas CpG (CIMP)

La hipermetilación de genes promotores ricos en islas CpG es la característica de este subgrupo. Esto conduce a la inactivación de numerosos genes supresores de tumores, como por ejemplo *CDKN2A* (el gen que codifica la proteína p16) o *CXLC12*. [30]

1.6.2.2 CLASIFICACIÓN DE CONSENSO DE LOS SUBTIPOS MOLECULARES

Con la reciente caracterización de los subtipos transcriptómicos del CCR, se ha llegado a una clasificación de consenso en subtipos moleculares definida a continuación (Figura 6):

- CMS1 (inmune, ~15%) son tumores hipermutados, habitualmente por la presencia de MSI, y presentan una fuerte infiltración por linfocitos. Un subgrupo de ellos, presentan mutaciones en *BRAF*.
- CMS2 (canónico, ~40%) son los tumores inmunológicamente desiertos, cromosómicamente inestables, y que muestran una marcada dependencia de señalización de las vías WNT y EGFR; se consideraron los tumores con CIN-alta.
- CMS3 (metabólico, ~15%) son tumores con desregulación metabólica y de la vía MAPK, particularmente generadas por

mutaciones en *KRAS*. Presentan además un estado de microsatélites variable, y CIMP y CIN bajas.

- CMS4 (mesenquimal, ~25%) son tumores cromosómicamente inestables, con una activación prominente de TGF β , de la angiogénesis, y un marcado componente estromal. Además, presentan CIMP-alta y MSS/baja.[28]

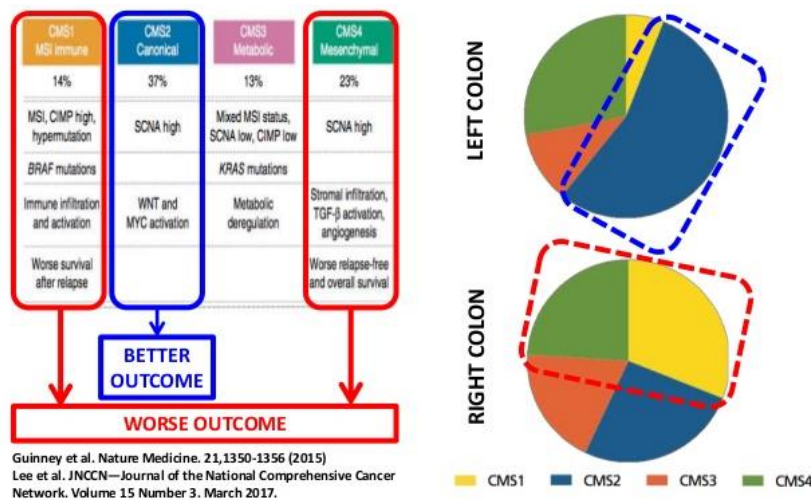


Figura 6. Propuesta de clasificación del CCR según la expresión molecular. Adaptado de *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. Volumen 15 Number 3. March 2017[31].

Los grupos de CMS reflejan una biología diferenciada entre los subtipos y tienen una clara correlación pronóstica en la enfermedad, tanto en etapas tempranas y avanzadas. Por ejemplo, los tumores mesenquimales CMS4 tienen dos veces más posibilidades de recaída después de un abordaje curativo, además de una peor supervivencia global. En cambio, los CMS1 se asocian a un mejor pronóstico en etapas precoces pero sombrío en el contexto metastásico. La frecuencia de estos subtipos varía, además, en función de la localización proximal o distal del CCR.

1.7 FACTORES PRONÓSTICOS DE USO EN LA CLÍNICA

1.7.1 GENERALIDADES

El pronóstico de los pacientes con CCR ha mejorado lenta pero constantemente durante las últimas décadas en muchos países. La supervivencia relativa a 5 años ha alcanzado casi el 65% en Occidente, pero se ha mantenido en menos del 50% en los países de ingresos bajos [32]. A continuación, se describen los principales factores pronósticos

conocidos y de uso en la práctica clínica diaria para informar al paciente y también para la toma de decisiones terapéuticas.

1.7.2 FACTORES PRONÓSTICOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS

La supervivencia relativa disminuye con la edad y fragilidad. Obviamente el estado general influye, pues puede condicionar la agresividad de los tratamientos escogidos.

Estudios clásicos anatomopatológicos también han demostrado que el grado de diferenciación y tipo de histológico tienen valor pronóstico, pues se relacionan con la agresividad del tumor [33]. Estas características son tenidas en cuenta en decisiones terapéuticas relacionadas con la adyuvancia, como se explicará más adelante.

1.7.3. PRONÓSTICO SEGÚN LOS ESTADIOS

El estadio en el momento del diagnóstico es el factor pronóstico más importante. Como se ha explicado, depende del grado de invasión del tumor primario y de la presencia o no de metástasis ganglionares regionales o en otros órganos. La presencia de metástasis ganglionares aumenta el riesgo de recaída tras del tratamiento. En la cirugía se deben de extirpar un mínimo de 12 ganglios linfáticos para considerar que el estudio de la afectación ganglionar es suficiente.

Supervivencia a los 5 años por estadios [17]:

- Estadio I: 92%
- Estadios IIA y IIIA: 87-89%
- Estadios IIB y IIIB: 63-69%
- Estadio IIIC: >50%
- Estadio IV: <50

1.7.4 FACTORES MOLECULARES

Los factores moleculares que se estudian en la práctica clínica diaria por sus claras implicaciones pronósticas y terapéuticas son el estado de *RAS* y *BRAF* (ambos relacionados con la vía de las MAPK), así como la presencia de MSI.

Vía de las MAPK: estado de *RAS* y *BRAF*

Las MAP quinasas, o las proteínas quinasas activadas por mitógeno (MAPK), son un tipo de proteínas quinasas que contienen los aminoácidos

serina y treonina. Se trata de proteínas altamente conservadas en los eucariotas, activadas por estímulos mitogénicos, estrés osmótico, cambios de temperatura y citoquinas proinflamatorias. Una vez activadas, impulsan la proliferación, diferenciación, migración, supervivencia celular y angiogénesis. Las MAPK son RAF, MEK y ERK. La activación de las MAPK se inicia con el factor de crecimiento epidérmico cuando se une a EGFR, hecho que activa *RAS* (GTPasa), y que, entre otros, a su vez activa las proteínas de la familia *RAF* (*ARAF*, *BRAF* y *CRAF*). Las proteínas *RAF* activadas conducen a la fosforilación y activación de las proteínas MEK1/2, que posteriormente fosforilan y activan ERK. ERK es capaz de translocarse al núcleo para, allí, regular la transcripción modificando la actividad de proteínas (incluyendo factores de transcripción), modulando así la expresión de distintos genes relacionados con proliferación celular, la adhesión, la angiogénesis, la migración y la metástasis (Figura 9) [34], como *C-MYC*, *C-FOS*, *CJUN*, *AP-1* y otros genes de factores de transcripción [35]. Esta vía incluye varios protooncogenes y está desregulada en aproximadamente el 30% de todos los cánceres. Entre ellos el 40% de los CCR presentan hiperactivación de la vía de las MAPK, ya sea generada por una mutación de *RAS* o bien de *RAF* [36]. Además, la proteína *RAS* también puede activar las vías de fosfatidilinositol-3-linasa (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) / AKT u otras vías, y hay un efecto cruzado entre diferentes vías. La proteína quinasa A (*protein kinase A*, PKA), la proteína de unión a adenilato cíclico (*exchange protein directly activated by cAMP*, EPAC) y otras proteínas también pueden activar la proteína *BRAF* para formar una estructura compleja de red de señales.[37](Figura 7)

RAS es una familia de proteínas relacionadas que se expresa en todas las células animales. Se trata de proteínas G de transmisión de señales intracelulares que regulan diversas funciones [38] y en ellas suele diferenciarse dos dominios:

- una región C-terminal de unión a la membrana celular (CAAX-COOH, también conocida como caja CAAX),
- un dominio G que se une a los nucleótidos de guanosina, con actividad GTPasa y que permite el cambio conformacional asociado a un cambio de función de la proteína, pasando de estar activada a desactivada y viceversa, a partir de las señales recibidas.[39]

Cuando *RAS* se activa, se inicia una cadena de activación proteica intracelular que finalmente activa los genes involucrados en el crecimiento celular, la diferenciación y la supervivencia. [40] Las mutaciones en los genes *RAS* pueden conducir a la producción de proteínas *RAS* activadas permanentemente. Como resultado, esto puede causar una hiperseñalización intracelular independiente de las activaciones fisiológicas (Figura 8) [41] que en última instancia desencadena la carcinogénesis, activando, entre otras, la vía de las MAPK. Los 3 genes *RAS* (*HRAS*, *KRAS* Y *NRAS*) son los oncogenes más comúnmente implicados en el cáncer humano; las mutaciones que activan *RAS* permanentemente se encuentran en 20% a 25% de todos los tumores humanos y hasta 90% en ciertos tipos de cáncer (por ejemplo, cáncer de páncreas).[39]

El 40% del CCR tiene mutaciones en *HRAS*, *KRAS* o *NRAS* [42]. La mutación más común se da en los codones 12 y 13 (exón 2) de *KRAS*. Actualmente, la determinación del estado mutacional de *RAS* se realiza en todos los pacientes en el momento del diagnóstico, [43] ya sea en tejido tumoral primario o metastásico. Las pruebas de *RAS* deben incluir al menos los exones 2, 3 y 4 (codones 12, 13, 59, 61, 117 y 146) de *KRAS* y los exones 2, 3 y 4 (codones 12, 13, 59, 61 y 117) de *NRAS*, que concentran el 90% de las mutaciones descritas en CCR. Estas mutaciones tienen un papel pronóstico negativo [44] y a la vez también un papel predictivo negativo de respuesta a los fármacos anti EGFR usados en CCRm (como se explicará más adelante).

Los CCR con *RAS* mutado, en comparación con los de *RAS WT*, se asocian con el género masculino, el subtipo de adenocarcinoma clásico, tumores bien / moderadamente diferenciados y fenotipo estable de microsatélites. A su vez, se han descrito ciertas diferencias histológicas en función del exón donde se localiza la mutación *RAS* [45].

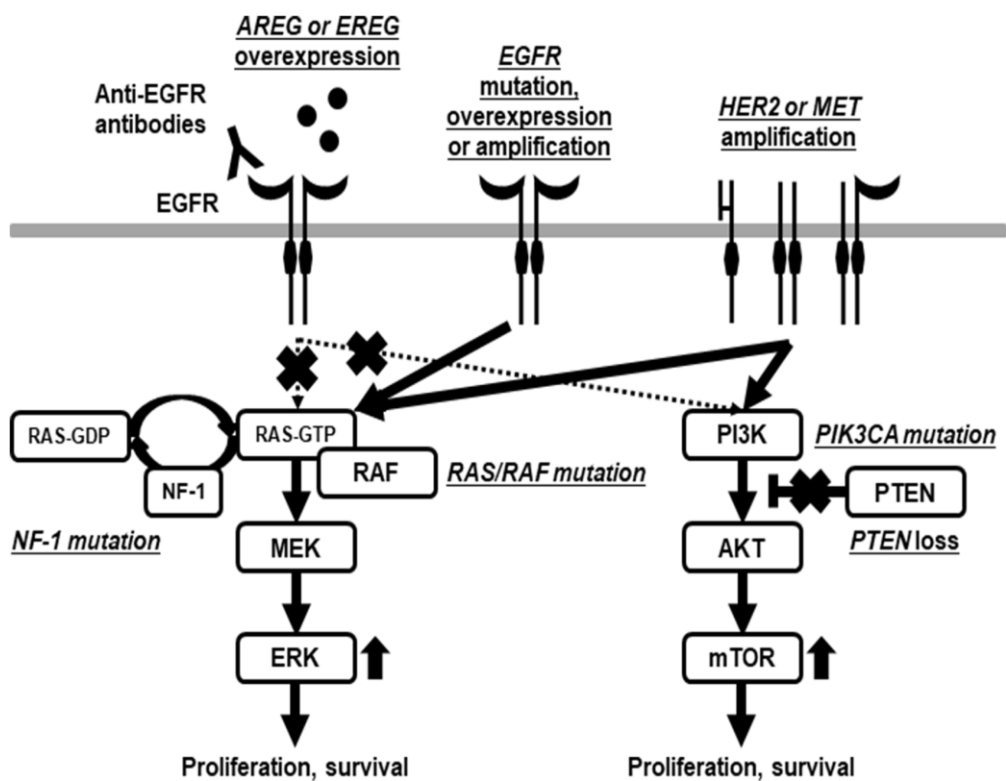


Figura 7. Vía de transducción de señales intracelulares dependiente de RAS, y mecanismos de resistencia a los anticuerpos anti-EGFR. Adaptado de *Targeting mutant RAS in patient-derived colorectal cancer organoids by combinatorial drug screening*. eLife. 2016;5[41].

Por otro lado, *BRAF* es la proteína quinasa serina / treonina más *upstream* en la vía de las MAPK [46, 47]. Está compuesta de 3 regiones conservadas (*conserved region*, CR): CR1 es el dominio de unión a RAS, CR2 es rico en residuos de serina / treonina, y CR3 es el sitio de unión a ATP y con función fosfoquinasa.[48] Después de la activación de RAS, Ras-GTP se une CR1 de la proteína *BRAF* para desencadenar sus cambios conformacionales y activarla. La proteína *RAF* activada actúa como MAPKKK (MAPK quinasa quinasa) para causar una cascada de fosforilaciones de MEK (MAPKK, MAPK quinasa) y ERK (MAPK).

Las mutaciones del gen *BRAF* están relacionadas con la aparición de una variedad de tumores, incluidos el melanoma, el carcinoma papilar de tiroides, el cáncer de pulmón de células no pequeñas y el CCR.[35] Se han detectado más de 30 mutaciones diferentes en este gen relacionadas con tumores humanos, pero más del 90% de estas se localizan en el nucleótido 1799 (c1799 T > A), resultando en el cambio de valina a ácido glutámico en el codón 600 (V600E). La mutación en *BRAF*, por un lado, hiperactiva la

vía MAPK y, por otro lado, inhibe el efecto del factor proapoptótico BIM [49], que conduce a la proliferación y diferenciación celular anormal.

Las mutaciones de *BRAF* están presentes en el 8% - 12% de los pacientes con CCRm y son mutuamente excluyentes con las mutaciones *KRAS*, [50]. Actualmente se determina V600E al diagnóstico en todos los CCR. Estas mutaciones tienen un papel pronóstico negativo y a la vez también un papel predictivo negativo de respuesta a los fármacos antiEGFR usados en CCRm (como se explicará más adelante). [51]

Varios estudios retrospectivos y metaanálisis han demostrado que existen diferencias significativas en las características clínicas entre el CCR *BRAF* mutado (*BRAFmut*) y el CCR *BRAF wild type* (*BRAFwt*) [52-54]: el CCR *BRAFmut* es más común en personas mayores a 70 años (33,9% vs 13,7%) y mujeres (63,2% versus -vs- 44,8%) [52], se presenta principalmente en el colon derecho [53], y el patrón de diseminación más común es peritoneal y ganglionar [55].

La inestabilidad de microsatélites (MSI):

Ya se ha explicado anteriormente la carcinogénesis mediada por la deficiencia en las proteínas del *Mismatch repair*, y cómo esta se asocia a la MSI.

La inmunohistoquímica de las proteínas MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 es la técnica de elección para la identificación de estos pacientes, según recomendaciones de la ESMO [7]. Si una de ellas es deficiente, se determina que el tumor es MSI, y se debe averiguar si existe una causa germinal. La secuenciación de ciertos microsatélites se suele usar en casos de tinciones indeterminadas o dudosas.[56] En este caso, el panel con los mononucleótidos BATE-25, BATE-26, NR-21, NR-24, NR-27 es el que ofrece mayor sensibilidad [57], y se considera una alta inestabilidad cuando dos o más de estos marcadores presentan alteraciones (*MSI high*, MSI-H).

Anteriormente se ha explicado que el CCR MSI-H se asocia a mejor pronóstico en el caso de estadios tempranos, pero a un peor pronóstico con el tratamiento estándar basado en quimioterapia en los casos avanzados [58]. Una revisión sistemática [59] de 32 estudios incluyendo 7642 pacientes con CCR, estimó una *hazard ratio* (HR) de 0.65 (IC 95% 0.59–

0.71) para la supervivencia global a favor de los pacientes con MSI-H. Además, los pacientes con CCR MSI-H no mostraron beneficio con la terapia adyuvante con fluorouracilo (HR 1.24, IC 95% 0.72–2.14) [59]. Recientemente, la inmunoterapia ha emergido como una nueva arma terapéutica para estos tumores en estadios avanzados, como se explicará más adelante.

1.8. TRATAMIENTO.

1.8.1 ESTADIOS I, II, III

En los estadios I, II y III el abordaje tiene una clara intención radical curativa en la mayoría de los casos, y consiste en la eliminación del tumor primario mediante cirugía, y si es preciso el tratamiento de potenciales focos de enfermedad a distancia mediante terapias sistémicas.

1.8.1.1 CIRUGÍA

La cirugía es el tratamiento curativo principal para los pacientes con CCR. Sin embargo, el resultado está fuertemente relacionado con la calidad de la cirugía y la calidad de la estadificación preoperatoria [60]. Lo ideal sería que la disección siguiera los planos anatómicos embriológicos para asegurar que se eliminen el tumor y sus principales vías anatómicas naturales de diseminación. Se debe prestar especial atención a los márgenes circunferenciales de resección quirúrgica [43].

Se ha demostrado que la resección laparoscópica del CCR es tan segura como la cirugía abierta [61]. Al igual que con cualquier procedimiento quirúrgico, el equipo debe ser experto en cirugía colorrectal laparoscópica y seleccionar adecuadamente a los pacientes. Las contraindicaciones para el abordaje laparoscópico son generales (obesidad, cirugías abdominales previas ...).

En el caso particular del cáncer de recto, la preservación del esfínter es un objetivo adicional importante. Para ello, puede ser necesario un tratamiento neoadyuvante con radioquimioterapia a partir del estadio II. Por lo tanto, es relevante un enfoque multidisciplinario antes de comenzar el tratamiento, basado en la información de estadificación adecuada. En algunos estadios I de cáncer de recto, es posible usar técnicas mínimamente invasivas que mejoran dramáticamente el resultado funcional, como la microcirugía

transanal endoscópica (TEM) [62]; no obstante, estas técnicas deben elegirse cuidadosamente pues aumentan el riesgo de recurrencias locales.

Algunos pacientes pueden requerir la colocación perioperatoria de una estoma digestiva. Por un lado, una ileostomía o colostomía con asa protegen la anastomosis, y por otro, pueden ser inevitables en casos de cáncer rectal bajos. Además, en pacientes que presentan una obstrucción casi total debido a un tumor en el lado izquierdo (descendente), se puede considerar la colocación temporal de *stents* preoperatorios para reducir la morbilidad quirúrgica perioperatoria.

1.8.1.2 TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

El tratamiento neoadyuvante tiene un importante papel en los estadios II y III del cáncer de recto, y consisten en la radioquimioterapia concomitante con 5-fluorouracilo o capecitabina. La neoadyuvancia consigue reducir la recidiva local, así como la posibilidad de amputación anal en casos de tumores con afectación de recto medio y alto. El esquema de tratamiento se adapta también a las características del paciente y del tumor, por ejemplo, siendo posible un abordaje único de radioterapia fraccionada de corta duración para pacientes frágiles o bien quimioterapia exclusiva en casos de alto volumen de enfermedad [63]. Después de la neoadyuvancia, se recomienda el reestadiaje por medio de endoscopia y resonancia magnética.

1.8.1.3 TRATAMIENTO ADYUVANTE

La combinación de 5-fluorouracilo o capecitabina más oxaliplatino, en el régimen bisemanal FOLFOX, por 12 ciclos, ha demostrado aumentar la supervivencia de los pacientes tras la cirugía en estadios III y probablemente también en algunos estadios II (pT4). Por ello, se trata de un estándar en tumores con cualquier T, N1-2 M0, y la mayoría de las guías de práctica clínica recomiendan su uso en el estadio II pT4.

Si bien el beneficio de la quimioterapia adyuvante en estadios II no está bien esclarecido, se suele recomendar el uso de 5-fluorouracilo+leucovorin en el resto de casos de estadios II de mayor riesgo (es decir, tumores poco diferenciados; cuando se researon <12 ganglios linfáticos; en casos con invasión tumoral vascular, linfática o perineural, en casos de obstrucción o tumores perforados) [3]. En los tumores MSI se debe considerar la no

administración de este esquema, dado que se asocian a menor riesgo de recaída [64].

Los datos de diferentes metaanálisis sugieren que los pacientes de más de 70 años podrían no beneficiarse de forma significativa de la adición de oxaliplatino, y en ellos el 5-fluorouracilo+leucovorin sería una opción para valorar. En el recto, las indicaciones son las mismas, basados en el estadiaje preneoadyuvancia.

Actualmente, no hay datos que confirmen que la adición de terapias dirigidas mejoren el resultado en el escenario adyuvante [3].

1.8.2 ENFERMEDAD METASTÁSICA

La supervivencia de los pacientes con enfermedad metastásica ha mejorado sustancialmente en las últimas dos décadas y se ha logrado una supervivencia global media de 30 meses en ensayos clínicos. Esta mejora en la supervivencia puede atribuirse al uso de quimioterápicos como el oxaliplatino y el irinotecán, la introducción de terapias dirigidas contra dianas moleculares y la incorporación de enfoques multidisciplinarios, incluida la resección quirúrgica de metástasis hepáticas.

El lugar más frecuente de metástasis es el hígado. Es importante observar la relación de temporalidad entre el diagnóstico del primario y de las metástasis. Cuando la enfermedad metastásica aparece al diagnóstico, hablamos de metástasis sincrónicas. Si aparecen tras un abordaje curativo del tumor primario, hablamos de metástasis metacrónicas. Es controvertido si el momento de la metástasis es un factor pronóstico del CCRm. En el análisis retrospectivo del ensayo de fase III CAIRO encontraron que a pesar de la presencia de factores asociados con un mal pronóstico (como estado funcional del paciente, el número de sitios metastásicos, la profundidad de la invasión, la clasificación histológica y el grado de diferenciación) en pacientes con metástasis sincrónicas, el parámetro de metástasis sincrónicas vs metacrónicas no tenía valor pronóstico en pacientes con CCRm [65]. Por el contrario, Colloca et al analizaron la edad, el estadio tumoral del AJCC, el grado del tumor, la ubicación del tumor primario, la ubicación de las metástasis, el momento de las metástasis, el CEA basal y la resección de metástasis, y encontraron que entre los pacientes con CCRm aquellos con metástasis sincrónicas tienen peor pronóstico [66].

1.8.2.1 TRATAMIENTOS LOCALES EN LA ENFERMEDAD METASTÁSICA CON FINALIDAD CURATIVA

Como se comentaba, en algunos casos, se puede aspirar a un abordaje curativo o al menos de larga supervivencia, ya que un 20% de los pacientes a los que se les somete a cirugía de metástasis no muestran signos de enfermedad a los cinco años [67].

Normalmente se trata de pacientes cuyas metástasis, exclusivamente hepáticas, son operables des del inicio de la enfermedad metastásica (10% de los casos), y posteriormente a esta cirugía reciben 12 ciclos de FOLOX a modo “adyuvante”. Conviene definir también el concepto de metástasis hepáticas “potencialmente resecables”, que se referiría a aquella situación en la que, si bien las metástasis son resecables de inicio, existen ciertos factores de riesgo que aconsejan la administración de una quimioterapia perioperatoria. Además, existe un pequeño porcentaje adicional de pacientes, en los que, si bien la metastasectomía no sea posible de entrada, ésta puede ser una opción si la enfermedad responde a la quimioterapia de primera línea y las metástasis se vuelven operables, hecho que ha derivado en el concepto denominado “quimioterapia de conversión” [68].

Más recientemente se han incorporado otras técnicas para el tratamiento local de las metástasis cuando la cirugía no es la opción más adecuada como son la ablación por radiofrecuencia, la radioembolización, la quimioembolización transarterial, o la infusión arterial hepática. La mayoría cuenta con estudios no aleatorizados, y entre ellos el más habitual y considerado estándar es la radiofrecuencia [68].

1.8.2.2. TRATAMIENTO SISTÉMICO

Indispensable en cualquier situación de enfermedad metastásica, a continuación, se describen los principales fármacos disponibles.

1.8.2.2.1 QUIMIOTERAPIA

Desde la década de los 80, se han desarrollado diferentes esquemas de poliquimioterapia, que son la base para el tratamiento de primera línea de la enfermedad metastásica. Estos esquemas son principalmente la combinación de 5-fluorouracilo+leucovorina en infusión continua (esquema DeGramont) y la adición de oxaliplatino (protocolo FOLFOX) o irinotecán

(protocolo FOLFIRI). El 5-fluorouracilo + leucovorin pueden reemplazarse por capecitabina oral. Las combinaciones con oxaliplatino o irinotecán producen mayores tasas de respuesta, entorno al 30-50% [69], a costa de mayor toxicidad, pero considerada fácilmente manejable. La combinación con oxaliplatino ha demostrado aumentar la supervivencia respecto 5-fluorouracilo+ leucovorin solos, alcanzando casi los 20 meses [70]. Además, el estudio GERCOR V308 ha permitido considerar FOLFOX y mFOLFIRI (FOLFIRI modificado) esquemas equivalentes en primera línea en cuanto a tasa de respuestas, supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) [71]. Este estudio fase III investigó dos secuencias: FOLFIRI seguido FOLFOX6 (brazo A, n=109) y FOLFOX6 seguido de FOLFIRI (brazo B, n=111). La mediana de SG fue de 21,5 y 20,6 meses en los brazos A y B, respectivamente ($p = 0,99$). La mediana de SLP fue de 14,2 frente a 10,9 meses en el grupo A y B, respectivamente ($p = 0,64$).

El triplete consistente en 5-fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino e irinotecán (protocolo FOLFOXIRI) es más eficaz en cuanto a tasas de respuestas (en torno a 65%) pero más tóxico. El estudio fase III publicado por Falcone et al aleatorizó 240 pacientes a FOLFOXIRI o FOLFIRI (máximo de 12 ciclos en cada rama). Los resultados demostraron que la combinación de FOLFOXIRI conseguía una tasa de respuestas objetivas (TRO, objetivo primario), una SLP (9,8 vs 6,9 meses, $p = 0,0006$) y una SG (22,6 vs 16,7 meses, p -valor = 0,032) más elevadas [72]. Respecto a la toxicidad grado 3-4, los pacientes tratados con FOLFOXIRI experimentaron más alopecia, diarrea y neuropatía. Hay que destacar que los pacientes con un ECOG de 2 (representaban el 11% de la población en ambas ramas de tratamiento) presentaron mayor incidencia de toxicidad grado 3-4 en forma de neutropenia, diarrea, fatiga y neutropenia febril [73]. Por tanto, la combinación de FOLFOXIRI puede ser una alternativa de tratamiento en pacientes fuertes con buen estado general (ECOG 0-1) y alta carga tumoral, en los que la posibilidad de recibir un tratamiento de segunda línea puede verse comprometida.

La adición a la poliquimioterapia de agentes dirigidos contra dianas moleculares relevantes para el crecimiento tumoral se ha convertido en el tratamiento estándar de primera línea del CCRm durante la primera década

del siglo XXI. Estas terapias incluyen dos grupos principales de medicamentos: el tratamiento antiangiogénico y la terapia anti EGFR.

Recientemente, desde 2016, se ha aprobado, por parte de las agencias del medicamento internacionales, el trifluridina-tipiracil (TAS-102), para el tratamiento oral de pacientes con enfermedad avanzada en progresión o no candidatos a las terapias estándar de primera línea. Se trata de un compuesto formado por un antineoplásico análogo del nucleósido timidina, la trifluridina, y el inhibidor de la timidina fosforilasa (TPasa), la tipiracilo hidrocloreuro, el cual evita la rápida degradación de la trifluridina en un efecto de primer paso.

1.8.2.2.2 AGENTES ANTIANGIOGENICOS

La angiogénesis es la formación de nuevos vasos a partir de vasos sanguíneos preexistentes. Se trata de un proceso fisiológico en el embrión y en la cicatrización de heridas. No obstante, es uno de los pilares del crecimiento de muchos tumores malignos, favoreciendo la progresión tumoral, la invasión y la metástasis a órganos distantes. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es uno de los factores importantes que regulan la angiogénesis tumoral. VEGF es una familia de polipéptidos secretados que consta de cinco miembros [VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D y factor de crecimiento placentario (PIGF)].[74] Los miembros de la familia VEGF se unen a tres variantes de receptores, VEGFR-1 (FLT-1), VEGFR-2 (FLK-1 / KDR), y VEGFR-3 (FLT-4)[75]. El VEGFR-2 es el principal responsable de la vía angiogénica, mientras que el VEGFR-1 puede actuar como una forma circulante soluble que regula el enlace del VEGF al receptor de la superficie celular [76], y VEGFR-3, también conocida como FLT4, está involucrada en la linfangiogénesis y el mantenimiento del endotelio linfático[77]. Numerosos estudios preclínicos han demostrado que la angiogénesis tiene un importante papel en el desarrollo del CCR [78].

Los agentes antiangiogénicos ejercen sus actividades antineoplásicas inhibiendo la angiogénesis tumoral y también normalizando los vasos sanguíneos tumorales. La normalización de los vasos asegura la administración de fármacos al tumor, lo que puede aumentar la eficacia de los agentes citotóxicos. Por lo tanto, la inhibición de la angiogénesis se ha

convertido en una estrategia clave en el tratamiento del cáncer, y en particular del CCRm.

Existen cuatro fármacos antiangiogénicos aprobados por la EMA y FDA para el tratamiento del CCRm. Tres de ellos actúan extracelularmente a través de ligandos y receptores de VEGF (bevacizumab, ramucirumab, aflibercept), y el cuarto es un inhibidor tirosín-quinasa que bloquea la angiogénesis intracelularmente (regorafenib). El único aprobado en España en primera línea es el bevacizumab.

Bevacizumab

Bevacizumab es un anticuerpo IgG monoclonal humanizado recombinante que se une selectivamente a VEGF-A impidiendo su unión al VEGFR2 de las células endoteliales [79]. Fue aprobado por primera vez en 2004 por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para el CCRm en combinación con otros agentes citotóxicos, y actualmente cuenta con la indicación en primera línea ya sea combinado con FOLFOX o con la combinación de fluoropirimidinas e irinotecán.

Esta indicación se basa en diferentes estudios que han mostrado que la adición de bevacizumab a diferentes regímenes de quimioterapia en primera línea de CCRm ha logrado beneficios significativos tanto en SLP como en SG. Entre ellos, destaca el estudio pivotal AVF2107g (fecha de publicación 2004), un ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego que estudió Bevacizumab en combinación con IFL como tratamiento en primera línea del CCRm. Se aleatorizaron 813 pacientes para ser tratados con IFL + placebo (Brazo 1) o IFL + Bevacizumab (5 mg/kg cada 2 semanas, Brazo 2). En la comparación Brazo 1 vs Brazo 2, la SG fue 15,6 meses vs 20,3 meses, respectivamente ($P < 0,01$), la SLP fue 6,2 meses vs 10,6 meses, respectivamente ($P < 0,01$), la TRO fue 34,8% vs 44,8%, respectivamente ($P < 0,01$). [80]. Posteriormente, los autores evaluaron retrospectivamente la eficacia de bevacizumab según el estado del *KRAS* en 230 pacientes del estudio pivotal, y concluyeron que el beneficio clínico del anticuerpo es independiente del estado del gen *KRAS* [81].

El estudio pivotal de la combinación con FOLFOX se publicó en el 2000 por Saltz et al, con 1.401 pacientes aleatorizados a recibir FOLFOX/CAPOX con o sin bevacizumab, y la combinación demostró mejoría

estadísticamente significativa en la SLP (9,4 meses vs 8,0 meses, HR = 0,83 [IC 97,5% 0,72-0,95]), pero solamente una tendencia en SG (21,3 meses vs 19,9 meses, HR = 0,89 [IC 97,5% 0,76-1,03]), sin efecto sobre la TR (38% vs 38%, OR = 1,00 [IC 97,5% 0,78-1,28]) [82].

Por otro lado, los pacientes con CCRm que han progresado después de la quimioterapia con bevacizumab aún pueden beneficiarse de su uso en posteriores líneas de tratamiento, si el tiempo a la progresión ha sido prolongado [83]. La investigación realizada por Masi G et al también confirmó que después de la progresión a quimioterapia de primera línea combinada con bevacizumab, la aplicación de bevacizumab en una segunda línea también puede prolongar la supervivencia.[84]

Se trata de un fármaco en general bien tolerado, cuyo efecto adverso principal es la hipertensión (normalmente G1-2 manejable con medicación, grado 3 en 1.8-22 %)[85]. Mucho menos frecuentes son los eventos tromboembólicos arteriales / venosos, hemorragias, perforación gastrointestinal, y fístulas [86]. En raras ocasiones, se ha notificado leucoencefalopatía posterior reversible, que puede causar varios síntomas neurológicos [87].

1.8.2.2.3 AGENTES ANTI-EGFR

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, ErbB-1) es uno de los 4 receptores transmembrana tirosín-quinasa del factor de crecimiento epitelial (HER) y está sobre expresado en células de CCR. La unión del ligando a EGFR conduce a la autofosforilación del dominio intracelular y activa las rutas de señalización descendentes, entre las que destaca la de las MAPK. Esta vía modula la proliferación celular, la adhesión, la angiogénesis, la migración y la metástasis, tal como se ha explicado previamente.

Por lo tanto, la terapia anti-EGFR es una opción de tratamiento importante en pacientes sin mutaciones que activen constitutivamente esta vía. Panitumumab y cetuximab son los 2 anticuerpos monoclonales anti-EGFR aprobados por la FDA y EMA (y también en España) para el tratamiento de CCRm *RAS/RAF wt*, ambos inhibiendo de manera competitiva la unión ligando – EGFR [88].

Cetuximab

Cetuximab es un anticuerpo monoclonal IgG quimérico dirigido contra el dominio extracelular del EGFR. [89] El cetuximab se aprobó por primera vez en 2004 en combinación con irinotecán para pacientes con CCRm con enfermedad refractaria al irinotecán, y posteriormente se han ampliado sus indicaciones en líneas de tratamiento más precoces para CCRm *RAS/RAFwt*, ya sea en combinación con FOLFIRI (en base a los resultados del estudio CRYSTAL), o en combinación con FOLFOX (estudios OPUS). El estudio Crystal, publicado en 2009, randomizó a pacientes con CCRm EGFR+ por inmunohistoquímica a recibir FOLFIRI o FOLFIRI + cetuximab. La adición de cetuximab mejoró modestamente la SLP (8,9 meses versus 8 meses, HR = 0,85, IC 95% 0,72 – 0,99), diferencias que se hicieron más evidentes en la población *KRAS exón 2 wt* (9,9 meses versus 8,7 meses, HR = 0,68, IC 95% 0,50 – 0,94) o en un análisis más reciente en la población *RASwt* (11,4 meses versus 8,4 meses, HR = 0,56, IC 95% 0,41 – 0,76). Este impacto también se tradujo en mejoras en la SG (para *KRAS exón 2 wt*, 23,5 vs 20,0 meses; para *RASwt* 28,4 vs 20,2 meses) [90, 91].

El estudio OPUS, en el subgrupo de pacientes con tumores CCRm *KRAS WT* (n=134), la adición de cetuximab a FOLFOX-4 se asoció con una mayor probabilidad de respuesta clínicamente significativa (61% vs 37%, ORR = 2,54; p = 0,011) y un riesgo menor de progresión de la enfermedad (8.3 vs 7.2 meses, p = 0,0064) en comparación con FOLFOX-4 solo [92] [93, 94]. No obstante, los estudios posteriores COIN y NORDIC no confirmaron estos resultados.

Actualmente, cetuximab está indicado para el tratamiento de pacientes con CCRm *RAS/RAFwt*: (a) En combinación con quimioterapia basada en irinotecán; (b) En primera línea en combinación con FOLFOX; (c) En monoterapia en aquellos pacientes en los que haya fracasado el tratamiento con oxaliplatino e irinotecán.

Se ha descrito que el uso de medicamentos anti-EGFR para CCRm contribuye a la adquisición de mutaciones *KRAS* [95] mediante un proceso de la selección clonal, indicando que la adquisición de mutaciones *KRAS* secundarias son un mecanismo de resistencia adquirida a estos tratamientos.

Las toxicidades más comunes del cetuximab son erupción cutánea a veces foruncular, la hipomagnesemia y las reacciones infusionales, habitualmente en grado leve y manejables con medicación de soporte.

Panitumumab

Panitumumab es un anticuerpo monoclonal humano que se dirige contra EGFR con alta afinidad. [96] Fue aprobado por primera vez en 2006 por la FDA y actualmente cuenta con indicaciones aprobadas prácticamente idénticas al cetuximab. Las toxicidades más comunes son la erupción cutánea e hipomagnesemia, como cetuximab, pero presenta menos reacciones infusionales que éste, lo cual constituye una ventaja terapéutica [97].

1.8.2.2.4 AGENTES DIRIGIDOS CONTRA DIANAS DE LA VÍA DE LAS MAPK

En el año 2019, se comunicó que el tratamiento dirigido contra alteraciones de la vía de las MAPK presentes en la población de CCRm *BRAFmut* mejoraba de una forma significativa la supervivencia de estos pacientes en segunda línea de tratamiento. Este tratamiento consiste en el triplete cetuximab+encorafenib +binimetinib o doblete cetuximab+encorafenib, como se explicará seguidamente.

El ensayo clínico de fase III BEACON reclutó a 615 pacientes con CCRm *BRAFmut* [98] para evaluar la eficacia y seguridad de cetuximab y encorafenib (inhibidor de *BRAF*) con o sin binimetinib (inhibidor de MEK) en comparación con la quimioterapia tradicional de segunda o tercera línea, de forma aleatorizada (1: 1: 1). El objetivo principal de la investigación fue la SG del triplete respecto la quimioterapia estándar [99]. El grupo investigador publicó datos actualizados en ASCO 2020: la SG del triplete, doblete y brazo control fueron 9.3 meses vs 9.3 meses vs 5.4 meses, respectivamente. Las repuestas objetivas fueron 27% vs 20% vs 2% respectivamente. En términos de seguridad, la diarrea, anemia y emesis fueron más comunes. [100]. Este triplete se ha evaluado de forma preliminar en el estudio de ANCHOR, un estudio fase 2 de brazo único en primera línea, y se ha observado una alta tasa de respuestas objetivas confirmadas (50%). [101]

1.8.2.2.5 INMUNOTERAPIA

En la actualidad, la inmunoterapia antiPD-1/PD-L1 ha supuesto en los últimos años una nueva opción para el CCRm con deficiencias en el *Mismatch repair* (dMMR) o MSI-H. Estos fármacos, llamados inhibidores del punto de control inmunológico PDL-1/PD-1, se dirigen contra la interacción de estas dos moléculas localizadas en la membrana de la célula tumoral y en los linfocitos CD8+, respectivamente. Los tumores dMMR o MSI-H producen gran cantidad de neoantígenos y tienen mayor capacidad de crear una respuesta inmunológica efectiva en el cuerpo humano, gracias a su estroma rico en linfocitos. No obstante, la expresión de la proteína PDL-1 en la membrana de las células tumorales puede bloquear esta respuesta linfocitaria mediante su extenuación (ver Figura 9). En 2017, la FDA aprobó pembrolizumab para el tratamiento del CCRm dMMR o MSI-H en progresión a tratamientos sistémicos previos, basándose en la alta tasa de respuesta objetiva observada en pacientes tratados en varios ensayos clínicos (KEYNOTE-016, KEYNOTE-164, KEYNOTE-012, KEYNOTE-028 y KEYNOTE-158).

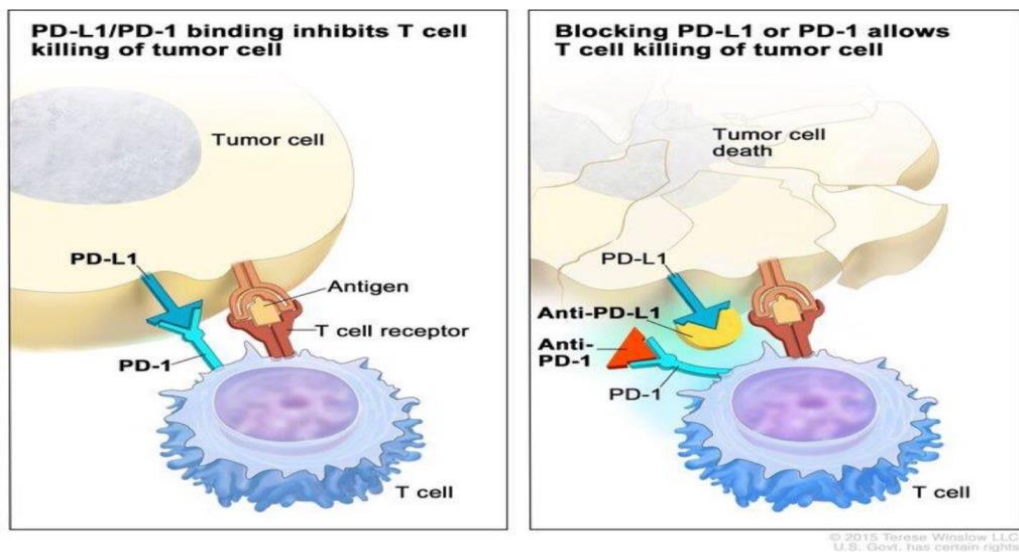


Figura 8. Mecanismo de PD1/PDL1. Adaptado de Instituto Nacional del Cáncer / Terese Winslow [102]

De forma destacable, los resultados de KEYNOTE-016 [103] en *all solid tumors* mostraron respuestas en 4 de 10 pacientes con CCRm MSI-H y 5 de 7 pacientes con otros tumores MSI-H. Por el contrario, ninguno de los 18 pacientes con CCRm sin inestabilidad de microsatélites se benefició de estos fármacos. Esos resultados preliminares respaldaron el inicio de

posteriores ensayos dirigidos contra esta población de CCRm. En concreto, en el ensayo Keynote-164, realizado en 63 pacientes con CCRm MSI-H previamente tratado (cohorte B), la tasa de respuestas objetivas con pembrolizumab fue del 32%, la mediana de SLP fue de 4,1 meses y no se alcanzó la mediana de SG [104].

Recientemente, se ha publicado en estudio Keynote-177, un estudio de fase III internacional, aleatorizado y abierto que compara pembrolizumab vs quimioterapia en primera línea para pacientes con CCRm MSI-H o dMMR. Los pacientes se asignaron a recibir 200 mg de pembrolizumab cada 3 semanas o quimioterapia estándar según la elección del investigador, hasta progresión o toxicidad inaceptable, permitiendo el *crossover* a inmunoterapia tras progresión a quimioterapia. El criterio de valoración principal ha sido la SLP evaluada por RECIST1.1. Se observó una respuesta objetiva en el 43,8% de los pacientes del grupo de pembrolizumab y el 33,1% en el grupo de quimioterapia. La mediana de SLP fue de 16,5 meses frente a 8,2 meses, respectivamente, produciendo menos eventos adversos relacionados con el tratamiento [105] En el momento de escritura de esta tesis, esta indicación está siendo evaluada por las agencias reguladoras del medicamento.

Es importante destacar que aproximadamente el 20% de los pacientes con CCRm *BRAFmut* también tienen fenotipo MSI-H, y que existe una correlación positiva entre la expresión de PD-L1 y la mutación de *BRAF* [106].

1.8.2.3 ALGORITMO TERAPÉUTICO RECOMENDADO

En resumen, el algoritmo de tratamiento del CCRm ha ido variando en las últimas dos décadas, no sólo con la introducción de la terapia dirigida y la inmunoterapia, sino también con sus progresivas ampliaciones de indicaciones y uso en líneas más precoces de tratamiento, a medida que se han publicado nuevos estudios y subanálisis de estos. A continuación, se describen la evolución de la introducción de nuevos tratamientos en CCRm en las últimas décadas (Figura 9) y se describen las líneas generales del algoritmo terapéutico recomendado (Figura 10).

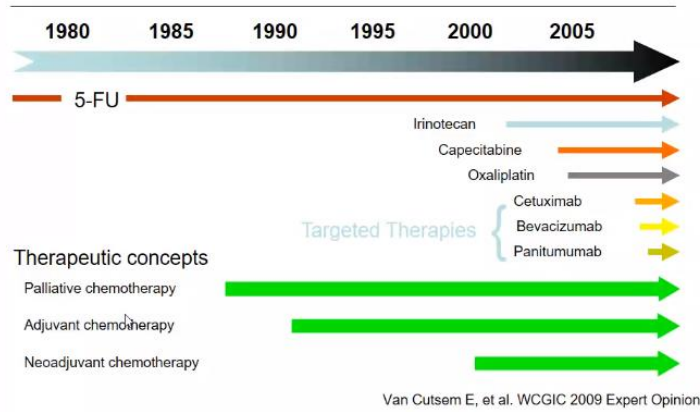


Figura 9. Evolución de la introducción de nuevos tratamientos CCRm en las últimas décadas. Adaptado de Van Cutsem E, et al. WCGIC 2009 Expert Opinion.

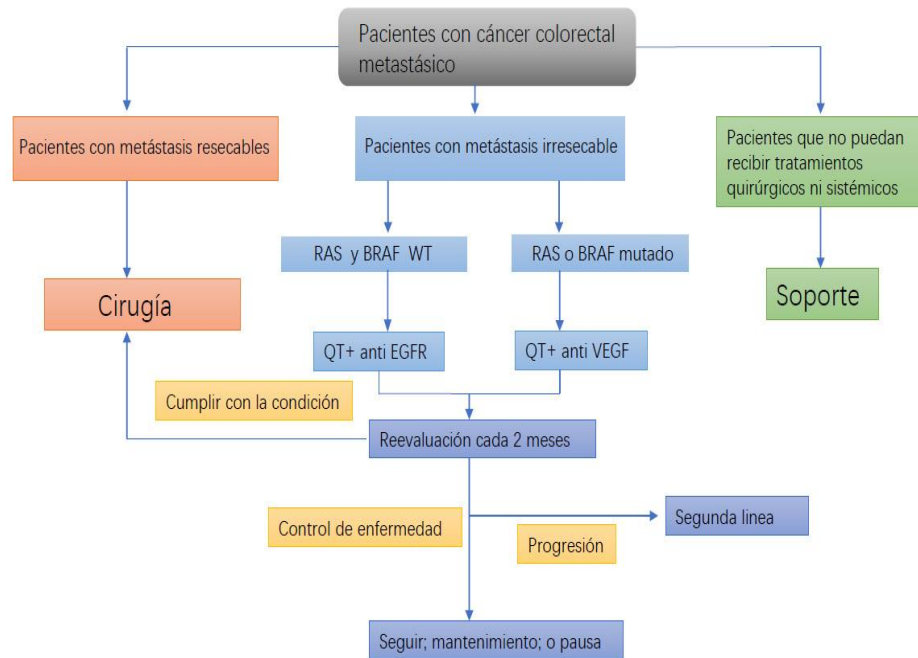


Figura 10. Algoritmo terapéutico en uso en la actualidad en nuestro medio geográfico al diagnóstico de CCRm.

Consideraciones generales

La decisión de tratar a los pacientes con CCRm depende de varios factores: algunos relacionados con la enfermedad (el volumen de enfermedad, la presentación clínica, el estado mutacional de *RAS* y *BRAF*, etc.), otros referentes al paciente (ECOG, fragilidad, valoración oncogeriátrica etc.), otros referentes al perfil de toxicidad del tratamiento que se pretende administrar, y, en caso de que el paciente haya recibido tratamiento previo

para la enfermedad localizada, referentes al tipo de terapia a la que ha sido sometido el paciente previamente y al tiempo transcurrido desde la administración del último ciclo de quimioterapia (QT) [107]. Hay que tener presente la opción exclusiva de soporte (*best-supportive care*) si el estado general no es bueno, y muy en particular si es debido a comorbilidades no oncológicas o la esperanza de vida es inferior a 3 meses.

Opción quirúrgica

El principal objetivo de los pacientes que presentan metástasis hepáticas resecables es la curación, y debe plantearse la opción quirúrgica de entrada. La quimioterapia perioperatoria no ha demostrado aportar un beneficio claro a este grupo de pacientes, si bien se debe considerar en pacientes con metástasis “potencialmente resecables” con factores de mal pronóstico.

El concepto de “quimioterapia de conversión” se ha desarrollado a partir de los pacientes con CCRm y metástasis hepáticas inicialmente irresecables que se vuelven resecables tras iniciar una primera línea de tratamiento sistémico.

Primera Línea de tratamiento sistémico

Como se ha explicado anteriormente, desde finales de la década de los 2000, se dispone de aprobaciones de agentes antidiaria en combinación con QT para la primera línea para CCRm. Posteriormente, se han comunicado también estudios randomizados con resultados no confirmatorios, y estudios de subgrupos en función de nuevos conocimientos de biología molecular y lateralidad del tumor. Teniendo en cuenta esto, y los resultados de su combinación también positivos en segunda línea, el uso generalizado de los antidiaria con la QT en primera línea se ha instaurado en el último lustro, cuando las guías europeas de la ESMO así lo han recomendado [43].

Actualmente, la elección del tratamiento antidiaria más adecuado depende de la presencia o ausencia de mutaciones en *RAS* y *BRAF*. Si bien, bevacizumab es igualmente efectivo en pacientes *RAS* o *BRAF* mutados que aquéllos *wild type*, los anticuerpos monoclonales antiEGFR presentan un espectacular beneficio en estos últimos, por lo que serían de elección para este subgrupo de pacientes (mientras que no aportan beneficio en los

pacientes con dichas mutaciones). De forma notable, si bien los resultados de 3 estudios que comparan QT+antiEGFR vs QT+bevacizumab en primera línea para CCRm *RASwt* son inconsistentes, 2 de ellos han identificado superioridad en términos de SG con la combinación con anti EGFR [108-110].

Actualmente, en nuestro medio, el esquema de elección para la población *RAS/RAFwt* es la combinación con antiEGFR, y para la población *RAS/RAFmut*, la combinación con bevacizumab.

Segunda línea de tratamiento sistémico

Tras progresión a la primera línea, el cambio a esquemas no usados hasta el momento es la opción estándar en pacientes con buen estado general y funciones orgánicas conservadas, tanto en términos de oxaliplatino vs irinotecán, como en términos de las diferentes alternativas de terapias antidiaria.

Por ello, si no se usó bevacizumab en primera línea, debe considerarse en la segunda línea, aunque aflibercept/ramucirumab sería una opción también válida. El uso anticuerpos antiEGFR en segunda línea quedaría relegado en pacientes *RAS* y *RAF wild type* que no lo hubiesen recibido en primera línea, y siempre en combinación con esquemas con irinotecán.

En los pacientes con CCRm *BRAFmut* está indicado el tratamiento con encorafenib + cetuximab, según FDA y EMA, pendiente de aprobación en España en el momento de escritura de esta tesis.

Los pacientes con CCRm MSI serían candidatos a pembrolizumab en monoterapia.

Tercera línea

Tanto el cetuximab como el panitumumab han demostrado eficacia en monoterapia o combinados con irinotecán como tercera línea en pacientes con tumores de tipo *RAS* y *RAS wild type*, que no hubiesen recibido estos anticuerpos con anterioridad. Regorafenib y TAS-102 están aprobado en monoterapia en pacientes pretratados con fluoropirimidinas, oxaliplatino, irinotecán, bevacizumab, así como anticuerpos antiEGFR en el caso de pacientes *RAS* y *RAF wild type*.

2. HIPÓTESIS

Aunque se ha establecido la eficacia de tratamiento combinado de quimioterapia con anti EGFR o anti VEGF en primera línea para pacientes con CCRm, su introducción en práctica asistencial ha sido paulatina desde finales de la primera década del siglo XXI hasta mediados de la segunda. Posteriormente, se han introducido de forma sistemática.

Por ello, se necesitan estudios poblacionales para conocer mejor la implementación real de este tratamiento en la práctica diaria, tanto a nivel global de todos los pacientes con CCRm, como en poblaciones molecularmente seleccionadas.

Además, queremos valorar el impacto de estos tratamientos entre los pacientes con metástasis sincrónicas (MS) y metástasis metacrónicas (MM), así como en la realización de metastasectomías en curso de la primera línea para CCRm en pacientes con enfermedad inicialmente irsecable.

3. OBJETIVOS

El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia (en términos de tasa de respuestas objetivas -TRO-, supervivencia libre de progresión -SLP- y supervivencia global -SG-) de la quimioterapia con anti EGFR o anti VEGF como primera línea de tratamiento en pacientes de práctica clínica asistencial diaria diagnosticados de CCRm, en el global de pacientes (para responder a la pregunta de qué ha significado a nivel global la introducción de los antidiaria en la primera línea de CCRm), según el valor de los marcadores moleculares disponibles (para responder a la pregunta de cuál es la eficacia en vida real respecto a los ensayos que han sentado sus indicaciones en las guías clínicas internacionales), así como su comparativa con los tratamientos de quimioterapia sin agentes antidiaria.

Además, queremos aportar datos sobre el pronóstico de la población con MS y MM (compararlas entre ellas y evaluar la introducción de los antidiaria en ambas poblaciones), así como valorar el impacto de la primera línea en la potencial realización de metastasectomías en pacientes inicialmente con metástasis irresecables.

Por tanto, nuestros objetivos concretos fueron:

Objetivos principales

1.- Valorar la TRO, SLP y SG de cada uno de los 3 tratamientos de primera línea (QT/QT+ Anti EGFR/ QT+ Anti VEGF) en la población de pacientes con CCRm.

Objetivos secundarios:

2.- Valorar la TRO, SLP y SG de estos 3 grupos de tratamientos dependiendo del estado molecular de RAS y RAF, en la población de pacientes con CCRm.

3.- Realizar un análisis de factores pronósticos en la población de pacientes con CCRm, y estudiar el beneficio de supervivencia observado de los

diferentes tratamientos de primera línea según poblaciones moleculares, ajustado por estos factores pronósticos.

4.- Comparar las subpoblaciones con metástasis sincrónicas (MS) y metacrónicas (MM) en cuanto a SG, y estudiar la TRO, SLP y SG de estos 3 grupos de tratamientos separadamente en ellas.

5.- Valorar la tasa de metastasectomías en curso de la primera línea, global y según el tratamiento administrado. También valoraremos la SLP y SG de los pacientes con o sin cirugía de metástasis durante el uso de primera línea.

4. PACIENTES Y MÉTODOS

4.1 PACIENTES

Se recogieron los datos de todos los pacientes con CCRm diagnosticados de metástasis y tratados con al menos una primera línea con terapia sistémica, en ICO Badalona, entre los años 2008 (coincidiendo con la introducción de historia clínica informatizada en Hospital Germans Trias i Pujol), al 2018.

Criterios de inclusión: (1) Pacientes mayores de 18 años, diagnosticados de CCRm confirmados histológicamente. (2) Presencia de metástasis irresecables. (3) Se seleccionaron los pacientes que recibieron quimioterapia FOLFOX o FOLFIRI en primera línea, o sus combinaciones con anti-EGFR (cetuximab, panitumumab), o anti-VEGF (bevacizumab). Ver Anexo 1 para las pautas de administración.

Criterios de exclusión: (1) Existencia de otro tumor primario activo al diagnóstico del CCRm. (2) Pacientes con comorbilidades importantes al diagnóstico del CCRm que retrasaron significativamente (> 2 meses) la primera línea. Ejemplo: infecciones severas, complicación con hemorragia gastrointestinal severa, hemorragia cerebral, infarto cerebral u otras causas de trastornos de la conciencia. (3) Pacientes que hubiesen recibido FOLFOXIRI como primera línea. (4) La quimioterapia peroperatoria para pacientes con metástasis “potencialmente resecables” no se consideró una primera línea.

La fuente de datos fue la Estación Clínica Systems, Applications, Products in Data Processing (SAP), disponible en el centro desde el año 2007.

4.2 FACTORES ANALIZADOS Y DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Se recogieron los datos demográficos (edad y ECOG al inicio de la primera línea, sexo, localización del tumor primario, localización de las metástasis

al inicio de la primera línea, estadio al diagnóstico del cáncer), los datos del tumor (tipo de histológico, estudios moleculares determinados en el proceso asistencial), detección de metástasis sincrónicas vs metacrónicas, las metastasectomías realizadas en algún momento de la historia natural de la enfermedad, tratamientos sistémicos administrados previos a la primera línea (adyuvancias, o tratamiento peroperatorio para metástasis hepáticas “potencialmente resecables”), tratamiento de primera línea (esquema, mejor respuesta objetiva, fecha de progresión, y estado vital del paciente en el momento del cierre de la base de datos. El cierre de la base de datos fue el día 31 marzo 2019.

Los estudios moleculares recogidos fueron las mutaciones de los genes de la familia *RAS*, *BRAF* y el estudio de la inestabilidad de microsatélites.

La mejor respuesta objetiva del tratamiento se recogió como: progresión (P), respuesta parcial (RP), respuesta completa (RC), enfermedad estable (EE) según los criterios de respuesta RECIST1.1 [111], aplicados en el proceso asistencial. Se definió la tasa de respuesta objetiva como la suma de RC y RP. Se definió la supervivencia libre de progresión (SLP) como el tiempo transcurrido desde el inicio de la primera línea hasta la fecha de progresión a la primera línea de tratamiento o éxitus por cualquier causa. Se definió la supervivencia global (SG) como el tiempo transcurrido desde el inicio de la primera línea hasta el fallecimiento.

4.3 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio retrospectivo, de práctica clínica asistencial, unicéntrico. Los objetivos de TRO, SLP y SG de cada uno de los tratamientos se estudiarán en 5 poblaciones: la global, pacientes con MS, pacientes con MM, pacientes *RAS* o *BRAF mut*, pacientes *RAS* y *BRAF wt*.

La identificación de factores pronósticos se hizo sobre la población global.

4.4 ESTUDIO ESTADÍSTICO

Se estudiaron las variables cualitativas con tablas de frecuencia y se compararon mediante la prueba de la Chi cuadrado. En el caso de variables cuantitativas, se usaron la medianas y rango como medidas descriptivas, y se compararon mediante el test de *T-Student*. Las medianas de SLP y de SG desde el inicio de la primera línea de tratamiento sistémico se calcularon mediante el método de Kaplan-Meier y se compararon con el *logrank test*. El modelo de Cox para determinar los *Hazard Ratio* (HR) con sus intervalos de confianza al 95% se utilizó para evaluar la magnitud de los diferentes factores pronósticos. La significación estadística se estableció en $P < 0,05$ para todos los cálculos. Para el análisis estadístico, se usó el paquete SPSS versión 24 (IBM).

5. RESULTADOS

5.1. DESCRIPCIÓN DEMOGRÁFICA DE LA POBLACIÓN GENERAL.

Identificamos un total de 233 pacientes con CCRm que habían recibido primera línea de tratamiento sistémico. El primer paciente inició la primera línea de tratamiento sistémico el 5 de mayo de 2008, y el último el 24 de octubre de 2018. La mediana de seguimiento fue de 26,6 meses (IC 95%, 4,8-62,5). Las características de los pacientes se exponen en la (Tabla 4), tanto para la población general, como para las subpoblaciones de pacientes con presentación sincrónica y metacrónica de las metástasis, así como la como la p correspondiente a la Chi Cuadrado de la comparación entre ambas subpoblaciones.

Resumidamente, 146 (62.7%) hombres y 87 (37.3%) mujeres. La mediana de edad fue 62,0 años. Destacamos que en el 68,7% (160/233) de los pacientes las metástasis fueron sincrónicas y en el resto metacrónicas, 31.3% (73/233). De los metacrónicos, en el momento de diagnóstico del cáncer, 13 pacientes tenían tumores localizados (estadios I, II, 5.6%) y 60 localmente avanzados (estadios III, 25.8%). La mayoría de los pacientes presentaron al inicio de la primera línea un ECOG PS 0-1 (85,4%). El 66.5% (155/233) presentaron el tumor primario en colon izquierdo (versus 28.3% en colon derecho, y 5.2% no reportado).

El tipo histológico más frecuente fue adenocarcinoma (96,1%). Presentaron la mutación de *RAS* 84 pacientes (36.1%), mutación de *BRAF* 16 pacientes (6,9%), *RAS/RAFwt* 122 pacientes (52.5%), y no se habían determinado en 11 pacientes. En cuanto al estado del *Mismatch Repair*, éste era deficiente (dMMR) en 6 (2.6%) pacientes, competente en 180 (77.3%) pacientes, y desconocido en el resto (47, 20.2%).

La localización más frecuente de las metástasis fue la hepática (64.4%), seguido de la pulmonar (29.6%).

Las únicas diferencias estadísticamente significativas entre la subpoblación con metástasis sincrónicas y la subpoblación con metástasis metacrónicas fue la distribución de las metástasis, mucho más frecuente de forma

exclusivamente hepática entre el primer grupo respecto el segundo grupo (59.4% versus 30.1%), mientras que la localización exclusivamente pulmonar fue más frecuente entre el segundo grupo (7.5% versus 31.5%).

	Total	Sincrónicos	Metacrónicos	<i>P</i> (test χ^2)
	N=233 (%)	N=160 (%)	N=73 (%)	
Edad al inicio de la primera línea				
Mediana	62,0	61,2	63,6	0,07
Rango	23-81	36-81	23-81	
Sexo				
Hombre	146 (62,7)	94(58,8)	52(71,2)	0.14
Mujer	87 (37,3)	66(41,3)	21(28,8)	
ECOG al inicio de la 1ª línea				
PS0 o PS1	199 (85,4)	134(83,8)	65(89,0)	0,32
PS2	34 (14,6)	26 (16,3)	8 (11,0)	
Localización del primario				
Colon izquierdo	155 (66,5)	103 (64,4)	52 (71,2)	0,41
Colon derecho	66 (28,3)	47 (29,4)	19 (26,0)	
Desconocido	12 (5,2)	10 (6,3)	2 (2,7)	
Histología				
Adenocarcinoma	224 (96,1)	152 (95,0)	72 (98,6)	0,38
Carcinoma mucinoso	7 (3,0)	6 (3,8)	1 (1,4)	
Desconocido	2 (0,9)	2 (1,3)	0	
Microsatélites				
MSI	6 (2,6)	3 (1,9)	3 (4,1)	0,39
Estables	180 (77,3)	123 (95,0)	57 (78,1)	
Desconocido	47 (20,2)	34 (21,3)	13 (17,8)	
Tipo de mutación				
<i>RAS</i> Mutado	84 (36,1)	56 (35,0)	28 (38,4)	0,27
<i>RAF</i> Mutado	16 (6,9)	15(9,4)	1(1,3)	
<i>RAS</i> y <i>RAF</i> <i>WT</i>	122 (52,4)	83 (51,9)	39(53,4)	
Desconocido	11 (4,7)	6 (3,8)	5 (6,8)	
Localización de metástasis en el momento de iniciar 1ª línea				
Solo hepática	116 (49,8)	94 (58,8)	22 (30,1)	0,00

Solo pulmonar	35 (15,0)	12 (7,5)	23 (31,5)	
Hepática+	34 (14,6)	26 (16,3)	8 (11,0)	
Pulmonar				
Otros	48 (20,6)	28 (17,5)	20 (27,4)	
Número de sitios de metástasis en el momento de iniciar 1ª línea				
1	138 (59,2)	87 (54,3)	51 (69,9)	0,05
2	69 (29,6)	55 (34,4)	14 (19,2)	
≥3	26 (11,2)	18 (11,3)	8 (11,0)	

Tabla 4 . Características de los pacientes

5.2. TRATAMIENTOS ADMINISTRADOS

Los tratamientos administrados por los pacientes se exponen en la Tabla 5.

Antes de la primera línea, 22 (9,4%) pacientes habían recibido metastasectomías, y 92 (39,5%) habían recibido tratamiento sistémico previo, ya fuese tratamiento adyuvante o bien quimioterapia peroperatoria para pacientes con metástasis potencialmente resecables.

Los pacientes en los que se efectuó una metastasectomía en curso de la primera línea fueron 43/233 (18,5%). En pacientes con metástasis sincrónica, se resecaron metástasis 22/160 (18,3%), y en los pacientes con metástasis metacrónicas se resecaron metástasis 21/73 (28,8%). Las pacientes con metástasis metacrónicas tuvieron mayor porcentaje de resección de metástasis durante el uso del tratamiento de primera línea de forma estadísticamente significativa ($p=0,01$). Además, se identificaron 6 pacientes que recibieron radiofrecuencia de las metástasis hepáticas, y 4 radioterapia de las mismas.

En cuanto a la primera línea, recibieron quimioterapia exclusiva 107 pacientes (mediana de 12 ciclos, min-max 4-45), quimioterapia con anti EGFR 73 pacientes (mediana 11 ciclos, min-max 4-36 ciclos) y QT con anti VEGF 53 pacientes (mediana 12 ciclos, min-max 4-38 ciclos).

Estudiamos también la frecuencia de uso de antidiarréas con el paso de los años (ver Figura 11). Calculamos el porcentaje de metastasectomías durante la primera línea, global y por cada grupo de tratamiento, y los comparamos entre ellos (tabla 6).

De los tratamientos sistémicos posteriores a la primera línea, los pacientes que recibieron tratamiento de segunda línea fueron 138, de tercera línea 48, y de cuarta línea 21.

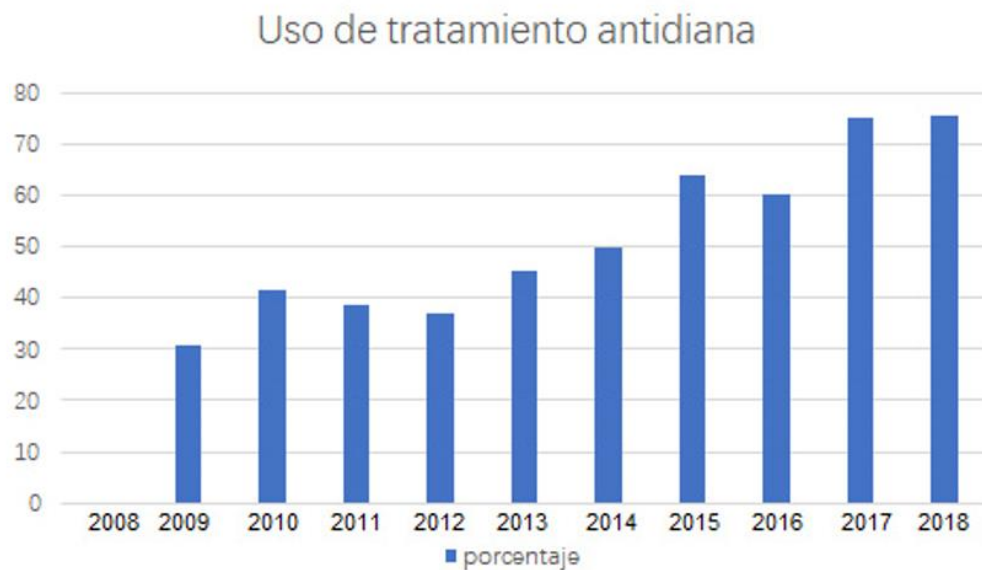


Figura 11. El porcentaje del uso de tratamiento antidiana cada año

TRATAMIENTO	Población total N=233	MS N=160	MM N=73	P(test X ²)
Metastasectomías previas a la primera línea	22 (9,4%)	22 (13,8%)	0 (0)	<0,01
Cirugía de metástasis durante el uso de primera línea	43 (18,5)	22 (13,8)	21 (28,8)	0,01
Tratamiento sistémico antes de anti dianas la primera línea	92 (39,5)	22 (13,8)	70 (95,9)	0,01
Tipo de tratamiento				0,27
	QT	107 (45,9)	79(49,4)	28(38,4)
	QT+antiEGFR	73 (31,3)	49(30,6)	24(32,9)
	QT+antiVEGF	53 (22,7)	32(20,0)	21(28,8)

Tabla 5. Tratamientos que recibieron los pacientes

	Resección de metástasis durante la primera línea por grupo de tratamiento (%)	p
QT	19/107 (17.75)	0.54
QT+ antiEGFR	15/73 (20.53)	
QT + antiVEGF	9/53 (16.98)	

Tabla 6. Porcentaje de metastasectomías según el grupo de tratamiento.

5.3. RESULTADOS EN TÉRMINOS DE RESPUESTAS OBJETIVAS ASOCIADAS AL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA PARA ENFERMEDAD AVANZADA.

5.3.1 TASA DE RESPUESTA OBJETIVA SEGÚN GRUPO DE TRATAMIENTO SISTÉMICO

La eficacia del tratamiento de primera línea en términos de respuesta objetiva se describe en la Tabla 6, así como la comparativa entre los subgrupos de QT vs QT + antiEGFR vs QT+ antiVEGF. La respuesta objetiva fue superior en los pacientes que recibieron tratamiento combinado con terapia antidiaria respecto a los que recibieron QT exclusivamente ($P < 0.01$). No hubo diferencias entre recibir combinación con anti VEGF o anti EGFR en la población general ($P = 0,06$, resultado no mostrado en la tabla 7).

Grupos	N	RO -N (%)	P (test X^2) QT vs QT+antiEGFR vs QT+anti VEGF
QT	107	28 (26.2)	<0.01
QT+anti EGFR	73	38 (52,1)	
QT+anti VEGF	53	26 (49,1)	

Tabla 7. Respuesta objetiva en cada grupo de tratamiento.

5.3.2 TASA DE RESPUESTA OBJETIVA SEGÚN MUTACIÓN MOLECULAR

La respuesta objetiva del tratamiento de primera línea acorde a las diferentes poblaciones moleculares se muestra en la Tabla 8. De los 100

pacientes con mutación en *RAS* o *RAF* conocida, 40 se trataron con QT sola, y 60 con la combinación con antiVEGF. Entre ellos, los pacientes *BRAFmut* fueron 16, y se trataron con QT sola 8. Se obtuvieron mayores TRO con la combinación QT+ Anti VEGF respecto la QT sola (55% vs 25%, $p=0.01$).

Ciento veintidós pacientes eran *RAS* y *RAF wt*. De ellos, 40 se trataron con QT sola, 71 con la combinación con antiEGFR, y 11 con la combinación con antiVEGF. Hubo diferencias significativas a favor del tratamiento combinado con antiEGFR en cuanto a TRO (22.5% vs 52.1% vs 18.1%, respectivamente, $p<0, 01$).

Subpoblación molecular	TTO	N	RO N (%)	P (test X ²)
<i>RAS/RAF</i> mutado	QT	60	15 (25,0)	0,01
	QT+VEGF	40	22 (55,0)	
<i>RAS/RAF</i> WT	QT	40	9 (22,5)	<0,01
	QT+EGFR	71	37 (52.1)	
	QT+VEGF	11	2 (18.1)	

Tabla 8. Respuesta objetiva según estado mutacional *RAS/RAF*.

5.3.3 TASA DE RESPUESTA OBJETIVA SEGÚN TIEMPO DE APARICIÓN DE LAS METÁSTASIS

La respuesta objetiva del tratamiento de primera línea acorde a las poblaciones MS y MM se muestra en la Tabla 9. Entre los pacientes con metástasis sincrónicas, se trataron con la combinación con QT sola 79 pacientes, con anti EGFR 49, y con anti VEGF 32. Las TRO fueron 26,6% vs 58,7% vs 51,4%, respectivamente ($p<0, 01$).

En los pacientes con metástasis metacrónicas, se trataron con QT sola 28 pacientes, con la combinación con anti EGFR 24, y con anti VEGF 21. Aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas, hubo una tendencia evidente a mejor TRO con tratamientos combinados (25% vs 45,8% vs 47,6 %, respectivamente, $p= 0,09$).

Población	Grupos	N	RO -N (%)	P (test X^2) QT vs QT+antiEGFR vs QT+anti VEGF
Población con metástasis sincrónicas	QT	79	21 (26.6)	0.01
	QT+anti EGFR	49	27 (58.7)	
	QT+anti VEGF	32	18 (51.4)	
Población con metástasis metacrónicas	QT	28	7 (25.0)	0.09
	QT+ anti EGFR	24	11 (45.8)	
	QT+ anti VEGF	21	10 (47.6)	

Tabla 9. Respuesta objetiva según el tiempo de aparición de las metástasis

5.4 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN Y SUPERVIVENCIA GLOBAL

5.4.1 SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN GRUPO DE TRATAMIENTO SISTÉMICO

En la población general, la mediana de SG asociada a la primera línea de tratamiento sistémico fue de 24.7 meses (IC 95%, 20,5-28,7). En los pacientes que recibieron QT sola fue de 19.9 meses, en los que recibieron QT + anti EGFR fue de 30.1 meses, y los que recibieron QT + anti VEGF fue de 29.7 meses ($p=0,01$) (ver Figura 12).

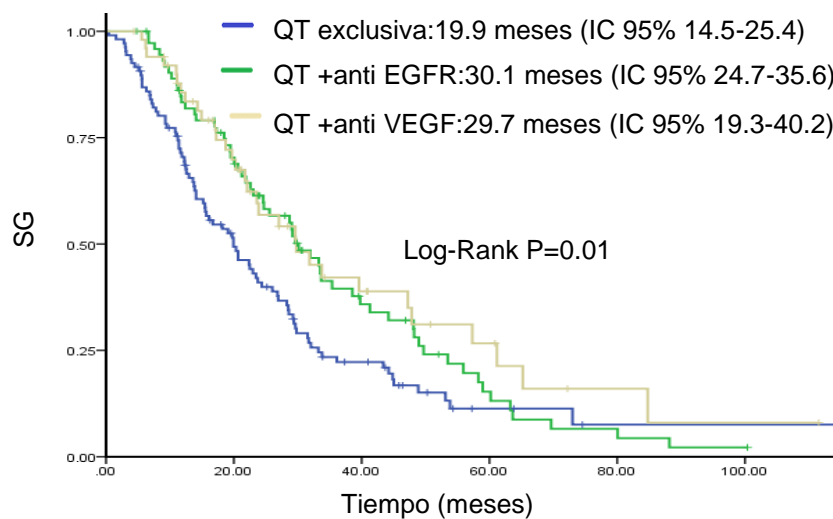


Figura12.Survivencia global según esquema de tratamiento

5.4.2 SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN SEGÚN SUBGRUPO DE TRATAMIENTO

En la población general, la mediana de SLP asociada a la primera línea de tratamiento sistémico en el global de la población fue de 12.7 meses (IC 95%, 11,3-14,2). En los pacientes que recibieron QT sola fue de 10.7 meses, en los que recibieron QT + anti EGFR fue de 14.2 meses, y los que recibieron QT + anti VEGF fue de 15.7 meses ($p=0,002$) (ver Figura 13).

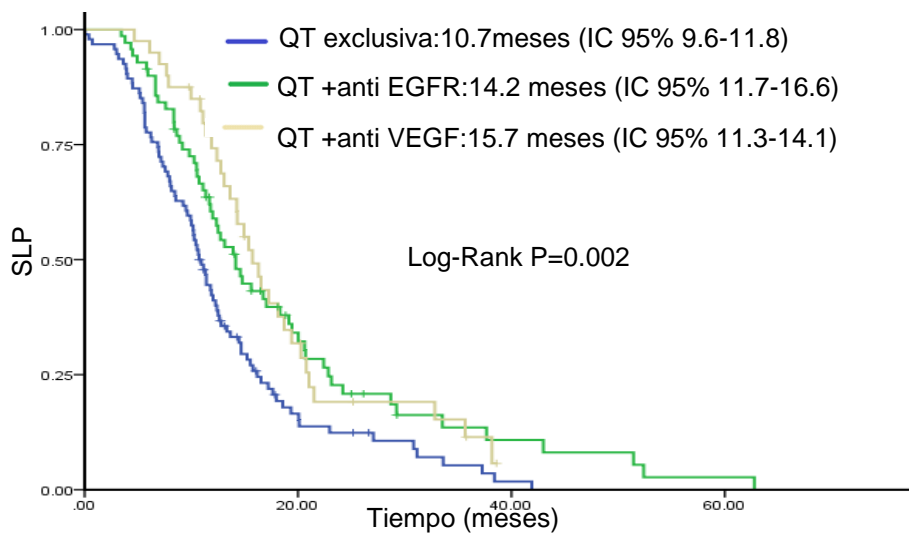


Figura 13. Supervivencia libre de progresión según esquema de tratamiento

5.4.3 SUPERVIVENCIA GLOBAL DE CADA SUBGRUPO SEGÚN ESTADO MUTACIONAL

Analizamos la supervivencia global según el estado mutacional. En la población *RAS/BRAFmut*, la SG de la primera línea fue 22,5 meses (IC 95%,19,0-26,0). Entre los pacientes *RAS/RAFwt*, la SG desde a primera línea fue 26,0 (IC 95%, 20,2-31,8). No hubo diferencia significativa de la SG entre los pacientes con *RAS/RAFmut* y *RAF/RAF WT* ($P=0,43$) (Figura 14).

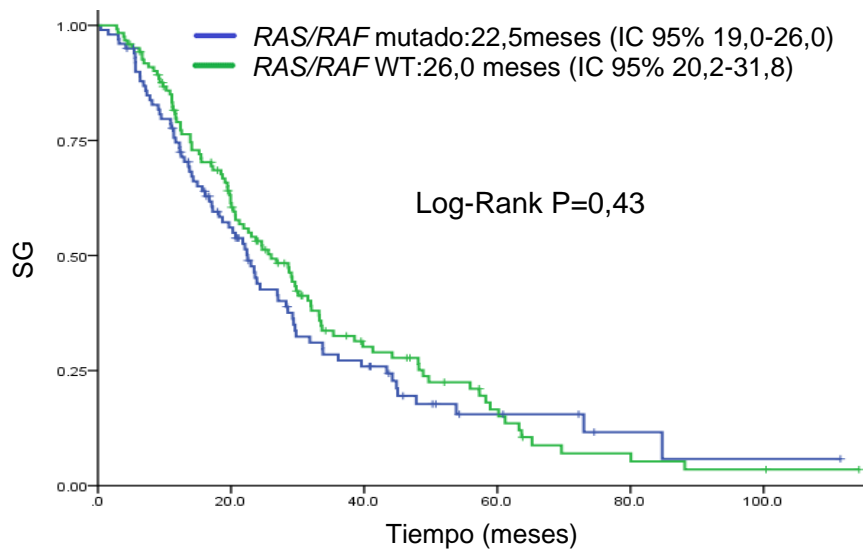


Figura 14. Supervivencia global según estado mutacional

Entre los pacientes *RAS/RAFmut*, la SG de los pacientes tratados con QT sola fue 16.7 meses y 27.1 en el subgrupo de QT + anti VEGF ($p = 0,02$) (ver Figura 15).

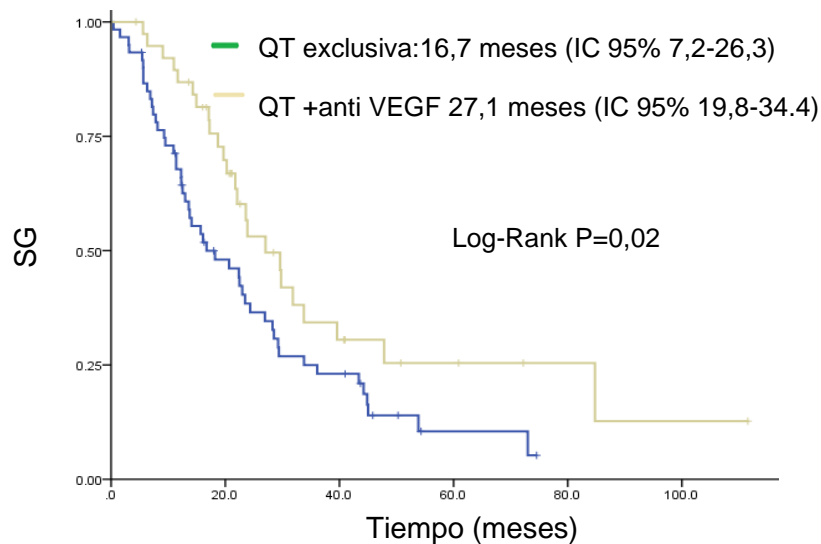


Figura 15. Supervivencia global según esquema de tratamiento en pacientes *RAS/RAFmut*

Entre los pacientes *RAS/RAFwt*, la SG de los tratados con QT sola fue de 19.9 meses, 29.6 meses en el subgrupo de QT + anti EGFR y 57.3 meses en el subgrupo de QT+ anti VEGF ($p=0,15$) (ver Figura 16).

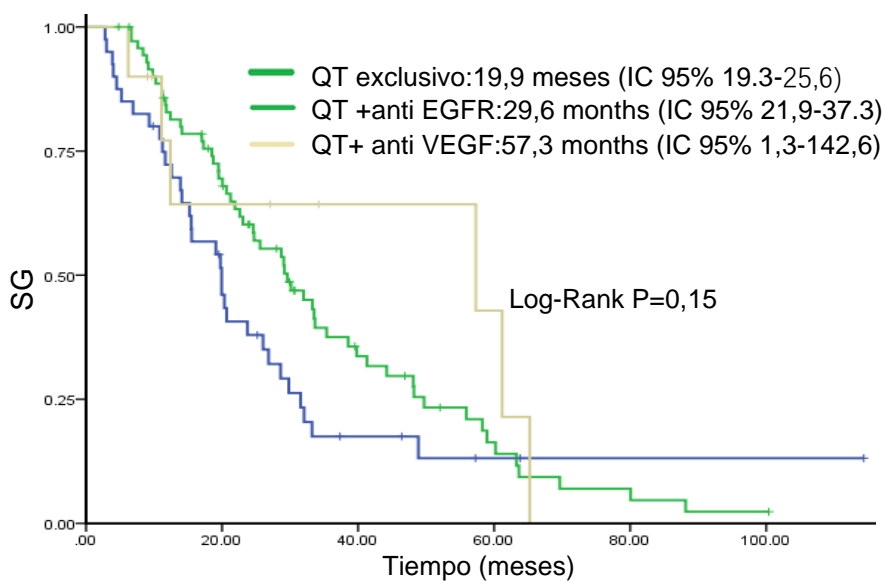


Figura 16. Supervivencia global según esquema de tratamiento en pacientes *RAS/RAF WT*

5.4.4 SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN DE CADA SUBGRUPO SEGÚN ESTADO MUTACIONAL

En los pacientes *RAS/RAF mut*, la SLP desde la primera línea fue 12,8 meses (IC 95%, 10,6-14,9). La SLP fue 11,3 meses (IC del 95%,9,4-13,3) en el subgrupo de QT exclusiva y 15,4 meses (IC del 95%, 11,8-19,0) en el subgrupo de VEGF (P = 0,03). (Figura 17)

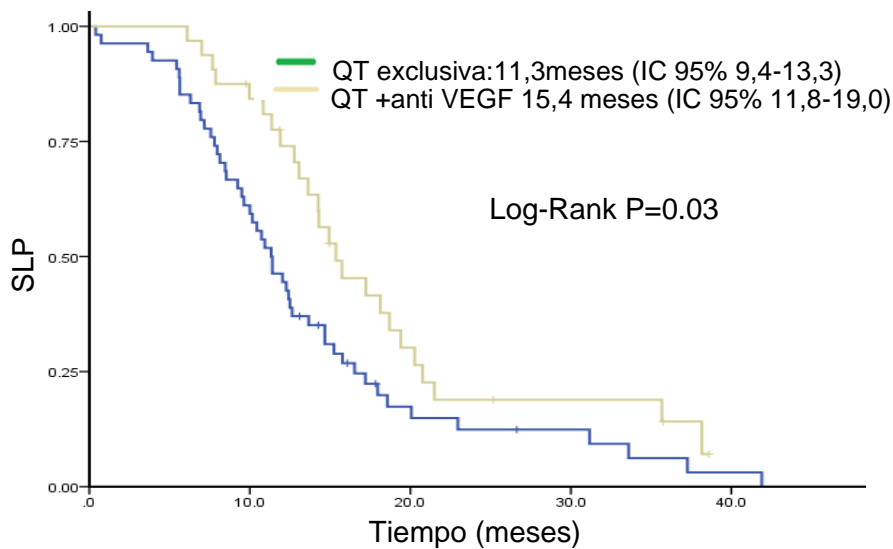


Figura 17. Supervivencia libre de progresión según esquema de tratamiento en pacientes con *RAS/RAF mut*

Entre los pacientes *RAS/RAF WT*, la SLP desde la primera línea fue 12,5 meses (IC 95%, 10,6-14,4). La SLP fue 10,3 meses (IC del 95%, 6,4-14,0) en subgrupo QT exclusiva, 14,2 meses (IC del 95%,11,7-16,6) en el subgrupo de QT + anti EGFR y 16,5 meses (IC del 95%, 5,9-27,1) en el subgrupo de QT+ anti VEGF (P=0,02) (ver Figura 18).

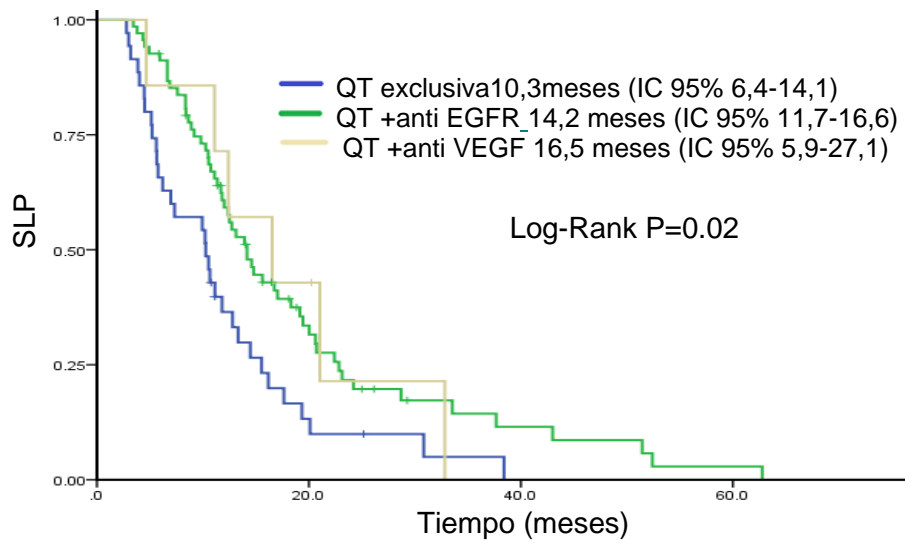


Figura 18. Supervivencia libre de progresión según esquema de tratamiento en pacientes con *RAS/RAF WT*

5.4.5 SUPERVIVENCIA GLOBAL DE CADA SUBGRUPO SEGÚN TIEMPO DE APARICIÓN DE LAS METÁSTASIS

Analizamos la supervivencia global según el tiempo de aparición de las metástasis, En el subgrupo de pacientes con metástasis sincrónicas, la mediana de SG asociada a la primera línea de tratamiento sistémico fue de 23.6 meses (IC del 95%, 19.6-27.6). En el subgrupo de pacientes con metástasis metacrónicas, la mediana de SG asociada a la primera línea de tratamiento sistémico fue de 28.5 meses (IC del 95%, 22,4. -34,6). No hubo diferencia significativa de la SG en pacientes con metástasis sincrónica y metacrónica. (P=0,06) (Figura 19).

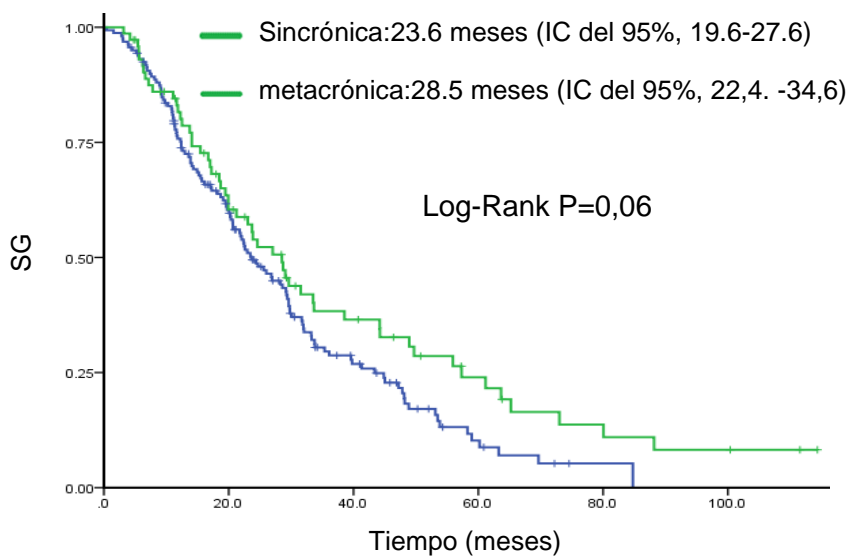


Figura 19. Supervivencia global según el tiempo de aparición de las metástasis

En el subgrupo de pacientes con MS: en los pacientes que recibieron QT sola fue de 20.6 meses, en los que recibieron QT + anti EGFR fue de 29.6 meses, y en los que recibieron QT + anti VEGF fue de 29.8 meses ($p=0,03$). (ver Figura 20).

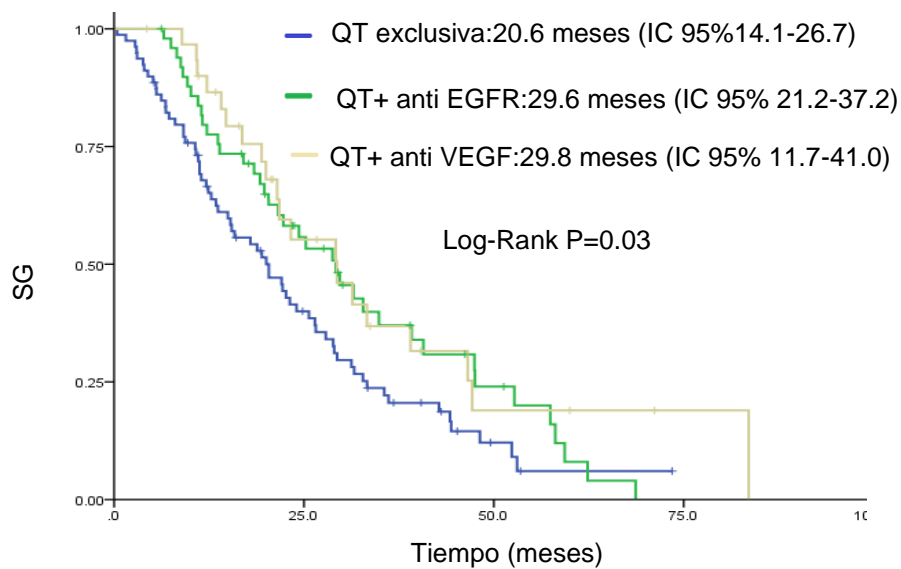


Figura 20. Supervivencia global de población con metástasis sincrónicas según esquema de tratamiento

En el subgrupo de pacientes con MM: en los pacientes que recibieron QT sola fue de 19.9 meses, en los que recibieron QT + anti EGFR fue de 33.6 meses, y en los que recibieron QT + anti VEGF fue de 53.7 meses ($p=0,41$) (ver Figura 21).

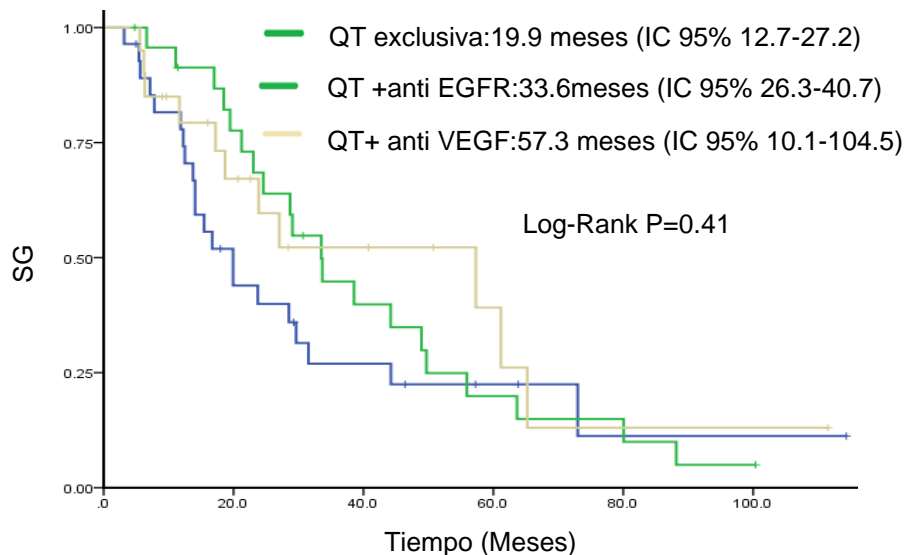


Figura 21. Supervivencia global de población con metástasis metacrónicas según esquema de tratamiento

5.4.6 SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN DE CADA SUBGRUPO SEGÚN TIEMPO DE APARICIÓN DE LAS METÁSTASIS

En el subgrupo de pacientes con metástasis sincrónicas, la mediana de SLP asociada a la primera línea de tratamiento sistémico fue de 13.1 meses (IC 95%, 11,3 -15,0). En los pacientes que recibieron QT sola fue de 10.7 meses, en los que recibieron QT + antiEGFR fue de 14.6 meses, y en los que recibieron QT + antiVEGF fue de 14.9 meses ($p=0,02$) (ver Figura 22).

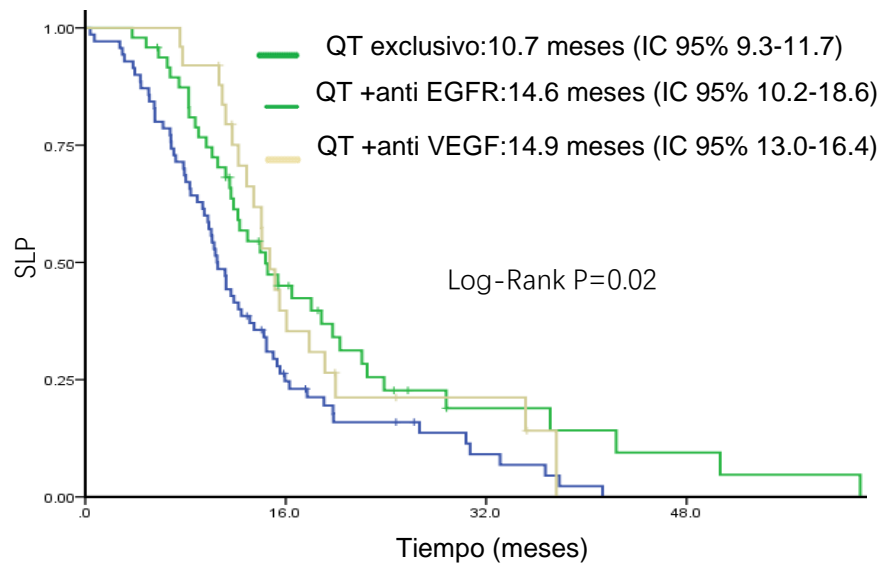


Figura 22. Supervivencia libre de progresión de pacientes con metástasis sincrónicas según esquema de tratamiento

En el subgrupo de pacientes con metástasis metacrónicas, la mediana de SLP asociada a la primera línea de tratamiento sistémico fue de 12.3 meses (IC del 95%, 10,3-14,2). En los pacientes que recibieron QT sola fue de 10.2 meses, en los que recibieron QT + antiEGFR fue de 12.7 meses, y en los que recibieron QT + antiVEGF fue de 17.2 meses ($p=0,03$) (Figura 23).

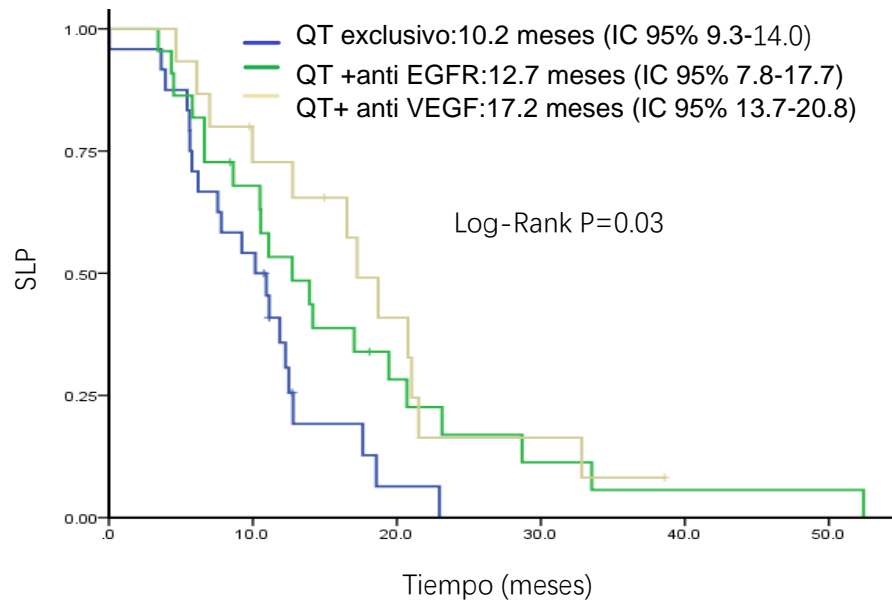


Figura 23. Supervivencia libre de progresión de pacientes con metástasis metacrónicas según esquema de tratamiento

5.4.7 SUPERVIVENCIA GLOBAL ACORDE A LA REALIZACIÓN DE METASTASECTOMÍAS DURANTE LA PRIMERA LÍNEA

Analizamos la supervivencia global según si se había realizado resección de metástasis durante la primera línea. La SG de pacientes con metastasectomía durante la primera línea fue 41,3 meses y la SG del resto fue 20,6 meses ($P < 0,01$). (Figura 24)

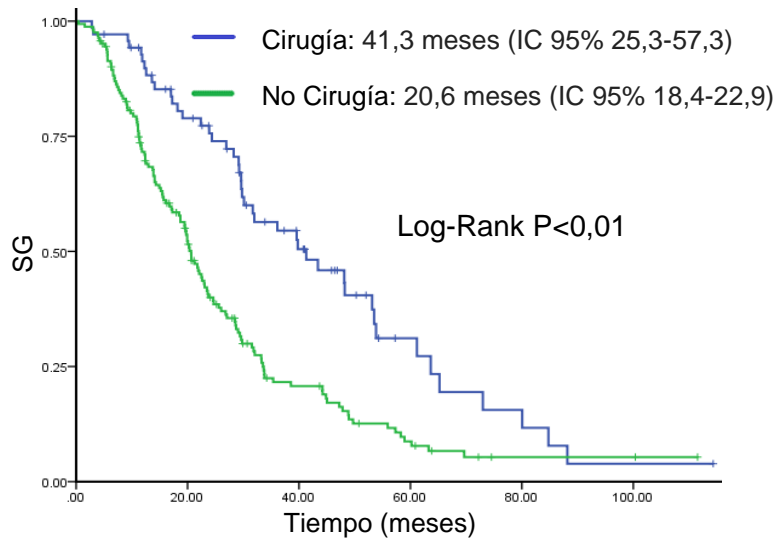


Figura 24. Supervivencia global acorde a la realización de metastasectomías durante la primera línea

Entre los pacientes con metastasectomías durante la primera línea, la SG de los pacientes tratados con QT sola fue 29,6 meses, 48,1 meses en el subgrupo de QT +anti EGFR y 61,2 meses en el subgrupo de QT +anti VEGF ($P=0,45$) (Figura 25).

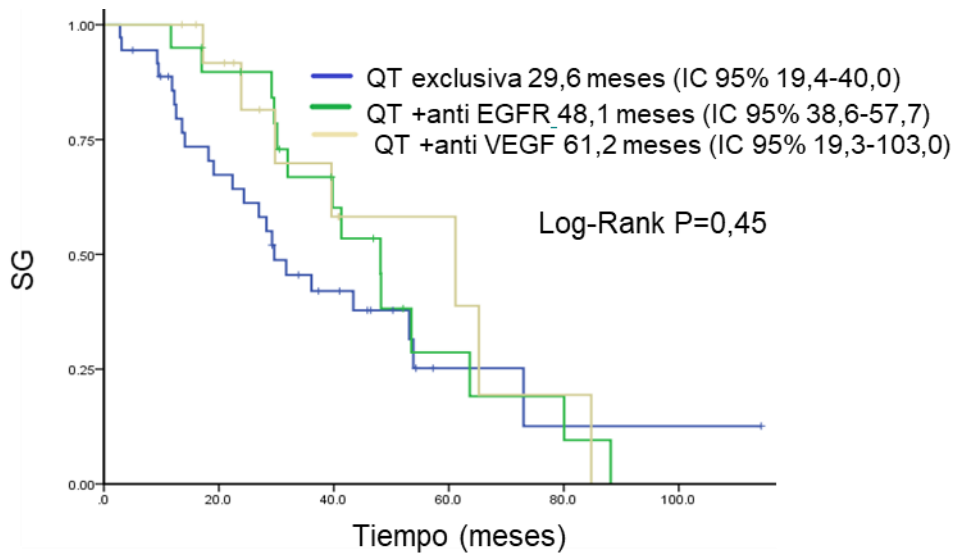


Figura 25. Supervivencia global en los pacientes con la resección durante la primera línea

Entre los pacientes sin resección durante la primera línea, la SG de los tratados con QT sola fue de 15,5 meses, 24,6 meses en el subgrupo de QT + anti EGFR y 22,1 meses en el subgrupo de QT+ anti VEGF ($p=0,006$) (Figura 26)

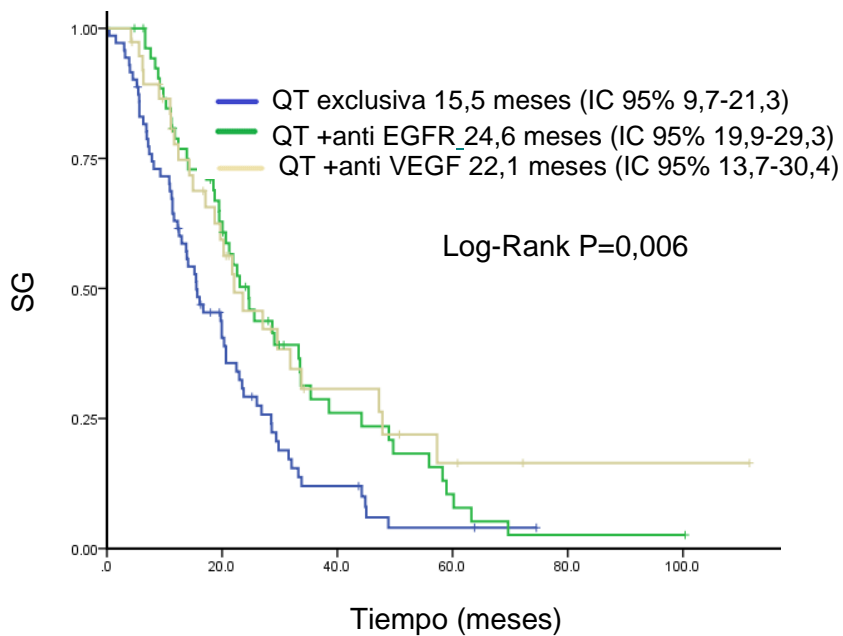


Figura 26. Supervivencia global en los pacientes sin la resección durante la primera línea

5.4.8 SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN ACORDE A LA REALIZACIÓN DE METASTASECTOMÍAS DURANTE LA PRIMERA LÍNEA

En los pacientes con la resección de la metástasis durante la primera línea, la SLP de los pacientes tratados con QT sola fue 14,7 meses, 20,7 meses en el subgrupo de QT +anti EGFR y 19,4 meses en el subgrupo de QT+ anti VEGF (P=0,22) (Figura 27). Aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, podemos observar una tendencia de los pacientes con tratamientos combinados con antidiarios, tuvieron mejor SLP que los pacientes tratados QT exclusivamente, este sesgo quizás produce por el escaso de número de pacientes con la resección de la metástasis durante la primera línea.

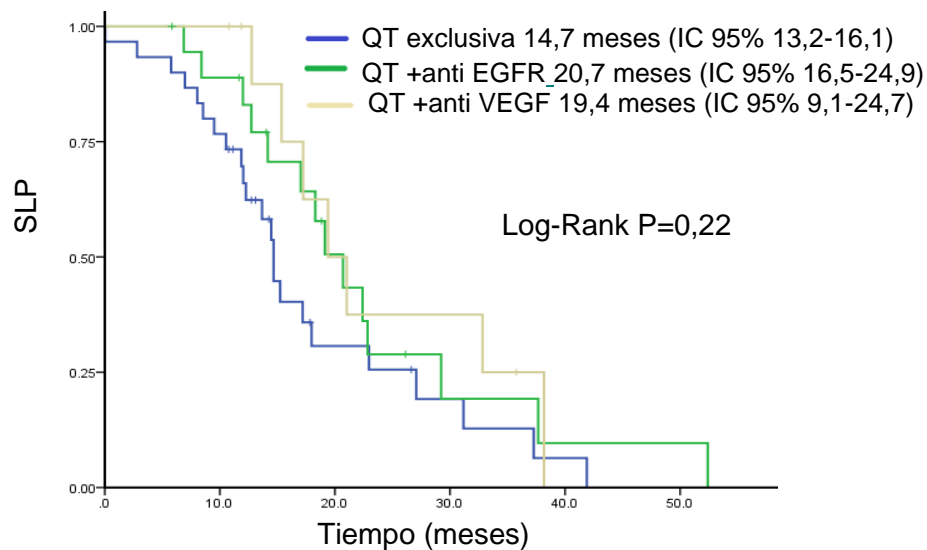


Figura 27. Supervivencia libre de progresión en los pacientes con la resección durante la primera línea

En los pacientes sin la resección de la metástasis durante la primera línea, la SLP de los pacientes tratados con QT sola fue 9,9 meses, 12,4 meses en el subgrupo de QT +anti EGFR y 14,3 meses en el subgrupo de QT+ anti VEGF (P=0,001) (Figura 28).

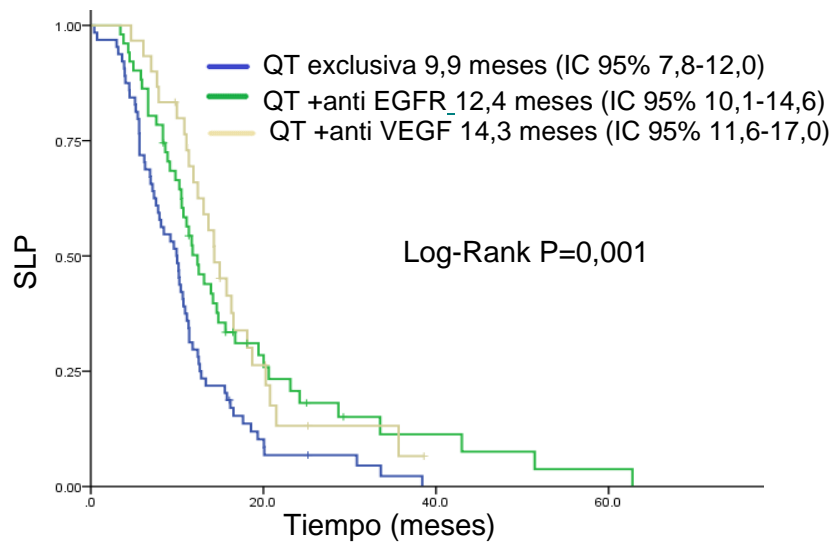


Figura 28. Supervivencia libre de progresión en los pacientes sin la resección durante la primera línea

5.5 ANÁLISIS DE FACTORES DE PRONÓSTICOS

Con el objetivo de identificar los factores pronósticos más relevantes en nuestra población, analizamos en el global de pacientes el valor pronóstico en términos de SG de cada una de las siguientes variables: sexo, edad, ECOG al inicio de la primera línea, localización de tumor primario, estado mutacional de *RAS/RAF*, tiempo de detección de las metástasis, uso de tratamiento sistémico antes de primera línea, la realización de metastasectomía durante el uso del tratamiento de primera línea, la localización de metástasis y el número de sitios de metástasis. Para ello, realizamos un análisis univariante de Cox (Tabla 10).

Variables		N	HR	95%CI	P valor
Sexo	Hombre vs Mujer	146 VS 87	1,16	0,85-1,58	0.36
Edad	Mayor vs <70 años	58 VS 175	1,78	1,27-2,51	<0.01
ECOG	PS0 o PS1 vs PS2	199 VS 34	0,23	0,15-0,37	<0.01
Localización de tumor primario	Colon derecho vs colon izquierdo	66 VS 155	1.48	1.06-2.06	0.02
Estado de <i>RAS</i> y <i>RAF</i>	<i>RAS</i> y <i>RAF wt</i> vs <i>RAS</i> o <i>RAF mut</i>	122 VS 100	0.89	0.65-1.21	0.46
Tiempo de metástasis	Sincrónicas vs Metacrónicas	160 VS 73	1,36	0,98-1,90	<0.05
Tratamiento sistémico antes de la primera línea	Sí vs No	92 VS 141	0,59	0,43-0,80	<0.01
Resección de metástasis durante el uso del tratamiento de primera línea	Sí vs No	43 VS 190	0.47	0.34-0.67	<0.01
Metástasis exclusivamente hepática	Metástasis hepáticas vs otros	116VS 117	1,14	0,84-1,56	0,40
Metástasis exclusivamente pulmonar	Metástasis pulmonares vs otros	35 VS 198	0,97	0,71-1,33	0,86
Número de sitios de metástasis	1 sitio vs ≥2 sitios	95 VS 138	0,86	0,63-1,16	0,32

Tabla 10. Análisis de cada uno de los potenciales factores pronósticos influyentes en la SG (univariante), en la población general. * Se ha escogido 70 años en base a la revisión de la literatura [65, 66].

Resumidamente, encontramos que los pacientes con edad mayor de 70 años, ECOG ≥ 2 , tumor primario de colon derecho, metástasis sincrónicas, sin tratamiento sistémico antes de la primera línea, o sin metastasectomías durante el uso de la primera línea tuvieron peor supervivencia SG.

No obstante, el análisis de correlaciones entre las variables de tiempo de detección de la metástasis y uso de tratamiento sistémico antes de primera línea o bien la realización de metastasectomía durante el uso del tratamiento de primera línea, mostró que:

- la variable de tiempo de detección de las metástasis y la variable del uso de tratamiento sistémico antes de primera línea estaban relacionadas ($P < 0,01$)
- la variable de tiempo de detección de las metástasis y la variable de la realización de metastasectomía durante el uso del tratamiento de primera línea no estaban relacionadas ($P = 0,78$).

Seguidamente, realizamos el análisis multivariante de Cox para conocer el efecto de cada una de las combinaciones de antidiaria respecto la QT exclusiva, en términos de SG, para la población *RAS/RAFwt* y la población *RAS/RAFmut*. Para ello, y dado los resultados sugestivos de colinealidad entre la variable de tiempo de detección de las metástasis y la variable del uso de tratamiento sistémico antes de primera línea, en cada uno de estos análisis ajustamos por los factores pronósticos relevantes encontrados en el análisis univariante, pero excluimos la variable del uso de tratamiento sistémico antes de primera línea. Ambos análisis se muestran en las Tablas 11 y 12, respectivamente.

Variables		N	HR	95%CI	P valor
Edad	Mayor vs <70 años	25 VS 86	2,10	1,28-3,43	<0.01
ECOG	PS0 o PS1 vs PS2	95 VS 16	0,27	0,14-0,51	<0.01
Localización de tumor primario	Colon derecho vs colon izquierdo	26 VS 79	1,43	0,88-2,33	0,15
Tiempo de metástasis	Sincrónicas vs Metacrónicas	78 VS 33	1,08	0,67-2,21	0,65
Resección de metástasis durante el uso del tratamiento de primera línea	Sí vs no	21 VS 90	0,47	0,27-0,80	0.01
Tratamiento	Anti EGFR vs QT	71 vs 40	0,83	0,52-1,32	0,43

Tabla 11. Efecto de la QT+antiEGFR en la SG, respecto la QT exclusiva, en la población RAS/RAFwt, ajustado por los factores pronósticos relevantes.

Variables		N	HR	95%CI	P valor
Edad	Mayor vs <70 años	30 VS 70	1,06	0,63-1,78	<0.01
ECOG	PS0 o PS1 vs PS2	83 VS 17	0,38	0,20-0,73	<0.01
Localización de tumor primario	Colon derecho vs colon izquierdo	35 VS 60	1,17	0,71-1,92	0,54
Tiempo de metástasis	Sincrónicas vs Metacrónicas	71 VS 29	1,15	0,66-2,00	0,61
Resección de metástasis durante el uso del tratamiento de primera línea	Sí vs no	22 VS 78	0,53	0,30-0,93	0.03
Tratamiento	Anti VEGF vs QT	40 vs 60	0,57	0,34-0,95	0,03

Tabla 12. Efecto de la QT+antiVEGF en la SG, en la población RAS/RAFmut, ajustado por los factores pronósticos relevantes.

Resumidamente, en la población RAS/RAFwt, encontramos que el efecto de la QT+antiEGFR respecto la QT sola perdía magnitud y significancia

estadística. Sin embargo, en la población *RAS/RAFmut*, el uso de QT+antiVEGF se mantuvo (y también de forma estadísticamente significativa). En ambos análisis, la localización del primario y el tiempo de aparición de metástasis perdieron magnitud como factores pronósticos, así como significancia estadística. No analizamos los 11 pacientes *RAS/RAFwt* que habían recibido antiVEGF por ser muy escasos.

Seguidamente, se presenta el mismo estudio multivariante en términos de SLP, mostrando unos resultados similares. (Tabla 13 y 14)

Variables		N	HR	95%CIs	P valor
Edad	Mayor vs <70 años	25 VS 86	2,28	1,37-3,81	<0,01
ECOG	PS0 o PS1 vs PS2	95 VS 16	0,50	0,26-0,93	0,03
Localización de tumor primario	Colon derecho vs colon izquierdo	26 VS 79	1,03	0,63-1,72	0,86
Tiempo de metástasis	Sincrónicas vs Metacrónicas	78 VS 33	1,22	0,74-2,00	0,43
Resección de metástasis durante el uso del tratamiento de primera línea	Sí vs no	21 VS 90	0,82	0,37-0,91	0,02
Tratamiento	Anti EGFR vs QT	71 vs 40	0,68	0,42-1,10	0,11

Tabla 13. Efecto de la QT+antiEGFR en la SLP, en la población *RAS/RAFwt*, ajustado por los factores pronósticos relevantes.

Variables		N	HR	95%CI	P valor
Edad	Mayor vs <70 años	30 VS 70	1,33	0,79-1,92	<0,01
ECOG	PS0 o PS1 vs PS2	83 VS 17	0,41	0,21-0,80	0,01
Localización de tumor primario	Colon derecho vs colon izquierdo	35 VS 60	1,76	1,12-2,93	0,21
Tiempo de metástasis	Sincrónicas vs Metacrónicas	71 VS 29	1,43	0,77-2,62	0,25
Resección de metástasis durante el uso del tratamiento de primera línea	Sí vs no	22 VS 78	0,35	0,20-0,64	<0,01
Tratamiento	Anti VEGF vs QT	40 vs 60	0,43	0,26-0,72	<0,01

Tabla 14. Efecto de la QT+antiVEGF en la SLP, en la población RAS/RAFmut, ajustado por los factores pronósticos relevantes.

6.DISCUSIÓN

El cáncer CCRm es una enfermedad con un pronóstico precario y, en general, la tasa de supervivencia a cinco años es inferior al 10%. En los últimos diez años, la introducción de los tratamientos antidiaria (antiVEGF y antiEGFR) combinados con la quimioterapia clásica en primera línea para el CCRm ha mejorado los resultados oncológicos de estos pacientes en diferentes estudios clínicos. No obstante, los resultados no siempre han sido consistentes y el diferente diseño de estos estudios ha dificultado su interpretación conjunta. Pese a que uno de los primeros estudios fase 3 se publicó en 2004, el uso sistemático de los antidiarias combinados con QT en primera línea de CCRm se convirtió en estándar en nuestro medio a mediados de la pasada década, una vez definido el beneficio en cada población molecular según el estado de *RAS* y *BRAF*.

Nuestro grupo ha querido evaluar los datos de vida real en nuestra institución. En este estudio retrospectivo, analizamos el efecto de la combinación de tratamientos antidiaria a la QT clásica (FOLFOX, FOLFIRI) en primera línea en los pacientes con CCRm (metástasis irresecables) del ICO Badalona entre 2008 y 2018. Lo hicimos desde dos perspectivas. Por un lado, la evaluación histórica de su introducción cruda, y por otro, la evaluación por cada subgrupo molecular según el estado de *RAS/BRAF*.

Recogimos 233 pacientes, de los cuales 122 eran *RAS/BRAFwt*, y 100 *RAS/BRAFmut* (además de 11 desconocidos). Como era esperable, el uso de antidiarias no fue homogéneo a lo largo de este período en el ICO Badalona y pudimos evidenciar un uso progresivamente creciente a lo largo del tiempo (30% de pacientes en 2008 vs cerca del 80% en 2018). La SG de la muestra fue de 24,6 meses (IC 95% 24,5 -28,7), en concordancia con los datos de los estudios publicados de primera línea [71, 81, 91-94, 108-110, 112-121]. Merece la pena mencionar que nuestra muestra excluyó los pacientes con severas comorbilidades, y por tanto tiene ciertas similitudes con las poblaciones incluidas en los ensayos.

Para nuestro primer objetivo, la evaluación histórica de su introducción cruda, dividimos la población incluida entre aquéllos que habían recibido quimioterapia exclusiva, quimioterapia combinada con anti EGFR y

quimioterapia combinada con anti VEGF. Se estudió la TRO, la SLP y la SG para cada subgrupo de tratamiento.

En cuanto a la TRO, ésta fue de 26.1%, 52.1% y 49.1%, respectivamente en cada uno de los subgrupos ($p < 0,01$). Podemos decir que los resultados mostraron que los pacientes que recibieron quimioterapia combinada con agentes biológicos tuvieron una TRO superior que los que se administraron con quimioterapia exclusiva (50,1% vs 26,1%, $p < 0,01$), sin hallar diferencias significativas entre grupo quimioterapia + anti EGFR y quimioterapia + anti VEGF ($p = 0,06$) (resultados no mostrados). Destacablemente, la TRO asociada a QT exclusiva en nuestra muestra está en el rango menor de las reportadas en los estudios pivotaes de los antídiana mencionados en la introducción[71, 81, 91-94, 108-110, 112-121].

En cuanto a la SLP desde la primera línea, ésta fue de 10.7 meses, 14.2 meses y 15.7 meses, respectivamente en cada uno de los subgrupos ($p = 0,002$). Podemos decir que la SLP fue más prolongada para los pacientes que habían recibido tratamiento antídiana que para los que habían recibido QT exclusiva ($p < 0,01$), sin hallar diferencias significativas entre grupo quimioterapia + anti EGFR y quimioterapia + anti VEGF ($p = 0,72$) (resultados no mostrados).

En cuanto a la SG desde la primera línea, ésta fue de 19.9 meses, 30.1 meses y 29.7 meses, respectivamente en cada uno de los subgrupos ($p = 0,01$). Podemos decir que la SG fue más prolongada para los pacientes que habían recibido tratamiento antídiana que para los que habían recibido QT exclusiva ($p < 0,01$), sin hallar diferencias significativas entre grupo quimioterapia + anti EGFR y quimioterapia + anti VEGF ($p = 0,70$) (resultados no mostrados).

En resumen, y desde una perspectiva histórica, la introducción de los antídiana (tanto los antiEGFR como los antiVEGF) a FOLFOX o FOLFIRI en primera línea de CCRm en nuestra institución parece haber supuesto un avance en la TRO, SLP y SG de nuestros pacientes, si bien se trata de una evaluación global sin detallar poblaciones moleculares. Cabe mencionar que, en esta comparativa, desconocemos los factores individuales de cada paciente que indujeron a los facultativos a no prescribir el uso del antídiana en los años en que su uso no era sistemático, por lo que es esperable que

haya un sesgo en esta comparativa. Este sesgo sería particularmente claro en los últimos años, cuando cerca del 80% de los pacientes recibieron antidiaria con la QT de primera línea, y lo que no los han recibido ha sido por contraindicaciones. Este subgrupo de población con contraindicaciones para los antidiaria no fue incluido en los ensayos pivotaes. Este tipo de sesgos podría magnificar los efectos de la introducción de los antidiaria en nuestra población.

La evaluación por cada subgrupo molecular según el estado de *RAS/BRAF*, o en otros términos cuál ha sido la eficacia en la vida real respecto a los ensayos que han sentado sus indicaciones en las guías clínicas internacionales, dividimos los pacientes en grupo *RAS* o *BRAF mut* y *RAS* y *BRAF WT*. Entre los pacientes *RAS/RAF mut*, los que recibieron QT +anti VEGF tuvieron una TRO superior que los que recibieron QT exclusiva (55% vs 25%, $p < 0,01$). Entre los pacientes *RAS/RAF WT*, aquéllos que recibieron QT+ anti EGFR tuvieron una TRO superior que los que recibieron QT+anti VEGF o QT exclusiva (52,1%, 18,1%, 22,5% respectivamente $P < 0,01$).

En cuanto a los resultados de SLP, entre los pacientes *RAS/RAF mut*, los que recibieron QT +anti VEGF tuvieron una SLP superior que los que recibieron QT exclusiva (15,4 meses vs 11,3 meses, $p = 0,03$). Entre los pacientes *RAS/RAF WT*, aquéllos que recibieron QT+ anti EGFR o anti VEGF tuvieron una SLP superior que los que recibieron QT exclusiva (14,2 meses vs 16,5 meses vs 10,3 meses respectivamente $P = 0,02$).

En cuanto a los resultados de SG, entre los pacientes *RAS/RAF mut*, los que recibieron QT +anti VEGF tuvieron una SG superior que los que recibieron QT exclusiva (27,1 meses vs 16,7 meses, $p = 0,02$). Entre los pacientes *RAS/RAF WT*, aquéllos que recibieron QT+ anti EGFR o anti VEGF tuvieron una SG superior que los que recibieron QT exclusiva (29,6 meses vs 57,3 meses vs 19,9 meses respectivamente $P = 0,15$).

Estos resultados son congruentes con los de los estudios comentados en la introducción y que dieron la aprobación del bevacizumab y cetuximab en primera línea. El escaso número de pacientes *RAS/BRAF wt* tratados con anti VEGF (11/122) en nuestro estudio dificulta la comparativa de sus resultados con el grupo que recibió antiEGFR. No obstante, el estudio

aleatorizado FIRE-3 con FOLFIRI mostró que las combinaciones de este esquema con cetuximab o bevacizumab no difirieron en términos de TRO y SLP; sin embargo, la mediana de supervivencia global fue de 28,7 meses (IC del 95%: 24,0-36,6) en el grupo de cetuximab en comparación con 25,0 meses (22,7-27,6) en el grupo de bevacizumab (HR 0,77, IC del 95% 0,62-0,96; $p = 0,017$) [124]. Por otro lado, el estudio PEAK comparó FOLFOX con panitumumab y FOLFOX con Bevacizumab en la primera línea de tratamiento de CCRm *RAS WT*, y los resultados mostraron mejorías en el grupo de panitumumab en la SLP (10.1 meses vs 7.9 meses, $P = 0.004$) y la SG (26.0 meses vs 20.2 meses, $P = 0.04$)[125].

Posteriormente se comentarán los resultados de supervivencia de ambas poblaciones ajustados por factores pronósticos. Por ello, primero comentaremos los factores pronósticos hallados en nuestra muestra.

Los factores pronósticos independientes, relevantes y estadísticamente significativos en diferentes análisis multivariantes de Cox realizados en esta tesis fueron la edad, el ECOG y la resección de metástasis durante la primera línea.

En un análisis preliminar univariante, se habían identificado como estadísticamente significativos también el tiempo de aparición de metástasis, la localización del primario y el uso de tratamientos sistémicos previos a la primera línea.

Si bien, los resultados de NICI CO-17 mostraron que edad, sexo, ECOG no fueron factores independientes de la eficacia de los tratamientos[126], cabe decir que la edad y ECOG en este estudio de nuestro estudio se calcularon desde el diagnóstico de tumor, mientras que en nuestro estudio se calcularon a partir del inicio de la primera línea.

Un resultado relevante de esta tesis es la tasa de metastasectomías en curso de primera línea, mostrando una tasa de conversión de metástasis irresecables a resecables de un 18,5 %, dentro del rango reportado en la literatura [68, 127]. Además, como era de esperar, la resección se asoció a mejor SG y SLP. Esto nos enlaza con uno de los objetivos secundarios de nuestra tesis, la valoración del impacto de los diferentes tratamientos (con o sin antidiaria) en la eventual realización de metastasectomías. Hemos de recordar que los pacientes incluidos en el estudio tenían metástasis

irresecables de inicio. Tradicionalmente, la QT sola en este contexto se había administrado con una finalidad exclusivamente paliativa, pero con la mejora de las tasas de respuestas asociadas a los actuales esquemas de QT, se considera que la administración de QT puede reconvertir algunos pacientes con CCRm y metástasis irresecables en potencialmente resecables [122][123]. Sin embargo, en nuestra serie, la tasa de metastasectomías durante el curso de primera línea fue similar en los tres grupos de tratamientos, aunque no tenemos una explicación clara para este hecho.

El estudio de diferencias pronósticas entre la población que debutó con metástasis (metástasis sincrónicas, MS) y la población cuyas metástasis se presentaron un tiempo después del tratamiento del tumor primario (metástasis metacrónicas, MM), así como el estudio del efecto de los antidiarios en función del momento de presentación de las metástasis, eran objetivos secundarios de esta tesis. Aún es controvertido si existen diferencias de pronóstico entre la población MS y MM. En el análisis retrospectivo del ensayo de fase III CAIRO, analizaron el inicio de la metástasis, el sexo, el sitio del tumor primario, el estado funcional de la OMS (ECOG), la LDH sérica, el número de sitios metastásicos, la profundidad de la invasión, la clasificación histológica y el grado de diferenciación histológico de los pacientes. Encontraron que, a pesar de la presencia de factores asociados con un mal pronóstico en pacientes con metástasis sincrónicas, el parámetro de metástasis sincrónicas y metacrónicas no tenía valor pronóstico en pacientes con CCR avanzado[65]. Por el contrario, GA Colloca et al analizaron la edad, el estadio tumoral del AJCC, el grado del tumor, la ubicación del tumor primario, la ubicación de las metástasis, el momento de las metástasis, el CEA basal y la resección de metástasis, y encontraron que entre los pacientes con CCRm, aquellos con metástasis sincrónicas tienen un peor pronóstico [66] Rajiv Kumar et al publicó que los pacientes con MS tienen una supervivencia inferior en comparación con los pacientes con MM [128]. También encontramos que la SG fue más corta en los pacientes sincrónicos que en los metacrónicos (SG: 23,2 frente a 58,1 meses, $P < 0,01$). Sin embargo, esto no se confirmó al eliminar el "sesgo de tiempo inmortal" [129], es decir, excluyendo el

período de seguimiento durante el cual el paciente había recibido tratamiento antes de presentar metástasis. En nuestro estudio encontramos que el tiempo de aparición de metástasis no fue un factor pronóstico relevante para la SG de los pacientes que iniciaban una primera línea. La mediana de supervivencia de los pacientes con MS y MM fue de 23,6 y 27,1, respectivamente ($p=0,11$). Los diferentes análisis multivariantes realizados confirmaron que el tiempo de aparición de las metástasis no fue un factor pronóstico de SLP ni SG.

En cuanto a la lateralidad del tumor primario, en nuestro estudio, se observó una tendencia a peor pronóstico global en los pacientes con tumores derechos de forma significativa en el análisis univariante, pero no en el multivariante. Teniendo en cuenta que la lateralidad del tumor se asocia al estado mutacional de *RAS/RAF* y por tanto a la elección del tratamiento, no es de extrañar que esta variable no se mostrara como un factor pronóstico independiente en el análisis multivariante al incluir la variable tratamiento. Esta tendencia del CCR derecho a peor SG encontrada en nuestro estudio es consistente con estudios previos, como el de Shehara Mendis et al.[130]. Además, la lateralidad parece tener cierto impacto en la eficacia de los antidiarios. Los resultados del estudio de CALGB80405 mostraron que la localización de tumor primario tuvo un impacto significativo en la supervivencia de los pacientes.[51] En los pacientes que recibieron Cetuximab, los pacientes con tumor primario de colon izquierdo tuvieron mejor SLP que los de colon derecho (12,7 meses vs 7,5 meses $P=0,002$). En otro estudio, los pacientes con tumor primario de colon izquierdo y *RAS/RAF WT* tuvieron mejor SG con los tratamientos con FOLFIRI +Cetuximab que los tratamientos de FOLFIRI y FOLFIRI+ Bevacizumab. Pero para los pacientes de colon derecho y *RAS/RAF WT* no hubo diferencia significativa entre los tratamientos de FOLFIRI o FOLFIRI+ Cetuximab.[131] Por lo tanto, según el estado mutacional de *RAS* y la localización de tumor primario (colon izquierdo o derecho) puede mejorar aún más la efectividad del tratamiento. Los estudios realizados hasta la fecha indican que los pacientes con mCCR de *RAS WT* de colon izquierdo deben ser tratados preferentemente con un anticuerpo anti-EGFR.

Destacablemente, el estado mutacional de *RAS/RAF* no surgió como un factor pronóstico relevante en esta tesis. No obstante, en la literatura está

descrito que la mutación de *RAS* o *RAF* confieren peor pronóstico. En cuanto a *RAS*, está descrito que los pacientes con tumores *RAS* mutados tuvieron una tasa de mortalidad más alta (34% frente a 18,5%) y una SG reducida (14,0 meses vs 23,5 meses) en comparación con los pacientes con *RAS WT* [44]. En cuanto a *RAF*, está descrito que la tasa de supervivencia a 5 años de *RAF* mutado CRC es menor que la de tipo WT (47,5% vs 60,7%), y el mismo estudio vio que la supervivencia media para pacientes con CCRm con *RAF* mutado era de 10,4 meses en comparación con 34,7 meses para pacientes con *RAF wt* [50]. Además, después de la exclusión de los pacientes con CCR de alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H), la diferencia es aún más obvia, por lo que se considera que la mutación *BRAF* fue un factor pronóstico pobre e independiente para el CCR estable de microsatélites [132]. En el presente estudio, la SG de la primera línea de la población *RAS/BRAF mut* fue de 22,5 meses (IC 95%, 19,0-26,0), y de 26,0 (IC 95%, 20,2-31,8) en la población WT. No hubo diferencias significativas en la SG entre estas subpoblaciones ($p=0,43$). Pensamos que el tamaño de la muestra de nuestro estudio no ha permitido identificar este factor como relevante en el análisis univariante realizado en nuestra muestra.

Tras discutir los factores pronósticos hallados en la tesis, se discutirá el estudio del efecto relativo de cada uno de los tratamientos antidiaria en la SG y SLP en poblaciones moleculares determinadas, respecto la QT exclusiva, ajustado según los factores pronósticos relevantes encontrados en nuestra población. En los diferentes análisis multivariantes realizados, vimos que el beneficio de los anti EGFR en la población *RAS* y *BRAF wild type*, en cuanto SG y SLP, ajustado por los factores pronósticos no resultó estadísticamente significativo (HR 0,83 y HR 0,86, respectivamente), mientras que sí lo fue el de los anti VEGF en la población *RAS* o *BRAF mutada* (HR 0,57 y HR 0,43, respectivamente). No hemos identificado una causa clara por la que diferencias absolutas similares del anti EGFR y anti VEGF respecto QT exclusiva, en sendas poblaciones moleculares, no se hayan traducido en beneficios relativos similares. Pensamos que, en posteriores estudios, deberíamos estudiar la lateralidad del tumor en los grupos de tratamientos antiEGFR y QT exclusiva en la población *RAS/BRAF wt*, por las razones anteriormente expuestas.

En global, nuestros resultados evaluando los resultados de las terapias antidiaria en combinación con la QT como primera línea de tratamiento para el CCRm en pacientes de la práctica clínica muestran resultados similares a los de los estudios clínicos [71, 80, 81, 91-94, 108-110, 112-121, 131, 133].

Tal como se ha comentado anteriormente, otro de los objetivos de nuestro estudio fue estudiar el efecto de los tratamientos antidiaria en la población MS y MM.

A continuación, se muestra una tabla de resultados según TRO, SLP y SG en la población con metástasis sincrónicas:

	Resultados	p
TRO (%):		0,01
QT (n=79)	26.6	
QT +anti EGFR (n=49)	58.7	
QT +anti VEGF (n=32)	51.4	
SLP (meses):		0,02
QT (n=79)	10.7	
QT +anti EGFR (n=49)	14.6	
QT +anti VEGF (n=32)	19.9	
SG (meses):		0,03
QT (n=79)	20.6	
QT +anti EGFR (n=49)	29.6	
QT +anti VEGF (n=32)	29.8	

En global, podemos decir que los beneficios observados son similares a los observados en la población general, destacando una tendencia a mejor SLP entre los pacientes que recibieron QT + anti VEGF.

A continuación, se muestra una tabla de resultados según TRO, SLP y SG en la población con metástasis metacrónicas:

	Resultados	p
TRO (%):		0,09

QT (n=28)	25	
QT +anti EGFR (n=24)	45.8	
QT +anti VEGF (n=21)	47.6	
SLP (meses):		0,03
QT (n=28)	10.2	
QT +anti EGFR (n=24)	12.7	
QT +anti VEGF (n=21)	17.2	
SG (meses):		0,41
QT (n=28)	19.9	
QT +anti EGFR (n=24)	33.6	
QT +anti VEGF (n=21)	57.7	

En global, podemos decir que los beneficios observados son similares a los observados en la población general, destacando una tendencia a mejor SLP y SG entre los pacientes que recibieron QT + anti VEGF. El escaso de número de paciente en pacientes con metástasis metacrónica explicaría la pérdida de significancia estadística en la TRO y SG. No parece que el hecho que la mayoría de los pacientes (70/73) con MM hubiesen recibido tratamiento sistémico antes de la primera línea (con la consecuente potencial quimioresistencia inducida) haya tenido efecto alguno en los resultados de la primera línea en la población con MM.

Nuestro estudio tiene una serie de limitaciones, principalmente derivadas de su naturaleza retrospectiva; sin embargo, refleja datos de la práctica clínica. Además, el número de pacientes resultó escaso en algunos estudios de subgrupos, como el realizado en la población con metástasis metacrónicas. Cabe mencionar también, que en nuestra muestra, la mayoría de los pacientes de tipo *RAS WT* no tenían determinación del estado mutacional de los genes *NRAS* y *HRAS*, aunque se estima que son pocos pacientes por la literatura previa[88, 134].

7.CONCLUSIONES

1. Los datos de vida real expuestos sugieren que la introducción de los tratamientos dirigidos en primera línea para CCRm (población irresecable) ha sido beneficiosa de forma significativa en términos de de TRO, SLP y SG respecto a la quimioterapia exclusiva, pese a los sesgos asociados en nuestra población.
2. Los beneficios observados con el uso de anti EGFR en población *RAS/BRAF* wt y el uso de bevacizumab en población *RAS/BRAF* mut son consistentes con los publicados en términos absolutos (TRO, mediana de SLP y de SG). No obstante, su beneficio en supervivencia ajustado por factores pronósticos parece mayor en el grupo de anti VEGF.
3. No hubo diferencias significativas pronósticas entre pacientes con metástasis sincrónicas y metacrónicas. Los resultados de los 3 grupos de tratamientos en ambas subpoblaciones fueron consistentes con la población general.
4. Los 3 grupos de tratamientos usados como primera línea en pacientes con CCRm inicialmente con metástasis irresecables obtuvieron una tasa de metastasectomías durante el curso de la primera línea similar entre ellos.
5. La edad, el ECOG y la resección de metástasis durante el uso de la primera línea fueron factores pronósticos independientes asociados a SG.

8.LÍNEA DE FUTURO

Siguiendo el enfoque de estudio de datos de vida real retrospectivos, faltaría evaluar la toxicidad y coste-eficacia de los tratamientos. Su comparativa con la población anterior al 2009 (sin antidiarios prescritos en primera línea) tendría menos sesgos. También sería relevante recoger el impacto de los tratamientos de segunda línea realizados por los pacientes de la muestra. La complejidad de estos análisis excedía los propósitos de esta tesis, no obstante, su estudio nos daría una visión global de impacto de estos fármacos en los pacientes, en la sanidad pública y en la sociedad en general.

9. BIBLIOGRAFÍA.

- [1]. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cáncer Incidence and Mortality Spain: IARC CáncerBase 2018. [Internet].
- [2]. Araghi M, Soerjomataram I, Jenkins M, Brierley J, Morris E, Bray F, et al. Global trends in colorectal cancer mortality: projections to the year 2035. *International journal of cancer*. 2019;144(12):2992-3000.
- [3]. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D, Group EGW. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3:iii1-9.
- [4]. Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2019;16(12):713-32.
- [5]. Law PJ, Timofeeva M, Fernandez-Rozadilla C, Broderick P, Studd J, Fernandez-Tajes J, et al. Association analyses identify 31 new risk loci for colorectal cancer susceptibility. *Nature communications*. 2019;10(1):2154.
- [6]. van Leerdaam ME, Roos VH, van Hooft JE, Balaguer F, Dekker E, Kaminski MF, et al. Endoscopic management of Lynch syndrome and of familial risk of colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2019;51(11):1082-93.
- [7]. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, Singh N, Nottegar A, Bosse T, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1232-43.
- [8]. Pacheco-Pérez LA, Ruíz-González KJ, de-la-Torre-Gómez ACG, Guevara-Valtier MC, Rodríguez-Puente LA, Gutiérrez-Valverde JM. Environmental factors and awareness of colorectal cancer in people at familial risk. *Revista latino-americana de enfermagem*. 2019;27:e3195.
- [9]. Vasen HF, Tomlinson I, Castells A. Clinical management of hereditary colorectal cancer syndromes. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2015;12(2):88-97.
- [10]. Jess T, Simonsen J, Jorgensen KT, Pedersen BV, Nielsen NM, Frisch M. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology*. 2012;143(2):375-81.e1; quiz e13-4.
- [11]. Guraya SY. Association of type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer: A meta-analysis and systematic review. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(19):6026-31.

- [12]. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol*. 2011;22(9):1958-72.
- [13]. Song M, Garrett WS, Chan AT. Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1244-60.e16.
- [14]. Cho YA, Lee J, Oh JH, Chang HJ, Sohn DK, Shin A, et al. Genetic Risk Score, Combined Lifestyle Factors and Risk of Colorectal Cancer. *Cancer research and treatment : official journal of Korean Cancer Association*. 2019;51(3):1033-40.
- [15]. Doubeni CA, Major JM, Laiyemo AO, Schootman M, Zauber AG, Hollenbeck AR, et al. Contribution of behavioral risk factors and obesity to socioeconomic differences in colorectal cancer incidence. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012;104(18):1353-62.
- [16]. Ocvirk S, Wilson AS, Appolonia CN, Thomas TK, O'Keefe SJD. Fiber, Fat, and Colorectal Cancer: New Insight into Modifiable Dietary Risk Factors. *Current gastroenterology reports*. 2019;21(11):62.
- [17]. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet (London, England)*. 2019;394(10207):1467-80.
- [18]. Colorectal cancer screening. *The Medical letter on drugs and therapeutics*. 2019;61(1575):97-9.
- [19]. Helsing LM, Vandvik PO, Jodal HC, Agoritsas T, Lytvyn L, Anderson JC, et al. Colorectal cancer screening with faecal immunochemical testing, sigmoidoscopy or colonoscopy: a clinical practice guideline. *BMJ (Clinical research ed)*. 2019;367:l5515.
- [20]. Min YL, Gong YX, Zhu PW, Lin Q, Li B, Shi WQ, et al. CEA as a risk factor in predicting ocular metastasis from colorectal cancer. *Journal of Cancer*. 2020;11(1):51-6.
- [21]. Jin LJ, Chen WB, Zhang XY, Bai J, Zhao HC, Wang ZY. Analysis of factors potentially predicting prognosis of colorectal cancer. *World journal of gastrointestinal oncology*. 2019;11(12):1206-17.
- [22]. Campos-da-Paz M, Dórea JG, Galdino AS, Lacava ZGM, de Fatima Menezes Almeida Santos M. Carcinoembryonic Antigen (CEA) and Hepatic Metastasis in Colorectal Cancer: Update on Biomarker for Clinical and Biotechnological Approaches. *Recent patents on biotechnology*. 2018;12(4):269-79.
- [23]. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Brunner N, Chan DW, et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clinical chemistry*. 2008;54(12):e11-79.

- [24]. Pickhardt PJ. Imaging and Screening for Colorectal Cancer with CT Colonography. *Radiologic clinics of North America*. 2017;55(6):1183-96.
- [25]. Cortés-Funes H, Bosch RC. *Tradado de Oncología Tomol*. 2009.
- [26]. Sobin LH GM, Wittekind C. . TNM classification of malignant tumours, 7th edn. New York. Wiley-Blackwell. 2009.
- [27]. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76(2):182-8.
- [28]. Dienstmann R, Salazar R, Tabernero J. Molecular Subtypes and the Evolution of Treatment Decisions in Metastatic Colorectal Cancer. *American Society of Clinical Oncology educational book American Society of Clinical Oncology Annual Meeting*. 2018;38:231-8.
- [29]. Menter DG, Davis JS, Broom BM, Overman MJ, Morris J, Kopetz S. Back to the Colorectal Cancer Consensus Molecular Subtype Future. *Current gastroenterology reports*. 2019;21(2):5.
- [30]. Müller MF, Ibrahim AE, Arends MJ. Molecular pathological classification of colorectal cancer. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2016;469(2):125-34.
- [31]. Lee MS, Menter DG, Kopetz S. Right Versus Left Colon Cancer Biology: Integrating the Consensus Molecular Subtypes. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2017;15(3):411-9.
- [32]. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet (London, England)*. 2014;383(9927):1490-502.
- [33]. Sadanandam A, Lyssiotis CA, Homicsko K, Collisson EA, Gibb WJ, Wullschleger S, et al. A colorectal cancer classification system that associates cellular phenotype and responses to therapy. *Nature medicine*. 2013;19(5):619-25.
- [34]. Caputo F, Santini C, Bardasi C, Cerma K, Casadei-Gardini A, Spallanzani A, et al. BRAF-Mutated Colorectal Cancer: Clinical and Molecular Insights. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(21).
- [35]. Molina-Cerrillo J, San Román M, Pozas J, Alonso-Gordoa T, Pozas M, Conde E, et al. BRAF Mutated Colorectal Cancer: New Treatment Approaches. *Cancers*. 2020;12(6).
- [36]. Fang JY, Richardson BC. The MAPK signalling pathways and colorectal cancer. *The Lancet Oncology*. 2005;6(5):322-7.
- [37]. Ika SA, Qi XF, Chen ZX. Regulatory function and expression of rap1gap gene in hematopoietic cells-review. *Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi*. 2009;17(4):1093-6.

- [38]. Das S, Ciombor KK, Haraldsdottir S, Goldberg RM. Promising New Agents for Colorectal Cancer. *Current treatment options in oncology*. 2018;19(6):29.
- [39]. Van Krieken JH, Rouleau E, Ligtenberg MJ, Normanno N, Patterson SD, Jung A. RAS testing in metastatic colorectal cancer: advances in Europe. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2016;468(4):383-96.
- [40]. Price TJ, Tang M, Gibbs P, Haller DG, Peeters M, Arnold D, et al. Targeted therapy for metastatic colorectal cancer. *Expert review of anticancer therapy*. 2018;18(10):991-1006.
- [41]. Verissimo CS, Overmeer RM, Ponsioen B, Drost J, Mertens S, Verlaan-Klink I, et al. Targeting mutant RAS in patient-derived colorectal cancer organoids by combinatorial drug screening. *eLife*. 2016;5.
- [42]. Myte R, Gylling B, Häggström J, Häggström C, Zingmark C, Löfgren Burström A, et al. Metabolic factors and the risk of colorectal cancer by KRAS and BRAF mutation status. *International journal of cancer*. 2019;145(2):327-37.
- [43]. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1386-422.
- [44]. Afrăsânie VA, Marinca MV, Alexa-Stratulat T, Gafton B, Păduraru M, Adavidoaiei AM, et al. KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and microsatellite instability in metastatic colorectal cancer - practical implications for the clinician. *Radiology and oncology*. 2019;53(3):265-74.
- [45]. Rimbort J, Tachon G, Junca A, Villalva C, Karayan-Tapon L, Tougeron D. Association between clinicopathological characteristics and RAS mutation in colorectal cancer. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2018;31(3):517-26.
- [46]. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002;417(6892):949-54.
- [47]. Wooster R, Futreal AP, Stratton MR. Sequencing analysis of BRAF mutations in human cancers. *Methods in enzymology*. 2006;407:218-24.
- [48]. Roskoski R, Jr. RAF protein-serine/threonine kinases: structure and regulation. *Biochemical and biophysical research communications*. 2010;399(3):313-7.
- [49]. Wickenden JA, Jin H, Johnson M, Gillings AS, Newson C, Austin M, et al. Colorectal cancer cells with the BRAF(V600E) mutation are

addicted to the ERK1/2 pathway for growth factor-independent survival and repression of BIM. *Oncogene*. 2008;27(57):7150-61.

[50]. Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang ZQ, Lieu CH, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 2011;117(20):4623-32.

[51]. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, Peeters M, Lenz HJ, Venook A, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol*. 2017;28(8):1713-29.

[52]. Clancy C, Burke JP, Kalady MF, Coffey JC. BRAF mutation is associated with distinct clinicopathological characteristics in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2013;15(12):e711-8.

[53]. Kalady MF, DeJulius KL, Sanchez JA, Jarrar A, Liu X, Manilich E, et al. BRAF mutations in colorectal cancer are associated with distinct clinical characteristics and worse prognosis. *Diseases of the colon and rectum*. 2012;55(2):128-33.

[54]. Sharma SG, Gulley ML. BRAF mutation testing in colorectal cancer. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2010;134(8):1225-8.

[55]. Yaeger R, Cercek A, Chou JF, Sylvester BE, Kemeny NE, Hechtman JF, et al. BRAF mutation predicts for poor outcomes after metastasectomy in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 2014;120(15):2316-24.

[56]. Zwaenepoel K, Holmgaard Duelund J, De Winne K, Maes V, Weyn C, Lambin S, et al. Clinical Performance of the Idylla MSI Test for a Rapid Assessment of the DNA Microsatellite Status in Human Colorectal Cancer. *The Journal of molecular diagnostics : JMD*. 2020;22(3):386-95.

[57]. Yiu AJ, Yiu CY. Biomarkers in Colorectal Cancer. *Anticancer research*. 2016;36(3):1093-102.

[58]. De' Angelis GL, Bottarelli L, Azzoni C, De' Angelis N, Leandro G, Di Mario F, et al. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*. 2018;89(9-s):97-101.

[59]. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(3):609-18.

- [60]. van de Velde CJ, Boelens PG, Borrás JM, Coebergh JW, Cervantes A, Blomqvist L, et al. EURECCA colorectal: multidisciplinary management: European consensus conference colon & rectum. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2014;50(1):1.e-e34.
- [61]. Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, Jeekel J, Kazemier G, Bonjer HJ, et al. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2005;6(7):477-84.
- [62]. De Graaf EJ, Doornebosch PG, Tollenaar RA, Meershoek-Klein Kranenbarg E, de Boer AC, Bekkering FC, et al. Transanal endoscopic microsurgery versus total mesorectal excision of T1 rectal adenocarcinomas with curative intention. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2009;35(12):1280-5.
- [63]. Garcia M, Martinez-Villacampa M, Santos C, Navarro V, Teule A, Losa F, et al. Phase II study of preoperative bevacizumab, capecitabine and radiotherapy for resectable locally-advanced rectal cancer. *BMC cancer*. 2015;15:59.
- [64]. Sahin IH, Akce M, Alese O, Shaib W, Lesinski GB, El-Rayes B, et al. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of MSI-H/MMR-D colorectal cancer and a perspective on resistance mechanisms. *British journal of cancer*. 2019;121(10):809-18.
- [65]. Mekenkamp LJ, Koopman M, Teerenstra S, van Krieken JH, Mol L, Nagtegaal ID, et al. Clinicopathological features and outcome in advanced colorectal cancer patients with synchronous vs metachronous metastases. *British journal of cancer*. 2010;103(2):159-64.
- [66]. Colloca GA, Venturino A, Guarneri D. Different variables predict the outcome of patients with synchronous versus metachronous metastases of colorectal cancer. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2020;22(8):1399-406.
- [67]. Chakedis J, Schmidt CR. Surgical Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Surgical oncology clinics of North America*. 2018;27(2):377-99.
- [68]. Abad A, Figueras J, Valls C, Carrato A, Pardo F, Díaz-Rubio E, et al. Guidelines for the detection and treatment of liver metastases of colorectal cancer. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2007;9(11):723-30.

- [69]. Guo Y, Xiong BH, Zhang T, Cheng Y, Ma L. XELOX vs. FOLFOX in metastatic colorectal cancer: An updated meta-analysis. *Cancer investigation*. 2016;34(2):94-104.
- [70]. Zoetemelk M, Ramzy GM, Rausch M, Nowak-Sliwinska P. Drug-Drug Interactions of Irinotecan, 5-Fluorouracil, Folinic Acid and Oxaliplatin and Its Activity in Colorectal Carcinoma Treatment. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2020;25(11).
- [71]. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(2):229-37.
- [72]. Falcone A, Loupakis F, Cupini S, Cortesi E, Buonadonna A, Tomasello G, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab (BV) versus FOLFIRI plus BV as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC): Preliminary safety results of the phase III randomized TRIBE study by the Gruppo Oncologico Nord-Ovest (GONO). *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(15_suppl):3543-.
- [73]. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, Polyzos A, Ziras N, Athanasiadis A, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *British journal of cancer*. 2006;94(6):798-805.
- [74]. Gospodarowicz D, Abraham JA, Schilling J. Isolation and characterization of a vascular endothelial cell mitogen produced by pituitary-derived folliculo stellate cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1989;86(19):7311-5.
- [75]. Terman BI, Dougher-Vermazen M, Carrion ME, Dimitrov D, Armellino DC, Gospodarowicz D, et al. Identification of the KDR tyrosine kinase as a receptor for vascular endothelial cell growth factor. *Biochemical and biophysical research communications*. 1992;187(3):1579-86.
- [76]. Shibuya M. Structure and dual function of vascular endothelial growth factor receptor-1 (Flt-1). *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2001;33(4):409-20.
- [77]. Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, Mărginean M, Mişu C, Istrate M, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. *Romanian journal of*

morphology and embryology = *Revue roumaine de morphologie et embryologie*. 2018;59(2):455-67.

[78]. Mody K, Baldeo C, Bekaii-Saab T. Antiangiogenic Therapy in Colorectal Cancer. *Cancer journal (Sudbury, Mass)*. 2018;24(4):165-70.

[79]. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. Colorectal cancer. *Nature reviews Disease primers*. 2015;1:15065.

[80]. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *The New England journal of medicine*. 2004;350(23):2335-42.

[81]. Hurwitz HI, Yi J, Ince W, Novotny WF, 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. *The oncologist*. 2009;14(1):22-8.

[82]. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *Irinotecan Study Group. The New England journal of medicine*. 2000;343(13):905-14.

[83]. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(1):29-37.

[84]. Masi G, Salvatore L, Boni L, Loupakis F, Cremolini C, Fornaro L, et al. Continuation or reintroduction of bevacizumab beyond progression to first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final results of the randomized BEBYP trial. *Ann Oncol*. 2015;26(4):724-30.

[85]. Ranpura V, Pulipati B, Chu D, Zhu X, Wu S. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *American journal of hypertension*. 2010;23(5):460-8.

[86]. Pavlidis ET, Pavlidis TE. Role of bevacizumab in colorectal cancer growth and its adverse effects: a review. *World journal of gastroenterology*. 2013;19(31):5051-60.

[87]. Wang W, Zhao LR, Lin XQ, Feng F. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome induced by bevacizumab plus chemotherapy in colorectal cancer. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(21):6691-7.

[88]. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilias G, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-

- refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *The Lancet Oncology*. 2010;11(8):753-62.
- [89]. Kim ES, Khuri FR, Herbst RS. Epidermal growth factor receptor biology (IMC-C225). *Current opinion in oncology*. 2001;13(6):506-13.
- [90]. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *The New England journal of medicine*. 2009;360(14):1408-17.
- [91]. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(7):692-700.
- [92]. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(5):663-71.
- [93]. Bokemeyer C, Köhne CH, Ciardiello F, Lenz HJ, Heinemann V, Klinkhardt U, et al. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2015;51(10):1243-52.
- [94]. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zubel A, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol*. 2011;22(7):1535-46.
- [95]. Misale S, Yaeger R, Hobor S, Scala E, Janakiraman M, Liska D, et al. Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Nature*. 2012;486(7404):532-6.
- [96]. Yang XD, Jia XC, Corvalan JR, Wang P, Davis CG. Development of ABX-EGF, a fully human anti-EGF receptor monoclonal antibody, for cancer therapy. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2001;38(1):17-23.
- [97]. Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, Pillai MV, Shearer H, Iannotti N, et al. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-Emptive Skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(8):1351-7.
- [98]. Van Cutsem E, Huijberts S, Grothey A, Yaeger R, Cuyle PJ, Elez E, et al. Binimetinib, Encorafenib, and Cetuximab Triplet Therapy for

Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Safety Lead-In Results From the Phase III BEACON Colorectal Cancer Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2019;37(17):1460-9.

[99]. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *The New England journal of medicine*. 2019;381(17):1632-43.

[100].Grothey A, Kopetz S, Yaeger R, Van Cutsem E, Wasan H, Desai J, et al. LBA-7 Encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E metastatic colorectal cancer (mCRC): Relationship between carcinoembryonic antigen (CEA) and clinical outcomes from BEACON CRC. *Annals of Oncology*. 2020;31:S243.

[101].Grothey A, Tabernero J, Taieb J, Yaeger R, Yoshino T, Maiello E, et al. LBA-5 ANCHOR CRC: a single-arm, phase 2 study of encorafenib, binimetinib plus cetuximab in previously untreated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*. 2020;31:S242-S3.

[102].[https://www.teresewinslow.com/#/cellular-scientific/\[Internet\]](https://www.teresewinslow.com/#/cellular-scientific/[Internet]).

[103].Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *The New England journal of medicine*. 2015;372(26):2509-20.

[104].Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jäger D, Hara H, et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(1):11-9.

[105].André T, Shiu K-K, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(23):2207-18.

[106].Rosenbaum MW, Bledsoe JR, Morales-Oyarvide V, Huynh TG, Mino-Kenudson M. PD-L1 expression in colorectal cancer is associated with microsatellite instability, BRAF mutation, medullary morphology and cytotoxic tumor-infiltrating lymphocytes. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2016;29(9):1104-12.

[107].ICO-ICSPraxis para el tratamiento médico y con irradiación de cáncer colorrectal v4: Junio 2020

- [108].Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, 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. *The Lancet Oncology*. 2014;15(10):1065-75.
- [109].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 cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(21):2240-7.
- [110].Venook AP, Ou F-S, Lenz H-J, Kabbarah O, Qu X, Niedzwiecki D, et al. Primary (1°) tumor location as an independent prognostic marker from molecular features for overall survival (OS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB / SWOG 80405 (Alliance). *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15_suppl):3503-.
- [111].Schwartz LH, Litière S, de Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2016;62:132-7.
- [112].Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmüller CA, Killing B, Depenbusch R, Steffens CC, et al. Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(13):1355-69.
- [113].Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(14):2311-9.
- [114].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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(21):3523-9.
- [115].Vaiani M, Trippoli S, Messori A. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *The New England journal of medicine*. 2001;344(4):305-6; author reply 6-7.

- [116].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(6):1201-7.
- [117].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 (London, England)*. 2011;377(9783):2103-14.
- [118].Golfinopoulos V, Salanti G, Pavlidis N, Ioannidis JP. Survival and disease-progression benefits with treatment regimens for advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2007;8(10):898-911.
- [119].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*. 2014;25(7):1346-55.
- [120].Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *The New England journal of medicine*. 2009;360(6):563-72.
- [121].Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(5):672-80.
- [122].Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, Valle J, O'Reilly D, Siriwardena A, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(6):601-11.
- [123].Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, García Alfonso P, Rivoire M, Mudan S, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol*. 2015;26(4):702-8.
- [124].Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, 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. *The Lancet Oncology*. 2014;15(10):1065-75.

- [125].Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *The New England journal of medicine*. 2013;369(11):1023-34.
- [126].Cutsem EV, Nowacki M, Lang I, Cascinu S, Shchepotin I, Maurel J, et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(18_suppl):4000-.
- [127].Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(9):2038-48.
- [128].Kumar R, Price TJ, Beeke C, Jain K, Patel G, Padbury R, et al. Colorectal cancer survival: An analysis of patients with metastatic disease synchronous and metachronous with the primary tumor. *Clinical colorectal cancer*. 2014;13(2):87-93.
- [129].Gleiss A, Oberbauer R, Heinze G. An unjustified benefit: immortal time bias in the analysis of time-dependent events. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2018;31(2):125-30.
- [130].Mendis S, Beck S, Lee B, Lee M, Wong R, Kosmider S, et al. Right versus left sided metastatic colorectal cancer: Teasing out clinicopathologic drivers of disparity in survival. *Asia-Pacific journal of clinical oncology*. 2019;15(3):136-43.
- [131].Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, Tabernero J, Van Cutsem E, Beier F, et al. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. *JAMA oncology*. 2017;3(2):194-201.
- [132].Ogino S, Nosho K, Kirkner GJ, Kawasaki T, Meyerhardt JA, Loda M, et al. CpG island methylator phenotype, microsatellite instability, BRAF mutation and clinical outcome in colon cancer. *Gut*. 2009;58(1):90-6.
- [133].Kucukoner M, Oztekin E, Akdeniz N, Morkuzu S, Yerlikaya H, Urakci Z, et al. Prognostic importance of tumor location and anti-EGFR therapy in patients with K-RAS wild type metastatic colorectal cancer. *Journal of BUON : official journal of the Balkan Union of Oncology*. 2019;24(4):1501-6.
- [134].Therkildsen C, Bergmann TK, Henrichsen-Schnack T, Ladelund S, Nilbert M. The predictive value of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN for anti-EGFR treatment in metastatic colorectal cancer: A

systematic review and meta-analysis. *Acta oncologica* (Stockholm, Sweden). 2014;53(7):852-64.

10.ANEXOS

ANEXO 1: PAUTAS DE TRATAMIENTO SISTÉMICO.

Administración de FOLFOX

Generalmente se recomienda la administración de doce ciclos con un período de descanso entre ellos de quince días:5

Día 1: infusión del oxaliplatino durante dos horas, seguido de infusión o inyección de leucovorina. A continuación, se inyecta en bolo el fluorouracilo y seguidamente se prepara una infusión continua en bomba ambulatoria también de fluorouracilo, durante 22 horas.

Día 2: infusión de leucovorina durante dos horas, seguido de inyección en bolo de fluorouracilo. Se retira la bomba ambulatoria de fluorouracilo del día anterior y se vuelve a colocar una nueva, debiendo ser portada por el paciente nuevamente durante 22 horas.

Día 3: se retira la bomba ambulatoria de fluorouracilo y el paciente comienza su ciclo de descanso.

Día 4 al 15: ciclo de descanso.

Administración de FOLFIRI

Generalmente está indicado como tratamiento estándar la administración de doce ciclos de quince días.

Día 1: infusión intravenosa concomitante de irinotecán y leucovorina durante dos horas, seguido de inyección en bolo de fluorouracilo. Posteriormente bomba de infusión continua ambulatoria de fluorouracilo, durante 22 o 46 horas, según la estrategia terapéutica.

Día 2: si el paciente solo ha de llevar la bomba durante 22 horas, se le retira en este día y comienza así su período de descanso hasta el día 14. En caso de que el paciente deba llevar la bomba de fluorouracilo durante 46 horas, deberá mantenerla hasta el día 3.

Día 3: comienza el período de descanso hasta el día 14 para los pacientes que deben llevar la bomba ambulatoria durante 46 horas, la cual es retirada en este día.

Administración de QT+ anti EGFR (cetuximab o panitumumab)

1. Infusión durante 2 horas del medicamento anti-EGFR. Si se tolera la primera infusión el resto de infusiones se acortan a 1 hora. En el caso de aparecer reacciones relacionadas con la perfusión podría ser necesario alargar el tiempo de administración del fármaco.
2. Tras un periodo de descanso de 1 hora tras la infusión de anti-EGFR, continuará el tratamiento FOLFOX o FOLFIRI.

Administración de QT +anti VEGF (bevacizumab)

1. Infusión de bevacizumab con una duración aproximada de una hora y media, que en posteriores ciclos se acorta a 30 minutos si no hay efectos adversos.
2. Tras un periodo de descanso de 1 hora tras la infusión de anti-VEGF, continuará el tratamiento FOLFOX o FOLFIRI.

Todos los pacientes recibieron quimioterapia continua hasta que la enfermedad progresó o se presentó intolerante al medicamento. La tasa de respuesta se probó de acuerdo con RECIST 1.1, que es el estándar de evaluación para el efecto curativo de los tumores.