



**Facultad de Medicina**



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**SECRETARÍA DE SALUD  
CENTRO MÉDICO ABC  
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

**“Estudio Comparativo de la eficacia del tratamiento anti-EGFR versus anti-VEGF en  
pacientes con carcinoma colorrectal metastásico KRAS no mutado”**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

**PRESENTA:**

**DR. DIEGO OSORIO PÉREZ**

**DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS:**

**DR. FERNANDO PÉREZ ZINCER**

**NÚMERO DE REGISTRO DE PROTOCOLO:**

**CIUDAD DE MÉXICO  
2018  
AUTORIZACIÓN DE TESIS**



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.

---

**DR. AQUILES AYALA**  
**JEFE DE ENSEÑANZA**

---

**DRA. RAQUEL GERSON CWILLICH**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO**  
**EN LA ESPECIALIDAD DE ONCOLOGÍA MÉDICA**

---

**DR. FERNANDO PÉREZ ZINCER**  
**DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS**



# CONTENIDO

I.- Introducción	5
II.- Marco teórico	6
1. Epidemiología	
2. Factores de riesgo	
3. Biología molecular y carcinogénesis	
4. Estadificación y pronóstico	
5. Tratamiento sistémico para enfermedad metastásica e inoperable	
III.- Planteamiento del problema	41
IV.- Justificación	41
V.- Objetivos	41
VI.- Hipótesis	42
VII.- Metodología	42
VIII.- Análisis e interpretación de resultados	47
IX.- Discusión	54
X.- Conclusiones	55
XI.- Recursos	55
XII.- Aspectos éticos	55
XIII.- Bibliografía	56

## I.- Introducción

El carcinoma colorrectal es la tercera neoplasia más frecuente en hombre y mujeres, y la cuarta causa de muerte asociada a cáncer a nivel mundial. (6,1, 3, 4)

El entendimiento de la biología molecular y el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas han mejorado la supervivencia y aumentado la prevalencia de estos tumores, convirtiéndose en el segundo tumor más prevalente, superado en hombres por tumores de próstata, y en mujeres de mama (99, 6, 1, 3, 4)

La caracterización de los tumores colorrectales puede hacerse respecto a su ubicación anatómica. Históricamente se definen 3 segmentos: colon proximal o ascendente, colon distal o descendente y recto. Las diferencias biológicas y clínicas entre estos tienen impacto en el pronóstico y desenlace de los pacientes (12).

La aparición de anticuerpos monoclonales anti VEGF (Bevacizumab) y anti EGFR (Cetuximab y Panitumumab) combinados con combinaciones de quimioterapia mostró mejoría en supervivencia libre de progresión y supervivencia global (99). Posteriormente el análisis de mutaciones en la vía RAS surgió como un marcador para la efectividad del tratamiento antiEGFR, mostrándose efectivos solo en pacientes sin mutaciones de RAS (wt)(1, 99).

La comparación entre Bevacizumab y Cetuximab o Panitumumab se realizó en ensayos clínicos aleatorizados fase II y III, en los que las conclusiones obtenidas de análisis de subgrupos y poblaciones pequeñas hacen limitadas las conclusiones respecto a la preferencia de un tipo de anticuerpo sobre otro (1).

EL objetivo de este estudio es analizar la supervivencia en pacientes KRASwt en los que se aplicó tratamiento antiEGFR o antiVEGF en la primera línea de enfermedad metastásica.

## II.- Antecedentes

### 1.- Epidemiología

El cáncer es un problema de salud pública mundial y actualmente es la segunda causa de muerte en Estados Unidos (3). A nivel mundial se espera un incremento global de casos dado el aumento de la población y el envejecimiento de la misma, particularmente en países menos desarrollados, ya que en ellos radica el 82% de la población mundial. En el 2012 se estimaron 14.1 millones de nuevos casos y 8.2 millones de muertes. Pese a que la incidencia en países más desarrollados es mayor al doble a la de países menos desarrollados, la mortalidad es solo 8% - 15% mayor debido al perfil de tumores y el pobre acceso a tratamientos efectivos en los últimos (5).

Para el 2017 en Estados Unidos se estima que 600920 personas morirán de cáncer, 1650 por día. El 46% de estas muertes son atribuibles a tumores de pulmón, colorrectales y próstata en hombres, y pulmón, mama y colorrectales en mujeres (4). El riesgo de morir antes de los 75 años por cáncer es de 12.7% en hombres, 8.4% en mujeres, y 10.5% en ambos sexos (6).

En México, los tumores malignos como causa de muerte entraron en las primeras 5 causas de muerte en los 80's, y para el 2008 se habían posicionado como 3° causa debajo de enfermedades del corazón y Diabetes mellitus (11).

EL cáncer colorrectal es el tercer tumor más frecuente en hombres y mujeres. Se estiman 1.4 millones de casos nuevos y 963900 defunciones a nivel global para 2012 (5), lo que corresponde al 9.7% de la incidencia de cáncer, y 6.4% de la mortalidad por cáncer (6) (Figura 1). Mientras que en Estados Unidos se calculan 95270 nuevos casos y 39220 defunciones en 2016 (1). Los tumores de colon proximal son más frecuentes (41%) seguidos de los de recto (28%), sin embargo, existe variaciones respecto a la localización, la edad y el sexo. Los tumores proximales son más comunes en mujeres, por ejemplo, 57% de los tumores en mujeres mayores de 80 años son proximales, en comparación con 26% en pacientes hombres jóvenes. En menores de 50 años, 50% de los tumores son de recto (3).

La incidencia es menor antes de los 50 años, y la mediana al diagnóstico es de 70 años en países desarrollados (2). En un estudio coreano que evaluó población sana menor de 40 años, se encontró una prevalencia de 5.9% en el grupo de 20-29 años, y de 9-5% en el de 30-39 años; y se estima un incremento en la incidencia de carcinomas de colon y recto de 90% y 124% para el grupo de 20-34 años, y de 28% y 46% para el grupo de 35-49 años respectivamente para el 2030 (10).

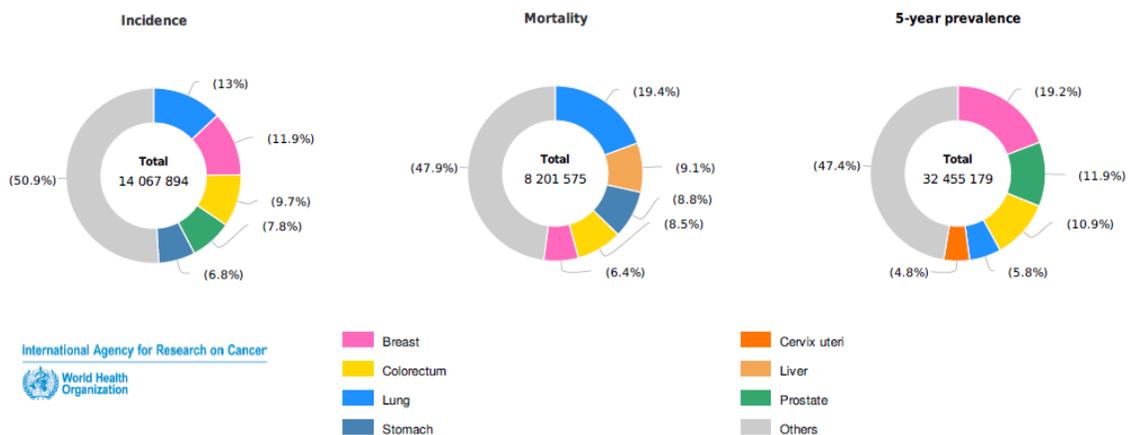


Figura 1

En los últimos 40 años, se ha observado una disminución en la incidencia de carcinoma colorrectal de 3% anual aproximadamente (1). Mientras que en los 80's se estimaba de 67 casos por 100000 habitantes, de 1976 a 2005 se observó un descenso de 0.96% anual, llegando a 46.4 por 100000 habitantes, siendo más acentuado en los tumores distales (19.2 a 13.6) y recto (18.8 a 11.7), así como un aumento en los tumores in situ (0.11 a 0.26), localizados (1.70 a 2.75), y regionales (2.19 a 2.38) del colon ascendente, y en enfermedad localizada en la flexura hepática (0.45 a 0.75) (9). Desde los 80's, se ha observado un incremento de los tumores originados del colon derecho respecto a los del izquierdo y el recto. En un análisis se observó que de 1979 a 1982 el 22% de los tumores correspondían a colon derecho, mientras que de 1991 a 1994 correspondían el 31% (46). Pevio al 2000 el descenso se atribuye a los cambios en los factores de riesgo y el inicio de estrategias de tamizaje, actualmente el descenso acelerado se atribuye al empleo de colonoscopia para extirpar pólipos adenomatosos premalignos (4).

Existen diferencias respecto a la incidencia respecto a la raza, siendo 20% mayor en negros no hispanos respecto a blancos no hispanos. La mortalidad también es 40% mayor en el grupo de negros no hispanos grupo respecto al de blancos no hispanos, en especial en aquellos sin seguro, en los que el riesgo de mortalidad es casi del 50% comprado con los negros asegurados. Esta diferencia se asocia a la disparidad socioeconómica, ya que para 25% de los negros no hispanos se encuentran en nivel socioeconómico bajo (3)

La distribución de casos varía respecto a la localización geográfica. Europa, América del norte y Oceanía reportan a mayor incidencia, mientras que el centro y sur de Asia y África presentan el menor reporte de casos (7). En hombres, los países con mayor incidencia son República Checa, Japón y Eslovaquia, mientras que en mujeres Nueva Zelanda, Australia e Israel son los primeros en la lista. Los cambios en la urbanización y estilos de vida occidentales, así como un aumento en tabaquismo han generado un rápido incremento en

la incidencia en países previamente considerados de bajo riesgo como España, Europa del Este y Asia (2).

Respecto a México, se ha observado una tendencia significativa hacia la alza desde 1980 a 2008, con tasa de 0.9 a 3.1 por 100000 habitantes respectivamente, y actualmente los tumores colorrectales corresponden al 3.6% del total de los tumores malignos (11). El análisis en población mexicana de Villalobos et. al. Muestran que el carcinoma colorrectal ocupa el primer lugar de los carcinomas de tubo digestivo, correspondiendo al 40% de este tipo de tumores, mostrando un aumento significativo desde 1992, desplazando al cáncer gástrico que previamente ocupaba esta posición. Los cambios en la distribución de carcinoma gástrico y colorrectal se asocian al nivel socioeconómico y al tipo de alimentación, fenómenos observados décadas antes en Estados Unidos (8).

La mortalidad es similar en hombres y mujeres, aunque algunos estudios apuntan a que las mujeres presentan un menor riesgo de muerte (HR 0.88) (59). En Estados Unidos se estima una supervivencia a 5 años de 65%, y de 58% a 10 años. Los pacientes con tumores de recto tienen discretamente mayor supervivencia en relación con los de colon 67% vs 64%, ya que los tumores de recto generalmente se diagnostican de manera más prematura. Además, en los pacientes con tumores proximales se estima una supervivencia de 65% en comparación con los distales de 69% (3). El estado civil casado se asocia a una disminución del 21% en la mortalidad (46)

La mortalidad por carcinoma colorrectal ha disminuido en países económicamente desarrollados, especialmente los que la incidencia es especialmente alta. Datos de la base de datos del SEER en Estados Unidos apuntan a una disminución de la mortalidad de 1.3% anual desde 1988 (46). En Japón se observó una disminución del 0.9% anual en hombres y 5% en mujeres de 1992 a 2005, mientras que en República Checa de 1.0% en hombres y 1.2% en mujeres en el mismo periodo. Por otra parte, la mortalidad ha mostrado un pico en países como México, Brasil, Chile, Ecuador, Rumania, Rusa, China, Croacia, España y Latvia. Es de especial atención el caso de Corea, en el que pesa a su baja incidencia, la mortalidad aumentó 10.2% anual de 1985 a 1994 y 3.8% de 1994 a 2004 en mujeres, y 7.2% anual en hombres de 1985 a 2002 (7).

La mayoría de los tumores colorrectales en estados Unidos se diagnostican en estadios localizados, en los que la supervivencia a 5 años es de 90%. Treinta y cinco por ciento en estadio regional, con supervivencia de 71%, y 21% se detectan como enfermedad metastásica a distancia, con supervivencia a 14% (3). La incidencia de enfermedad con extensión no clasificada ha mostrado un descenso de 74% en 1975 a 1.46% en 2005, la supervivencia en estos pacientes es de 35% a 5 años (9,3).

En México los tumores colorrectales comprenden al 0.4% de las defunciones generales. Los estados con mayor tasa de mortalidad (por 100000 habitantes) son Sonora (5.4),

Chihuahua (4.9), Baja California Sur (4.9), y Ciudad de México (4.6), mientras que la nacional se estima en 3.1 (11).

## 2.- Factores de riesgo

A diferencia de otros tumores, no existe un único factor de riesgo en el desarrollo de carcinomas colorrectales. Además de la edad y el sexo, múltiples factores se han asociado a un incremento del riesgo en el desarrollo los mismos. Se estima que cerca del 90% de los tumores colorrectales son esporádicos, en los que intervienen factores genéticos de susceptibilidad y exposición ambiental, y que además de la historia familiar y la enfermedad inflamatoria intestinal, la mayoría de los factores de riesgo son modificables (2,17). Se ha observado un gran componente hereditario, en estudio de gemelos, se estima que 35% de los tumores colorrectales tiene un componente heredable. Solamente 5% de los casos son atribuibles a alteraciones genéticas como las mutaciones en APC en la Poliposis Adenomatosa Familiar, así como alteraciones no asociadas a pólipos como en el Síndrome de Lynch. (2,99)

La historia familiar es un factor de riesgo bien establecido, dependiendo el número de familiares involucrados, y si se trata de familiares de primero o segundo grado (99). El no contar con historia familiar confiere un riesgo relativo de 0.83 (IC 95% 0.81-0.86). Mientras que el riesgo aumenta con el número de familiares de primer o segundo grado relacionados (Tabla 1). Los análisis poblacionales sugieren una susceptibilidad inherente en ciertos grupos, y se han sugerido ciertos polimorfismos genéticos como la causa de estas variaciones (13). La proteína CXCL12 (Llamada también SDF1) y su receptor CXCR4 se encuentran asociadas a proliferación diferenciación y migración de diversas estirpes celulares, han sido asociada a un mayor riesgo de malignidad. El polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) en la región no codificante (G/A) regula a la alza la expresión de SDF1, y el polimorfismo CXCL12rs1801157 se ha asociado en a un mayor riesgo de malignidad. El metaanálisis de Xu et al. Mostró un incremento del riesgo en el desarrollo de carcinoma colorrectal en población no caucásica (RR 2.54, IC 1.71 – 3.77), no así en población caucásica (RR 0.98 IC 0.82 – 1.17) (23). A la fecha se desconoce el papel de estos factores predisponentes basados en la exposición ambiental (99).

Desde 1928 se conoce que la Enfermedad de Crohn y la Colitis ulcerosa se asocian con un incremento en el riesgo de carcinoma colorrectal. En un metaanálisis de 8 estudios poblacionales se concluyó que el riesgo de carcinoma colorrectal en pacientes con Colitis ulcerosa es de 2.4 (IC 95% 2.1- 2.7). El riesgo es mayor en hombres (2.6 IC 95% 2.2-3.0) que en mujeres (1.9 IC 95% 1.5- 2.3), además el riesgo es mayor en el grupo etario 0- 39 años 8.6 (95% CI, 3.8 –19.5) y disminuye hasta 1.7 (95% CI, 1.2–2.4) en el de mayores de

60. A pesar de este aumento de riesgo, solo 1.6% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal desarrollaron carcinoma colorrectal durante los 14 años de seguimiento. La incidencia acumulada es mayor conforme los años del diagnóstico: < 1.0% a 10 años, 0.4% - 2% a 15 años, y 1.1% - 5.3% a 20 años (12).

Number of affected FDRs	Number of affected SDRs	Number of affected TDRs	N (probands)	FRR	Lower CI (95% level)	Upper CI (95% level)
0	0	0	1,470,367	0.83	0.81	0.86
0	0	≥3	44,662	1.08	0.97	1.20
0	1	2	20,321	1.33	1.13	1.55
0	1	≥3	13,858	1.21	0.98	1.48
0	2	≥3	4061	1.48	0.98	2.16
0	≥3	≥3	2120	1.02	0.41	2.09
1	0	0	41,369	1.76	1.63	1.89
1	0	2	5560	1.90	1.59	2.25
1	0	≥3	3255	2.01	1.61	2.47
1	1	0	8836	1.88	1.59	2.20
1	1	2	1882	2.50	1.87	3.28
1	1	≥3	1357	3.28	2.44	4.31
1	2	0	1669	2.37	1.58	3.43
1	2	1	1006	1.98	1.15	3.17
1	2	2	523	2.70	1.44	4.62
1	2	≥3	578	2.38	1.19	4.26
1	≥3	0	453	2.79	1.12	5.76
1	≥3	2	206	5.32	2.14	10.96
1	≥3	≥3	322	5.20	2.24	10.24

Tabla 1

Algunos estudios apuntan a que casi 90% de los tumores son asociados a los hábitos dietéticos, además la dieta modifica la microbiota intestinal que se ha posicionado como un factor de riesgo ambiental aún más importante que los antecedentes familiares (17).

EL consumo de fibra, grasas y proteínas tiene grandes efectos en la composición y diversidad del microbioma. Intervenciones dietéticas a corto plazo pueden cambiar el microbioma, y se ha encontrado que el microbioma de pacientes con carcinoma colorrectal se encuentra alterado en relación a sujetos sanos, y se ha asociado al inicio y desarrollo del carcinoma colorrectal. El consumo de dieta es determinante en la composición de la diversidad del microbioma. Los pacientes veganos muestran una reducción de Enterobacteriaceae en comparación a pacientes omnívoros, además de in

incremento en la butirogénesis y fermentación sacarolítica, con una reducción secundaria en la producción de ácidos biliares. Estos mecanismos se han asociado a un perfil genético de inducción de la apoptosis y bloqueo de la acetilación de histonas en colositos (17). La degradación de proteínas no digeridas por algunas bacterias puede producir amonio, fenoles, ácido sulfhídrico, nitratos y nitritos, mismos que pueden formar nitrosaminas y compuestos reactivos de nitrógeno que generan aductos de ADN y pueden dar lugar a mutaciones en oncogenes y genes supresores de tumores (30).

Existen 3 modelos para el análisis del patrón del tipo de dieta: Basadas en índices o a priori, empíricos o a posteriori, y orientada por hipótesis empíricas que combina elementos de ambos modelos. Las dietas basadas en un índice de calidad preestablecido (Healthy Eating Index, DASH, Patrones de Dieta Mediterránea, RFS, Índice Dietético Inflamatorio, etc.) comparten las características de enfatizar un alto consumo de frutas, verduras, nueces, legumbres, granos enteros, productos bajo en grasa, pescados y mariscos, así como disminución del consumo de carnes rojas y procesadas, bebidas endulcoradas y alcohólicas y sal. La comparación de estos modelos no es posible debido a las variaciones geográficas dentro de un mismo estudio, y entre una dieta y otra, sin embargo, a pesar de estas diferencias se observa una disminución de riesgo al adoptar estos estilos dietéticos saludables que oscila entre 10% - 30%. Por su parte los modelos “saludables” contra “no saludables” también apuntan a un menor riesgo al consumir alimentos “saludables”; asociación que es más importante en hombres, sin embargo, estos estudios mantienen el sesgo regional y de investigadores al ser arbitrario la decisión si un alimento es “saludable” o no lo es. Las asociaciones en ambos modelos tienen mayor asociación en tumores de colon distal y en hombres, basados en estudios de casos y controles más que en estudios de cohorte, y parece indicar que el consumo alto de frutas y verduras, y bajo en carnes y endulzantes es protector para el desarrollo de carcinoma colorrectal. (19)

EL consumo de carnes y su asociación con el carcinoma colorrectal ha sido estudiado en 2 largas cohortes: Nurse’s Health Study de 1980 a 2010 con 87108 mujeres, y Health Professional’s Follow-up Study de 1986 a 2010 con 47389 hombres. En los análisis ajustados por edad y sitio, se encontró que el consumo de carne roja no procesada se asocia con un mayor riesgo de carcinoma colorrectal proximal de 1.25 (IC 95% 1.06 – 1.47), sin embargo, en los análisis multivariados se perdió el poder estadístico (HR 1.14 IC 95% 0.92 – 1.40). No se encontró asociación de carne roja no procesada en los análisis ajustados por edad y la lateralidad, pero en los análisis multivariados se encontró una asociación inversa en el desarrollo de tumores distales (HR 0.75 IC 95% 0.68 – 0.80). Por su parte la carne roja procesada se asoció con un mayor riesgo de tumores distales (HR 1.36 IC 95% 1.09 – 1.69/ pero no con los proximales (27). Por su parte los reportes del World Cancer Research Fund / American Institute of Cancer Research (WCRF / AICR) en su

reporte de 2011 encontraron un aumento del riesgo al consumo de carnes rojas y procesadas de 17% al consumir 100 gr/día, y de 18% con 50gr/día. (98)

La relación de la obesidad y el riesgo de carcinoma colorrectal ha sido evaluado en múltiples estudios. En un metaanálisis de 41 estudios se estimó un riesgo relativo de 1.33 (IC 95% 1.28 – 1.43) en pacientes obesos. Para el desarrollo de tumores de recto se estimó RR de 1.14 (IC 95% 1.09 – 1.20), mientras que para tumores de colon proximal y distal de 1.29 (IC 95% 1.10 – 1.51) y 1.36 (IC 1.16 – 1.65) respectivamente. En relación al diámetro de cintura, se observó un riesgo relativo de 1.45 (IC 95% 1.32 – 1.59) para los pacientes con diámetro elevado, 1.61 (IC 95% 1.41 – 1.83) para tumores de colon, y 1.334 (IC 95% 1.11 – 1.63) para rectales (16).

La asociación entre la infección por *Helicobacter pylori* y las neoplasias de colon ha sido evaluada en diversos estudios poblacionales. La base de datos de la Gastrointestinal Division of Miraca Life Sciences en la que se analizan las muestras tomadas de pacientes externos en E.U.A, que incluye 156 269 pacientes (41% hombres y 59% mujeres) encontró un riesgo relativo de 2.35 (IC 95% 1.98 - 2.80) para el desarrollo de adenocarcinoma colorrectal, así como el desarrollo de otras neoplasias gastrointestinales como adenomas tubulovelloso (1.97, IC 95% 1.82 – 2.14), adenomas de alto grado (1.24, IC 95% 1.69 – 1.92). Además se encontró una asociación entre metaplasia intestinal gástrica (2.02, IC 95% 1.82 – 2.24), adenocarcinoma gástrico 3.18 (IC 95% 0.77 - 13.1) y linfoma gástrico (4.54 IC 95% 1.65 – 12.46) (21).

Como parte de los factores de riesgo modificables, el consumo de alcohol se asocia de manera lineal al desarrollo de carcinoma colorrectal, y se añadió al carcinoma colorrectal a la lista de tumores asociados al consumo de alcohol por la International Agency of Research on Cancer en el 2007. Nueve estudios prospectivos analizaron el riesgo relativo en pacientes no bebedores 1.03 (IC 95% 0.93 - 1.15), en ligeros (< 1 bebida/día o < 12.5 gr/día de etanol) de 0.97 (IC 95% 0.86 – 1.1), en moderados (2-3 bebidas o 12.6 - 19.9 gr/día de etanol) de 1.04 (IC 95% 0.94 – 1.16), y en pesados (> 4 bebidas o >50 gr/día d etanol) 1.21 (IC 95% 1.01 – 1.46) (15).

El análisis de 36 estudios prospectivos con 3 millones de participantes, los pacientes fumadores tenían un riesgo 17% (IC 95% 0.97 - 1.40) mayor de desarrollar carcinoma colorrectal, mientras que los fumadores pesados de 40% mayor (IC 95% 1.06- 1.84). La mortalidad también fue mayor en pacientes fumadores RR 1.15 (IC 95% 0.90 – 1.48). El incremento de 1 paquete/año aumenta la incidencia 17% y la mortalidad 40%, 2 paquetes/año incrementa 38% la incidencia y 98% la mortalidad. Por su parte la duración del tabaquismo también aumenta la incidencia, el consumo por 20 años aumenta 13.5% el riesgo, y el retraso en el inicio del tabaquismo disminuye la misma 2.2% con 5 años de retraso, y 4.4% a 10 años (14).

La exposición a terapia de reemplazo hormonal como factor protector para el desarrollo de carcinoma colorrectal continúa siendo controversial. El análisis de 20 estudios de cohorte, casos y controles y ensayos clínicos aleatorizados, se encontró una reducción de riesgo en con terapia con estrógenos de 0.79 (IC95% 0.69 – 0.91) y de 0.74 (IC 95% 0.68 – 0.81) con estrógenos – progestágenos. Esta reducción continuó observándose en usuarias previas, pero no así en usuarias actuales. En el grupo de solo estrógenos la reducción fue mayor en el grupo de usuarias actuales (0.70 IC 95% 0.57 – 0.85) que en el de usuarias previas (0.86 IC95% 0.67 - 1.11), mientras que en el grupo de estrógenos – progestágenos no hubo diferencia entre usuarias previas y actuales. Los mecanismos biológicos de esta recudieron de riesgo son todavía controversiales (20).

En la cohorte noruega de pacientes menopáusicas con terapia de reemplazo hormonal mostró además que la vía de administración, tipo de terapia y dosis influyen en el riesgo de presentación de tumores colorrectales. El oestriol y oestradiol mostraron una reducción de riesgo para tumores localmente avanzados y metastásicos, pero no así para localizados, mientras que la terapia estrogénica transdérmica mostró un incremento del riesgo para tumores localizados (3.80 IC 95% 1.70 - 8.50) y localmente avanzados (1.44, IC 95% 0.63 – 3.04) (22).

La inflamación es un proceso de alto riesgo en la tumorigénesis del carcinoma colorrectal. Se ha demostrado una expresión anormal de COX, especialmente COX2, en varios tipos de tumores malignos, y se le ha asociado al desarrollo, crecimiento, apoptosis, y angiogénesis. El papel inhibitorio en COX de la aspirina y otros Antiinflamatorio no Esteroideos (AINES) mostró una reducción del riesgo de carcinoma colorrectal del 30% en el 2005. La duración del uso de aspirina influyó en la reducción de riesgo, menos de 5 años 0.80 (IC 95% .0.71 -0.91), y más de 5 años 0.75 (IC 95% .70 – 0.80). (24) El uso de otros AINES ha mostrado reducción de riesgo de carcinoma colorrectal con un riesgo de 0.74 (IC 95% 0.71 – 0.77), encontrando reducción de riesgo progresiva a mayor duración del tratamiento desde los 0.7 - 1.1 años (0.86 IC 95% 0.78 – 0.94), mayor a más de 5.5 años (0.78 IC 95% 0.72 - 0.85), y a más de 7.7 años (0.47 IC 95% 0.43 - 0.81) (25).

Otros estudios epidemiológicos han mostrado una relación inversa entre las concentraciones séricas de vitamina D y el riesgo de carcinoma colorrectal, aunque la asociación requiere mayor investigación (2).

	Risk
<b>Sociodemographic factors</b>	
Older age	↑↑↑
Male sex	↑↑
<b>Medical factors</b>	
Family history	↑↑
Inflammatory bowel disease	↑↑
Diabetes	↑
<i>Helicobacter pylori</i> infection	(↑)
Other infections	(↑)
Large bowel endoscopy	↓↓
Hormone replacement therapy	↓
Aspirin	↓
Statins	(↓)
<b>Lifestyle factors</b>	
Smoking	↑
Excessive alcohol consumption	↑
Obesity	↑
Physical activity	↓
<b>Diet factors</b>	
High consumption of red and processed meat	↑
Fruit and vegetables	(↓)
Cereal fibre and whole grain	(↓)
Fish	(↓)
Dairy products	(↓)
↑↑↑=very strong risk increase. ↑↑=strong risk increase. ↑=moderate risk increase. ↓↓=strong risk reduction. ↓=moderate risk reduction. Parentheses show probable but not fully established associations.	
<b>Table 1: Overview of risk and preventive factors of colorectal cancer</b>	

La tabla 2 muestra un resumen de los factores de riesgo asociados a carcinoma colorrectal

### 3.- Biología molecular y carcinogénesis

La función normal del colon consiste en fermentar los restos de comida no digeridos, como almidón y proteínas para extraer energía de no digeridos, así como absorbe agua, vitaminas y electrolitos, y transportar los productos de deshecho hacia el recto para su posterior eliminación (30).

La mucosa colónica se encuentra plegada de manera longitudinal hasta las valvas anales y está constituida de 2 tipos de células: las columbrares con función de absorción y las células guante productores de moco. Ambas se encuentran acomodadas en glándulas tubulares o criptas, que se extienden hasta la muscular propia. Las células progenitoras se ubican en la base de las criptas y continuamente remplazan las células epiteliales de manera coordinada, de tal forma que la producción de células compensa la apoptosis de las células en la punta de la cripta. La lámina propia llena el espacio entre las glándulas y contiene elementos como vasos sanguíneos, linfáticos, linfocitos y células plasmáticas. La muscular mucosa genera contracciones rítmicas que previenen la obstrucción de las

glándulas y promueven la expulsión de moco, y está constituida por una capa interna circular y otra externa longitudinal, excepto en el recto en la que las fibras longitudinales forman tras bandas separadas llamadas la taenia coli. La capa muscular es la responsable de las contracciones peristálticos (55).

Durante la última década la genética y biología molecular del carcinoma colorrectal ha sido extensamente estudiada.

La rápida proliferación y el inmenso número de mitosis en el colon resultan en miles de mutaciones en la mucosa normal del colon por día, y requieren un sistema de reparación eficiente para evitar el acúmulo y reparación de las mismas. El sistema de reparación de apareamiento (MMR), sistema de escisión de bases (VER, sistema de escisión de nucleótidos), y la reparación de ruptura de doble cadena reparan alrededor de 10 000 errores por día. Estos sistemas requieren tiempo para ejercer sus funciones, la fase del ciclo celular G1 es prolongada por genes supresores de tumores, en los que p53 es el más importante. El desarrollo de cáncer requiere décadas de exposición a carcinógenos y la acumulación de múltiples mutaciones (30).

Existen 2 modelos en el desarrollo de tumores colorrectales no hereditarios: el modelo de inestabilidad cromosómica (CIS), y el modelo de inestabilidad microsatelital (MSI) (30, 31, 99).

- *Modelo de inestabilidad cromosómica (CIN)*

En 1988 Vogelstein introdujo un modelo secuencial de “adenoma a carcinoma” a través de la acumulación de múltiples mutaciones somáticas que controlan el ciclo celular, comunicación intracelular y apoptosis para el desarrollo de tumores colorrectales. Los principales genes implicados son APC, KRAS y p53. Este modelo explica el desarrollo de 85% de los tumores colorrectales, sin embargo, solo 6.6% de los carcinomas colorrectales presentan mutaciones de los 3 genes, mientras que 38% tenían mutación en 1 solo gen, mientras que 27% tienen mutación de p53 y APC (30, 100).

Si bien este modelo es el más importante, para explicar el desarrollo del carcinoma colorrectal, no explica el por qué algunos adenomas nunca progresan a un tumor invasor, lo que refleja que existen mecanismos que compensan y reparan la inestabilidad cromosómica, probablemente de tipo ambientales y lumbinales (30).

### *KRAS*

Inicialmente identificado como un homólogo del gen de transformación del Virus de Sarcoma de Rata Kristen, KRAS también llamado p21 es miembro de la superfamilia de proteínas Ras, se encuentra en el cromosoma 12 y está conformado por 4 exones codificantes y 1 exón 5' no codificante (31). Es un proto-oncogen pequeño que codifica 189 aminoácidos y susceptible a mutaciones puntuales y mutación de 1 solo aminoácido

causando una mutación activable. El producto del gen KRAS, la proteína K-Ras es una proteína de unión GTP/GDP que se encuentra expresada de manera extensa en la mayoría de las células humanas, y sirve como molécula intercambiadora que acopla las señales de activación de receptores de factores de crecimiento con las vías efectoras incluyendo Ras – MEK – ERK e PI3K – AKT.(53). La regulación del estado activo unido a GTP al inactivo unido a GDP se encuentra altamente regulado por GTPasas y factores de intercambio de nucleótidos de guanina (31).

Se estima de manera global que 30% - 50% de los carcinomas colorrectales tienen una mutación en KRAS que genera pérdida de la actividad de la GTPasa. Los niveles elevados de GTP generan constantemente una señal de activación de la transcripción miogénica desde EGFR en la superficie celular hasta el núcleo dependientes de la vía de Mek (100). La mutación de KRAS origina lesiones hiperplásicas o limítrofes a través de la hiperestimulación de Mek, sin embargo, no es suficiente para la transformación maligna de las mismas, y se requieren de otros. La secuencia de la mutación de KRAS es de suma importancia: Si la mutación ocurre después de la mutación de APC, entonces de la lesión displásica progresa a cáncer (30).

Los codones 12 y 13 del exón 2 son los conforman el 95% de las mutaciones en el carcinoma colorrectal, 80% codón 12 y 15% codón 13. Otras mutaciones en los exones 3 y 4 constituyen menos de 5%, y se han encontrado en los codones 61, 146, 117 y 154, pero constituyen menos del 5% de las mutaciones. En el codón 12 la sustitución de glicina por aspartato (G12D) y valina (G12V) son los más comunes, mientras que en el codón 13 la sustitución por aspartato (G13D) es la más común. Estas mutaciones son generalmente mutuamente excluyentes (31). Análisis de los ensayos clínicos AGITG MAX y PRIME 10% y 17 % respectivamente de los pacientes sin mutaciones de KRAS exón2 presentaban mutaciones en los exones 3 y 4 o en NRAS exones 2, 3 o 4 (1).

La edad de diagnóstico, características histopatológicas, antecedente de tabaquismo, género y etnia no son diferentes entre pacientes con y sin mutaciones de KRAS, sin embargo, los pacientes con mutaciones de KRAS y BRAF son más comunes del lado derecho del colon, y se identifican más frecuentemente en tumores mucinosos. Además, las metástasis pulmonares son más comunes en pacientes con KRAS mutado, no así metástasis en otros sitios. La supervivencia en pacientes con mutación de KRAS es menor que en aquellos sin mutaciones, como se muestra en la tabla 3 (32).

Mutation status	Median OS (mos)	HR for death, relative to WT (95%CI)	<i>P-value</i>
<i>RAS/RAF</i> wild-type	57.6	–	
<i>KRAS</i> 12/13	38.7	1.49 (1.13–1.97)	0.006
<i>KRAS</i> 61/146 or <i>NRAS</i>	47.4	1.28 (0.37–2.89)	0.56
<i>BRAF</i>	24.3	4.71 (2.27–9.81)	<0.001

Tabla 3

En México la prevalencia estimada en una serie de casos fue de 61% para KRASwt y 38% para KRAs mutado. La presencia de metástasis y supervivencia fue similar en ambos grupos (36). EN otra revisión de casos, la incidencia se estimó 34.9% para KRAS mutad, 71% de éstas en codón 12 y 29% en codón 13 respectivamente (37)

Estudios clínicos han mostrado la utilidad de la determinación de KRAS, mostrando insensibilidad al tratamiento anti-EGFR (Ver en capítulo 4), inicialmente identificando resistencia en pacientes con mutaciones de los codones 12 13. Posteriormente fue observada resistencia en pacientes con otras mutaciones de KRAS, así como en NRAS, de tal forma que en el 2009 las asociaciones internacionales incluyeron la determinación de KRAS como parte del abordaje de pacientes con tumores colorrectales metastásicos, derivado de esto, la determinación de la mutación de KRAS aumentó de 3% en 2008 a 47% en 2009 y 69% en 2010 (31).

Existen diversos métodos para determinación del estado mutacional de KRAS con diferente sensibilidad, especificidad, costo y tiempo para obtención de resultados, por lo que el uso de un solo método a nivel mundial no es posible. Los métodos tradicionales para la determinación incluyen hibridación y secuenciación de ADN, mientras que los métodos basados en reacción en cadena de la polimerasa (PCR) han aportado nueva información. EL método de secuenciación Sanger o dideoxido se considera actualmente el “Gold-estándar”, sin embargo, este método requiere que 10% - 20% de la población celular presente la mutación, tiene baja sensibilidad (20%), es laborioso y consume mucho tiempo. Actualmente la mayoría de los métodos empleados se basan en secuenciación por PCR, análisis de alta resolución derritiendo (HRMA), sistemas de amplificación refractaria de mutaciones (ARMS) y amplificación blanca ampliada de polimorfismo (PCR-RFLP). Cada método tiene sus propias ventajas y desventajas, y se muestran en la tabla 4. También se han desarrollado paneles de detección para uso comercial para determinar mutaciones en la vía RAS-MEK-ERK que detectan mutaciones en los codones 12, 13 y 4 de RAS y NRAS (34, 35).

Method	Sensitivity (mutant/wild-type) (%)	Turnaround time	Main advantages	Main disadvantages
Sanger sequencing	20-30	Slow (4 d to 2 wk)	Detects all possible mutations, cost-effective	Insensitive, time consuming, open PCR system is easily contaminated
Pyrosequencing	5	Rapid	Detects all possible mutations, sensitive	Open PCR system is easily contaminated
Real-time PCR with HRMA	5	Rapid	Rapid, closed PCR system, detects all possible mutations (heterozygous and homozygous)	Occasionally difficult to distinguish between mutation types
Allele-specific real-time PCR	10	Rapid	Rapid, closed PCR system	Detects only the 7 most common mutations, requires more tissue for analysis compared with other methods
RFLP with sequencing	0.1	Slow (4 d to 2 wk)	Sensitive	Requires confirmation by sequencing, complicated
DxS (ARMS/S)	1	Rapid	Sensitive, time-saving	Expensive, detects specific mutations targeted by the designed primers
COLD-PCR with sequencing	1-2.5	Rapid	Sensitive, cost-effective, detects all possible mutations	-

Tabla 4

Existe evidencia que muestra que muchos tumores caracterizados como KRAS no mutados (*wild type* [wt]) contienen subpoblaciones mutantes de KRAS. En la base de datos COSMIC se encontró que 37% de los adenocarcinomas de colon presentan mutaciones en KRAS y 63% son KRAS no mutados (wt); sin embargo, usando métodos de detección más sensibles, se encontró que 95% de los tumores presentan por lo menos una célula con mutación de KRAS por cada 500 wt, con lo que se estima que si todos los tumores fueran sometidos a análisis de KRAS mediante ABC-PCR, prácticamente todos los tumores tendrían una subpoblación con células KRAS mutadas. EL análisis de muestras de pacientes catalogados como KRASwt y tratados con Cetuximab o Panitumumab mostraron que 7 de 11 pacientes de los pacientes KRASwt tenían subpoblaciones de células KRAS mutadas y expresión de KRAS mutado en muestras séricas. Si bien la resistencia al tratamiento anti-EGFR puede estar mediado por la adquisición de mutaciones en KRAS, existen otros mecanismos que confieren resistencia al tratamiento anti-EGFR como mutaciones cascada abajo en la vía de señalización de MAPK, sin embargo, la selección de clones KRAS mutado posterior al tratamiento con terapia anti-EGFR se postula como la más importante. (33).

Actualmente las guías internacionales recomiendan la determinación de KRAS, NRAS y BRAF solo a través de laboratorio certificados que puedan realizar pruebas moleculares de alta calidad, sin embargo, no se inclinan por un método específico (1).

#### NRAS

EN 1982 Marshall identificó un gen con actividad transformante en 2 líneas celulares de sarcomas. Un año más tarde Hall identificó este gen como miembro de la superfamilia Ras, y lo designó NRAS (Neuroblastoma RAS Viral Oncogen Homolog). NRAS se encuentra

en el cromosoma 1p13 y contiene 7 exones, y forma parte de la vía de señalización Ras-MEK- ERK cascada debajo de KRAS.

Análisis de The Cancer Genome Atlas (TCGA) indican que 3.5% de los tumores colorrectales presentan mutaciones activantes de NRAS en los codones 12 y 13, y 4.8% en el codón 61 (32).

La mutación de NRAS predice resistencia a terapia anti-EGFR, y predice un desenlace similar a los pacientes con mutaciones de KRAS 12/13 (31).

### *BRAF*

BRAF, llamado también RAFB1 (V-RAF Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1), se encuentra en el cromosoma 7q34, es también una molécula efectora cascada debajo de la vía de KRAS. Se estima que entre 10% - 18% de los tumores colorrectales presentan mutaciones en BRAF, principalmente V600E, y se estima que tiene el mismo potencial tumorigénico que KRAS, además de activarse en la misma fase de la tumorigénesis: posterior a la iniciación pero antes de la malignización (100). Las mutaciones de RAS y BRAF son mutuamente excluyentes (31).

Los pacientes con sin mutaciones de BRAF presentan típicamente estabilidad microsatelital y muestran inestabilidad cromosómica. Algunos estudios indican que la mutación de BRAF en pacientes con estabilidad microsatelital e inestabilidad cromosómica (CIS) es de mal pronóstico, mientras que en pacientes con inestabilidad microsatelital (MSI) se considera de buen pronóstico (30).

### *APC*

EL gen APC (Adenomatous Polyposis Coli) se encuentra en el cromosoma 5 y está conformado por 15 exones. Es un importante gen supresor de tumor que tiene diversas funciones como migración, adhesión, ensamble y segregación de cromosomas, apoptosis y diferenciación neuronal. Su principal función es antagonizar la vía de señalización de WNT a través de la interacción con B-catenina. (100, 30).

Para mantener su adecuada función, APC debe unirse al dominio citoplasmático de las cadherinas junto con B-catenina y GSK3-B, lo que asegura una adecuada unión intercelular y mantienen concentraciones bajas de B-catenina libre en el citoplasma. Cuando existen mutaciones de APC, B-catenina no es degradada y se transloca al núcleo donde interactúa con T-cell factor / Lymphocyte enhancer factor transcription factor, que activa los genes de C-Myc, Ciclina D1 y C-Jun que promueven la proliferación celular (55). APC también regula la mitosis. Ya que las células deficientes no detectan errores de división durante la metafase y la célula continúa hacia anafase, lo que contribuye a la inestabilidad cromosómica (CIS).

Las mutaciones de APC generan codones de paro y proteínas truncadas que son incapaces de unirse al dominio de B-catenina y las cadherinas. Las mutaciones de APC raramente se identifican en lesiones precursoras de pólipos, pero ocurren en 80% de los adenomas y carcinomas, por lo que es necesario para la progresión de criptas con focos aberrantes a adenomas, y se identifican en pacientes con carcinoma colorrectal esporádico y hereditario (Poliposis adenomatosa familiar).

Sin la mutación de APC es poco probable que la vía de transformación “Adenoma – carcinoma” se lleve a cabo (100, 30).

### *TP53*

En 1991 Levine et al. describieron la función de p53 y encontraron que su inactivación o mutación mediada por virus conduce al desarrollo de cáncer. En 1993 la revista Science designó a p53 la “molécula del año”. TP53 (Transformation – Related Protein 53) codifica la proteínas de 53 kilodaltones p53, que es un factor de transcripción que responde a diversas señales de estrés celular que regulan el arresto del ciclo celular, apoptosis, senescencia, reparación de ADN y cambios en el metabolismo celular. En células que no se encuentran bajo estrés, p53 se mantiene inactivo a través de la ubiquitinación mediada por MDM2 que inhibe la transcripción de p53 y favorece su degradación. El gen se encuentra en el cromosoma 17, contiene 11 exones, y tiene 2 promotores y 2 sitios de inicio de la transcripción en el exón 1 y entre el exón 9 y 10 respectivamente.

Cuando se detectan errores en la replicación del ADN o mutaciones, p53 para o enlentece el ciclo celular en G1/S al unirse al elemento de respuesta de p21, lo que incrementa la actividad y concentración de p21 (WAF1C o CIP1), que se une al complejo de cinasa dependiente de ciclina previniendo la fosforilación y activación de sus sustratos y bloqueando la progresión del ciclo celular a G2. Si el daño es masivo, o irreparable, p53 induce apoptosis a través de la vía de las caspasas. p53 es conocido como el “guardián del genoma” al prevenir la proliferación de células que han sufrido daño genético sostenido. Las células con p53 mutado son incapaces de sufrir muerte mediada por radiación por lo que son resistentes a la misma. La mutación germinal de un alelo de TP53 conduce al Síndrome de Li – Fraumeni caracterizado por múltiples cánceres en edad temprana.

La mutación de TP53 es un factor crucial para la carcinogénesis para pasar de un estado no invasivo a uno invasivo. Las mutaciones en el gen de p53 se encuentran en 5% en adenomas, 50% en pólipos malignos, y 75% en carcinomas colorrectales invasores (30, 100).

- *Modelo de inestabilidad microsatelital (MSI)*

Un microsatélite es cadena corta de ADN no codificante en la que una secuencia corta de nucleótidos se repite varias veces 2 a 4 nucleótidos repetidos 3 a 100 veces. Cientos de

miles de microsatélites de encuentran en el genoma, y general el 0.05% de diferencia genética única entre los individuos (30).

EN 1992 Perucho amplificó ADN de muestras de tumores mediante PCR y los comparó con muestras de tejido colónico normal mediante electroforesis. Prácticamente todas las muestras tumorales tenían bandas de delección. Análisis posteriores mostraron que 12% de las muestras tumorales contenían bandas acortadas con un patrón de migración diferente. El análisis de estas secuencias mostró que estas secuencias correspondían a secuencias repetitivas simples de poliadenosina (An), y en las muestras tumorales se encontraron >1 delección de residuos de adenosina. Estos tumores tenían características clínicas particulares El término inestabilidad microsatelital fue acuñado por Thibodeau al observar mutaciones de delección en secuencias repetitivas de [CA]<sub>n</sub> (39)

La inestabilidad microsatelital (MSI) resulta de una falla del sistema de corrección de errores de apareamiento (Mismatch Repair System [MMR]), y consiste en la acumulación de numerosas mutaciones de tipo inserciones o deleciones predominantemente en secuencias repetitivas de ADN (30).

EL sistema de reparación de errores del apareamiento consiste en una serie de enzimas que detectan errores de replicación durante la fase S cuando se incorporan nucleótidos erróneos en la nueva cadena. Cuando estos errores no son reparados, durante una segunda división una de las células hijas contendrá el error y generará una mutación, que generalmente corresponden a cambios en el marco de lectura y mutaciones sin sentido que originan proteínas truncas no funcionales.

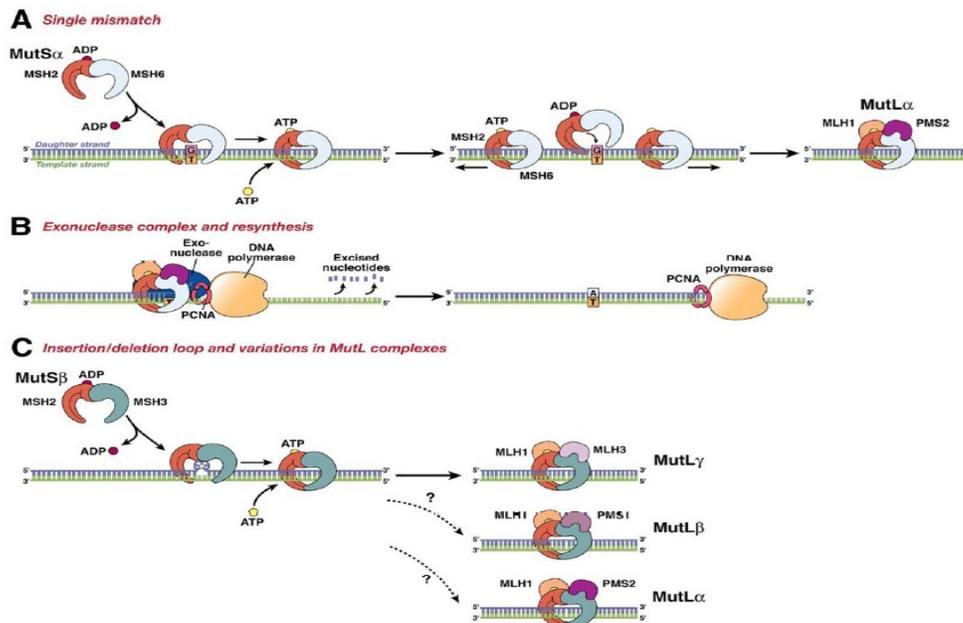


Figura 2. Diagrama de la función del MMR.

En procariontes mutS y mutL forman dímeros encargados de las funciones del MMR. En eucarionetes existen homólogos derivados de los genes de las bacterias mutS y mutL, llamados Homólogos de MutS (MSH1 al 6) y Homólogos de Mut L (MLH1 al 3) respectivamente. Otro homólogo MutL es Post-Meiotic Segregation-1 (PMS1). A diferencia de las bacterias que forman dímeros de mutS y mutL respectivamente, los eucarionetes forman heterodímeros, de tal forma que MSH2 se asocia a MSH6 y MSH3 para formar MutSa y MutSb respectivamente. Por su parte la interacción de MLH1 con PMS2, MLH1 con PMS1, MLH1 con MLH3 y forman MutLa, MutLb, MutLg respectivamente (39).

Aproximadamente 12% - 17% de los carcinomas colorrectales se generan de la acumulación de mutaciones como consecuencia de la inestabilidad microsatelital, estos tumores generalmente presentan estabilidad cromosómica (38). En humanos existen 9 genes identificados con funciones del MMR, sin embargo, cinco son de particular interés por su relación con las formas hereditarias de carcinoma colorrectal, y se identifican en 95% de las mutaciones en MMR: MLH1 49%, MSH2 38%, MSH6 9%, PMS2 2% y PMS1 0.3% (30). En México, el análisis de 202 muestras de pacientes con carcinoma colorrectal mostraron que 21% de las muestras presentaban deficiencias en el MMR, 15.3% presentaban deficiencia de MLH1, 13.4% de PMS2, 4.5% de MSH y 5% de MSH6, los tumores del colon derecho se asociaron con un OR de 5.82 (IC 95% 2.65 – 12.78) para la presencia de MSI (44).

Los carcinomas colorrectales se pueden dividir conforme el grado de inestabilidad microsatelital en alta (MSI-H) si 2 o más genes se encuentran mutados, baja (MSI-L) si 1 gen se encuentra mutado, o estables (30, 99). Los pacientes con 1 enzima de reparación mutada presentan características clínico-patológicas como la de los pacientes con estabilidad microsatelital. Otra forma de inestabilidad microsatelital que no cumple criterios para considerarse MSI-H y en la que se observan alteraciones en repeticiones de tetranucleótidos es llamada EMMST (Elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotide repeats). Puede encontrarse hasta en 42% de los tumores colorrectales con estabilidad microsatelital, y hasta 60% de los tumores colorrectales esporádicos con MSI-L y MSI-H. Entre 2% - 50% de estos tumores no se expresa MSH3 (39, 42).

Existen 2 tipos de fallas que originan la MSI, la mutación de los genes que resulta en la producción de proteínas no funcionales, y el silenciamiento de los genes mediante hipermetilación de islas CpG de los promotores (30).

En 1913 Aldred Warthin describió el cuadro clínico del Síndrome de Lynch, sin embargo, la causa genética de la enfermedad se descubrió hasta 1993 cuando se asoció MSH2 y MSH6 a la enfermedad. Estos pacientes desarrollan múltiples tumores a temprana edad, incluyendo colorrectales, endometrio, estómago, ovario, tracto urinario. Solo 3% de los carcinomas colorrectales se desarrollan en familias afectadas por el Síndrome de Lynch, mientras que el resto de los tumores con MSI son de tipo esporádicos.

El fenotipo de los pacientes con inestabilidad microsatelital alta (MSI-H) es conocido como el “Fenotipo MSI-H”. Generalmente presentan tumores localizados en el colon derecho, un patrón de crecimiento exofítico tienen una alta concentración de linfocitos infiltrando el tumor que se acompaña de múltiples folículos linfoides en el microambiente tumoral, un fenómeno llamado “Reacción tipo Crohn”. EL crecimiento del tumor generalmente es expansivo y tiene una diferenciación mixta con áreas medulares, mucinosos y con células en anillo de sello. En general, estos pacientes presentan menos metástasis al diagnóstico y tienen una supervivencia global 10% mayor al comparar con pacientes con estabilidad microsatelital (38).

El patrón de mutaciones de los tumores con MSI-H tiene características peculiares, entre los genes afectados se encuentran los de la vía de señalización del Factor de crecimiento Transformante -B (TGF-B) inhibe la proliferación del epitelio colónico. El receptor tipo 2 del TGF (TGFBR2) no se expresa en las líneas celulares de carcinomas colorrectales con MSI ya que pierde una secuencia de 10 adeninas entre el nucleótido 709 y 718. Otros genes afectados incluyen reguladores de la proliferación celular como GRB1, TCF-1, WISP3, IGF-2; apoptosis y ciclo celular (BAX, caspasa 5, BCL-10 PTEN; y reparación de ADN. A excepción de MLH1, todos los genes con función del sistema MMR contienen microsatélites, por lo que los defectos en el sistema son progresivamente mayores conforme se pierden propiedades del mismo. Por otra parte, deleciones o inserciones en el promotor de la Metaloproteasa de matriz (MMP-3) genera concentraciones bajas de MMP-9, lo que explica el bajo potencial invasor de los tumores con MSI (39, 42).

Existen varios métodos para el análisis y determinación de MSI. En 1997 el NCI (National Cancer Institute) generó un panel de referencia utilizando tres dinucleótidos (D2346, D2S123, y D17S250) y dos monocucleótidos (BAT25 y BAT26), y definió MSI-H ante la usencia de 2 o más de los marcadores empleados (43). El análisis molecular es en ocasiones complicado dada la amplia gama de mutaciones en los diferentes genes. El análisis por inmunohistoquímica de las proteínas de reparación de ADN es una forma más directa de evaluar las mutaciones, y en ausencia de la expresión de proteínas, se busca de manera dirigida la mutación del gen sospechoso (38).

La relación de MSI-H y la supervivencia ha sido evaluada en diferentes estudios y análisis. En un análisis de 7642 pacientes en el que 1277 se identificaron con MSI, el HR de supervivencia global (SG) fue 0.65 (IC 95% 0.59 – 0.71). Mientras que para la supervivencia libre de progresión (SLP) se estimó un HR de 0.67 (IC 95% 0.53 – 0.83). Posteriormente se analizaron los descensos conforme el estadio tumoral: en tumores localmente avanzados EC II y III, el HR para SG fue 0.67 (IC 95% 0.58 – 0.78). también se analizaron los pacientes MSS y MSI en relación al uso de 5-FU adyuvante, encontrando HR para supervivencia de 0.72 (IC 95% 0.57 – 0.92) en los pacientes MSS, y 1.24 (IC 95% 0.72 – 2.14) en los pacientes MSI (43).

Algunos autores han sugerido que la MSI puede servir como un marcador predictivo de respuesta a quimioterapia, en especial a 5-FU. Este efecto puede ser mediado por los efectos inmunosupresores de la quimioterapia, que podría contrarrestar el efecto inmunitario antitumoral que presentan estos pacientes. Es posible que la combinación de quimioterapia menos inmunotoxina como combinaciones con irinotecan. El bajo número de pacientes con MSI incluidos en los estudios y la heterogeneidad de los mismos hace difícil generar conclusiones. Además, el beneficio del 5-FU en tumores EC II se encuentra bien establecido, mientras que en EC I el papel es controversial, ya que algunos pacientes con factores de buen pronóstico logran curación solo con cirugía, posiblemente la MSI funcione como un marcador de buen pronóstico para identificar a este grupo de pacientes (38, 43).

- *Vía de los pólipos serrados o de metilación de islas CpG (CIMP)*

Históricamente los pólipos colónicos se clasificaban en adenomas o hiperplásicos (o metaplásicos), en la que los adenomas se consideraban lesiones premalignas, mientras que los hiperplásicos se consideraban inofensivos; sin embargo, esta información no es del todo cierta OMS ha reorganizado los pólipos hiperplásicos en un gran grupo de pólipos serrados por sus características histopatológicas en las que las criptas epiteliales adoptan una conformación similar a los dientes de una sierra. Este grupo se divide en: pólipos hiperplásicos (incluyen los de tipo microvesicular [MVHP], tipo células en guante y los pobres en mucinosos), adenomas sésiles serrados (SSA) y adenomas serrados tradicionales (TSA). Actualmente se estima que los SSA son responsables de originar entre el 15% - 30% de los carcinomas colorrectales, y ha sugerido un modelo de carcinogénesis que incluye la transformación de la mucosa normal hacia MVPH, SSA, SSA con displasia y carcinoma. En un estudio de seguimiento a 7 años, 12% de los pacientes con SSA desarrollaron carcinoma, en comparación con 1.8% diagnosticados con HP o adenoma tubular. La diferenciación de este tipo de pólipos es compleja. Los HP se diagnostican principalmente en colon izquierdo, mientras que los SSA son primordialmente proximales (60%). Histológicamente la presencia de dos criptas histológicas dilatadas con dilatación de la base de la cripta es diagnóstico de SSA.

La fisiopatología del desarrollo y progresión de los pólipos serrados se desconoce en su totalidad, sin embargo, son 2 las características principales en esta vía: La Hipermetilación de islas CpG y mutaciones en BRAF (68)

#### *Hipermetilación de islas CpG (CIMP)*

La metilación es un método de silenciamiento permanente de genes que permanece en la progenie de las células. Este proceso ocurre en mediante la metilación del ADN a través de las ADN – Metiltransferasas en los promotores de los genes que contienen secuencias repetidas de citosina y guanina, llamadas islas CpG (39). Los pacientes con

carcinoacolorrectal esporádico con CIMP pueden clasificarse en CIMP-alto, CIMP-bajo y CIMP-negativo (68).

La hipermetilación lleva a la supresión de genes reparadores y reguladores y a la carcinogénesis (45). La región 3' del promotor de MLH1 es una región crítica para el silenciamiento, mientras que el 5' también contiene islas CpG pero carece de efecto al ser metilado a menos que alcance al segmento 3' (39). Este proceso lleva a la disfunción del MMR, de manera similar que en los pacientes con MSI-H, las características de los pacientes con carcinoma colorrectal esporádico incluyen la ausencia de agregación familiar, metilación bialélica del promotor de MLH1, ausencia de las proteínas MLH1 y PMS2, generalmente son diploides (74%), y presentan mutación de BRAF principalmente V600E (39). En adenomas las mutaciones en BRAF se identifican en 50 – 72% de MVHPs, 70% – 80% de SSAs, 1% de adenomas, mientras que en carcinomas en 77% con CIMP-alto, 18% con CIMP-bajo y 0% en CIMP-negativo.

Otros genes afectados son p16 (Inhibidor de ciclo celular), su disfunción resulta en la senescencia de lesiones y progresión de lesiones precursoras no avanzadas a estadios más avanzados, e IGFB7 (Funciona cascada debajo de p53), su disfunción mimetiza la pérdida de p53, y se asocia a la progresión de lesiones precursoras avanzadas a carcinomas (68).

La incidencia estimada de CIMP en tumores colorrectales se de 16.7% - 27.8%, y se ha identificado como un factor pronóstico independiente de peor pronóstico (HR 1.47  $p=0.0005$ ) (45).

#### *Micro ARN*

Los microARN (miRNA) son secuencias pequeñas no codificantes de ARN que juegan un papel crítico en las vías de señalización y regulación celular. La expresión aberrante de miRNA por deleciones, inversiones, regulación transcripcional o silenciamiento por hipermetilación de islas GpC ha sido asociada a difenes tipos de cáncer. Las alteraciones en la vía de biosíntesis miRNA en pacientes con MSI-H ha generado un nuevo fenotipo llamado MMMP (miRNA Machinery Phenotpe). Entre estas alteraciones incluyen por lo menos 3 componentes de la vía de biosíntesis de miRNA: TARBP2, XPO5 y DICER. Al estimular la vía MAPK / ERK la fosforilación de TARBP2 aumenta, e incrementa la estabilidad de TARBP2 y DICER, también se incrementa miRNA que promueven el crecimiento, y disminuye la concentración del miRNA supresor de tumor let-7. En tumores MIS-H se ha encontrado mutaciones en TARBP2 y un desbalance en la regulación de miRNA que favorecen la transformación celular. Las exportinas regulan la retención nuclear y maduración de miRNA. La exportina 5 (XPO5) regula la maduración de miRNA, y su mutación en pacientes MSI-H evitan la maduración y transporte de miRNA con función reguladoras extranucleares. Dentro de los miRNA afectados se encuentran los miembros

de la familiar miRNA 17-92. Actualmente el valor pronóstico y predictivo de los miRNA permanece incierto (42).

- **Otras vías de señalización**

#### *MYH*

La mutación de ambos alelos del gen MYH genera pérdida de la proteína Myh enzima relacionada con el sistema de escisión de bases (BER). Esta proteína también interactúa con MSH6 en el proceso de reparación del ADN. Los portadores desarrollan múltiples pólipos a temprana edad (menos que en PAF), y presentan un riesgo incrementado de desarrollar carcinoma colorrectal (96 veces mayor y casi penetrancia completa antes de los 60 años), este síndrome se conoce como Poliposis asociada a MYH (MAP). Se estima que 7% - 9% de los pacientes con PAF en los que no se identifican mutaciones de APC se asocian a mutaciones en MYH. Por otra parte, la pérdida de un solo alelo de MYH confiere un incremento moderado (OR 1.15 IC 95% 0.98 - 1.36) para el desarrollo de carcinoma colorrectal. Solo una pequeña proporción de pacientes con carcinoma colorrectal se asocian a MAP (30, 57, 99).

#### *POLE y POLD1*

Estas mutaciones se han encontrado en algunos casos de familiar con carcinoma colorrectal. El gen POLE genera una proteína con función de síntesis de cadena de ADN, y contiene un dominio exonucleasa que mantiene la fidelidad de la replicación de la nueva cadena. Por su parte POLD1 tiene funciones similares a POLE. La variante p.L424V se ha encontrado en 0.1% - 0.3% de las cohortes de pacientes con carcinoma colorrectal familiar. Estos tumores presentan miles de mutaciones, pero tienen estabilidad microsatelital. La hipermutación en ausencia de MSI se estima en 3% de los carcinomas colorrectales esporádicos (57, 99).

#### *STK11*

El síndrome de Peutz-Jeghers es un síndrome autosómico dominante que se caracteriza por pigmentación mucocutánea, pólipos característicos en intestino delgado, colon, estómago, bronquios, vesícula biliar y tracto urinario, y se debe a la mutación germinal de STK11 (Serine-threonine kinase 11, también llamado LKB1). STK11 funciona como una proteína reguladora en la vía reguladora AMPK (AMP-activated protein kinase) asociada al manejo de nutrientes y energía de la célula, así como reguladora del ciclo Rheb-GDP:Rheb-GTP que modula a TSC2 (Tuberous Sclerosis 2) y mTOR (mammalian target of Rapamycin). Los portadores tienen un riesgo de desarrollar carcinomas gastrointestinales de 57% a los 70 años (57, 99).

### *SMAD y BMPR1A*

El síndrome de polipomatosis juvenil (JPS) es una condición autosómica dominante generada por la mutación de SMAD o BMPR1A. Estas proteínas interactúan en la vía de BMP – TGFβ. Las mutaciones de SMAD4 y BMPR1A se identifican en 25% de los casos de JPS respectivamente. Las mutaciones de SMAD4 tienen un curso más agresivo con cáncer gástrico, además de desarrollar Síndrome de Rendu-Osler-Weber (Telangiectasias hemorrágicas hereditarias). Los portadores tienen un riesgo de desarrollar carcinoma colorrectal de 40% y 10% de estómago e intestino delgado (57, 99).

### *PTEN*

Las mutaciones germinales de PTEN originan una constelación de síndromes que confieren un alto riesgo de desarrollar cáncer en diferentes órganos, entre ellos se encuentran la enfermedad de Cowden, Lhermitte-Duclos y Bannayan-Riley-Buvalcaba. PTEN es un gen supresor de tumor que se ubica en el cromosoma 10, y es el segundo gen más frecuentemente mutado en cáncer después de p53. PTEN defosforila moléculas fosforiladas, y regula las señales originadas por PI3K y sus efectores Akt y mTOR (57, 99).

### *Receptores celulares*

Los factores de crecimiento son de suma importancia para el desarrollo de carcinoma colorrectal. Los receptores de estos factores son proteínas complejas formadas por un dominio extracelular de unión específico, uno transmembrana que puede funcionar como un canal iónico, y uno intracelular que generalmente tiene función de tirosin-cinasa. Al menos 2 receptores son de suma importancia para el desarrollo y progresión del carcinoma colorrectal.

EGFR (Epidermal Growth Factor receptor) tiene como ligandos principales EGF y TGF-α. Las señales de EGFR protegen a la célula de la apoptosis, y promueven la angiogénesis. Se estima que 20% - 80% de los carcinoma colorrectales presentan amplificación de EGFR, mientras que las mutaciones son en extremo raras. KRAS es la molécula efectora más importante de EGFR, mientras que la transmisión de las señales de activación de EGF son mediadas por proteínas de la familia SMAD (30).

VEGFR (Vascular endotelial Growth factor receptor) promueve la formación de nuevos vasos sanguíneos. La angiogénesis es un proceso estrictamente regulado por factores pro y anti angiogénicos. En respuesta a hipoxia, se induce la transcripción de HIF-1, que promueve la expresión directa de VEGF. Además, la hipoxia se acompaña del cambio de metabolismo anaerobio y disminución del pH, lo que genera activación de c-Src – KRAS - Akt, lo que activa de manera sinérgica HIF-1 y VEGF e inhibición de la apoptosis (30, 56).

Siendo el carcinoma colorrectal una enfermedad compleja, los modelos de carcinogénesis CIN, MMR y CIMP afectan el metabolismo celular de manera diferente pero no excluyente, y existe una alta posibilidad de interacción entre cada modelo (40). Los modelos de carcinogénesis simplificados se ejemplifican en la figura 3 (68).

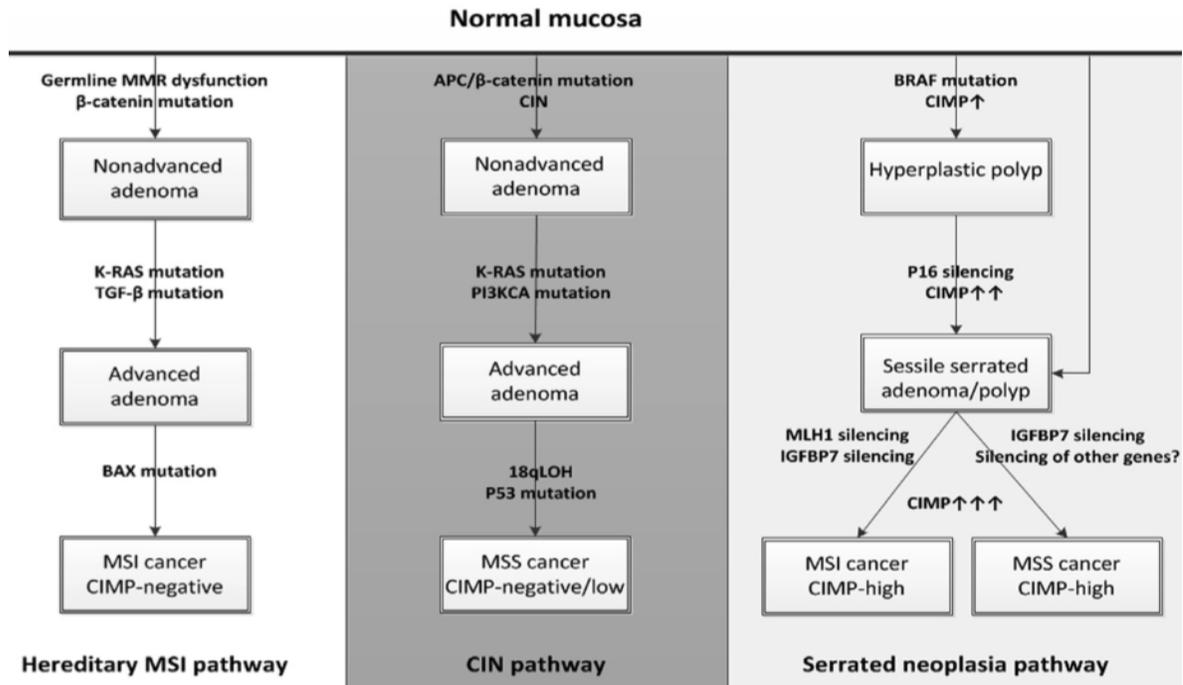


Figura 3. Modelos de carcinogénesis simplificados

- Potencial metastásico

Los carcinomas colorrectales son invasores desde el momento del diagnóstico. Las células tumorales entran a la circulación portal y son transportadas al hígado donde penetran al parénquima a través de los capilares fenestrados. Las metástasis pulmonares por su parte deben entrar a la circulación sistémica y posteriormente al parénquima pulmonar, se ha reportado que para que ocurra este proceso las células tumorales deben destruir las células capilares pulmonares mediante un mecanismo que involucra la hormona PTHLH. La capacidad de invasión hacia otros órganos se encuentra menos caracterizada.

Estudios preclínicos han mostrado que el paso determinante para la metástasis es la capacidad de las células tumorales para colonizar otros órganos, sin embargo, no todas las células que invaden órganos tiene la capacidad para generar metástasis, algunas permanecen latentes por meses o años antes de reiniciar su crecimiento.

Existen tres factores que son fundamentales para la progresión metastásica y la heterogenicidad tumoral:

1.- Organización jerárquica. - Las células iniciadoras de tumores (Stem cells o CRC-SC) residen en el ápice de la jerarquía celular. Tiene la capacidad de autorenovarse y tiene potencial de proliferación a largo plazo y son capaces de formar nuevos tumores al ser inoculadas en la en la circulación de ratones. La progenia de estos ratones pueden diferenciarse en células de fenotipo similar a las epiteliales de la mucosa normal. Las bases de la diferenciación de las CRS-SC son similares al as de las SC normales, e incluyen a la vía WNT y NOTCH. Cabe mencionar que se requieren otras citocinas y factores de crecimiento en los sitios de invasión para promover la autorrenovación de las CRC-SC. Por otra parte, la acumulación de mutaciones incrementa la selección y evolución de clonas asociadas a resistencia terapéutica, evolución somática y potencial metastásico

2.-Fenotipo celular en zonas de invasión.- Solo las células con potencial de autorrenovación alargo plazo tienen la capacidad de generar metástasis. La mayoría de los tumores colorrectales presentan una mezcla relativamente desorganizada de SC y células diferenciadas. Las SC deben adquirir un fenotipo compatible que permita la migración y metástasis. Este proceso se desencadena cuando las células neoplásicas se encuentran en contacto con las células de los tejidos adyacentes. La vía de señalización NOTCH facilita la migración transendotelial mediante la vía de la cinasa ABL y RHO, además de incrementar la expresión de enzimas de degradación de matriz extracelular. Otros factores derivados del microambiente tumoral que promueve la invasión y auto renovación es la IL-22 que expresan un subgrupo de células T, e IL-17 derivada de fibroblastos.

3.-Células tumorales de crecimiento lento y latentes.- El tratamiento con quimioterapia estándar tiene efecto limitado n las células de crecimiento lento. Además, este grupo celular mantiene resistencia a las señales de muerte celular y a la acción de sistema inmune. Los mecanismos que rigen a estas células son pobremente entendidos, sin embargo, las células que expresan Lgr5+ tienden a presentar una diferenciación secretora y tiene un crecimiento celular lento y resistencia a quimioterapia.

El microambiente tumoral se ha convertido en un factor primordial en la estimulación, adaptación y progresión SC. Los fibroblastos asociados al tumor difieren de otros fibroblastos en la expresión de  $\alpha$ -actina de músculo liso ( $\alpha$ -SMA) y proteína de superficie de fibroblastos (FPA), y provee a las células tumorales de citocinas que promueven la supervivencia celular como ANGPTL-4, CTGF TNC y POSTN, así como IL-11 .

Mientras el sistema inmune tiene la capacidad de eliminar células aberrantes, las células tumorales afectivas tienen la capacidad de evadir el sistema inmune. Por otra parte las células inmunológicas tiene la capacidad de estimular el crecimiento de las células tumorales. Existe evidencia de la continua interacción entre las células inmunitarias y las neoplásicas: los tumores con concentraciones elevadas de linfocitos infiltrantes en el tumor tienen mejor pronóstico, mientras que las células mieloides supresoras (MDSC) se relacionan a uno peor al inhibir la acción de células T efectoras mediada por TGF-B; el

cáncer mantiene inmunoselección las células tumorales que presentan neoantígenos inmunogénicos son eliminadas por el sistema inmune. La latencia de las células tumorales se asocia a la inmunovigilancia en modelos de melanoma, pero su participación en el carcinoma colorrectal es controversial (60).

#### **4.- Estadificación y pronóstico**

- *Estadificación clínico-patológica*

El entendimiento de las características clínico-patológicas y los factores de riesgo es esencial para la toma de decisiones terapéuticas. El modelo de estadificación TNM Tumor-Ganglio – Metástasis) continúa siendo el fundamento para la estadificación universal desde la primera edición desde 1954.

La octava edición del manual de estadificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) probó las pautas para la clasificación clínico-patológica del carcinoma colorrectal. Dicha actualización entró en vigor el 1° de enero de 2018, y contiene actualizaciones a la versión previa (7ª edición) vigente desde el 2010 (61, 62).

La 7° edición contemplaba supervivencia específica de enfermedad para estadía I, II y III a 5 años de 95%, 84% (79% para IIB y 64% para IIC) y 68% (89% para IIIA, 70% para IIIB y 55% para IIIC), mientras que para supervivencia global a 5 años de 82%, 70% (63% para IIB y 54% para IIB) y 58% (79% para IIIA, 59% para IIIB y 47% para IIIC) respectivamente.

Dentro de los cambios significativos en la 8° edición se encuentra la descripción de Tis. La invasión a la membrana basal se considera como invasión en los tumores gastrointestinales, a excepción de los tumores colorrectales, en la que es necesaria la invasión a la submucosa. La categoría T no cambia respecto a la 7° edición, sin embargo, la invasión y perforación de la superficie de la serosa (peritoneo visceral) se consideran T4a. Las superficies posterior del colon ascendente, descendente y recto inferior no aplican para T4a.

La categoría N no se modifica, sin embargo, las células tumorales aisladas (hasta 20 células subcapsulares o en el seno del ganglio linfático) se consideran N0i+, sin embargo dado su valor pronóstico controversial no elevan el estadio clínico. Los nódulos en los que no se identifica tejido ganglionar, vascular o neural se consideran depósitos tumorales y se designan N1c, su presencia eleva el estadio clínico a II aún en ausencia de ganglios linfáticos positivos.

La categoría M se ha expandido, e incluye la presencia de metástasis a peritoneo como M1c dado el peor pronóstico que aquellos con metástasis viscerales.

Los cuatro puntos de regresión tumoral posteriora l tratamiento neoadyuvante se conserva, y se hace énfasis en reportar el la respuesta usando el prefijo “y” al pT y pN. Además, también se hace énfasis en la identificación de marcadores moleculares como alteraciones somáticas y/o germinales de MMR o MSI, mutaciones de la vía RAS (KRAS, NRAS y BRAF) y lateralidad del tumor (62).

Le descripción del modelo de estadificación TNM se muestra en la tabla 5 (1)

- *Lateralidad*

El colon derecho e izquierdo presentan diferencias en el desarrollo, anatómicas, de irrigación sanguínea, linfática, inervación y luminales que son responsables de la variedad de presentación y comportamiento del carcinoma colorrectal (45).

El intestino se deriva del tubo digestivo endodérmico primitivo, y su crecimiento longitudinal es resultado de la estimulación de FGF-9 producido por el epitelio, que estimula la formación de fibroblastos en las paredes del intestino, y en función de su relación con el saco vitelino, a través del pedículo vitelino (onfaloentérico), el intestino se puede dividir en intestino anterior, medio y posterior. Los derivados de cada segmento del intestino primitivo se encuentran en la tabla 5.

Irrigación	Derivados en el adulto
<b>Intestino anterior</b>	
Tronco celiaco (parte distal del esófago hasta el duodeno)	Faringe Esófago Estómago Parte proximal del duodeno Glándulas de las bolsas faríngeas, vías respiratorias, hígado y vesícula biliar, páncreas
<b>Intestino medio</b>	
Arteria mesentérica superior	Parte distal del duodeno Yeyuno e íleon Ciego y apéndice vermiforme Colon ascendente Mitad craneal del colon transversal
<b>Intestino posterior</b>	
Arteria mesentérica inferior	Mitad caudal del colon transversal Colon descendente Recto Parte superior del conducto anal

Tabla 5

El pedículo vitelino se extiende desde el piso del intestino medio hasta el saco vitelino, en el adulto el lugar de inserción del pedículo vitelino se sitúa en el intestino delgado a 40 cm

de la válvula ileocecal. La arteria mesentérica superior y sus ramas irrigan el intestino medio. En la quinta semana de gestación el intestino rota en sentido antihorario (con el anclaje del pedículo vitelino y la arteria mesentérica superior) de tal forma que el futuro colon cruza por delante del intestino y adquiere su forma de C. La rotación y aumento de longitud del intestino hacen que el aparato intestinal superen el volumen de la cavidad corporal, por lo que se hernian hacia el pedículo vitelino entre la 6° o 7° semana de gestación. Hacia la 9° semana de gestación la cavidad abdominal ha crecido lo suficiente para acoger las asas herniadas, mismas que regresan desplazando la parte distal del colon distal (que nunca se hernia) hacia el lado izquierdo de la cavidad abdominal, y la parte proximal del colon se desplaza hacia la derecha y abajo. Cuando los intestinos llegan a su posición definitiva en la cavidad abdominal sus mesenterios los siguen, el mesenterio asociado al duodeno y el colon se fusionan con el revestimiento de la pared dorsal del cuerpo.

Hacia la sexta semana del desarrollo se hace visible el primordio del ciego. EL límite entre el intestino delgado y grueso se encuentra controlado por una concentración elevada de Cdx-2 y la secuencia de activación de Hox, posteriormente el desarrollo del ciego depende de FGF-9 y FGF-10. La rápida proliferación del epitelio intestinal entre la semana 6 y 7 genera que la luz del intestino se ocluya de manera transitoria. La diferenciación histológica entre el intestino delgado y grueso está mediada por comunicaciones entre el epitelio y el mesodermo de la pared intestinal, mediante la señalización hedgehog (shh en el intestino anterior y medio e Ihh en el posterior); a su vez la señalización BMP se relacionan con la posición de las criptas y vellosidades del intestino delgado, y de las glándulas en el colon (101).

El recto es el segmento terminal del tubo digestivo. Su límite superior es la 3° vértebra sacra, y termina en el borde superior del canal anal funcional, definido como el borde palpable del esfínter anal y el músculo puborectal que forman el anillo anorectal. El segmento superior tiene en su cara anterior y lateral una cubierta de peritoneo que se extiende hasta la flexión que forma el saco de Douglas. Los segmentos medios e inferiores carecen de peritoneo (102, 103). En el embrión joven el extremo de intestino posterior termina en la cloaca, revestida por endodermo, y que también comprende a la alantoides, que formará posteriormente el seno urogenital. Un tabique de tejido mesodérmico llamado tabique uorrectal se sitúa entre el intestino posterior y la basa de la alantoides. Durante la 6° y 7° semana del desarrollo, el tabique uorrectal avanza hacia la membrana cloacal al mismo tiempo que las crestas mesodérmicas laterales se extienden hacia la cloaca, esto divide al recto del seno urogenital. Los mutantes de Hoxa13 y Hoxd13 no producen la división cloacal y tienen subdesarrollo del tubérculo genital. El conducto anal consiste en la zona de transición craneocaudal del epitelio columbar del recto a una región de epitelio escamoso que se funde con la piel de la zona perianal (101)

El drenaje venos del colon es principalmente a través del sistema portal, por lo que las metástasis hematoólicas en hígado, pulmón, hueso y cerebro son más frecuentes. Por su parte, los tumores rectales metastatizan más hacia pulmón, ya que el drenaje venos es a través de la vena cava inferior, aproximadamente 11% de los tumores rectales presentan metástasis pulmonares comprado con 3.5% de los pacientes con tumores de colon, mientras que las metástasis hepáticas no fueron diferentes (69% vs 67%). Las metástasis en cavidad abdominal también son más frecuentes en tumores del colon que del recto, principalmente los de histología mucinosa (peritoneo 28% vs 16%, omento 9% vs 3%, ovario 3% vs 1%) (58%).

Los pacientes con carcinomas del colon derecho presentan factores de riesgo tales como sexo femenino, mayor edad, historia previa de neoplasias y resistencia a la insulina; por su parte los del izquierdo tiene un consumo bajo de fibra, tabaquismo intenso y alcoholismo. Los tumores derechos presentan pobre diferenciación, comúnmente son mucosos, se diagnostican en estadio más avanzado tienden a metastatizar a ganglios linfáticos y peritoneo, además de presentar comorbilidades como anemia, perforación y obstrucción. Los pólipos planos del colon derecho son propensos a ser pasados por alto durante los estudios de tamizaje con colonoscopia (45, 47).

Los análisis del SEER muestran diferencias en la incidencia y estadio clínico de los tumores de colon derecho e izquierdo: EC I 18.2% vs 25.9%, EC III 28.8% vs 26.3%, EC III y IV 24.5% vs 13.5%. Además, el tamaño de los tumores derecho fue mayor respecto a los izquierdos 45mm vs 40 mm ( $p=0.01$ ) (46).

Los estudios de supervivencia han variado con el tiempo, en los 80's la supervivencia se mostraba similar entre colon derecho e izquierdo, posteriormente en los 90's, la supervivencia a 5 años se estimaba en 56.3% y 59.7% ( $p=0.01$ ), mientras que en la década pasada en 67% y 71% ( $p<0.01$ ) respectivamente (45).

La supervivencia libre de recurrencia a 5 años en estadios I se estima de 100% para colon derecho y 95.2% para el izquierdo ( $p=0.03$ ), mientras que en estadio II y III no se muestran diferencias significativas 79% para estadio II y 59% para III (45).

Un metaanálisis de 66 ensayos clínicos en el que se incluyeron más de 1.4 millones de pacientes comparó la supervivencia global conforme a la lateralidad del tumor, los pacientes con tumores izquierdos presentaban una reducción del 20% de riesgo de muerte independientemente de la etnia, estadio tumoral y tipo de estudio (HR 0.81 IC 95% 0.77 – 0.84;  $p<0.01$ ) (67).

EL perfil de mutaciones también varía conforme la lateralidad del tumor. La inestabilidad cromosómica (CIN) contribuyen al 70% de los tumores izquierdos y 30% en los derechos; p53 se encuentra mutado en 45% de los tumores derechos y 34% en los izquierdos. La frecuencia de mutaciones de KRAS/BRAF disminuye progresivamente desde el ciego hasta

el sigmoides, así como las mutaciones de APC y SMAD4 (47). Las mutaciones en KRAS codón 12 y 13 son 34% y 12% para tumores derechos y 28% y 6% en izquierdos. Por otra parte los tumores derechos comprenden 95% de los tumores con mutación de BRAF y solo 48% de los BRAFwt (45).

Además, los tumores izquierdos tienen sobreexpresión de ligandos de EGFR, epiregulina (EREG) y amfiregulina (AREG) y VEGF-1, así como amplificación de EGFR y HER2 y. La hipermetilación de islas CpG (CIMP), mutaciones en RAS y PI3K se asocian a tumores derechos (la hipermetilación suprime la expresión de EREG y AREG) (47).

Los tumores con inestabilidad microsatelital son predominantemente derechos (90% vs 19%), mientras que 20% de los tumores derechos la presentan, solo se observa en 2% de los izquierdos. Además de la CIMP, los patrones de metilación del genoma completo son mayores en tumores derechos.

Otros genes frecuentemente alterados de manera predominante en el carcinoma colorrectal derechos son ERCC1, GNAS, p-PDH, PODXL, ANXA10, así como mayor actividad de las telomerasas. Omrane encontró que la expresión de los miRNA-146a y miRNA-147b significativamente mayores en los carcinomas colorrectales izquierdos (45).

- *Clasificación molecular*

EL carcinoma colorrectal no es una enfermedad homogénea, y puede clasificarse conforme sus diferentes subtipos morfológicos y moleculares. Los modelos de carcinogénesis descritos previamente proveen información y entendimiento en la carcinogénesis del carcinoma colorrectal; sin embargo, no logran captar la complejidad y heterogeneidad del mismo. Durante la década pasada diversos grupos publicaron sus resultados usando diferentes firmas moleculares, generando clasificaciones de 2 a 6 subtipos que compartían algunas características similares de manera superficial en ciertos grupos (como MSI-H) pero carecían de consistencia entre otros.

En un esfuerzo de colaboración para integrar estos subtipos moleculares a la clínica, se analizaron los resultados originados por 6 algoritmos de clasificación, tanto públicas, privadas y del TCGA (The Cancer Genome Atlas). Con un modelo de asociación complejo tipo red, los 6 grupos de expertos analizaron en conjunto sus bases de datos encontrando 6 nodos de asociación, lo que generó la clasificación del Consenso de Subtipos Moleculares (CMS) (49 -52):

- CMS 1 (Inmunitario). - Corresponden al 14% de las muestras, se encuentran hipermutados debido a los defectos por MSI-H y CIMP. Tienen una gran activación inmune (caracterizada por activación de PD1, e infiltración por células NK y linfocitos Th1 y citotóxicos CD8-). Tienen peor pronóstico posterior a la recurrencia.

- CMS 2 (canónico). - Corresponden al 37% de las muestras. Se caracterizan por activación de la señalización mediada por WNT y MYC, así como mayor pérdida de genes supresores de tumor y ganancia de oncogenes respecto a otros subtipos. Tienen mejor supervivencia posterior a la recurrencia.
- CMS 3 (metabólico). - corresponde a 13% de las muestras. Contiene menos alteraciones somáticas del número de copias y son más hipermutados que CMS 2 y CMS 4, así como alta frecuencia de mutaciones de KRAS, y con CIMP-bajo. Tienen señalización de tipo epitelial y desregulación de diversas vías metabólicas celulares.
- CMS 4 (Mesenquimal). - corresponde a 23% de las muestras. Muestran gran expresión de genes relacionados con la transición epitelio-mesenquimal (EMT), así como TGF-B, genes relacionados con la inflamación, remodelación de matriz extracelular, invasión estromal y angiogénesis. Tienen la peor supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global.
- Trece por ciento de las muestras tenían características mixtas que posiblemente correspondan a fenotipos de transición o heterogeneidad intratumoral.

Los nodos de asociación y la distribución de los subtipos del CMS se muestran en la figura 5.

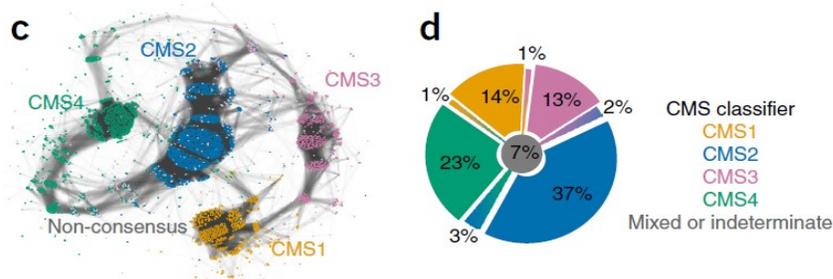


Figura 5. Nodos de asociación (c) y distribución de los subtipos del CMS (d).

Las características y pronósticas de los diferentes subtipos se muestran en la figura 6, y las curvas de supervivencia en la figura 7.

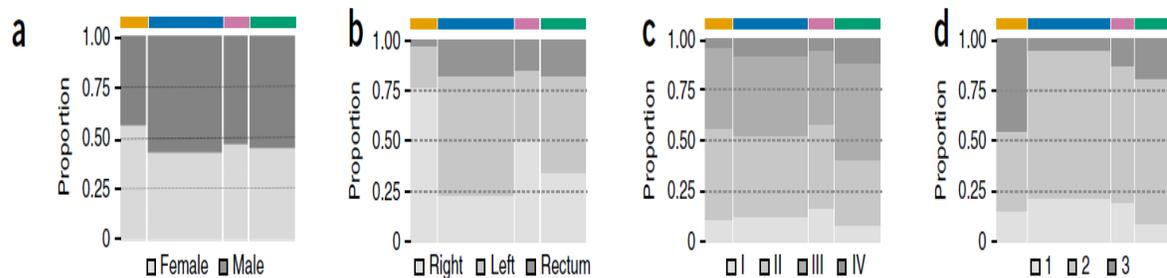




Figura 6. Características clínico-patológicas. a) Distribución por sexo. b) Distribución por localización del tumor. c) Distribución por Estadio clínico. d) Distribución por grado tumoral.

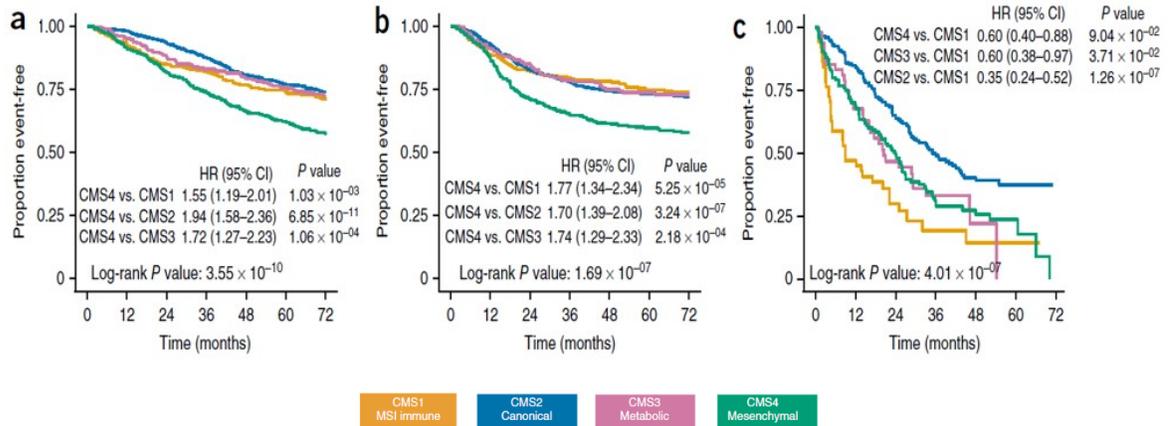


Figura 7. Curvas de supervivencia A) Supervivencia global. b) Supervivencia libre de progresión. c) Supervivencia posterior a la progresión.

- *Lateralidad*

El colon derecho e izquierdo presentan diferencias en el desarrollo, anatómicas, de irrigación sanguínea, linfática, inervación y luminales que son responsables de la variedad de presentación y comportamiento del carcinoma colorrectal (45).

El intestino está formado del tubo digestivo endodérmico primitivo, y su crecimiento longitudinal es resultado de la estimulación de FGF-9 producido por el epitelio y estimula la formación de fibroblastos en las paredes del intestino y en función de su relación con el saco vitelíneo a través del pedículo vitelino (onfaloentérico), el intestino se puede dividir en intestino anterior, medio y posterior. Los derivados de cada segmento del intestino primitivo se encuentran en la tabla 6.

Irrigación	Derivados en el adulto
<b>Intestino anterior</b>	
Tronco celíaco (parte distal del esófago hasta el duodeno)	Faringe Esófago Estómago Parte proximal del duodeno Glándulas de las bolsas faríngeas, vías respiratorias, hígado y vesícula biliar, páncreas
<b>Intestino medio</b>	
Arteria mesentérica superior	Parte distal del duodeno Yeyuno e ileon Ciego y apéndice vermiforme Colon ascendente Mitad craneal del colon transverso
<b>Intestino posterior</b>	
Arteria mesentérica inferior	Mitad caudal del colon transverso Colon descendente Recto Parte superior del conducto anal

Tabla 6

El pedículo vitelino se extiende desde el piso del intestino medio hasta el saco vitelino, en el adulto el lugar de inserción del pedículo vitelino se sitúa en el intestino delgado a 40 cm de la válvula ileocecal. La arteria mesentérica superior y sus ramas irrigan el intestino medio. En la quinta semana de gestación el intestino rota en sentido antihorario (con el anclaje del pedículo vitelino y la arteria mesentérica superior) de tal forma que el futuro colon cruza por delante del intestino y adquiere su forma de C. La rotación y aumento de longitud del intestino hacen que el aparato intestinal superen el volumen de la cavidad corporal, por lo que se hernian hacia el pedículo vitelino entre la 6° o 7° semana de gestación. Hacia la 9° semana de gestación la cavidad abdominal ha crecido lo suficiente para acoger las asas herniadas, mismas que regresan desplazando la parte distal del colon distal (que nunca se hernia) hacia el lado izquierdo de la cavidad abdominal, y la parte proximal del colon se desplaza hacia la derecha y abajo. Cuando los intestinos llegan a su posición definitiva en la cavidad abdominal sus mesenterios los siguen, el mesenterio asociado al duodeno y el colon se fusionan con el revestimiento de la pared dorsal del cuerpo.

Hacia la sexta semana del desarrollo se hace visible el primordio del ciego. EL límite entre el intestino delgado y grueso se encuentra controlado por una concentración elevada de Cdx-2 y la secuencia de activación de Hox, posteriormente el desarrollo del ciego depende de FGF-9 y FGF-10. La rápida proliferación del epitelio intestinal entre la semana 6 y 7 genera que la luz del intestino se ocluya de manera transitoria.

En el embrión joven el extremo de intestino posterior termina en la cloaca, revestida por endodermo, y que también comprende a la alantoides, que formará posteriormente el seno urogenital. Un tabique de tejido mesodérmico llamado tabique uorrectal se sitúa entre el intestino posterior y la basa de la alantoides. Durante la 6° y 7° semana del desarrollo, el tabique uorrectal avanza hacia la membrana cloacal al mismo tiempo que las crestas mesodérmicas laterales se extienden hacia la cloaca, esto divide al recto del seno urogenital. Los mutantes de Hoxa13 y Hoxd13 no producen la división cloacal y tienen subdesarrollo del tubérculo genital. El conducto anal consiste en la zona de transición craneocaudal del epitelio columbar del recto a una región de epitelio escamoso que se funde con la piel de la zona perianal

La diferenciación histológica entre el intestino delgado y grueso está mediada por comunicaciones entre el epitelio y el mesodermo de la pared intestinal, mediante la señalización hedgehog (shh en el intestino anterior y medio e lhh en el posterior); a su vez la señalización BMP se relacionan con la posición de las criptas y vellosidades del intestino delgado, y de las glándulas en el colon (101).

Los pacientes con carcinomas del colon derecho presentan factores de riesgo tales como sexo femenino, mayor edad, historia previa de neoplasias y resistencia a la insulina; por su parte los del izquierdo tiene un consumo bajo de fibra, tabaquismo intenso y alcoholismo. Los tumores derechos presentan pobre diferenciación, comúnmente son mucosos, se diagnostican en estadio más avanzado tienden a metastatizar a ganglios linfáticos y peritoneo, además de presentar comorbilidades como anemia, perforación y obstrucción. Los pólipos planos del colon derecho son propensos a ser pasados por alto durante los estudios de tamizaje con colonoscopia (45, 47).

Los análisis del SEER muestran diferencias en la incidencia y estadio clínico de los tumores de colon derecho e izquierdo: EC I 18.2% vs 25.9%, EC III 28.8% vs 26.3%, EC III y IV 24.5% vs 13.5%. Además, el tamaño de los tumores derecho fue mayor respecto a los izquierdos 45mm vs 40 mm ( $p=0.01$ ) (46).

Los estudios de supervivencia han variado con el tiempo, en los 80's la supervivencia se mostraba similar entre colon derecho e izquierdo, posteriormente en los 90's, la supervivencia a 5 años se estimaba en 56.3% y 59.7% ( $p=0.01$ ), mientras que en la década pasada en 67% y 71% ( $p<0.01$ ) respectivamente (45).

La supervivencia libre de recurrencia a 5 años en estadios I se estima de 100% para colon derecho y 95.2% para el izquierdo ( $p=0.03$ ), mientras que en estadio II y III no se muestran diferencias significativas 79% para estadio II y 59% para III (45).

Un metaanálisis de 66 ensayos clínicos en el que se incluyeron más de 1.4 millones de pacientes comparó la supervivencia global conforme a la lateralidad del tumor, los pacientes con tumores izquierdos presentaban una reducción del 20% de riesgo de

muerte independientemente de la etnia, estadio tumoral y tipo de estudio (HR 0.81 IC 95% 0.77 – 0.84;  $p < 0.01$ ) (67).

Anatómicamente el recto es el segmento terminal del tubo digestivo. Su límite superior es la 3° vértebra sacra, y termina en el borde superior del canal anal funcional, definido como el borde palpable del esfínter anal y el músculo puborectal que forman el anillo anorectal. El segmento superior tiene en su cara anterior y lateral una cubierta de peritoneo que se extiende hasta la flexión que forma el saco de Douglas. Los segmentos medios e inferiores carecen de peritoneo (102, 103). El drenaje venoso del colon es principalmente a través del sistema portal, por lo que las metástasis hematológicas en hígado, pulmón, hueso y cerebro son más frecuentes. Por su parte, los tumores rectales metastatizan más hacia pulmón, ya que el drenaje venoso es a través de la vena cava inferior, aproximadamente 11% de los tumores rectales presentan metástasis pulmonares comparado con 3.5% de los pacientes con tumores de colon, mientras que las metástasis hepáticas no fueron diferentes (69% vs 67%). Las metástasis en cavidad abdominal también son más frecuentes en tumores del colon que del recto, principalmente los de histología mucinosa (peritoneo 28% vs 16%, omento 9% vs 3%, ovario 3% vs 1%)

EL perfil de mutaciones también varía conforme la lateralidad del tumor. La inestabilidad cromosómica (CIN) contribuyen al 70% de los tumores izquierdos y 30% en los derechos; p53 se encuentra mutado en 45% de los tumores derechos y 34% en los izquierdos. La frecuencia de mutaciones de KRAS/BRAF disminuye progresivamente desde el ciego hasta el sigmoide, así como las mutaciones de APC y SMAD4 (47). Las mutaciones en KRAS codón 12 y 13 son 34% y 12% para tumores derechos y 28% y 6% en izquierdos. Por otra parte los tumores derechos comprenden 95% de los tumores con mutación de BRAF y solo 48% de los BRAFwt (45).

Además, los tumores izquierdos tienen sobreexpresión de ligandos de EGFR, epiregulina (EREG) y amfiregulina (AREG) y VEGF-1, así como amplificación de EGFR y HER2 y. La hipermetilación de islas CpG (CIMP), mutaciones en RAS y PI3K se asocian a tumores derechos (la hipermetilación suprime la expresión de EREG y AREG) (47).

Los tumores con inestabilidad microsatelital son predominantemente derechos (90% vs 19%), mientras que 20% de los tumores derechos la presentan, solo se observa en 2% de los izquierdos. Además de la CIMP, los patrones de metilación del genoma completo son mayores en tumores derechos.

Otros genes frecuentemente alterados de manera predominante en el carcinoma colorrectal derechos son ERCC1, GNAS, p-PDH, PODXL, ANXA10, así como mayor actividad de las telomerasas. Omrane encontró que la expresión de los miRNA-146a y miRNA-147b significativamente mayores en los carcinomas colorrectales izquierdos (45).



### **III.- Planteamiento del problema**

¿Son diferentes los desenlaces oncológicos (medidos como supervivencia libre de progresión y supervivencia global) de los pacientes con carcinoma colorectal metastásico KRAS no mutado tratados con anticuerpos anti-EGFR en comparación a los tratados con anti-VEGF?

### **IV.- Justificación**

El carcinoma colorrectal metastásico es ya un problema de salud en México por su frecuencia y consecuencias personal, familiares, laborales, sociales y económicas.

Para la enfermedad metastásica se cuentan con 2 anticuerpos monoclonales que se suman al esquema de quimioterapia. No está completamente definido cuál de los 2 tipos de anticuerpos monoclonales lleva a un mejor desenlace oncológico en estos pacientes.

### **IV.- Objetivos**

- **Objetivo primario.**

Describir la supervivencia libre de progresión posterior a la primera línea de tratamiento (SLP 1) en pacientes con carcinoma colorectal metastásico o recurrente.

- **Objetivos secundarios.**

Describir la supervivencia global de los pacientes con carcinoma de colon metastásico tratados con anti-EGFR o anti-VEGF tratados en primera línea

Describir diferencias en supervivencia libre de progresión (SLP1) y global respecto a la lateralidad del tumor.

Analizar factores pronósticos para supervivencia libre de progresión (SLP1) y supervivencia global.

Describir las características poblacionales de los pacientes con carcinoma de colon metastásico o recurrente en el Centro Médico ABC.

## V.- Hipótesis.

- **Hipótesis nula (H0)**

Los pacientes tratados con anti-EGFR logran una supervivencia libre de progresión igual que los pacientes tratados con anti-VEG en la primera línea de tratamiento

- **Hipótesis alterna (H1)**

Los pacientes tratados con antiEGFR logran una mayor supervivencia libre de progresión que los pacientes tratados con anti VEGF en la primera línea de tratamiento.

## VI.- Metodología

- 1) Se obtendrán los datos de identificación de pacientes con carcinoma colorrectal que recibieron tratamiento sistémico con Bevacizumab, Cetuximab y/o Panitumumab registrados el sistema FARMIS-ONCOFARM de enero 2014 a enero 2018
- 2) Posteriormente, se seleccionarán pacientes con registro de determinación de mutaciones en KRAS en el sistema de expediente electrónico TIMSA, ya sea en reportes de Patología, o en notas médicas, y se obtendrán las variables previamente descritas. Se podrá complementar información relevante con los registros del sistema FARMIS-ONCOFARM y el expediente físico.
- 3) Se analizará el tiempo a la progresión conforme los estudios de imagen referidos en notas médicas y/o el sistema de visualización de imágenes PACS, empleando los criterios de RECIST 1.1.
- 4) Los pacientes podrán haber recibido terapia de mantenimiento
- 5) Se analizará la supervivencia global conforme los datos obtenidos en el expediente médico electrónico TIMSA, o en los registros del expediente clínico o médico tratante.

- **Variables**

	Variable	Tipo de variable	Escala
Variables independientes			
	Tipo de quimioterapia empleado	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bevacizumab + (FOLFOX / CAPOX / FOLFIRI / 5-FU / Capecitabina)</li></ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cetuximab + (FOLFOX / CAPOX / FOLFIRI / 5-FU / Capecitabina)</li> <li>• Panitumumab + (FOLFOX / CAPOX / FOLFIRI / 5-FU / Capecitabina)</li> </ul>
	Lateralidad del tumor	Cualitativa nominal	Izquierdo / Derecho / Recto
	Estadio clínico	Cualitativa ordinal	EC IV / Recurrente
	Estado de mutaciones	Cualitativa nominal	Mutado / no mutado
	AT pulmonar	Cualitativa nominal	Si / No
	AT hepática	Cualitativa nominal	Si / No
	Carcinomatosis peritoneal	Cualitativa nominal	Si / No
	AT en SNC	Cualitativa nominal	Si / No
Variables dependientes	Supervivencia libre de progresión 1	Cuantitativa continua	Meses
	Supervivencia libre de progresión x	Cuantitativa continua	Meses
	Supervivencia global	Cuantitativa continua	Meses
	Tiempo a la segunda línea	Cuantitativa continua	Meses
	Sitio de progresión	Cualitativa nominal	Hígado, pulmón, peritoneal, ganglionar, locorregional,

- **Estadística descriptiva**

Incluye medidas de tendencia central y de dispersión, las variables categóricas expresadas como medidas de frecuencia absoluta y relativa y las variables lineales como media y desviación estándar (DE).

- **Estadística inferencial**

Las variables numéricas analizadas con t de Student para muestras independientes o ANOVA de un factor dependiendo del número de grupos. Las variables categóricas fueron comparadas con Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. La fuerza de asociación para estudios longitudinales y razones de incidencia con Hazard Ratios (HR) con intervalos de confianza del 95%. El análisis multivariado incluyó la construcción de modelos de regresión de riesgos proporcionales Cox con mortalidad y progresión como variable dependiente y las variables clínicas como edad, grupo de tratamiento, lateralidad y demás variables clínicas como variables predictivas. Las variables fueron incluidas en la construcción de curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. El error alfa ajustado menor de 5% a dos colas fue considerado significativo. La paquetería estadística STATA SE v 11.0.

- **Definiciones operacionales**

Supervivencia libre de progresión 1: Periodo de tiempo comprendido entre el inicio de la primera línea de tratamiento para enfermedad metastásica hasta la progresión, muerte o cambio de esquema incluyendo cambio por toxicidad.

Supervivencia libre de progresión x: Periodo comprendido entre el inicio de la línea de tratamiento x (2,3,etc) hasta la progresión, muerte o cambio de esquema.

Supervivencia global: periodo comprendido entre el diagnóstico hasta la muerte

Supervivencia libre de enfermedad: Periodo comprendido entre el fin de la adyuvancia o el tratamiento para control locorregional con fin curativo hasta la recurrencia, muerte o cambio de esquema.

Recurrencia: Detección de actividad tumoral mediante métodos de imagen o clínicos posterior a un periodo sin enfermedad

Estadio clínico: Estadio anatómico y pronóstico designado por la AJCC 8° edición conforme el sistema de clasificación TNM

Lateralidad derecha: Tumores primarios comprendidos desde la válvula ileocecal hasta el ángulo esplénico y colon descendente.

Lateralidad izquierda: Tumores primarios comprendidos desde el ángulo esplénico y colon descendente hasta el sigmoides.

Recto: Porción del intestino que se encuentra debajo del diafragma pélvico, comprende desde el ángulo recto sigmoideo hasta la línea pectínea

Muerte asociada a cáncer: Defunción ligada directamente a actividad tumoral o toxicidad del tratamiento oncológico

Tipos de respuesta conforme RECIST 1.1:

- Respuesta completa: Desaparición de todas las lesiones blanco medibles y no medibles
- Respuesta parcial: Disminución del 30% del diámetro mayor de las lesiones blanco
- Progresión: Aparición de nuevas lesiones medibles y/o no medibles, o aumento del 20% del diámetro mayor de las lesiones blanco-medibles, cuya suma sea por lo menos 5 mm.
- Enfermedad estable: Al no cumplir criterios de reducción o aumento de las lesiones para clasificarse como respuesta parcial ni progresión, así como persistencia de las lesiones no medibles

- **Criterios de inclusión**

1. Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de adenocarcinoma de colon o recto con enfermedad metastásica al diagnóstico o con recurrencia posterior a tratamiento adyuvante.
2. Los pacientes habrán recibido quimioterapia con los esquemas FOLFOX, CAPOX, FOLFIR, 5-FU o capecitabina en combinación con Bevacizumab, Cetuximab o Panitumumab como primera línea de tratamiento.
3. Los pacientes debieron haber recibido el anticuerpo monoclonal antes del 4° ciclo de tratamiento.
4. Los pacientes deberán contar con determinación de mutaciones de KRAS mediante cualquier método disponible.
5. Deberá encontrarse plasmada información de la lateralidad del tumor primario en notas quirúrgicas, de Patología, ingreso o evolución en el expediente médico electrónico TIMSA

- **Criterios de exclusión**

1. Pacientes con diagnóstico histológico diferente a adenocarcinoma de colon o recto.
2. Pacientes con diagnóstico de otros tumores de manera sincrónica el momento de la inclusión en el estudio.
3. Pacientes que no hayan recibido en la primera línea de tratamiento para enfermedad metastásica Bevacizumab, Cetuximab o Panitumumab. Los pacientes podrán iniciar tratamiento solo con quimioterapia y posteriormente agregar el anticuerpo monoclonal siempre y cuando no cambie el esquema de citotóxicos.
4. Pacientes con uso previo de Bevacizumab, Cetuximab o Panitumumab.
5. Pacientes con información clínica incompleta en el expediente médico electrónico TIMSA, el sistema de registro ONCOFARMIS, o en los expedientes físicos en caso de contar con los mismos, de lo contrario serán excluidos.

6. Pacientes que hayan recibido radioterapia de manera concomitante con las combinaciones de quimioterapia y los anticuerpos.

- **Diseño del estudio.**

El presente es un estudio de tipo observacional, con muestreo no probabilístico, asignación no aleatoria, analítico, con comparación concurrente, homodémico, longitudinal, retrospectivo, retrolectivo con evaluación abierta

## VIII.- Análisis e interpretación de resultados

- **Características sociodemográficas**

Se incluyeron un total de 26 pacientes. Diez (38.5%) mujeres y 16 (61.5%) hombres. La edad media fue  $84 \pm 20.06$  años de edad. Dentro de las comorbilidades se encuentran: tabaquismo en 9 (36%) etilismo en 3(11.5). Hipertensión arterial en 6(23.1%), diabetes mellitus 3(11.5%), EPOC 1(3.8%), enfermedad de Parkinson 1(3.8%), cáncer renal, fibrilación auricular, dislipidemia, enfermedad ácido péptica, hiperplasia prostática benigna, depresión y epilepsia en 1(3.8%) pacientes.

	Bevacizumab			Cetuximab	Panitumumab		
	FOLFOX (n=10)	FOLFIRI (n=2)	Total (n=12)	FOLFOX (n=1)	FOLFOX (n=6)	FOLFIRI (n=7)	Total (n=14)
<b>Edad</b>	65.00 ± 13.37	32.00 ± 45.25	64 ± 12.69	60.0	50.50 ± 27.03	60.57 ± 9.36	64 ± 9.66
<b>Sexo</b>							
<b>Femenino</b>	5(50)	1(50)	6 (50)		1(16.7)	3(42.9)	4(28.6)
<b>Masculino</b>	5(50)	1(50)	6 (50)	1(100)	5(83.3)	4(57.1)	10(71.4)
<b>Tabaquismo</b>	3 (30)	1 (50)	4(33.3)	1 (100)	2 (33.3)	2 (28.6)	5(35.7)
<b>Índice tabáquico</b>	2.65 ± 7.86	25.00 ±35.35	25 ± 23.25	42	18.66 ± 45.72	9.57 ± 17.64	45 ± 46.76
<b>IMC</b>	23.91 ± 3.51	28.26 ± 4.65	24.3 ± 3.87	25.31	23.21 ± 2.88	24.68 ± 4.60	24.3 ± 3.69
<b>Estadio clínico</b>							
<b>I</b>	1(10)		1(8.3)	-	-	-	-
<b>II</b>	1(10)		1(8.3)	-	1(16.7)	-	1(7.1)
<b>III</b>	1(10)	1(50)	2(16.7)	1(100)	-	4(57.1)	5(35.7)
<b>IV</b>	7(70)	1(50)	8(66.7)	-	4(66.7)	3(42.9)	7(50)
<b>NE</b>	-	-	-	-	1(16.7)	-	1(7.1)
<b>Lateralidad</b>							
Derecho	2 (20)	1(50)	3(25)	-	-	-	-
Izquierdo	3 (30)	1(50)	4(33.3)	1(100)	2(33.3)	7(100)	10(71.4)
Recto	5(50)	-	5(41.7)	-	3(50)	-	3(21.4)
Izquierdo + recto	8 (80)	1(50)	9(75)	1(100)	5(83.3)	7(100)	13(92.9)
<b>NE</b>	-	-	-	-	1(16.7)	-	1(7.1)

Tabla 1.

Tabla 2. Estudios de laboratorio

	<b>Media</b>	<b>DE</b>
<b>Hemoglobina</b>	10.97	4.58
<b>Leucocitos</b>	7.70	3.32
<b>Neutrófilos</b>	5.41	3.64
<b>Linfocitos</b>	1.12	.52
<b>Plaquetas</b>	299.17	117.06
<b>Creatinina</b>	1.03	1.14
<b>BUN</b>	14.26	5.62
<b>TGO</b>	33.31	25.99
<b>TGP</b>	39.00	31.96
<b>BilirrubinaTotal</b>	.77	.56
<b>Albumina</b>	5.11	6.30
<b>Fosfatasa alcalina</b>	126.93	87.46
<b>GGT</b>	92.33	117.54
<b>ACE</b>	607.65	2281.81
<b>CA19.9</b>	471.82	1156.94
<b>DHL</b>	240.30	145.52
<b>Vitamina D3</b>	33.00	4.24

La lateralidad del tumor fue derecha en 3 (11.5%), izquierdo en 14 (53.8), recto en 8 (30.8) y 1 no especificado. Presentaron obstrucción 12 (46.2%) y sangrado 11(42.3%) pacientes.

- **Tratamiento**

Se realizaron 19 intervenciones quirúrgicas con intento curativo y paliativo: 15 (78.9%), resección anterior baja en 3(15.8%), y 1 (5.3%) hemicolectomía izquierda con resección anterior baja. Se reportó el estado ganglionar en 15 procedimientos (78.9%). Se aplicó radioterapia neoadyuvante en 5(19.2%) y quimioterapia adyuvante 12(53.8%) pacientes.

Se realizó metastasectomía en 2 pacientes (16.7%) del grupo con bevacizumab, 1 hepática y 1 pulmonar; y 5 del grupo con Panitumumab (38.5%), 2 resecciones de peritoneo, 1 locorregional y 2 hepáticas.

Previo al primer ciclo de tratamiento los pacientes presentaban actividad tumoral hepática (14 pacientes), pulmonar (8 pacientes), ganglionar y peritoneal (7pacientes respectivamente), ósea (2 pacientes), bazo y páncreas 1 paciente.

Los sitios de actividad tumoral metastásica fueron hepática en 9 (42.9%), pulmonar en 7 (33.3%), peritoneal en 6 (28.6%), ganglionar en 4 (19%), locorregional en 2 (9.5%)y otros en 1 (4.8%)

El tipo de quimioterapia usado fue FOLFOX + bevacizumab en 10(38.5%), FOLFIR + bevacizumab en 2(7.7%), FOLFOR + cetuximab 1(3.8%), FOLFOX+ panitumumab 6(23.1%), FOLFIRI + Panitixumab 7(26.9%).

El tipo de respuesta según RECIST 1.1 fue completa en 7 (26.9%), parcial en 5(19.2%), estable en 1(3.8%) y progresión en 4 (15.4%), dos pacientes (7.7%) abandonaron el seguimiento previo a la evaluación, y en 2 (7.7) se suspendió o modificó el esquema de tratamiento por toxicidad G III o IV. Cinco respuestas no fueron evaluadas (19.2%).

El sitio de recurrencia fue evaluado en 21 pacientes (10 del grupo de Bevacizumab y 11 del de Panitumumab), dos pacientes se mantienen en respuesta parcial hasta su último registro (7.7%) y 1 falleció, dos pacientes abandonaron seguimiento y 2 no fueron especificados. Los sitios de recurrencia fueron:

Sitio de AT	Total n(%)	Bevacizumab	Panitumumab	HR	IC 95%	p
Hepática	9 (34.6)	4	5	0.88	0.37 - 2.0	0.8
Pulmonar	7 (26.9)	4	3	1.43	0.51 – 4.18	0.5
Peritoneal	6(23.1)	2	4	0.55	0.16 – 1.86	0.4
Ganglionar	4(11.5)	3	1	3.3	0.63 – 17.2	0.2
Locorregional	2(7.6)	1	1	2.2	0.34 – 14.24	0.4
Otros	1(3.8)	-	1			

- **Comparación entre mortalidad y progresión por grupos de tratamiento**

La proporción de progresión del carcinoma colorrectal en bevacizumab y en panitumumab fue mayor en el tratamiento con bevacizumab en comparación con cetuximab/panitumumab (41.7% vs 7.1%, p=0.037), y sin diferencias para muerte (25%, 35.7%, p=0.555).

	<b>Quimioterapia</b>				
	Bevacizumab		Panitumumab/Cetuximab		p
	n	%	n	%	
<b>Progresión</b>	5	41.0	1	7.1	0.037
<b>Muerte</b>	3	25.0	5	35.7	0.555

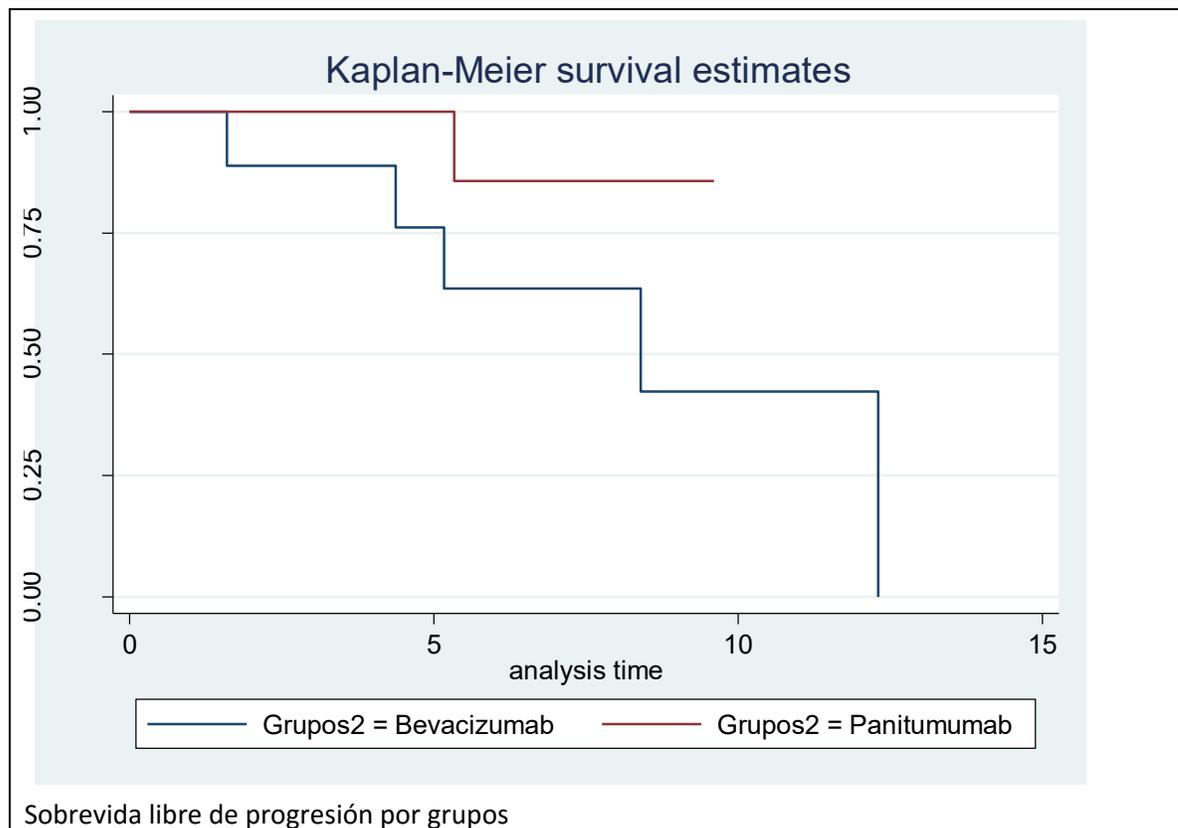
- **Análisis de sobrevida por grupos**

La supervivencia libre de progresión (SLP1) en tratamiento inicial en lateralidad derecha vs izquierda vs recto ( $3.77 \pm 2.24$  vs  $5.78 \pm 2.44$  vs  $3.75 \pm 4.92$  meses,  $p=0.356$ ). En cuanto a la supervivencia global en lateralidad derecha vs izquierda vs recto ( $12.60 \pm 10.70$  vs  $16.89 \pm 10.40$  vs  $11.25 \pm 14.84$  meses,  $p=0.554$ ).

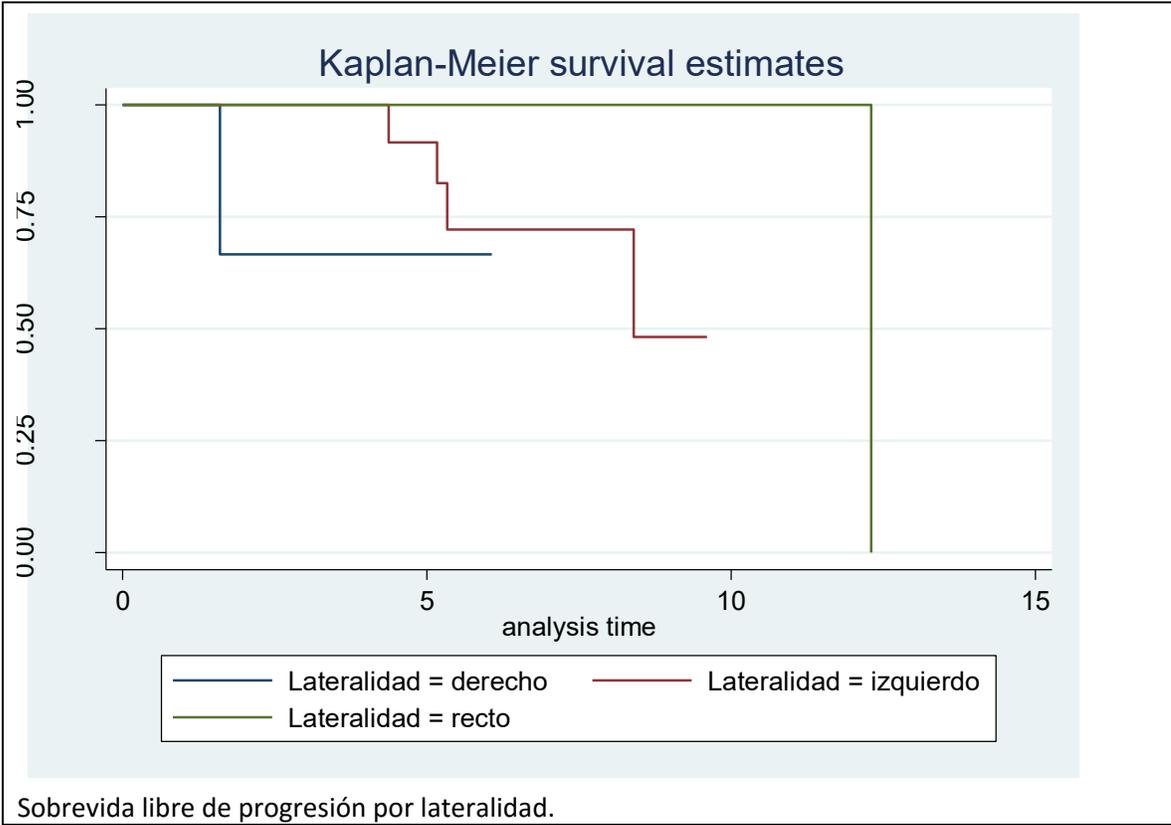
La supervivencia libre de progresión con el tratamiento inicial en carcinoma metastásico vs recurrente fue ( $5.17 \pm 3.78$  vs  $13.32 \pm 11.58$  meses,  $p=0.828$ ). La supervivencia global en carcinoma metastásico vs recurrente ( $3.88 \pm 3.00$  vs  $13.86 \pm 12.84$  meses,  $p=0.143$ ).

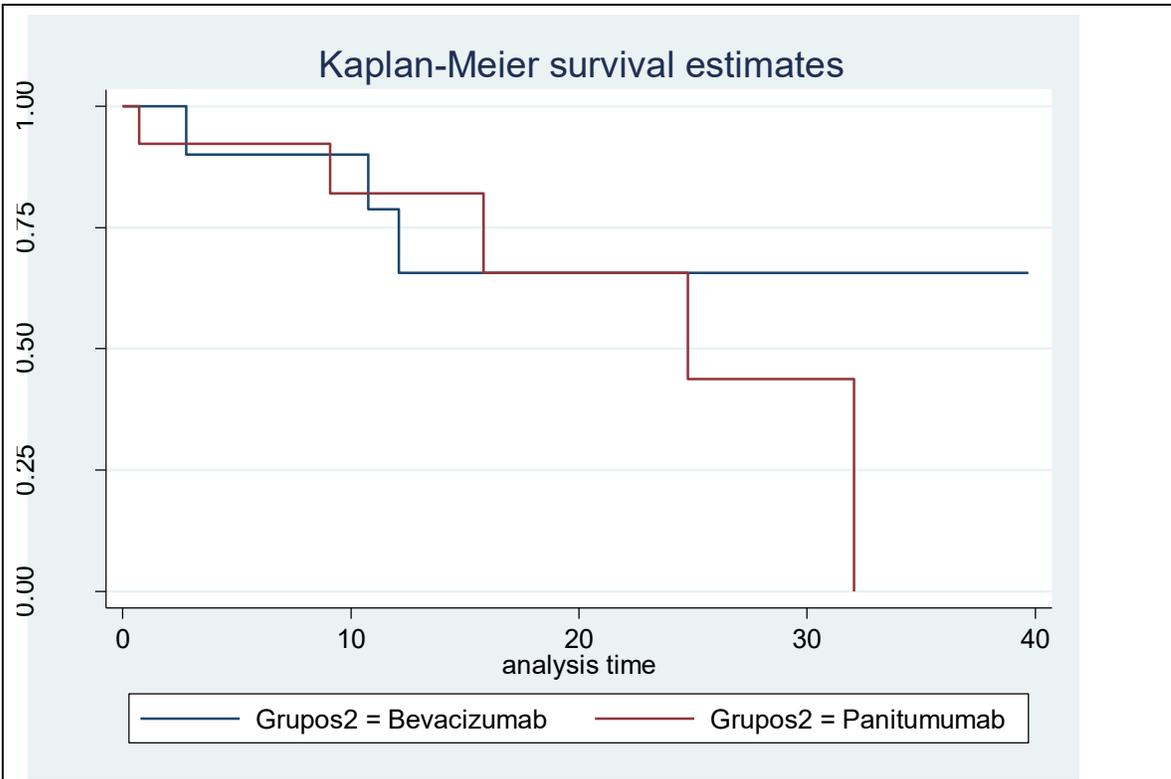
Se documentó la muerte de 8 pacientes (30.8%), 5 pacientes (19.2%) incluyendo los 2 pacientes con respuesta completa mantienen registros de consultas en o paraclínicos hasta marzo 2018

El análisis de sobrevida reveló que Panitumumab sin diferencias en el riesgo de progresión con HR = 0.21 (IC95% 0.02 - 1.9,  $p=0.17$ ) y mortalidad HR = 1.7 (IC95% 0.41 - 7.47,  $p=0.44$ ). La lateralidad de izquierdo vs. otros no tuvo diferencias por riesgo de progresión HR 0.25 (IC 95% 0.04 - 1.5,  $p=0.13$ ),

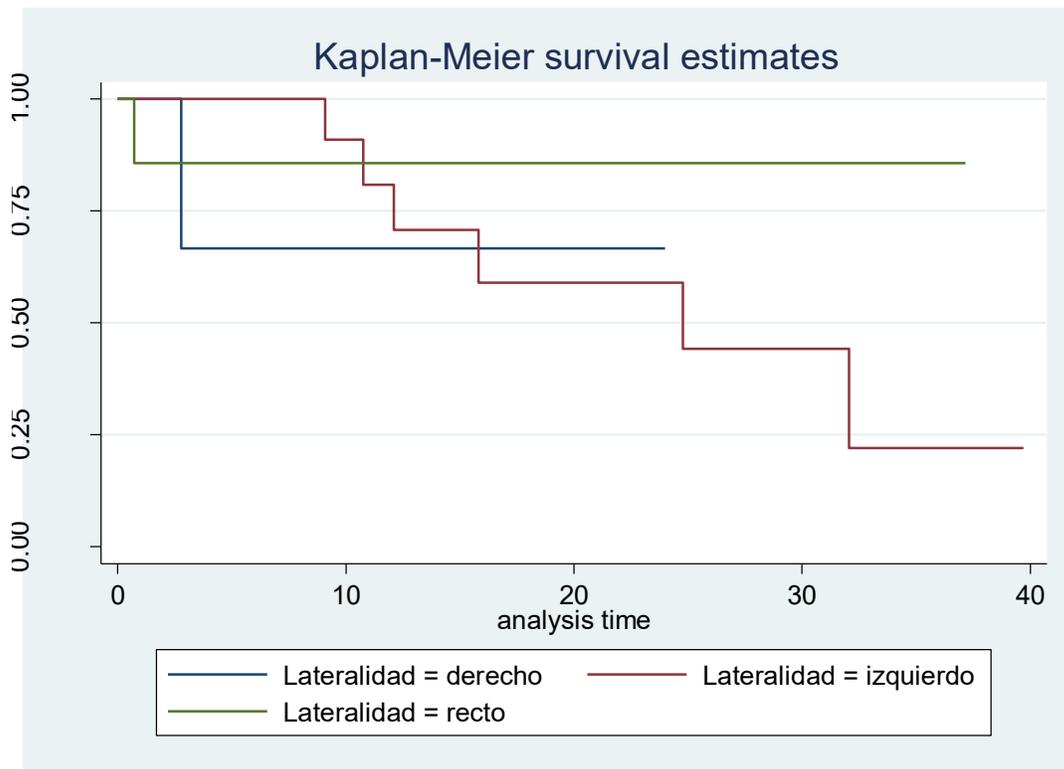


mortalidad HR 0.58 (0.16 - 2.09,  $p=0.4$ ).





Mortalidad por grupos



- Mortalidad por lateralidad

No se encontraron variables con capacidad predictiva en el análisis de sobrevida analizando la población global o por grupo de tratamiento.

## IX.- Discusión

En el presente estudio la mayoría de los pacientes fueron hombres, y el paciente más joven registrado tenía 60 años. Lo que concuerda con lo reportado en los estudios poblacionales. Además, 36% tenían como factor de riesgo tabaquismo, 23% hipertensión arterial y 11% diabetes mellitus tipo 2.

Dado que la población estudiada en su mayoría son pacientes KRAS no mutados con lateralidad izquierda (solo 25% de los pacientes que recibieron Bevacizumab tenían lateralidad derecha), es probable que los pacientes pertenezcan al grupo de tumores CMS 2 canónico, mismos que presentan mutaciones en la vía WNT.

Como objetivo primario, no se encontró diferencia significativa en la supervivencia libre de progresión conforme al tipo de tratamiento utilizado, así como con la lateralidad del tumor.

Dentro de los factores de riesgo que se analizaron, no se encontraron diferencias significativas entre la edad, los sitios de metástasis, si el paciente recibió tratamiento oncológico de primera vez o presentaba una recurrencia, lo que sustenta el concepto de células tumorales SC con características silentes o de crecimiento lento, mismas que son las responsables de las metástasis y de las recurrencias.

Dentro del análisis conforme el tipo de respuesta, se encontró que los pacientes que recibieron tratamiento anti-EGFR presentaron una mejoría en las tasas de respuesta objetiva, beneficio clínico, así como una disminución del riesgo de presentar progresión como mejor respuesta al tratamiento (41% vs 7.1%  $p = 0.037$ ); sin embargo, esta diferencia en las tasas de respuesta no se tradujo a un beneficio en la supervivencia libre de progresión o supervivencia global.

La diferencia en supervivencia global observada fue numéricamente superior a favor del tratamiento anti-EGFR, con resultados similares e lo observado en los ensayos clínicos aleatorizados (1,2). Posiblemente al ampliar nuestro número de muestra, los resultados muestren una diferencia significativa a favor del tratamiento con Panitumumab o Cetuximab en los pacientes KRASwt con tumores de colon izquierdo o recto.

Metaanálisis de los estados fase II y III han mostrado una tendencia a favor de los anti-EGFR, sin embargo, en algunos la diferencia no es significativa. Esto podría ser debido a la pobre selección de pacientes en los primeros estudios, en los que se aplicaba el tratamiento independientemente de la lateralidad del tumor y el estado mutacional de KRAS (14). Análisis posteriores de estos estudios marcaron la pauta de selección de pacientes para estudios posteriores donde los resultados favorecen al tratamiento anti-EGFR.

Nuestro centro, al ser un centro de atención de alta especialidad de práctica privada, tiene un número de pacientes significativamente menor al comparar con centros de concentración de otras instituciones públicas; sin embargo la mayoría de los pacientes con carcinoma colorrectal que se atendieron recibieron en más de 1 línea de tratamiento anticuerpos monoclonales como parte del esquema de manejo de enfermedad sistémica; además, el paciente con mayor supervivencia superó los 110 meses desde el diagnóstico (7).

## **X.- Conclusiones**

La muestra de pacientes que se analizó no encontró diferencias demográficas entre los pacientes.

No se encontró diferencia entre el uso de quimioterapia con Bevacizumab o con tratamiento anti-EGFR para supervivencia global o supervivencia libre de progresión.

Por otra parte, el riesgo de progresión durante la primera línea de tratamiento fue mayor en pacientes en los que se empleó Bevacizumab, lo que traduce un mayor beneficio clínico, sin embargo, esto no se traduce en supervivencia libre de progresión o supervivencia global.

Es posible que al ampliar el número de muestra, se observe un impacto a favor del uso de Panitumumab o Cetuximab sobre Bevacizumab en pacientes con carcinoma colorrectal KRAS no mutado.

## **XI.- Recursos**

La realización del estudio requirió el acceso al sistema de expediente electrónico TIMSA, así como al sistema de registro FARMIS-ONCOFARM para la mayoría de los expedientes. En casos seleccionados se acudió al expediente clínico físico para complementar la información.

El recabado de información fue realizado por el investigador, por lo que no se requirieron recursos materiales ni monetarios adicionales.

## **XI.- Aspectos éticos y de Bioseguridad**

EL presente es un estudio retrospectivo y retrolectivo, por lo que comprende un riesgo menor al mínimo. En ningún momento se intentó establecer contacto con ninguno de los pacientes. El nombre de los pacientes solo fue accesible para el investigador.

## **XII.- Bibliografía**

- 1.- NCCN. Clinical Guidelines: Colon Cancer. V2.2018.
- 2.-NCCN: clinical Guidelines: Rectal Cancer. V2.2018.
- 3.- Rebecca L. Siegel, Kimberly D. Miller, Stacey A. Fedewa, Dennis J. Ahnen, Reinier G. S. Meester, Afsaneh Barzi, Ahmedin Jemal. "Colorectal Cancer Statistics, 2017". *Cancer Journal*. 2017;67:177–193.
- 7.- Melissa M. Center, Ahmedin Jemal, Robert A. Smith, Elizabeth Ward. "Worldwide Variations in Colorectal Cancer". *Cancer Journal*. 2009;59:366–378.
- 8.- José de Jesús Villalobos Pérez, María T. Bournon, Aurora Loaeza del Castillo y Gonzalo Torres Villalobos. "Variaciones en la frecuencia de cáncer del aparato digestivo en el transcurso de 35 años en cuatro instituciones de la Ciudad de México de distinto nivel socioeconómico". *Gaceta Médica de México*. 2014;150:49-57.
- 9.- Lee Cheng, Cathy Eng, Linda Z. Nieman, Asha S. Kapadia, y Xianglin L. Du. "Trends in Colorectal Cancer Incidence by Anatomic Site and Disease Stage in the United States From 1976 to 2005". *American Journal of Clinical Oncology*. 2011;34:573–580.
- 10.- Kim NH, Jung YS, Yang H-J, Park S-K, Park JH, Park DI, Sohn CI. "Prevalence of and Risk Factors for Colorectal Neoplasia in Asymptomatic Young Adults (20–39 Years Old)". *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018;07-011.
- 12.- Sebastian Stintzing, Sabine Tejpar, Peter Gibbs, Lars Thiebach, Heinz-Josef Lenz. "Understanding the role of primary tumour localisation in colorectal cancer treatment and outcomes". *European Journal of Cancer*. 2017;84:69-80.
- 13.- David P. Taylor, Randall W. Burt, Marc S. Williams, Peter J. Haug, and Lisa A. Cannon-Albright. "Population-based family-history-specific risks for colorectal cancer: a constellation approach". *Gastroenterology*. 138(3): 877–885.
- 14.- Peter S. Liang, Ting-Yi Chen and Edward Giovannucci. "Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: Systematic review and meta-analysis". *International Journal of Cancer*. 2009;124: 2406–2415.
- 15.- Shaofang Cai, Yingjun Li, Ye Ding, Kun Chen and Mingjuan Jin. "Alcohol drinking and the risk of colorectal cancer death: a meta-analysis". *European Journal of Cancer Prevention*. 2014; 23:532–539

- 16.-Yanlei Ma, Yongzhi Yang, Feng Wang, Peng Zhang, Chenzhang Shi, Yang Zou, Huanlong Qin. "Obesity and Risk of Colorectal Cancer: A Systematic Review of Prospective Studies". PLoS ONE. 8(1):e53916.
- 17.- Jia Yang, Jun Yu. "The association of diet, gut microbiota and colorectal cancer: what we eat may imply what we get". Protein Cell. 2018; 9(5):474–487.
- 18.- Ying Jiang, Qiwen Ben, Hong Shen, Weiqi Lu, Yong Zhang, Jun Zhu. "Diabetes mellitus and incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies". European Journal of Epidemiology. (2011) 26:863–876.
- 19.- Fred K. Tabung, Lisa S. Brown & Teresa T. Fung. "Dietary Patterns and Colorectal Cancer Risk: a Review of 17 Years of Evidence (2000–2016)". Current Colorectal Cancer Reports. 2017; 13(6): 440–454.
- 20.- Amnon Sonnenberg and Robert M. Genta. "Helicobacter pylori is a Risk Factor for Colonic Neoplasms". The American Journal of Gastroenterology. 2013; 108:208–215.
- 21.- Edoardo Botteri, Nathalie C Støer, Solveig Sakshaug, Sidsel Graff-Iversen, Siri Vangen, Solveig Hofvind, Thomas de Lange, Vincenzo Bagnardi, Giske Ursin, Elisabete Weiderpass. "Menopausal hormone therapy and colorectal cancer: a linkage between nationwide registries in Norway". BMJ Open. 2017;7:e017639.
- 22.- Ke Xu, Hong Dai, Shaolong Wang, Jie Zhang, Tao Liu. "The CXCL 12 rs1801157 polymorphism and risk of colorectal cancer: a meta-analysis". Dovepress Journal. 2018;11: 2445–2452.
- 23.- Nele Brusselaers and Jesper Lagergren. "Maintenance use of non-steroidal antiinflammatory drugs and risk of gastrointestinal cancer in a nationwide population-based cohort study in Sweden". BMJ Open. 2018;8:e021869.
- 24.- Adam M. Bernstein, Mingyang Song, Xuehong Zhang, An Pan, Molin Wang, Charles S. Fuchs, Ngoan Le, Andrew T. Chan, Walter C. Willett, Shuji Ogino, Edward L. Giovannucci, Kana Wu. "Processed and Unprocessed Red Meat and Risk of Colorectal Cancer: Analysis by Tumor Location and Modification by Time". PLoS ONE. 2015;10(8): e0135959.
- 25.- Prudence R. Carr, Lina Jansen, Stefanie Bienert, Wilfried Roth, Esther Herpel, Matthias Kloor, Hendrik Bläker, Jenny Chang-Claude, Hermann Brenner and Michael Hoffmeister. "Associations of red and processed meat intake with major molecular pathological features of colorectal cancer". European Journal of Epidemiology. 2017; 32(5): 409–418.
- 27.- Manar Atoum and Foad Alzoughool. "Vitamin D and Breast Cancer: Latest Evidence and Future Steps". Breast Cancer: Basic and Clinical Research. 2017;11: 1–8.