



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE ONCOLOGIA

SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN A TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA CON FOLFIRI MAS BEVACIZUMAB EN PACIENTES CON CÁNCER COLORECTAL ETAPA IV: COHORTE RETROSPECTIVA

No. de Registro SIRELCIS: R-2017-3602-21

TESIS

POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD EN:
ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA

DRA. JENNIFER VANESSA RAMIREZ PUENTE
Alumno

ASESOR

DR. MARIO AQUILINO PEREZ MARTINEZ
ONCOLOGO MEDICO
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



CIUDAD DE MÉXICO
Enero 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3602** con número de registro **17 CI 09 015 057** ante COFEPRIS
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **15/08/2017**

DR. MARIO AQUILINO PÉREZ MARTÍNEZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Sobrevida libre de progresión a tratamiento de primera línea con FOLFIRI mas Bevacizumab en pacientes con Cáncer Colorectal Etapa IV: Cohorte Retrospectiva

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro Institucional:

Núm. de Registro

R-2017-3602-21

ATENTAMENTE


DR. (A) PEDRO MARIO ESCUDERO DE LOS RÍOS

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3602

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ALUMNA: Dra. Jennifer Vanessa Ramírez Puente
Médico Adscrito a Oncología Médica
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del
Gobierno y Municipios del Estado de Baja California
Calle Pacífico #3011 Fracc. El Mirador, Tijuana, BC.
Jevanne81@hotmail.com

ASESOR CLÍNICO: Dr. Mario Aquilino Pérez Martínez
Medico Adscrito al Servicio de Oncología Medica
Hospital de Oncología CMN SXXI
Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores, CP 06720
Tel. 56276900, ext. 22530 maryoperez@aol.com,
maryoperez@live.com

Dr. Mario Aquilino Pérez Martínez

INDICE

Resumen	4
Marco Teórico	5
Planteamiento de Problema	22
Justificación	24
Objetivos	25
Método	26
Resultados	30
Discusión	40
Conclusiones	
41	
Bibliografía	42
Anexos	46

RESUMEN ESTRUCTURADO

ANTECEDENTES: El cáncer colorectal representa el 4to lugar en frecuencia de todas las de neoplasias y el 2do en mortalidad en Estados Unidos [1]. La edad promedio al diagnóstico es de 50.8 años[2]. Mas del 50% al 60% de los pacientes diagnosticados con cáncer colorectal y tratados oportunamente con cirugía con intento curativo, desarrollarán metástasis. De los pacientes diagnosticados en etapa clínica IV, aproximadamente 80% al 90% de estos pacientes se presentan con enfermedad metastásica hepática irresecable [20]. Mas del 90% de los pacientes con cáncer colorectal, presentan adenocarcinomas originados de células epiteliales de la mucosa colorectal, como tipo histológico más frecuente. [4] El pronóstico del cáncer colorectal está claramente relacionado con la etapa clínica. En etapas iniciales, el método de etapificación es quirúrgico y está definido por el grado de penetración del tumor a la pared intestinal y actividad nodal metastásica, mientras que en etapas avanzadas, se recomienda la confirmación histológica de las lesiones sugestivas de metástasis, ya que esto es muy importante en los casos de enfermedad oligometastásica, y en los casos de enfermedad polimetastásica no es necesario si la enfermedad es muy evidente. La sobrevida de los pacientes con etapa clínica IV de cáncer colorectal con mejores cuidados de soporte es de 4 a 6 meses. El uso de quimioterapia con agente único ó con esquemas de combinación en enfermedad avanzada, ha mejorado la supervivencia global y la calidad de vida; duplicando y triplicando dicho beneficio. Con el advenimiento de terapia dirigidas como el Bevacizumab, se ha logrado incrementar esta sobrevida alrededor de los 25 meses.[37]

OBJETIVO: El objetivo principal de este estudio es evaluar la efectividad y seguridad a la primera línea de quimioterapia de combinación con el esquema de FOLFIRI más Bevacizumab en pacientes con diagnóstico de cáncer colorectal ECIV atendidos en el Servicio de Oncología Médica de la UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, bajo criterios de inclusión del programa de Catálogo II para acceso de terapias dirigidas como es el caso de bevacizumab.

ANALISIS ESTADÍSTICO: Se utilizará estadística descriptiva para representar los resultados y prueba t de Student o U de Mann Whitney según la distribución de los datos para variables dimensionales y proporciones con X²

1 MARCO TEÓRICO

1.1 Antecedentes

El cáncer colorectal representa el 4to lugar en frecuencia de todas las neoplasias y el 2do en mortalidad en Estados Unidos. [1] En el 2015 se estimaron 93,090 nuevos casos con cáncer de colon y aproximadamente 39,610 casos de cáncer colorectal. Durante el mismo año se estimó que 49,700 pacientes fallecerían por estas neoplasias. [1]

En México en el 2002, se registraron un total de 108,064 casos nuevos con diagnóstico histopatológico de cáncer; de los cuales 3,791 (3.5%) correspondieron a cáncer de colon (2.3%) y cáncer de recto (1.2%). Ocupaba el 3er lugar en mortalidad en mujeres y 4to lugar en hombres. Estas cifras fueron evolucionando y en el 2008 el cáncer colorectal se posicionaba en la 2da causa principal de muerte asociada a cáncer y el tercero en frecuencia afectando en igual proporción a hombres y mujeres. [2]

La edad promedio al diagnóstico 50.8 años, sin embargo en la actualidad se están detectando casos a edades más tempranas, lo que representa un reto para el diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado de estos pacientes. [2]

En el Instituto Mexicano del Seguro Social se realiza la encuesta de coberturas y prevalencias (ENCO-PREVENIMSS) que recoge información importante del total

de derechohabientes, donde se reportan que la prevalencia global de cáncer fue de 14.8 casos por 1,000 derechohabientes de 20 y más años. Del 2005 al 2012 se registraron 4781 nuevos casos con cáncer colorectal (6.2%), mediana de edad de presentación 61 años, con mortalidad en hombres 14.2% y en mujeres 15.6%. [3]

1.1.2 Patogénesis

Más del 90% de los carcinomas colorectales son de estirpe adenocarcinoma, que se originan de células epiteliales de la mucosa colorectal. Algunos otros subtipos que se consideran de presentación rara son los carcinomas neuroendocrinos, células escamosas, adenoescamoso, fusocelulares y carcinomas indiferenciados. El adenocarcinoma convencional está caracterizado por formación glandular, fundamental para el grado histológico.[4]

Los adenocarcinoma bien diferenciados están formados por glándulas en más del 95%. Los moderadamente diferenciados muestran 50-95% de formación glandular. El subtipo pobremente diferenciado es mayormente sólido y está constituido de menos del 50% de formación glandular. Alrededor del 70% de los casos son moderadamente diferenciados, mientras que los bien diferenciados y pobremente diferenciados corresponden al 10% y 20% respectivamente. Lo anterior se considera un variable pronóstica independiente del estadio sin embargo los pacientes de alto grado o pobremente diferenciados están asociados a una sobrevida pobre.[4] [5]

La variante mucinosa del adenocarcinoma está constituido por >50% del volumen tumoral con mucina extracelular. La mayoría de estos tumores se

presentan en pacientes con cáncer colorectal hereditario no polipósico o síndrome de Lynch y por lo tanto corresponden a tumores con niveles elevado de inestabilidad microsatelital (MSI-H). Estos tumores tienen un comportamiento semejante a los de bajo grado.[5]

Como parte de la evaluación de patología incluye la realización del panel de inmunohistoquímica, que incluye las citoqueratinas (CK) 20, 7 y CDX2. La mayoría de los cánceres colorectales son CK20 positivo y CK7 negativo. Sin embargo, hasta el 20% de los cánceres de colon y recto expresan CK7 positivo/CK20 negativo o CK7 negativo/CK20 negativo y la importancia clínica de esto es que se ha encontrado que una reducción o ausencia de la expresión de CK20 está asociada a MSI-H. [4][6]

El cáncer colorectal es el resultado de la acumulación progresiva de alteraciones genéticas y epigenéticas que llevan a la transformación de un epitelio normal hacia un adenocarcinoma. [7] Mucho hemos avanzado en el entendimiento de los mecanismos moleculares del cáncer colorectal desde la década de los 90's donde se propuso el modelo genético de carcinogénesis del cáncer colorectal. Desde la progresión de mucosa normal al adenoma y posteriormente al carcinoma por la acumulación de mutaciones de los genes APC, K-RAS, P53 y DCC. El gen APC (*Adenomatous polyposis coli*) codifica la proteína que posee múltiples dominios funcionales que se unen a una variedad de proteínas intracelulares entre las cuales se encuentran las β -cateninas, γ cateninas y tubilinas entre otras. Las

mutaciones germinales de éste gen resultan en una variedad de síndromes entre los cuales se encuentran el síndrome de Gardner, Poliposis Adenomatosa Familiar y el Síndrome de Turcott. Esta mutación del gen APC se encuentra en el 70% de todas las presentaciones esporádicas de los adenocarcinomas colorectales. [8][9]

1.1.3 Patología y Biomarcadores en Cáncer Colorrectal.

Dentro de los aspectos importantes del estudio histopatológico del cáncer colorrectal se encuentran: a) la invasión a todas las capas de la pared y estructuras circunvecinas (submucosa, muscular propia, tejidos pericolonicos, peritoneo visceral u otros órganos); b) el número de ganglios linfáticos afectados, que como mínimo el cirujano oncólogo debe disecar 12 ganglios linfáticos para llevar a cabo una etapificación precisa; así como los depósitos tumorales en la grasa pericorectal.[20] Con esta información se conforma el llamado TNM que nos permite la estadificación clínica (Anexo 1).

Se tiene un avance significativo en el tratamiento farmacológico de los pacientes con cáncer colorrectal recurrente o metastásico y esto es debido a que se han logrado identificar biomarcadores útiles en la toma de decisiones de tratamiento, ya que nos permiten identificar a pacientes con un alto riesgo de recurrencia y diseminación, así cómo nos permiten identificar aquellos que tendrán falta de respuesta al tratamiento.[10]

En la última década se han realizado investigaciones extensivas de biomarcadores de los cuales solo unos pocos han demostrado tener información pronóstica. De estos biomarcadores destacan el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), BRAF, expresión de MSI-H (defectos en reparación de rearrreglos de DNA), fenotipo MSI, expresión de p53, expresión de 18q y la mutación de KRAS. [10] El cáncer de colon se desarrolla por inestabilidad genética, y se ha documentado que hasta un 15% se debe a defectos en la reparación de genes (MMR, mismatch repair). El MMR se puede medir por inestabilidad microsatelital o por la pérdida de proteínas involucradas en el proceso de MMR con son las MLH1, MSH1, MSH6 y PMS2. De modo que los pacientes que muestren estabilidad de microsatélites se espera se beneficien de la terapia adyuvante con flouropirimidinas. [11,12]

KRAS: (Kirstein rat sarcoma) es parte de la familia de genes RAS y se considera el proto-oncogen más prominente en la carcinogénesis del cáncer colorectal. Es el responsable del acoplamiento de los factores de crecimiento a la proteína MAP cinasa que permite expresión nuclear de los genes. Su mutación se encuentra en el 37-41% de los carcinomas colorectales. [13]

EGFR: El Receptor del factor de crecimiento epidérmico, se encuentra en la superficie células y se activa mediante la unión de sus ligandos específicos, incluyendo el factor de crecimiento epidérmico y el factor de crecimiento transformante alfa (TGF α). Se encuentra amplificado en un 60-75% de los casos, confiriendo un peor pronóstico a la enfermedad. Cuando la unión del ligando con

el EGFR tiene lugar y éste se activa, la señal puede transmitirse a través de tres grandes vías de señalización intracelular: mediante activación de RAS-BRAFMAPK, mediante la activación de P13K-AKT-PTEN-mTOR y mediante la vía del transmisor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3). [14]

El beneficio de la terapia blanco sobre el EGFR se ha estudiado ampliamente en pacientes con cáncer colorectal metastásico, logrando mayor experiencia con el uso de Cetuximab y Panitumumab al agregarse a la terapia citotóxica estándar otorgando beneficio en cuanto a sobrevida libre de progresión, pero no sobrevida global. Este beneficio se logró en pacientes que presentan determinación de KRAS no mutado (wild type), esto debido a que una mutación del gen KRAS lleva a la activación de la vía de señalización del EGFR, de esta forma se anula cualquier efecto en el bloqueo ascendente del EGFR.[15]

P53: Factor de transcripción con actividad de supresión tumoral localizado en el cromosoma 17p13.1 y que se encuentra mutado en el 50% de los tumores. Normalmente induce genes que pueden causar arresto del ciclo celular o apoptosis, así como la inhibición de la angiogénesis. Cuando existe mutación de P53 se bloquean estas funciones.[12]

BRAF: Es una proteincinasa de la familia RAS que actúa en la vía RAS/RAF/MEK/ERK y que se ha encontrado como un blanco terapéutico prometedor en varias neoplasias. Su mutación ocurre en el 5 al 15% del cáncer colorectal y es encontrando en tumores localizados en colon derecho con presentación histológica pobremente diferenciado. Se ha encontrado con mayor

frecuencia en pacientes de edad avanzada y predominantemente en el sexo femenino. La mutación más frecuente (90%) es la sustitución de V600E, y se localiza en el dominio cinasa de la proteína (exón 15). Las mutaciones de BRAF son mutuamente excluyentes con las mutaciones de KRAS, de forma que nunca están presentes en tumores KRAS mutados y viceversa. Se asocian con la presencia de alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H), secundaria a defectos adquiridos en la función de las enzimas de sistema MMR. La presencia de mutaciones de BRAF se asocia con un peor pronóstico. Sin embargo, su valor en la clínica obedece a que es factor predictivo de la respuesta a terapias dirigidas frente a EGFR como cetuximab y panitumumab. [16]

VEGF: El factor de crecimiento endotelial vascular es una glicoproteína homodimérica que tiene un papel importante en el proceso de angiogénesis; esta se fija a dos receptores del VEGF (VEGF-1 y VEGF-2) los cuales se expresan en las células endoteliales vasculares. Este factor de crecimiento en el ser humano sano es el encargado del desarrollo embrionario y en la edad adulta es importante en la cicatrización de heridas. Es sobreexpresado por la sobreexpresión de oncogenes, múltiples factores de crecimiento y por la hipoxia. [17][18]

La producción tumoral del VEGF y otros factores de crecimiento se traduce en la formación de nueva vasculatura dentro y alrededor del tumor, permitiendo su crecimiento exponencial. Esta vasculatura tumoral formada bajo la influencia del VEGF es estructural y funcionalmente anormal; los vasos sanguíneos tienen formas irregulares y tortuosas, son débiles y hemorrágicos. Esas características

determinan que el flujo sanguíneo del tumor sea subóptimo, lo que conlleva a hipoxia y a una mayor producción de VEGF.[19]

1.1.4 Presentación Clínica.

El cáncer colorectal se origina en la mucosa intestinal y generalmente crece intraluminal a la vez que penetra a las capas del intestino y/o se disemina a tejidos adyacentes. Por ello, sus síntomas son asociados al tamaño tumoral o a lo avanzado de la etapa clínica, por lo que al inicio se manifiesta como síntomas gastrointestinales inespecíficos. Los cambios en el hábito intestinal, dolor abdominal localizado o generalizado, pérdida de peso no intencional, astenia y anemia ferropénica son los signos y síntomas más comunes y son dependientes de la localización y etapa del tumor primario.[21]

A pesar de que las tasas de recaída local son bajas, la recurrencia sistémica es la forma más frecuente de reaparición de la enfermedad después del tratamiento con cirugía. El pronóstico del cáncer colorectal está directamente relacionado con la estadificación inicial (grado de penetración del tumor a la pared intestinal y actividad nodal metastásica). Sin embargo, parámetros como el grado de diferenciación celular, invasión linfática o perineural, respuesta inflamatoria linfática y el estado de los márgenes de resección son factores pronósticos importantes. Un resultado de antígeno carcinoembrionario (ACE) y/o Ca 19.9 elevado, confieren un pronóstico negativo de la enfermedad. Está bien establecido que en cáncer colorectal, el uso de quimioterapia adyuvante disminuye el riesgo absoluto de muerte en un 3-5% en etapas II, 10-15% en etapas III.

Generalmente, la terapia adyuvante está recomendada para las etapas III y etapas II de alto riesgo de recurrencia, de aquí que la supervivencia a 5 años de estas etapas después de resección quirúrgica es del: etapa I 85-95%, etapa II 60-80% y etapa III 30-60% [21,22]. Aproximadamente del 50% al 60% de los pacientes diagnosticados con cáncer colorectal desarrollarán metástasis y del 80% al 90% de estos pacientes presentarán enfermedad hepática metastásica irresecable. La enfermedad metastásica se desarrolla con mayor frecuencia de manera metacrónica después del tratamiento para la enfermedad locoregional siendo el hígado el sitio más frecuentemente afectado. Aproximadamente una tercera parte de los pacientes pueden tener la presentación sincrónica asociándose a un peor pronóstico, comparado con los pacientes que cursan con enfermedad de presentación metacrónica.

Existen algunos criterios clínico-patológicos importantes para establecer el pronóstico del cáncer colorectal diseminado, como son la presencia de metástasis extra-hepáticas, más de 3 sitios de actividad y un intervalo libre de enfermedad menor a 12 meses están íntimamente relacionados con un peor pronóstico. [20]

1.1.5 Diagnóstico

La endoscopia es el procedimiento diagnóstico principal, debiéndose realizar una sigmoidoscopia puesto que más del 35% de los tumores están localizados en la unión rectosigmoidea; o una colonoscopia total. Las ventajas de realizar un procedimiento endoscópico son múltiples ya que nos permite determinar el sitio

exacto de localización de una tumoración, así como la toma de biopsia; además de la detección de lesiones premalignas sincrónicas. [21]

Cuando existe sospecha clínica o bioquímica de metástasis siempre debe de confirmarse con un estudio radiológico adecuado por ejemplo Tomografía Axial Computada, Resonancia Magnética o Ultrasonografía. El uso del estudio de Tomografía por emisión de positrones (PET-CT) con flourodeoxyglucosa está indicado para la identificación de lesiones metastásicas, sobre todo en aquéllos casos cuando existe elevación del antígeno carcinoembrionario sin un sitio identificado como metástasis por métodos de imagen convencional. [22][23]

Previo al inicio de tratamiento con quimioterapia, es importante documentar la histología del tumor primario y/ó de sus metástasis, ya que en el concepto de enfermedad oligometastásica, se realiza esfuerzo terapéutico máximo con el equipo multidisciplinario, para buscar el mejor control posible de la enfermedad. Aquellas lesiones que son resecables no requieren de una biopsia confirmatoria previa intervención quirúrgica.

1.2 Tratamiento

La gran mayoría de los pacientes con enfermedad metastásica, no son resecables al momento del diagnóstico, es por esto que antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento, todo paciente debe ser evaluarse con un enfoque multidisciplinario que implique la participación del oncólogo médico, el oncólogo quirúrgico, el radioterapeuta, radiología y patología, para ofrecer el mejor tratamiento posible y buscar el mejor resultado terapéutico. Destaca el concepto de tratamiento quirúrgico aún en enfermedad avanzada y de presentación oligometastásica,

destacándose el hecho de que el tratamiento oncológico de la enfermedad sistémica incluye una gran variedad de factores a considerar: edad del paciente, estado funcional, resecabilidad de las lesiones metastásicas, comportamiento biológico del tumor, presencia de biomarcadores predictores de respuesta a tratamiento sistémico y empleo de terapias dirigidas, ante lo complejo de los factores previamente expuestos, está definido el concepto de atención continua, de la enfermedad metastásica, destacando el hecho de que cada decisión de tratamiento debe ser consensada y evaluada por el equipo multidisciplinario, estableciendo un plan general de tratamiento, modificable en base a la respuesta obtenida en cada etapa de tratamiento y con revaloración multidisciplinaria ante cada nueva etapa de tratamiento y toma de decisiones, para lograr de esta manera, ofrecer la mayor ayuda posible y maximizar los beneficios de cada modalidad terapéutica oncológica. [20]

1.2.2 Tratamiento Sistémico con Quimioterapia y terapias dirigidas.

5Floururacilo (5FU): Es el primer fármaco que demostró utilidad en el tratamiento de cáncer colorectal. Su mecanismo de acción citotóxico primario es a nivel de síntesis de DNA mediante inhibición de timidilato sintetasa. Es rápidamente metabolizado a compuestos inactivos. Su uso en bolos de monoterapia tiene actividad limitada logrando solo 10% en tasa de respuesta. La toxicidad depende de la forma de infusión, la neutropenia grado 3 es más frecuente en la

administración endovenosa en bolos, mientras que la toxicidad más frecuente con infusión continua es el síndrome mano-pie.[26][27]

Capecitabine: Considerada una prodroga de 5FU, tiene absorción total a través de la pared intestinal. Su producto enzimático final, timidina fosforilasa se concentra en niveles elevados en el tejido tumoral. Su toxicidad limitante de dosis es diarrea, síndrome mano-pie y mucositis.[28]

Irinotecan: Es un inhibidor de la topoisomerasa I, activo en monoterapia en cáncer colorectal avanzado, sin embargo es más activo en combinación con 5FU así como en combinación con terapia blanco como Bevacizumab y Cetuximab. Como monodroga el Irinotecan ha demostrado beneficio después de la falla a 5FU en pacientes con cáncer colorectal. Su toxicidad limitante de dosis es la diarrea, sin embargo el uso precoz de loperamida disminuye la severidad de la enterotoxicidad.[29]

Oxaliplatino: Es el único agente derivado del cisplatino con actividad significativa en el tratamiento de cáncer colorectal metastásico en combinación con 5FU. Como monodroga en primera línea alcanza tasas de respuesta del 20-25%. Su toxicidad limitante de dosis es la neuropatía sensitiva periférica que puede presentarse de manera crónica. [30]

Esquemas de Combinación: El uso de irinotecan asociado a 5FU/leucovorin ha demostrado beneficio en sobrevida global y libre de progresión en ensayos

clínicos fase III, logrando tasas de respuesta de 49% vs 31% , tiempo a la progresión de 6.7 meses vs 4.4 meses con mediana de supervivencia global de 17 meses (17.4 vs 14.1 meses en comparación con el uso de irinotecan monofármaco). [31]

Se ha documentado también actividad con la adición de oxaliplatino a esquemas de 5 FU en infusión, alcanzado también beneficio en términos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global. En base a lo anterior y para establecer la mejor combinación posible, se realizó un estudio comparativo de FOLFOX vs FOLFIRI encontrando tasas de respuesta del 34% vs 31% $p=0.60$, tiempo a la progresión de 7 meses no habiendo diferencias en los dos grupos, duración de respuesta 10 meses vs 9 meses, supervivencia global de 15 meses vs 14 meses habiéndose establecido que ambos esquemas eran igual de eficaces, existiendo diferencias solo en el perfil de toxicidad. [32]

1.2.3 Terapia Blanco

Bevacizumab

Las terapias dirigidas al VEGF como es el caso de Bevacizumab ejercen sus efectos terapéuticos a través de diversos mecanismos como son: la inhibición del crecimiento de nuevos vasos, regresión de la vasculatura tumoral de neoformación, alteración de la función vascular y flujo sanguíneo tumoral, así como efectos directos sobre las células tumorales. [19] Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al VEGF, inhibiendo así la unión de este a sus receptores (VEGF-1 y VEGF-2) situados en la superficie de las

células endoteliales. La inhibición de la vía de señalización del VEGF mediada por tirosincinasas causa bloqueo en la angiogénesis, lo que conduce a la estasis o regresión del crecimiento tumoral.[33] Adicionalmente, causa alteración a la vasculatura tumoral y reduce la elevada presión intersticial intratumoral.[34] Dentro de sus efectos adversos más frecuentes es la presencia de proteinuria y síndrome nefrótico, hipertensión arterial, hemorragias, eventos tromboembólicos arteriales, perforación intestinal, riesgo de fístulas. Se recomienda que los pacientes que se encuentren en tratamiento con Bevacizumab tengan evaluación intermitente mediante urianálisis y depuración de proteínas en orina de 24hrs; monitoreo de presión arterial; retrasar el uso de Bevacizumab por al menos 28 días en pacientes que han sido sometidos a cirugía mayor o radioterapia. (anexo 3)

Bevacizumab en terapia de 1era línea

Desde los estudios fase II, ya se había demostrado que la adición de Bevacizumab a la quimioterapia estándar causaba incremento en la tasa de respuesta tumoral, la mediana de tiempo a la progresión y la sobrevida libre de progresión. Diversos estudios fase III han evaluado el papel que desarrolla Bevacizumab en el tratamiento de primera línea del Cáncer Colorectal Metastásico.[35] estableciéndose como un fármaco de elección en esquemas de quimioterapia de primera línea. [36](Figura1)

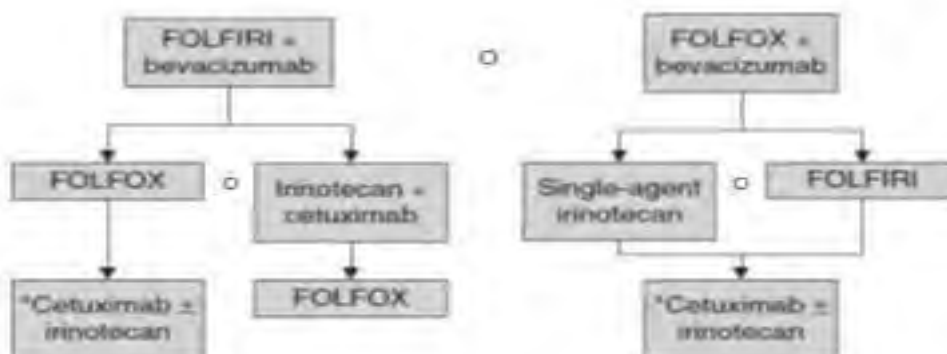


Figura 1: Uso de Bevacizumab en Primera Linea en pacientes con CCRm, terapia agresiva.

Hurwitz, y colaboradores, en su estudio fase III conocido como AVF2107, incluyeron 813 pacientes con cáncer colorectal metastásico vírgenes a tratamiento, que fueron asignados aleatoriamente a recibir un esquema de Irinotecan, 5Floururacilo y Leucovorin (IFL) + Bevacizumab vs IFL+ placebo. El estudio fue diseñado para demostrar que la adición de Bevacizumab a la quimioterapia tenía impacto en la sobrevida. Fue así que se identificó que existía mejoría en cuanto a la sobrevida libre de progresión (SLP) 20.3 meses en el grupo IFL+Bevacizumab vs 15.6 meses en IFL+Placebo. Duración de respuesta 10.6 vs 6.2 meses respectivamente y la tasa de respuesta 44.8 vs 34.8% a favor de la combinación con Bevacizumab. [34] Habiéndose demostrado que el utilizar un esquema con 5FU + irinotecan + bevacizumab mostraba beneficio significativo en términos de eficacia, se evaluó si se mantiene el beneficio con el uso de un esquema bisemanal. Fuch y colaboradores, evaluaron el esquema de

FOLFIRI+Bevacizumab vs IFL + Bevacizumab; encontrándose que había una mejoría en la sobrevida libre de progresión 11.2 meses a favor de la combinación FOLFIRI+ Bevacizumab en comparación con 8.3 meses del esquema de IFL+ Bevacizumab, con tasas de respuesta global del 57.9% vs 53.3% a favor de la combinación de FOLFIRI+ Bevacizumab. [37]

Se ha intentado encontrar esquemas alternos que incluyan irinotecan sin la necesidad de infusiones prolongadas; el caso es el de XELIRI (capecitabine más Irinotecan que en estudios han demostrado un beneficio similar a FOLFIRI sin embargo con mayor toxicidad.

En el estudio TRIBE fase III se comparó FOLFOXIRI/Bevacizumab con FOLFIRI/Bevacizumab en 508 pacientes con cáncer colorectal metastásico irreseccable. Su objetivo primario fue la sobrevida libre de progresión y secundarios sobrevida global, seguridad, resección RO y biomarcadores. Tras un seguimiento de 26.6 meses, 424 pacientes tuvieron progresión y 244 muertes. La sobrevida libre de progresión con FOLFOXIRI/Bevacizumab fue de 12.2 meses vs FOLFIRI/Bevacizumab 9.7 meses. Tasa de respuesta del 65 vs 53% $p=0.006$. Sin embargo, con mayor toxicidad en el grupo de FOLFOXIRI/Bevacizumab. [39]

Bevacizumab en 2da línea

En los pacientes tratados con esquemas de quimioterapia más Bevacizumab en primera línea, el uso más allá de la progresión es combinado con una segunda línea de flouropirimidinas es una práctica común. Dos ensayos clínicos han estudiado esta opción terapéutica en específico.

- Estudio TML (ML18147) con 820 pacientes con cáncer colorectal irresecable que progresaron dentro de los 3 meses de haber recibido su primera línea con Bevacizumab. Se reportó beneficio en sobrevida libre de progresión con medianas de 5.7 vs 4.1 meses y sobrevida global de 11.2 vs 9.8 meses a favor de aquellos que recibieron Bevacizumab. [40]
- Estudio BEBYP con 185 pacientes con progresión a primera línea a Bevacizumab, aleatorizados a recibir una segunda línea con FOLFOX o FOLFIRI con o sin Bevacizumab, logrando mediana de sobrevida libre de progresión de 6.8 vs 5 meses. Este estudio fue detenido prematuramente debido a los reportes prematuros de TML donde se observó el beneficio de Bevacizumab en segunda línea. [41]

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tratamiento estándar en pacientes con Cáncer Colorectal Metastásico sin opción de tratamiento quirúrgico es la quimioterapia de combinación a base de fluoropirimidinas y un agente nuevo (oxaliplatino ó irinotecan), además de poder agregar una terapia dirigida, si se conoce el estado del gen k-ras (con mutación ó sin mutación), se recomienda el empleo de quimioterapia combinada más un agente anti-EGFR (Cetuximab ó Panitumumab), para los casos que no muestran mutación, dado que está bien establecido su valor como biomarcador de respuesta. Sin embargo, dada la dificultad técnica para contar con el resultado de la prueba en nuestra institución, el tratamiento estándar en nuestra práctica por frecuencia y acceso de la prueba es quimioterapia estándar más Bevacizumab como primera línea de tratamiento del cáncer colorectal avanzado.

En el instituto, los pacientes tienen acceso a medicamentos de terapia dirigida mediante el programa de Catalogo II (Torre de control), dado al alto costo del tratamiento, es importante la selección de los pacientes candidatos al tratamiento y mediante un perfil clínico bien definido, con la finalidad de lograr el máximo beneficio de dichos tratamientos a una población muy seleccionada de pacientes.

Dada la relevancia del tema, la importancia por frecuencia de casos atendidos en la unidad y que a pesar del esfuerzo económico que se realiza en la atención de pacientes sin opción curativa con estos medicamentos, es muy importante evaluar los resultados de la atención otorgada en nuestro servicio para dicha neoplasia.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACION

3.1 Principal:

1. ¿Cuál es la sobrevida libre de progresión en los pacientes con cáncer colorectal metastásico que reciben FOLFIRI+ Bevacizumab en el Hospital de Oncología de CMN SXXI?

3.2 Secundarias:

2. ¿Cuál es la tasa de respuesta en los pacientes con cáncer colorectal metastásico que reciben FOLFIRI+ Bevacizumab en el Hospital de Oncología de CMN SXXI?

3. ¿Cuál es la toxicidad del esquema de FOLFIRI+Bevacizumab en nuestros pacientes?

4. JUSTIFICACIÓN

En el tratamiento de Cáncer Colorectal metastásico, el Bevacizumab es uno de los medicamentos aprobados internacionalmente en primera línea, esto en base a un incremento en sobrevida de los pacientes y con mejoría en tasas de respuesta cuando se combina con FOLFIRI en comparación con los esquemas previamente disponibles, se tiene evidencia a nivel mundial de su beneficio, sin embargo, se carece de estudios en población latina y sobre todo en México.

La UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, es la unidad hospitalaria de 3er nivel de atención perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social con la mayor captación de pacientes a nivel nacional, de ahí que la estructura y organización de la misma permite que se den procesos de atención eficientes y manejo multidisciplinario de los pacientes.

La finalidad principal de este estudio es evaluar la efectividad del esquema de tratamiento propuesto en relación a la sobrevida libre de progresión y de manera secundaria a valorar tasa de respuesta y toxicidad.

5. HIPOTESIS

Por ser un trabajo observacional retrospectivo no requiere hipótesis.

6. OBJETIVOS

6.1 Primario:

Evaluar la sobrevida libre de progresión de los pacientes con cáncer colorectal avanzado, atendidos en el servicio de Oncología Médica en la UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI manejados con FOLFIRI+ Bevacizumab como tratamiento de primera línea.

6.2 Secundario:

Evaluar las tasas de respuesta y la toxicidad de los pacientes con cáncer colorectal avanzado, atendidos en el servicio de Oncología Médica en la UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI con FOLFIRI+ Bevacizumab como primera línea de tratamiento.

7. MATERIAL Y METODOS

7.1 Diseño. Estudio transversal, descriptivo,

7.2 Universo de Estudio.

Se seleccionarán pacientes mayores de 18 años con el diagnóstico de cáncer colorectal avanzado e irresecables documentados por reporte de patología, que reunieron criterios de programa institucional de Catálogo II para autorización de uso de Bevacizumab tratados con FOLFIRI+ Bevacizumab en primera línea de tratamiento en la Consulta Externa del Servicio de Oncología Médica en la UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

7.3 Periodo de Estudio: Enero del 2011 a diciembre del 2014.

7.4 Tipo de Muestreo. Casos consecutivos.

7.5 Criterios de Selección

a. Inclusión.

- i. Pacientes mayores de 18 años
- ii. De cualquier genero
- iii. Diagnóstico de cáncer colorectal corroborado histológicamente.
- iv. Con enfermedad metastásica, localmente avanzada irresecable o recurrente.
- v. Tratamiento con FOLFIRI+ Bevacizumab en primera línea de tratamiento.
- vi. Tratamiento por lo menos durante 1 ciclo para la evaluación de toxicidad y 3 ciclos para la evaluación de respuesta.
- vii. ECOG 0-2.
- viii. Criterios de Catálogo II para autorización de Bevacizumab (anexo 5)
- ix. Tratados en el servicio de Oncología Médica, Hospital CMN SXXI.

b. Exclusión.

- i. Antecedentes de segundas neoplasias manejadas con tratamiento sistémico.
- ii. ECOG-3
- iii. Uso de quimioterapia previa con irinotecan
- iii. Presencia de falla hepática o renal.
- iv. Antecedentes de enfermedad tromboembolica de menos de un año.
- v. Mujeres embarazadas o lactando

c. Eliminación.

- i. Pacientes con formato de captura sin el 100% de llenado o extravío del mismo.

7.6 Definición de Variables

a. Variable Dependiente

Sobrevida Libre de Progresión

Definición conceptual: el período que transcurre después de iniciar un tratamiento para el cáncer durante el que el paciente sobrevive encontrar datos de crecimiento tumoral o aumento de síntomas. La supervivencia sin progresión es una manera de comprobar la eficacia de un tratamiento Definición operativa: El periodo entre el inicio de un tratamiento y datos clínicos o radiográficos de aumento del tumor.

Tipo de variable: Universal.

Escala de medición: Cualitativa nominal y ordinal.

Unidad de medición: Meses

Operacionalización: Se medirá a través del registro en el expediente clínico.

b. Variables Independientes

Tipos de Quimioterapia

Definición: Tratamiento sistémico con efecto citotóxico en células tumorales

Escala: Nominal

Indicador: Irinotecan, Bevacizumab

Operacionalización: Se tomará del expediente clínico

c. Otras Variables:

Edad: Definición: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la utilización de los servicios. Expresado en años. Escala: Intervalo Indicador: Años. Operacionalización: Se tomará del expediente clínico.

Género: Definición: Condición orgánica que distingue a los seres humanos por sus diferencias anatómico-fisiológicas en masculino/femenino. Escala: Nominal dicotómica Indicador: 1 Masculino, 2 femenino. Operacionalización: Se tomará del expediente clínico.

ECOG. Definición: Escala de evaluación del estado funcional del paciente con cáncer. Definición Operacional: Número de estado funcional del paciente de acuerdo a la escala de ECOG (Anexo) Escala de Medición: 0 a 5. Fuente: Expediente Clínico.

Sitios de Metástasis. Tipo de Variable: Cuantitativa Ordinal. Definición Conceptual: Cantidad de órganos con actividad tumoral por evaluación clínica y/o radiográfica. Definición Operacional: Número de órganos afectados del paciente. Escala de Medición:

1. Pulmón
2. Hígado
3. Hígado-Pulmón
4. Peritoneo
5. Otro

Fuente: Expediente Clínico

Tasas de Respuesta: RECIST (anexo 2)

Tipo de Variable: Cualitativa Ordinal.

Definición Conceptual: Disminución en el tamaño o número de las lesiones medibles por acción del tratamiento.

Escala de Medición:

1. Completa: desaparición de todas las lesiones tumorales medibles por menos durante 4 semanas.
2. Parcial: disminución en más del 30% del tamaño de las lesiones medibles.
3. Estable: sin incremento o disminución de el tamaño de las lesiones, no se puede clasificar como respuesta completa o parcial.
4. Progresión: Incremento en más del 20% del tamaño de las lesiones, o aparición de nuevas. Fuente: Expediente clínico.

Toxicidad

Tipo de Variable: Cualitativa Nominal

Definición Conceptual: Efectos perjudiciales que se presentan posterior a la administración de quimioterapia en cualquier vía de administración. Éstas se clasifican en grados de acuerdo a la escala CTC (Common Toxicity Criteria) 4.0

Definición Operacional: Serán los datos reportados de la presencia de toxicidad por quimioterapia severa grado III o IV que haya originado el medicamento

Indicador:

1. Fatiga
2. Anemia
3. Neutropenia
4. Fiebre neutropénica
5. Anorexia
6. Deshidratación
7. Constipación
8. Nausea
9. vomito
10. Proteinuria
11. Hipertensión arterial
12. Síndrome mano-pie

Escala de Medición:

1. Grado 1
2. Grado 2
3. Grado 3
4. Grado 4
5. Grado 5

Fuente: Expediente Clínico y reportes de laboratorio.

Las toxicidades que se evaluarán están relacionadas con el mecanismo de acción de los medicamentos usados y se detalle ampliamente en los anexos (3)

8. RESULTADOS

Un total de 94 pacientes fueron elegidos por selección por conveniencia con diagnóstico de cáncer colonrectal EC IV en manejo de Quimioterapia con Bevacizumab, en el Servicio de Oncología Médica, en el periodo comprendido de Enero del 2011 y Diciembre del 2014.

A continuación se exponen detalladamente los resultados obtenidos para las variables del estudio.

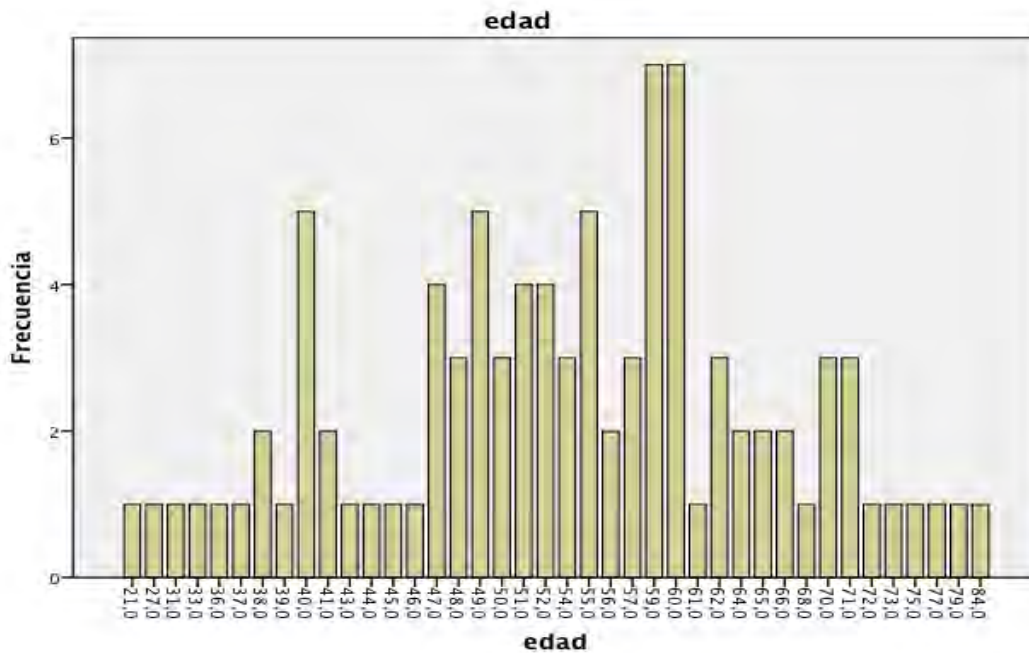
8.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO GENERAL

8.1.1 VARIABLES

a) EDAD

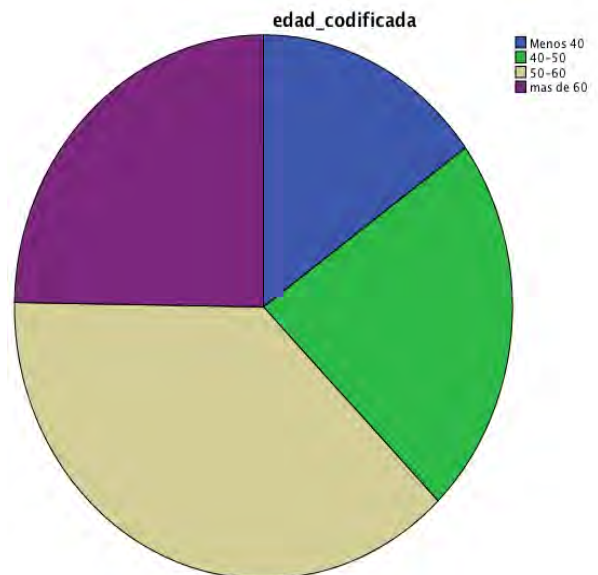
La edad media de los pacientes del estudio se sitúa en $54.19 \pm 11,79$ años, con un rango de edades desde los 21 hasta los 84 años. Como se ve en la gráfica existe una tendencia mayor entre la quinta y sexta década de la vida a presentar enfermedad avanzada, como lo reportado en la literatura.

Edad		
N	Válido	
		94
Media		54,194
Desviación estándar		11,7938
Rango		63,0
Mínimo		21,0
Máximo		84,0



Se realizó una codificación de edad para considerar los pacientes en edad temprana y se definió por décadas, siendo que entre los 50-60 años se encuentra el mayor grupo de pacientes.

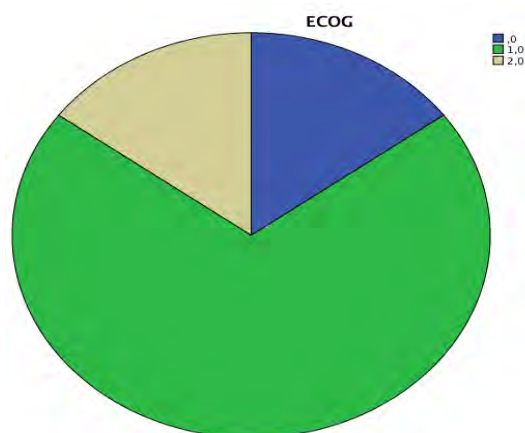
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Menos 40	14	14,9
	40-50	21	22,3
	50-60	35	37,2
	mas de 60	23	24,5
	Total	93	98,9
Perdidos	Sistema	1	1,1
Total		94	100,0



B) ECOG

La mayor parte de los pacientes de esta muestra presentaron un ECOG de 1 al momento del inicio del tratamiento (70.2%), seguido de ECOG de 0 y 2 con los mismos porcentajes 14.9%.

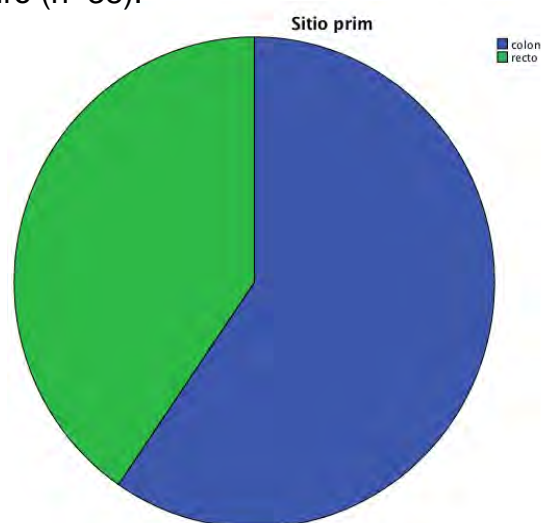
	Frecuencia	Porcentaje
0	14	14,9
1	66	70,2
2	14	14,9
Total	94	100,0



8.1.2 ESTADO INICIAL DE LA ENFERMEDAD

Se considero de los pacientes potenciales y seleccionados se corroboro el estado inicial de la enfermedad metastásica, presentándose más casos de cáncer de colon (n=56) a comparación de cáncer de recto puro (n=38).

	Casos	Porcentaje
colon	56	59,6
recto	38	40,4
Total	94	100,0



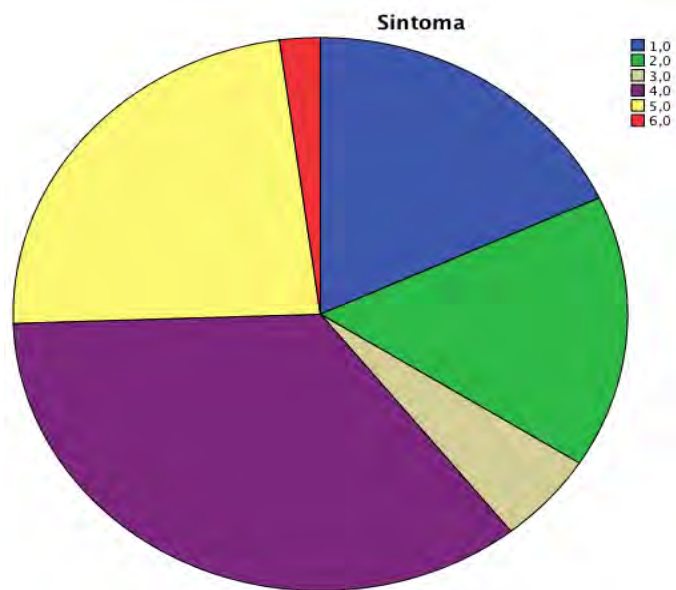
Se consideraron los casos con enfermedad metastásica o recurrente para el manejo con Bevacizumab siendo muy distribuido en ambos grupos. Debido a que se trata de una cohorte seleccionada no es posible determinar si la distribución de la muestra sería representativa de la población.



	Casos	Porcentaje
metastasisico	51	54,3
recurrente	43	45,7
Total	94	100,0

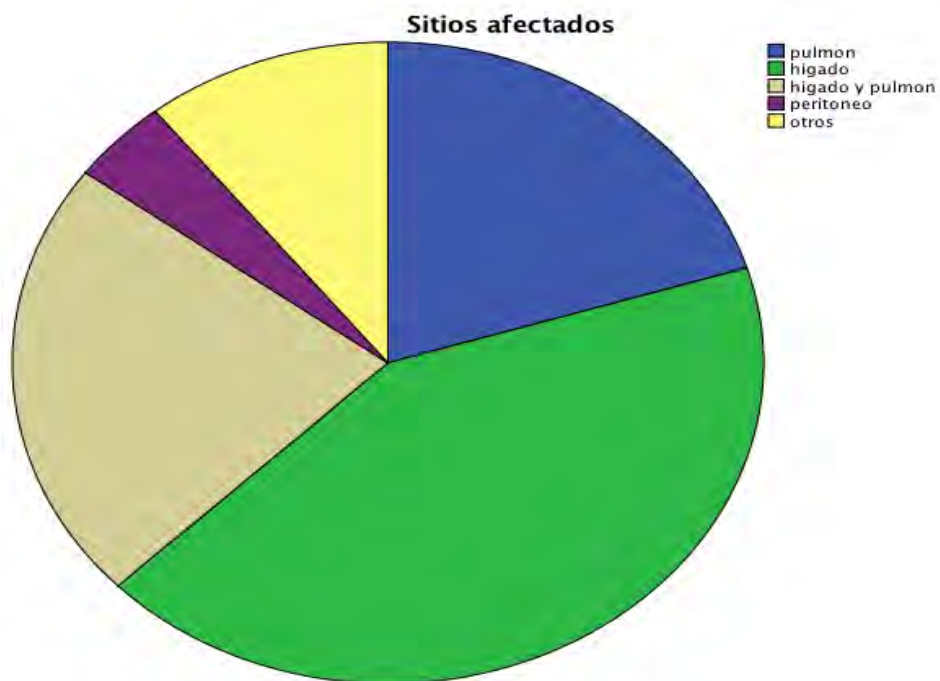
El síntoma principal referido al momento del diagnóstico por estos pacientes fue dolor con un porcentaje de 23.4%, seguido de sangrado con 18.1%.

	Casos	Porcentaje
Sangrado	17	18,1
Oclusión	15	16,0
Perforación	5	5,3
Otros (inespecífico)	33	35,1
Dolor	22	23,4
Asintomático	2	2,1
Total	94	100,0



Los pacientes con datos de metastasis, el higado fue el sitio con mayor presencia de lesiones metastásicas, sumando 65%, considerando las lesiones conjuntas de pulmón e higado. Seguido de pulmon con enfermedad oligo metastasica (20.2%).

	Frecuencia	Porcentaje
pulmon	19	20,2
higado	40	42,6
higado y pulmon	21	22,3
peritoneo	4	4,3
otros	10	10,6
Total	94	100,0

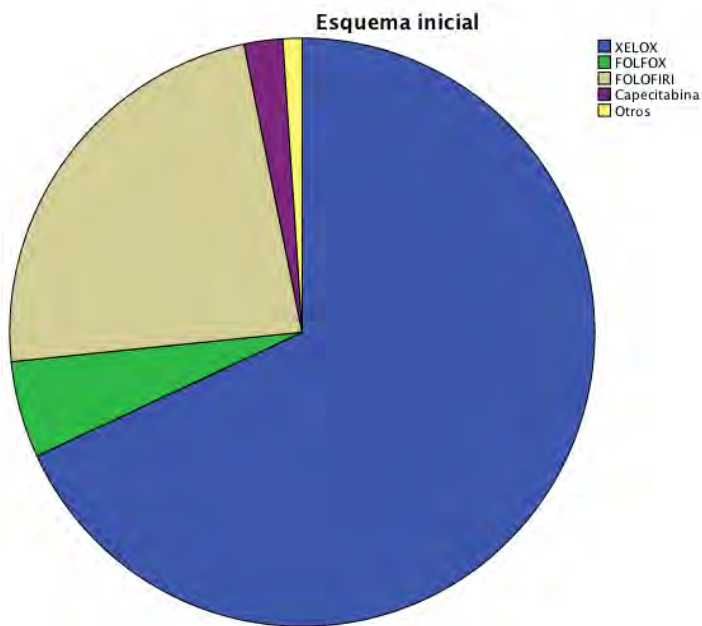


8.2 TRATAMIENTO

A) ESQUEMA DE TRATAMIENTO INICIAL

A la vista de los resultados, podemos decir que el esquema de quimioterapia con XELOX fue el preferido en el centro para manejo en conjunto con Bevacizumab (68.1% de los pacientes tratados). Este hecho parece estar condicionado por la institución donde se trataron y la facilidad de administración del esquema. FOLFIRI fue el segundo en frecuencia de uso en conjunto con Bevacizumab (23.4%).

	Frecuencia	Porcentaje
XELOX	64	68,1
FOLFOX	5	5,3
FOLFIRI	22	23,4
Capecitabina	2	2,1
Otros	1	1,1
Total	94	100,0

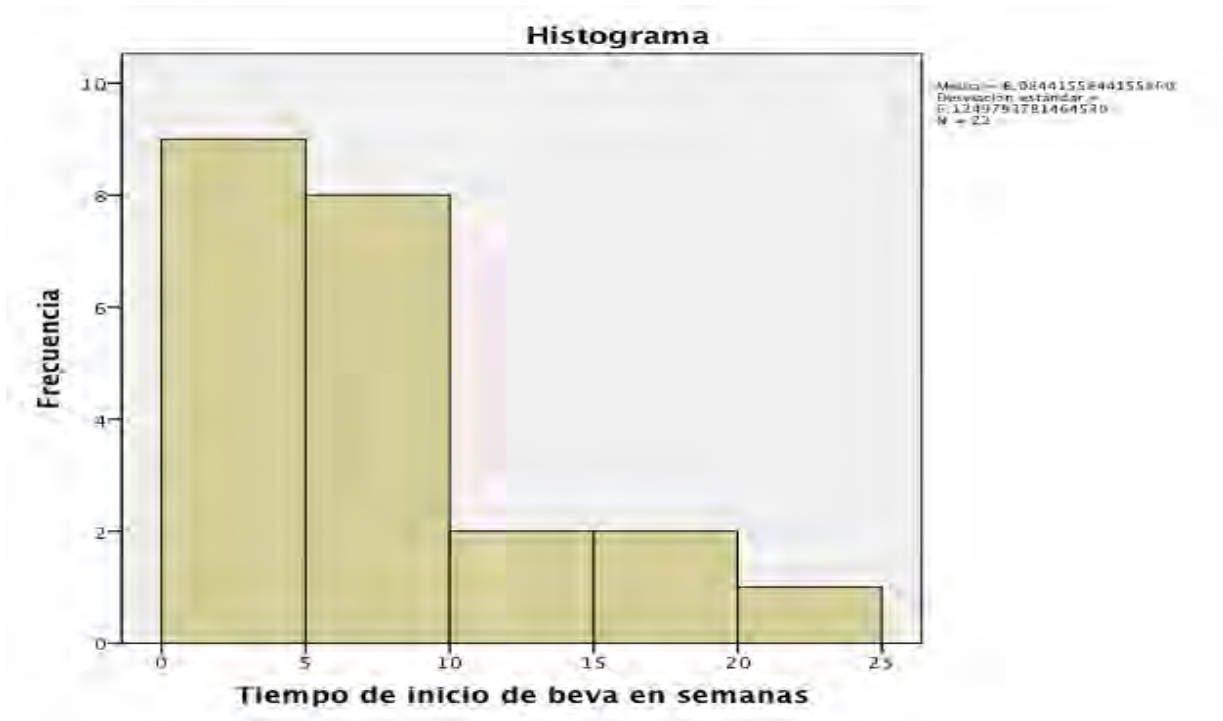


B) INICIO DE BEVACIZUMAB EN FOLFIRI

N	Válido	22
	Perdidos	0
Media		8,0714
Mínimo		0
Máximo		23,29

semanas

Los pacientes que recibieron FOLFIRI con Bevacizumab tuvieron un promedio de espera de 8,08 semanas para recibir la primer dosis de terapia blanco molecular, siendo los rangos de 0 a 23



	N	Mínimo	Máximo	Media
Ciclos Beva recibidos	21	1	11	5,19

En promedio los pacientes recibieron en promedio 5 ciclos de tratamiento (rango 1-11).

C) TOXICIDAD INICIAL

En cuanto a la toxicidad, se logró determinar en aquellos pacientes que recibieron el régimen de FOLFIRI con Bevacizumab, encontrando mayores toxicidades grado 2 de predominio gastrointestinal (Diarrea) (38.1%). Ningún paciente reportó toxicidades propias de la terapia anti-angiogenica como proteinuria, hipertensión o sangrado. No se reportaron toxicidades grado 4 y 5.

Grado	Toxicidad				
	hematologica	neuropati ca	GI	otra	
1	1	2	3	0	6
	4,8%	9,5%	14,3%	0,0%	28,6%
2	1	1	8	1	11
	4,8%	4,8%	38,1%	4,8%	52,4%
3	2	1	1	0	4
	9,5%	4,8%	4,8%	0,0%	19,0%
Total	4	4	12	1	21
	19,0%	19,0%	57,1%	4,8%	100,0%

8.3 SEGUIMIENTO Y ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

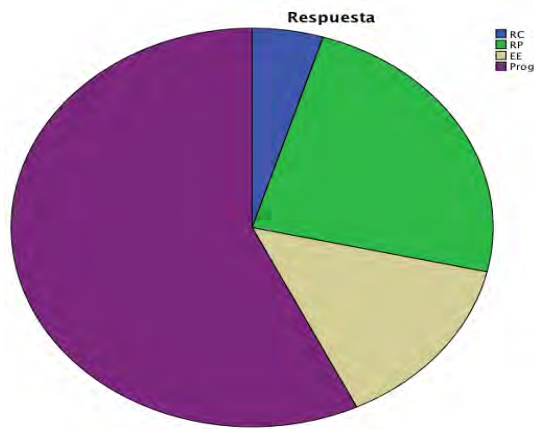
8.3.1 SEGUIMIENTO Y TASAS DE RESPUESTA

Dentro del seguimiento que se realiza a los pacientes con esquema de FOLFIRI + Bevacizumab, se considero unicamente a los pacientes que presentaron datos completos en referencia a la fecha de inicio de tratamiento y la fecha de progresión.

	Casos	Porcentaje
RC	1	4,7
RP	5	23.8
EE	3	14.3
Prog	12	57.1
Total	21	100,0

Se observo en los pacientes que recibieron el esquema en primera línea en la respuesta inicial posterior a al menos 4 ciclos, mayormente datos de progresión (57.1%), seguido de respuesta parcial (23.8%). Solo un paciente presentó datos de respuesta

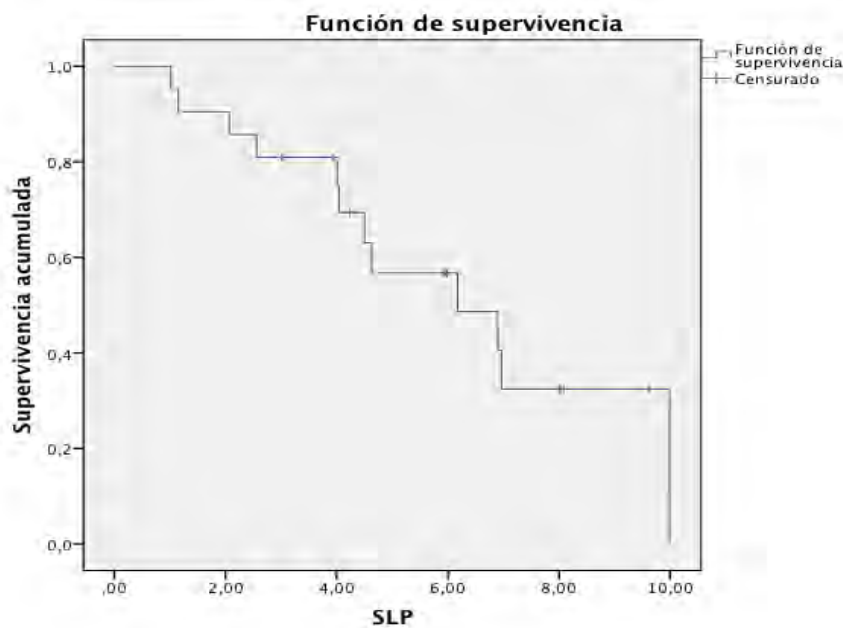
completa. Considerándose una tasa de respuesta de 42.9 % (RC + RP + EE).



8.3.2 SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESION

Definimos la SLP como el periodo de tiempo (en meses) transcurrido después de iniciar un tratamiento para el cáncer durante el que el paciente sobrevive encontrar datos de crecimiento tumoral o aumento de síntomas.

La media de meses obtenida se sitúa en $6,23 \pm 0,77$.



Se consideraron las variables clínicas para determinar por medio de una regresión si alguna de estas contribuía al desenlace, sin encontrar significancia en alguna de ellas. Aunque el análisis por Regresión no es concluyente por el tamaño de muestra.

9. DISCUSIÓN

Inicialmente se planeaba la inclusión de pacientes con cáncer colorectal etapa IV, sin embargo debido a que la muestra era muy poco significativa se decidió agregar a los paciente que presentaban enfermedad recurrente logrando obtener un total de muestra de 21 pacientes.

Nuestra muestra seleccionada de pacientes con Cáncer de Colon Metastastasio o Recurrente en manejo con Quimioterapia más Bevacizumab presentó datos que pueden ser comparados con los estudios internacionales.

En cuanto a la sobrevida libre de enfermedad en nuestros pacientes fue de 6,23 meses, no alcanzando la media de otros estudios: Como previamente se definió en el estudio AVF2107 la mejoría en la sobrevida libre de progresión (SLP) 20.3 meses en el grupo IFL+ Bevacizumab, aunque este estudio es criticado por el tipo de esquema utilizado, además de que los pacientes continuaron recibiendo bevacizumab 2-3 meses posterior a discontinuar la quimioterapia. Siendo el estudio TRIBE con 9.7 meses de SLP, más realista en el esquema y los pacientes aleatorizados, recordando que los criterios de inclusión fueron más estrictos y el seguimiento en un estudio fase III es mayor. Sin embargo un estudio fase IV llevado a cabo en Italia con esquema de FOLFIRI con bevacizumab en primera línea alcanzó SLP de 11.1 meses [46]. En un análisis conjunto de 29 ensayos clínicos con FOLFIRI + bevacizumab en primera línea [47] se determinó una SLP de 10.8 meses, por lo que nuestros pacientes siguen presentando una SLP corta en comparación con otras poblaciones, sin encontrar alguna variable clínica por el modelo de regresión que permita explicar en nuestros pacientes este suceso, pues no contamos con datos de el retraso entre los ciclos que los pacientes pudieron presentar al ser los datos retrospectivos y no mencionarse en el expediente electrónico o físico.

Las tasas de respuesta si fueron similares a lo reportado en la literatura, encontrándose un 42.9% (RC + RP + EE), combinación con Bevacizumab. siendo similar a lo descrito en el estudio AVF2107 (44.8%) y muy por debajo del TRIBE (65%) aunque considerando que este último tuvo un brazo con FOLFOXIRI. En el análisis conjunto la tasa de respuesta encontrada fue de 57.1%, por lo que también nuestra población se sitúa por debajo de los datos conjuntos.

El esquema fue muy bien tolerado, con presencia de datos de toxicidad máxima grado 3, siendo controlables y no reportándose discontinuación por toxicidad en estos pacientes.

Bevacizumab es generalmente bien tolerado en combinación con los regímenes de quimioterapia estándar, y los eventos adversos son en su mayoría de intensidad leve a moderada y manejable mediante el uso de técnicas estándar. Es importante señalar que el beneficio clínico de añadir bevacizumab a la quimioterapia significa que los pacientes reciben un tratamiento prolongado con una mayor exposición al tratamiento. Sin embargo, esto se asocia con un aumento mínimo o nulo de la toxicidad.

En conclusión, la terapia antiangiogénica con bevacizumab más FOLFIRI es un régimen eficaz y bien tolerado para el tratamiento de primera línea de CRC metastásico, y parece ser igualmente eficaz en ensayos clínicos y entornos comunitarios. Los datos disponibles sugieren que el bevacizumab, combinado con FOLFIRI o cualquier régimen de quimioterapia que contenga fluoropirimidina, se debe considerar como la terapia de elección para el tratamiento de pacientes con CRC metastásico.

10. BIBLIOGRAFIA

- [1] R. Siegel, K. Miller, and A. Jemal, "Cancer statistics , 2015 .," *CA Cancer J Clin*, vol. 65, no. 1, p. 29, 2015.
- [2] L. L. Tirado-gómez and A. M. Betancourt, "Epidemiología del cáncer de colon y recto Epidemiology of colorectal cancer," *GAMO*, vol. 7, no. 4, pp. 3–11, 2008.
- [3] et al. Martinez-Sanchez YM, Escudero-de los Rios PM, Arias-Flores R, "Epidemiología del Cáncer en pacientes adultos del Hospital de Oncología del Centro Médico Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social," *Cir Cir*, vol. 81, pp. 508–516, 2013.
- [4] M. Fleming, S. Ravula, S. F. Tatishchev, and H. L. Wang, "Colorectal carcinoma: Pathologic aspects.," *J. Gastrointest. Oncol.*, vol. 3, no. 3, pp. 153– 73, 2012.
- [5] et al. Bosman FT, Caneiro F, Hruban RH, Theise ND, *Carcinoma of the colon and rectum. In: WHO Classification of Tumours of the Digestive System.* 2010.
- [6] et al. McGregor DK, Wu TT, Rashid A, "Reduced expression of cytokeratin 20 in colorectal carcinomas with high levels of microsatellite inestability," *Am J Surg Pathol*, vol. 28, pp. 712–718, 2004.
- [7] G. A. Ogino S, "Molecular classification and correlates in colorectal cancer," *J Mol. Diagn*, vol. 10, pp. 13–27, 2008.
- [8] E. M. Portela A, "Epigenetic modifications and human disease," *Nat Biotechnol*, vol. 28, pp. 1057–1068, 2010.
- [9] S. Negrini, V. G. Gorgoulis, and T. D. Halazonetis, "Genomic instability--an evolving hallmark of cancer.," *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, vol. 11, no. 3, pp. 220– 8, 2010.
- [10] E. a H. Kheirleiseid, N. Miller, and M. J. Kerin, "Molecular biology of colorectal cancer : Review of the literature," *Am. J. Mol. Biol.*, vol. 3, no. April, pp. 72–80, 2013.
- [11] et al. De Roock W, De Vriendt V, Normanno N, "KRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN mutations: implications for targeted therapies in metastatic colorectal cancer.," *Lancet Oncol*, vol. 12, pp. 594–603, 2011.
- [12] G. A. Boland CR, "Microsatellite instability in colorectal cancer.," *Gastroenterology*, vol. 138, pp. 2073–2087, 2010.
- [13] C. Tan and X. Du, "KRAS mutation testing in metastatic colorectal cancer," *World J. Gastroenterol.*, vol. 18, no. 37, pp. 5171–5180, 2012.
- [14] K.-L. G. Spindler, N. Pallisgaard, J. Lindebjerg, S. K. Frifeldt, and A. Jakobsen, "EGFR related mutational status and association to

- clinical outcome of thirdline cetuximab-irinotecan in metastatic colorectal cancer.," *BMC Cancer*, vol. 11, no. 1, p. 107, 2011.
- [15] S. M. Baselga J, "The epidermal growth factor receptor pathway: a model for targeted therapy.," *Clin Cancer Res*, vol. 12, pp. 5268–5272, 2006.
- [16] et al. Ura T, Yokota T, Shibata N, "BRAF mutation is a powerful prognostic factor in advanced and recurrent colorectal cancer.," *Brit J Cancer*, vol. 104, pp. 856–862, 2011.
- [17] C. P., "VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer.," *Oncology*, vol. 69, no. suppl 3, pp. 4–10, 2005.
- [18] F. N., "Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress.," *Endocr Rev.*, vol. 24, no. 4, pp. 581–611, 2004.
- [19] McMahon G., "VEGF receptor signaling in tumor angiogenesis," *Oncologist*, vol. 5, no. suppl 1, pp. 3–10, 2000.
- [20] NCCN, "Colon Cancer," *NCCN Guidel.*, 2015.
- [21] R. Labianca, B. Nordlinger, G. D. Beretta, S. Mosconi, M. Mandalà, A. Cervantes, and D. Arnold, "Early colon cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up," *Ann. Oncol.*, vol. 24, no. SUPPL.6, 2013.
- [22] S. J. Niekel MC, Bipat S, "Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment.," *Radiology*, vol. 257, pp. 674–684, 2010.
- [23] Y. T. Morris DL, Koh JL, "Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis.," *Ann Surg Oncol*, vol. 16, pp. 327–333, 2009.
- [24] B. C. Best L, Simmonds P, "Palliative chemotherapy for advanced or metastatic colorectal cancer," *Cochrane Library*, 2009. .
- [25] Clark JW, "Systemic chemotherapy for metastatic colorectal cancer: Completed clinical trials," *Uptodate*, 2016. .
- [26] Piedbois P, Rougier P, "Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer.," *J Clin Oncol*, vol. 16, no. 1, p. 301, 1998.
- [27] B. M. Lévy E, Piedbois P, "Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: effect of administration schedule and prognostic factors.," *J Clin Oncol*, vol. 16, no. 11, p. 3537, 1998.
- [28] E. van Cutsem, "Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study," *J Clin Oncol*, vol. 19, no. 21, p. 4097, 2001.
- [29] Cunningham D, Pyrhonen S, "Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after failure for

- patients with metastatic colorectal cancer,” *Lancet*, vol. 352, no. 9138, p. 1413, 1998.
- [30] B. V Armand JP, “Oxaliplatin in colorectal cancer: an overview.,” *Semin Oncol*, vol. 27, p. 96, 2000.
- [31] R. A. Douillard JY, Cunningham D, “Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial.,” *Lancet*, vol. 355, p. 1041, 2000.
- [32] C. Tournigand, T. André, E. Achille, G. Lledo, M. Flesh, D. Mery-Mignard, E. Quinaux, C. Couteau, M. Buyse, G. Ganem, B. Landi, P. Colin, C. Louvet, and A. De Gramont, “FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 22, no. 2, pp. 229–237, 2004.
- [33] Ellis LM, “Mechanisms of action of bevacizumab as a component of therapy for metastatic colorectal cancer.,” *Semin Oncol*, vol. 33, no. suppl 10, pp. s1–7, 2006.
- [34] L. R. Baden, A. Dmoszynska, D. Ph, O. A. Cornely, M. R. Bourque, R. J. Lupinacci, C. A. Sable, and E. Ben, “Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer,” *N Engl J Med*, vol. 350, no. 23, pp. 2335–2342, 2004.
- [35] H. P. Ferrarotto R, “Antiangiogenic Drugs for Colorectal Cancer: Exploring new possibilities.,” *Clin Color. Cancer*, vol. 12, no. 1, pp. 1–7, 2013.
- [36] C. S. Fuchs, J. Marshall, E. Mitchell, R. Wierzbicki, V. Ganju, M. Jeffery, J. Schulz, D. Richards, R. Soufi-Mahjoubi, B. Wang, and J. Barrueco, “Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Results from the BICC-C study,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 25, no. 30, pp. 4779–4786, 2007.
- [37] D. Pectasides, G. Papaxoinis, K. T. Kalogeras, A. G. Eleftheraki, I. Xanthakis, T. Makatsoris, E. Samantas, I. Varthalitis, P. Papakostas, N. Nikitas, C. N. Papandreou, G. Pentheroudakis, E. Timotheadou, A. Koutras, J. Sgouros, D. Bafaloukos, G. Klouvas, T. Economopoulos, K. N. Syrigos, and G. Fountzilas, “XELIRI-bevacizumab versus FOLFIRI-bevacizumab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group phase III trial with collateral biomarker analysis,” *BMC Cancer*, vol. 12, p. 271, 2012.
- [38] Falcone A., “A FOLFOXIRI/bevacizumab versus FOLFIRI/bevacizumab as first-line treatment in unresectable metastatic colorectal cancer: Results of the phase III TRIBE trial.,” *J Clin Oncol*, vol. 31, no. abst 3505, 2013.

- [39] J. Bennouna, J. Sastre, D. Arnold, P. Österlund, R. Greil, E. Van Cutsem, R. von Moos, J. M. Viéitez, O. Bouché, C. Borg, C. C. Steffens, V. AlonsoOrduña, C. Schlichting, I. Reyes-Rivera, B. Bendahmane, T. André, and S. Kubicka, "Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): A randomised phase 3 trial," *Lancet Oncol.*, vol. 14, no. 1, pp. 29–37, 2013.
- [40] B. L. Masi G, Salvatore L, "Continuation or reintroduction of bevacizumab beyond progression to first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final results of the BEBYP trial," *Ann Oncol*, vol. 26, p. 724, 2015.
- [41] C. S. Bilchik AJ, Poston G, "Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer," *J Clin Oncol*, vol. 23, pp. 9073–9078, 2005.
- [42] C. MA., "Chemotherapy-associated hepatotoxicity: do we need to be concerned?," *Ann Surg Oncol*, vol. 16, pp. 2391–2394, 2009.
- [43] C. A. Pozzo C, Basso M, "Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients.,," *Ann Oncol*, vol. 15, pp. 933–939, 2004.
- [44] G. T. Folprecht G, "Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/Cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept: CELIM study.,," *Ann Oncol*, vol. 25, pp. 1018–025, 2014.
- [45] L. B. Saltz, S. Clarke, E. Díaz-Rubio, W. Scheithauer, A. Figer, R. Wong, S. Koski, M. Lichinitser, T. S. Yang, F. Rivera, F. Couture, F. Sirzén, and J. Cassidy, "Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized phase III study," *J. Clin. Oncol.*, vol. 26, no. 12, pp. 2013–2019, 2008.
- [46] Sobrero A, Ackland S, Clarke S, Perez-Carrión R, Chiara S, Gapski J, Mainwaring P, Langer B, Young S, Phase IV Study of Bevacizumab in Combination with Infusional Fluorouracil, Leucovorin and Irinotecan (FOLFIRI) in First-Line Metastatic Colorectal Cancer. *Oncology* 2009;77:113-119
- [47] Petrelli, Fausto et al. FOLFIRI-Bevacizumab As First-Line Chemotherapy in 3500 Patients With Advanced Colorectal Cancer: A Pooled Analysis of 29 Published Trials. *Clinical Colorectal Cancer* , Volume 12 , Issue 3 , 145 – 151, 2013.

ANEXOS

Anexo 1. Estadificación otorgada por la American Joint Committee on Cancer (AJCC)

(T)	TUMOR PRIMARIO
Tx	No se puede establecer tumor primario
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión a lamina propia
T1	Tumor invade submucosa
T2	Tumor invade la muscular propia
T3	Tumor que invade a través de muscular propia hacia los tejidos pericolicos
T4a	Tumor que penetra la superficie del peritoneo visceral
T4b	Tumor que invade directamente o esta adherido a otros órganos o estructuras.
(N)	GANGLIOS LINFATICOS REGIONALES
NX	No se pueden establecer ganglios linfáticos regionales
N0	Sin metástasis a ganglios linfáticos regionales
N1	Metastasis en 1-3 ganglios linfáticos regionales
N1a	Metastasis en un ganglio linfático regional
N1b	Metastasis en 2-3 ganglios linfáticos regionales
N1c	Tumor que se deposita en la subserosa, mesenterio o en tejidos pericolicos no peritonizados o tejidos perirectales sin metástasis a ganglios linfáticos regionales.
N2	Metastasis en 4 o mas ganglios linfáticos regionales
N2a	Metastasis en 4-6 ganglios linfáticos regionales
N2b	Metastasis en 7 o mas ganglios linfáticos regionales.
(M)	METASTASIS A DISTANCIA
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metastasis a distancia
M1a	Metastasis confinada a un órgano o sitio (ej. Hígado, pulmón, ovario, ganglios linfáticos no regionales)
M1b	Metastasis en mas de un órgano/sitio o al peritoneo

Etapa por TNM

EC 0 Tis N0 M0

EC I T1 N0 M0
T2 N0 M0

EC II

IIA T3 N0 M0
IIB T4a N0 M0
IIC T4b N0 M0

ECIII

IIIA T1-2 N1/N1c M0
T1 N2a M0
IIIB T3-4a N1/N1c M0
T2-3 N2a M0
T1-2 N2b M0
IIIC T4a N2a M0
T3-4a N2b M0
T4b N1-2 M0

EC IV

IVA cualquier T, cualquier N M1a
IVB cualquier T, cualquier N M1b

Anexo 2. Evaluación de la respuesta por RECIST 1.1

Completa	Ausencia de enfermedad confirmado a las 4 semanas
Parcial	Disminución del 30% confirmado a las 4 semanas
Enfermedad Estable	Entre la respuesta parcial y la progresión de la enfermedad
Progresión	Aumento del 20% en la suma de diámetros menores o un incremento neto de 5mm de la lesión mas representativa o aparición de nuevas lesiones.

Anexo 3. Toxicidades secundarias a tratamiento

Síntomas Constitucionales

Fatiga (Astenia, Letargia)

Leve interfiere con las actividades diarias
 Moderada ó Incapacitante con las actividades diarias
 Severa que causa dificultad para realizar algunas actividades diarias

Toxicidad Hematológica

	1	2	3	4	5
Anemia	Hemoglobina (Hgb) <LNI-10.0g/dl; <LNI 6.2mmol/L;	Hgb <10.0-8.0g/dl <6.2-4.9mmol/L; 100-80g/L	Hgb <8.0g/dl; <4.9mmol/L; indicación de transfusión.	Consecuencias que ponen en peligro la vida, intervención urgente	Muerte
Neutropenia	<LNI-1500/mm3; <LNI-1.5x10e9/L	<1500-1000/mm3; <1.5-1.0x10e9/L	<1000-500/mm3; <1.0- 0.5x 10e9/L	<500/mm3; <0.5x 10e9/L	---
Neutropenia Febril	-----	-----	ANC<1000/mm3 con temperatura >38.3C en una ocasión o temperatura sostenida ≥ 38C por mas de 4 horas.	Consecuencias que ponen en riesgo la vida. Indicada intervención urgente.	Muerte

	1	2	3	4	5
Anorexia					
	Pérdida del apetito sin alteración en hábito de alimentación	Ingesta oral alterada sin pérdida significativa de peso ó malnutrición, suplemento nutricional oral indicado	Asociada a pérdida significativa de peso ó malnutrición (ingesta calórica ó de líquidos inadecuada); indicación de líquidos intravenosos, alimentación por sonda ó nutrición parenteral	Consecuencias que ponen en peligro la vida	Muerte
Deshidratación	Indicación de incremento en fluidos orales; mucosa oral	Indicación de fluidos intravenosos <24hrs	Indicación de fluidos IV u Hospitalización	Consecuencias que ponen en peligro la vida.	Muerte
	seca, turgencia de la piel disminuida.			Indicación de intervención urgente	
Constipación	Ocasional o intermitente; uso ocasional de ablandadores de materia fecal, laxantes, modificación de la dieta o enema.	Síntomas persistentes con uso regular de laxantes o enemas.	Síntomas que interfieren con actividades de la vida diaria, requiere evacuación manual	Consecuencias que ponen en riesgo la vida (obstrucción intestinal o megacolon tóxico)	Muerte
Nausea	Pérdida del apetito sin alteración en hábitos de alimentación	Disminución de ingesta oral sin pérdida significativa de peso, deshidratación ó malnutrición; líquidos IV indicados <24hrs	Ingesta calórica inadecuada ó de líquidos; líquidos IV, por sonda, ó NPT indicado por >24hrs	Consecuencias que ponen en peligro la vida	Muerte

Vomito	Un episodio en 24hrs	2-5 episodios en 24hrs; indicación de líquidos IV <24hrs	6 o más episodios en 24hrs; indicación de líquidos IV ó por NPT por >24hrs	Consecuencias que ponen en peligro la vida	Muerte
---------------	----------------------	--	--	--	--------

Toxicidad Renal

	1	2	3	4	5
Proteinuria	1+, proteína urinaria <1.0gr/24hrs	2+, proteína urinaria 1.0-3.4gr/24hrs	Proteína urinaria >=3.5gr/24hrs	----	----

	1	2	3	4	5
Hipertensión Arterial	TAS 140-159 TAD 90-99	TAS ³ 160 TAD ³ 100	----	----	----

Toxicidad Dermatológica

	1	2	3	4	5
Síndrome Mano-Pie	Cambios dérmicos mínimos o dermatitis (eritema, edema o hiperqueratosis) sin dolor	Cambios dérmicos (descamación, ampollas sangrado, edema o hiperqueratosis) con dolor	Cambios dérmicos severos (descamación, ampollas, sangrado, edema o hiperqueratosis) con dolor limitando autocuidado.	-----	----

Anexo 4. Escala de Calidad de Vida por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

- 0** Capaz de llevar a cabo su actividad normal sin restricciones
- 1** Restringido para las actividades físicas extenuantes, pero capaz de realizar trabajos ligeros
- 2** Capaz de llevar a cabo su autocuidado pero incapaz de realizar cualquier trabajo, se encuentra más del 50% fuera de cama
- 3** Capaz solamente limitado a su autocuidado confinado a la cama o silla más del 50% del tiempo.
- 4** Completamente incapacitado, no puede realizar las actividades de su autocuidado, totalmente confinado a la cama.

Anexo 5. Criterios Indicación Bevacizumab en Cáncer Colorectal por programa Catálogo II IMSS:

BEVACIZUMAB

Solución inyectable 100 y 400 mg, claves 5472 y 5473

Está indicado en las siguientes condiciones en cáncer de colon y recto metastásico:

- Pacientes con cáncer de colon y recto metastásico al diagnóstico (primera línea de tratamiento para pacientes con enfermedad metastásica).
- Pacientes que presenten recurrencia después de haber recibido terapia adyuvante y que hayan tenido un período libre de enfermedad mayor de 6 meses después de finalizar la adyuvancia.
- Se debe administrar conjuntamente con un esquema de quimioterapia que incluya fluoropirimidinas FOLFOX, FOLFIRI, XELOX, Capecitabina, 5-FUleucovorin, IFL).
- No debe utilizarse como monodroga.

- No se recomienda su uso asociado a terceras o más líneas de tratamiento de quimioterapia.
- No se recomienda su uso en pacientes con ECOG >2, en enfermedad rápidamente progresiva o en enfermedad metastásica de gran volumen, con una expectativa de vida < 3 meses.
- La respuesta al tratamiento debe evaluarse después de 2 ciclos y en caso de progresión, debe suspenderse (bevacizumab).
- Se recomienda utilizarse al menos 6 semanas antes o después de un procedimiento quirúrgico mayor.
- No debe utilizarse en terapia adyuvante. En el momento actual, no se recomienda su uso en cáncer de mama metastásico porque no tiene impacto en la sobrevida global y existen varias opciones de tratamiento farmacológico para esta neoplasia.
- No se recomienda aún su uso en alguna otra neoplasia, excepto cáncer de colon y recto metastásico.

Bevacizumab está contraindicado:

- Pacientes mayores de 65 años
- Antecedentes de enfermedad trombótica
- Proteinuria
- Hipertensión arterial sistémica descontrolada

Anexo 6. Modelo de Regresion de Cox.

Resumen de procesamiento de casos

		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento ^a	12	54,5%
	Censurado	9	40,9%
	Total	21	95,5%
Casos eliminados	Casos con valores perdidos	1	4,5%
	Casos con tiempo negativo	0	0,0%
	Casos censurados antes del evento más cercano en un estrato	0	0,0%
	Total	1	4,5%
Total		22	100,0%

a. Variable dependiente: SLP