



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA

**LATERALIDAD DEL TUMOR PRIMARIO COMO PREDICTOR DE
SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL**

METASTÁSICO TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA Y

ANTICUERPOS ANTI EGFR Y ANTI VEGF

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
SUBESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

PRESENTA:

DR. DAVID JOSE HEREDIAVAZQUEZ

**DR. GERMÁN CALDERILLO RUIZ
DIRECTOR DE TESIS**

CIUDAD DE MÉXICO, 26 DE JULIO DE 2019





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

ÍNDICE

1. Título	3
2. Introducción	4
3. Marco Teórico	9
4. Planteamiento del problema	54
5. Justificación	56
6. Objetivos	57
8. Limitaciones	19
9. Metodología	58
9.1 Diseño de Investigación	
9.2 Material y métodos	
9.2.1 Criterios de Inclusión	
9.2.2 Criterios de Exclusión	
9.3 Recolección de datos	
9.4. Variables	
9.5. Análisis de datos	
10. Resultados	62
11. Discusión	70
12. Conclusiones	74
13. Bibliografía	75

1.TÍTULO

**LATERALIDAD DEL TUMOR PRIMARIO COMO PREDICTOR DE
SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL
METASTÁSICO TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA Y ANTICUERPOS ANTI
EGFR Y ANTI VEGF**

2. INTRODUCCION

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en el mundo. A nivel mundial, el CCR es ocupa el tercer lugar de incidencia en hombres y el segundo en mujeres, con 1.8 millones de casos nuevos y casi 861,000 muertes en 2018, que corresponde al 8% de mortalidad, según la base de datos GLOBOCAN de la Organización Mundial de la Salud¹

Las tasas de incidencia y mortalidad por CCR varían de acuerdo al sitio geográfico. En el caso de Latinoamérica el CCR es de los cinco cánceres más comunes diagnosticados en hombres y mujeres (excepto en El Salvador, donde ocupa el séptimo y noveno, respectivamente) y una de las ocho causas más frecuentes de muerte por cáncer en la región de América Central y América del Sur. Los hombres tuvieron tasas de incidencia y mortalidad por CCR más altas que las mujeres (proporciones entre hombres y mujeres entre 1 y 1.5: 1 y 1–1.8: 1, respectivamente), excepto en Cuba, Ecuador y Guyana Francesa (proporción entre hombres y mujeres 0.9: 1).

En México, el CCR representa el 3er lugar en incidencia y el 1ero en mortalidad. En hombres corresponde al 2do lugar en incidencia y 3ero en mortalidad y en mujeres el 5to en incidencia y el 4to en mortalidad.¹En el Instituto Nacional de Cancerología, el CCR ocupa el primer lugar en patología gastrointestinal, con 318 casos de cáncer de colon y recto en el año 2017; de los cuales 150 eran cáncer de colon, 158 casos de cáncer de recto y 10 casos multifocales.²

El pronóstico para los pacientes con cáncer de colón EC IV sin terapia específica es pobre, con una mediana de supervivencia de 5 a 6 meses. A pesar de esto, un subgrupo de pacientes con metástasis hepáticas aisladas es potencialmente curable con cirugía. Sin embargo para la mayoría de los pacientes con enfermedad metastásica, el objetivo del tratamiento será la paliación usando tratamiento sistémico. El tratamiento consiste en Quimioterapia y los esquemas más comúnmente utilizados incluyen FOLFOX (5-fluorouracilo, leucovorin, oxaliplatino) y FOLFIRI (5-fluorouracilo, leucovorin, irinotecan), ya que ambos han demostrado tener mejores resultados con respecto al 5-fluorouracilo y leucovorin.

Ambos esquemas son opciones aceptables de tratamiento de acuerdo a los hallazgos de Tournigand y cols quienes demostraron que no hay diferencias en la supervivencia libre de progresión (SLP) o en la Supervivencia global (SG) independientemente de la secuencia de los esquemas.³

La adición de anticuerpos monoclonales al esquema de quimioterapia, tales como anti EGFR (Cetuximab, Panitumumab) o anti VEGF (Bevacizumab) han demostrado mejorar la supervivencia de los pacientes con CCR con enfermedad metastásica.^{4,5,6}

En un análisis conjunto de 7 ensayos controlados aleatorizados 3.763 pacientes, que la adición de bevacizumab a la quimioterapia de primera línea mejoró significativamente la SLP y la SG.⁴ Otros estudios han demostrado que la efectividad del Cetuximab y Panitumumab es exclusivamente los pacientes que tienen tumores KRAS/ NRAS (kirsten rat sarcoma) wild type (wt), y existen estudios que demuestran

que agregarlos a la quimioterapia de primera línea mejoran la supervivencia de estos pacientes (25 contra 21 meses) ^{5,6}

Existe un beneficio claro cuando se agrega un anticuerpo monoclonal a la terapia con Quimioterapia de primera línea, sin embargo al tener ambas opciones de tratamiento en los pacientes con KRAS/ NRAS Wt existe la interrogante de que tipo de anticuerpo que deben recibir primero o si existe una superioridad de uno sobre otro en esta población y existen algunos estudios principales que comparan los anticuerpos anti EGFR y Bevacizumab en combinación con quimioterapia cara a cara en primera línea con resultados controversiales.

El primero de ellos es el ensayo FIRE-3 que no mostró diferencias en la TRO ni en la SLP entre pacientes con tumores KRAS exon 2 wt que recibieron FOLFIRI con bevacizumab o cetuximab⁷. Sin embargo, los pacientes que recibieron cetuximab tuvieron una SG mediana significativamente más larga (28.7 versus 25 meses, HR 0.77, IC 95% 0.62-0.96, P = 0.017), lo que lleva a los autores a sugerir que el cetuximab podría ser la terapia complementaria preferida para FOLFIRI en KRAS wt en primera línea.

Se observaron resultados similares con otro agente de EGFR, panitumumab y bevacizumab en el ensayo PEAK.⁸

Sin embargo, el estudio de fase III CALGB / SWOG 80405 contradujo estos hallazgos, ya que los pacientes que recibieron FOLFOX o FOLFIRI con bevacizumab versus cetuximab como terapia complementaria no demostraron diferencias en la SLP o SG. Sin embargo los tres ensayos no cumplieron con sus objetivos primarios.⁶

Además, el beneficio en la SG del brazo de cetuximab de FIRE-3 se observó muy tarde en el curso de la enfermedad, mucho después de que los sujetos habían progresado posterior a la terapia de primera línea. Esto llevó a algunos expertos a considerar que cualquier ventaja para el cetuximab era el resultado de las diferencias en el uso de terapias de segunda y tercera línea en lugar de la selección del régimen inicial, así como la incapacidad de evaluar adecuadamente los beneficios observados por Bennouna y sus colegas de la continuación de bevacizumab más allá de la primera progresión, por lo que de acuerdo a estos estudios no se establece de manera categorica la superioridad de un anticuerpo sobre otro.

Se han tratado de determinar la razón de los diferentes resultados en estos estudios, ya que los pacientes incluidos en los estudios de FIRE 3 y CALGB/SWOG 80405 eran más similares que diferentes y se están realizando análisis de la duración de terapias subsecuentes para descubrir las razones potenciales en la diferencia en supervivencia.

Recientemente se ha estudiado el impacto de la lateralidad del tumor primario ya que los tumores primarios que surgen del lado izquierdo o derecho del colon tienen características clínicas y moleculares distintas, lo que puede ser debido a las diferencias en el origen embriológico del tejido normal de los lados izquierdo y derecho del colon. Existe un análisis retrospectivo de CALGB / SWOG 80405 que ha demostrado que la ubicación del tumor primario es importante para los desenlaces, encontrando peor supervivencia para los tumores del lado derecho. Además el efecto del tratamiento empleado es distinto, en el caso de los pacientes con tumores de lado derecho obtienen mayor beneficio del tratamiento con

Bevacizumab que Cetuximab (37.5 vs. 32.1 meses, $P = 0.04$) y aquellos con tumores del lado izquierdo obtienen mayor beneficio con anticuerpos anti EGFR que con Bevacizumab, (24.5 vs. 16.4 meses, $P = 0.03$).⁹

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Adenocarcinoma de colon y recto.

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en el mundo.

A nivel mundial, la incidencia regional de CCR, varía de manera importante. Las tasas de incidencia más altas se encuentran en Australia y Nueva Zelanda, Europa y América del Norte, y las tasas más bajas se encuentran en África y Asia Central y del Sur.¹⁰

En los Estados Unidos, tanto la incidencia como la mortalidad han disminuido de manera lenta pero constante.¹¹ Anualmente, se diagnostican aproximadamente 145,600 casos nuevos de cáncer de intestino grueso, de los cuales 101,420 son de colon y el resto son de recto.¹² Anualmente, aproximadamente 50,630 estadounidenses mueren de CCR, lo que corresponde a alrededor del 8% de todas las muertes por cáncer.

Estas diferencias geográficas parecen atribuirse a las diferencias en la dieta y las exposiciones ambientales sobre un fondo de susceptibilidad determinada genéticamente.

La edad es un factor de riesgo importante para el CCR esporádico. El cáncer de colon es poco común antes de los 40 años; la incidencia comienza a aumentar significativamente entre las edades de 40 a 50 años y las tasas de incidencia específicas por edad aumentan en cada década subsecuente.

Los datos más recientes de la base de datos de Estados Unidos de Vigilancia, Epidemiología e Informe de Resultados Finales¹³ y otros registros de cáncer en el

occidente ¹⁴ sugieren que la incidencia de CCR está aumentando en el grupo de menores de 50 años, mientras que está disminuyendo en los grupos de mayor edad.^{12,15}

En los Estados Unidos, la incidencia de CCR en hombres y mujeres menores de 50 años aumentó constantemente a una tasa del 2% por año desde 1992 hasta 2013 ¹³ Algunos registros informan una incidencia creciente de CCR incluso entre los adultos jóvenes de 20 a 39 años de edad, aunque la incidencia absoluta en este grupo de edad sigue siendo muy inferior a la de los adultos de 50 años o más ^{16,17,18}. Estos aumentos son debidos predominantemente por cánceres del lado izquierdo en general y cáncer de recto¹⁹

La incidencia de CCR es aproximadamente un 25 % más alta en los hombres que en las mujeres y aproximadamente un 20% más alta en los afroamericanos que en los caucásicos.²⁰ La incidencia es mayor en pacientes con afecciones hereditarias específicas que predisponen al desarrollo de CCR.

Las tasas de incidencia y mortalidad por CCR varían entre los países de la región de América Central y América del Sur (8 a 9 veces y 3 a 5 veces, respectivamente), y los hombres en general tuvieron tasas más altas que las mujeres. Uruguay, Brasil y Argentina (hombres) experimentaron con mucho la mayor incidencia de CCR para hombres y mujeres (25.2–34.4 y 21.5–24.7, respectivamente) con tasas que alcanzan niveles de incidencia similares a los de países con niveles más altos de desarrollo humano, como como los Estados Unidos (34.4 y 25.2) y Canadá (41.7 y 27.9) para el período 2003-2007

Se ha observado un cambio gradual hacia los cánceres de colon proximales o del lado derecho ^{21,22,23,24}. Este cambio en la distribución anatómica de los CCR puede estar relacionado, en parte, por las mejoras en el diagnóstico y el tratamiento así como el aumento de la detección con la eliminación de pólipos adenomatosos en el colon distal. La colonoscopia es más eficaz en la prevención del CCR del lado izquierdo que en el derecho, lo que también podría contribuir a un cambio en la distribución de los cánceres en el colon. Es probable que parte de la diferencia se deba a aspectos relacionados con la colonoscopia (preparaciones deficientes del lado derecho, colonoscopia incompleta, configuraciones anatómicas que comprometen la visibilidad), pero la biología también puede diferir entre los CCR derecho e izquierdo.

Mortalidad:

Las tasas de mortalidad por CCR han disminuido progresivamente desde mediados de los años ochenta en países occidentales.^{12,25,26} Esta mejora en mortalidad puede atribuirse, al menos en parte, a la detección y resección de pólipos colónicos, la detección de CCR en una etapa más temprana y tratamientos primarios y adyuvantes más efectivos. Sin embargo, al menos en los Estados Unidos, la disminución de la mortalidad por CCR comenzó mucho antes de la implementación generalizada de la detección y antes de que la terapia adyuvante efectiva se generalizara.²⁷

A nivel mundial, los Estados Unidos tienen una de las tasas de supervivencia más altas del CRC. Los datos recopilados sugieren que todos los pacientes tratados por CCR (todas las etapas y sitios combinados) tienen una supervivencia a cinco años del 61%.²⁸

En contraste con estos datos, las tasas de mortalidad continúan aumentando en muchos países con recursos e infraestructura de salud más limitados, particularmente en América Central y del Sur y Europa del Este.²⁶

Epidemiología de los síndromes hereditarios asociados al desarrollo de CCR

En el caso de los síndromes hereditarios, las frecuencias son las siguientes; el síndrome de Lynch, también conocido como CCR hereditario no asociado a poliposis, ocurre en aproximadamente una de cada 300 personas con CCR.

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es mucho menos frecuente y aparece en aproximadamente una de cada 7000 personas afectadas por CCR mientras que la poliposis asociada a MYH ocurre en aproximadamente una de cada 18 000 personas con CCR.

Todos los casos familiares de CCR del tipo de síndrome representan casi el 6% de los casos, es decir, el 3% de las personas con síndrome de Lynch, el 2% con el síndrome de CCR familiar sin síndrome de Lynch y aproximadamente el 1% constituyen todos los demás.²⁹

Panorama epidemiológico de México.

Actualmente en México el CCR representa el 3er lugar en incidencia y el 1ero en mortalidad. En hombres corresponde al 2do lugar en Incidencia y 3ero en mortalidad y en mujeres el 5to en incidencia y el 4to en mortalidad.¹

Incidencia

En México, en el 2002, se registraron un total de 108,064 casos nuevos con diagnóstico histopatológico de cáncer; del total de casos nuevos, 3,791 (3.5%) correspondieron a cáncer de colon (2.3%) y cáncer de recto (1.2%), por lo que se encuentra dentro de las 10 primeras causas de morbilidad por neoplasias malignas. Casi la mitad de los casos nuevos se presentan en la población de 60 y más años de edad en ambos tipos de cáncer.

El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), notificó el 36% de los casos nuevos de cáncer de colon y el 37 % de los casos nuevos de cáncer de recto; por su parte, la Secretaría de Salud reportó el 15% de los casos de cáncer de colon y el 18% de los casos de cáncer de recto, equivalentes a una tercera parte del total de casos registrados en México.

Mortalidad

En 1985, el cáncer de colon produjo 1,004 defunciones en ambos sexos. En 2002, el número de casos registrados fue un poco más del doble (2,178 defunciones), situación que da como resultados una tendencia ascendente. En 2018

según la base de datos de GLOBOCAN se reportaron 7084 muertes durante este año.¹

Del total de defunciones registradas para el 2002 (58,612), el 4.48% (2,602) correspondieron a cáncer de colon (2,178) y a cáncer de recto (424), lo que representó una tasa de 2.1 y 0.4 por 100,000 habitantes, de manera respectiva y en el 2018 representaron el 5.4 por 100, 000 habitantes.

Cerca de 85% de estos tipos de cáncer corresponde a CCR. En los diferenciales de mortalidad por género se observa un ligero predominio de sexo femenino en el cáncer de colon (51% vs. 49%) y del sexo masculino en el cáncer de recto (53% vs. 46%). Con relación en la distribución geográfica, en 2002, se observó que las entidades federativas con mayores tasas de mortalidad, de acuerdo con el estado de residencia, correspondieron a las siguientes entidades federativas: Distrito Federal (3.8), Chihuahua (3.1), Baja California (2.9), Jalisco (2.7), Baja California Sur (2.6), Nuevo León (2.6), Sonora (2.4), Zacatecas (2.4), Morelos (2.2) y Veracruz (2.2).³⁰

3.2 FACTORES DE RIESGO PARA CCR

Además de la edad y el sexo masculino, se han identificado y establecido los siguientes factores de riesgo para CCR:

Antecedentes familiares de CCR³¹ enfermedad inflamatoria intestinal,³² fumadores,³³ consumo excesivo de alcohol,³⁴ niveles altos consumo de carnes rojas y procesadas³⁵ obesidad,³⁶ y Diabetes³⁷

Existe además evidencia que sugiere que la infección por *Helicobacter pylori*, *Fusobacterium spp* y otros agentes infecciosos podrían estar asociados con un mayor riesgo para desarrollo de CCR ^{38,39,40}

El aumento del riesgo (Riesgo relativo RR de 2) es mayor para las personas con parientes de primer grado con CCR (especialmente para las personas con múltiples parientes afectados que son diagnosticados en edades tempranas) y las personas con enfermedad inflamatoria intestinal.

Sin embargo, los otros factores de riesgo como la obesidad y el tabaquismo, aunque tienen menor aumento de riesgo (RR entre 1.2 y 2.0), son más comunes y representan una mayor proporción de la carga de la enfermedad a nivel de población.

Los factores preventivos establecidos incluyen: Actividad física, ⁴¹ uso de terapia de reemplazo hormonal, ⁴² y aspirina, ^{43,44} con una reducción del riesgo de aproximadamente del 20-30%, así como la endoscopia profiláctica con resección de lesiones precancerosas. ^{45,46}

Aunque no son tan consistentes, algunos datos sugieren un efecto protector de las dietas ricas en frutas, verduras, fibra de cereales y granos enteros, ^{47,48} productos lácteos, ⁴⁹ o pescado ⁵⁰ y, posiblemente la terapia con estatinas ⁵¹

El CCR tiene un importante componente genético. Según un gran estudio de gemelos, ⁵³ 35% del riesgo de CCR podría atribuirse a factores hereditarios. Además de las formas hereditarias, como la poliposis adenomatosa familiar y el cáncer de colon hereditario sin poliposis (síndrome de Lynch), que están determinados por aberraciones genéticas bien conocidas, pero representan menos del 5% de todos los cánceres colorrectales, ⁵⁴ los factores genéticos que determinan el riesgo de enfermedad todavía no se comprenden totalmente.

3.4. ANATOMIA.

El colon y el recto forman el segmento del sistema digestivo, comúnmente denominado intestino grueso. El intestino grueso es la porción de intestino desde la válvula ileocecal hasta el ano, mide aproximadamente 150 cm de longitud y se divide en cinco segmentos definidos por su suministro vascular y por su ubicación extraperitoneal o retroperitoneal: el ciego (con el apéndice) y el colon ascendente, el colon transverso, el colon descendente, el colon sigmoide y el recto. El intestino grueso tiene una pared muscular y puede distinguirse del intestino delgado por su mayor diámetro, la presencia de haustras, apéndices epiploicos y tenia coli. La tenia consiste en condensaciones de fibras musculares longitudinales que comienzan cerca de la base del apéndice y continúan a lo largo del colon abdominal para formar una capa muscular longitudinal continua en el recto superior. Las haustras son bolsas de la pared intestinal separadas por pliegues.⁵⁵

El colon derecho está formado por el ciego (y apéndice) y el colon ascendente. El colon derecho es una estructura retroperitoneal.

El colon transverso es suministrado por ramas de la arteria cólica media. Es la primera porción del colon considerada como intraperitoneal, y su longitud puede variar. Sus límites están definidos por la flexión hepática a la derecha y la flexión esplénica a la izquierda. Ambos puntos son fijos. La flexión hepática se apoya en la fosa de la vesícula biliar, mientras que la flexión esplénica se encuentra anterior al hilio esplénico y la cola del páncreas. El colon descendente es donde el colon una vez más se convierte en una estructura retroperitoneal, y se define como el segmento de colon desde la flexión esplénica hasta el colon sigmoide. El colon descendente es el primer segmento del lado izquierdo del colon.⁵⁵

La anatomía del recto puede ser confusa ya que existen diferentes definiciones de los puntos de referencia relevantes. En la porción superior del recto, hay cambios tanto en la musculatura del intestino grueso como en la relación con el recubrimiento peritoneal que casi coincide. En la porción inferior del recto, los cambios en la mucosa ocurren aproximadamente en la misma ubicación que el esfínter anal.

La anatomía del recto generalmente se divide en tres partes. El recto inferior es el área de aproximadamente 3 a 6 cm del borde anal. El recto medio va de 5 a 6, de 8 a 10 cm, y el recto superior se extiende aproximadamente de 8 a 10, a 12 a 15 cm desde el borde anal, aunque la porción retroperitoneal del intestino grueso a menudo alcanza su límite superior aproximadamente 12 cm del borde anal. En algunos pacientes, especialmente en mujeres de edad avanzada, la porción peritoneal del intestino grueso puede ubicarse mucho más abajo. La determinación de la ubicación del límite entre el recto y el colon sigmoide es importante para definir la terapia adyuvante, y el recto generalmente se define operativamente como el área del intestino grueso que es al menos parcialmente retroperitoneal.⁵⁵

La ubicación de un tumor rectal se indica más comúnmente por la distancia entre el borde anal, la línea dentada (pectinada o mucocutánea) o el anillo anorrectal y el borde inferior del tumor. Estos puntos de referencia son diferentes para diferentes individuos. Además, estas mediciones difieren dependiendo del método de medición. Esto puede ser importante clínicamente, ya que la medición de una endoscopia flexible puede sobrestimar sustancialmente la distancia al tumor.⁵⁵

3.5 DETECCIÓN (TAMIZAJE)

Existe discusión en cuanto a los mejores enfoques para la detección, los factores que influyen en esa decisión son: simplicidad y rapidez para mejorar el cumplimiento del paciente, la relación riesgo beneficio, la sensibilidad y especificidad, rentabilidad y otros factores económicos. Actualmente, la colonoscopia óptica probablemente ofrece el enfoque más efectivo cuando se consideran todos estos factores.

El paciente con riesgo intermedio se define como un hombre o mujer mayor de 50 años sin antecedentes personales o familiares de pólipos adenomatosos o CCR y ausencia de sangrado gastrointestinal oculto o agudo. Existen distintas recomendaciones o pautas de detección para individuos de riesgo medio y alto (Tabla 2)

Tabla 2. Recomendaciones para el Tamizaje del CCR en la población con riesgo intermedio y riesgo alto de acuerdo al Panel del Consorcio Gastrointestinal	
Paciente de riesgo intermedio	
1.	FOBT (Sangre oculta en heces) : Ofrecer tamizaje anual con FOBT usando un test basado en Guayaco con restricción dietética o una prueba de inmunohistoquímica sin restricción dietética. Dos muestras de tres defecaciones consecutivas deben examinarse sin rehidratación. Los pacientes con una prueba positiva en cualquier muestra deben ser llevados a colonoscopia.

2. Sigmoidoscopia flexible. Ofrecer sigmoidoscopia cada 5 años.
3. FOBT y Sigmoidoscopia flexible. Ofrecer tamizaje con FOBT cada año combinado con sigmoidoscopia flexible cada 5 años, cuando se realicen ambas pruebas, el FOBT se debe realizar primero.
4. Colonoscopia. Ofrecer cada 10 años.
5. DCBE. Ofrecer cada 5 años.

Riesgo alto para CCR.

1. Historia familiar de CCR o polipos: Personas con un pariente de primer grado con cancer de colon o polipo adenomatoso diagnosticado a la edad <60 años o 2 familiares de primer grado diagnosticados a cualquier edad deben ser asesorados para un colonoscopia de tamizaje empezando a los 40 años o 10 años antes del diagnóstico mas temprano en la familiar, cualquier que sea primero y repetida a los 5 años.
2. PAF: Sigmoidoscopia flexible empezando a la edad de 10 a 12 años. Prueba Genética (para PAF, endoscopia superior) debe ser realizado cada 1 a 3 años)
3. CCRHNP (Cáncer colorrectal hereditario no poliposico): Colonoscopia cada.1 a 2 años empezando a la edad de 20 a 25 años o 10 años antes del caso más temprano en la familia, cualquiera que sea primero. Test Genético (considerar tamizaje de cáncer de ovario y útero con histeroscopia y ultrasonido transvaginal)
4. Historia familiar de polipos adenomatosos.
 - a) Si uno o mas pólipos son malignos o largos y sesiles o la colonoscopia es incompleta, debe realizarse colonoscopia a corto plazo.
 - b) Si hay 3 o mas pólipos, la colonoscopia se realiza en 3 años.
 - c) Uno o dos pólipos (<1cm) colonoscopia de seguimiento en 5 años.
5. Historia personal de CCR.

- a) Si la colonoscopia fue incompleta al momento del diagnóstico del CCR debido a obstrucción, repetir la colonoscopia 6 m después de la resección quirúrgica.
 - b) Si la colonoscopia es completa al momento del diagnóstico del CCR, repetir colonoscopia en 3 años y si es normal cada 5 años.
6. Enfermedad inflamatoria intestinal (Colitis ulcerativa, Enfermedad de Crohn). Se recomienda seguimiento con colonoscopia.

La colonoscopia óptica es actualmente el método más sensible para la detección. Las ventajas incluyen la visualización directa, la capacidad de eliminar pólipos y para obtener biopsias. Las desventajas involucran la preparación, la naturaleza invasiva del procedimiento y los posibles efectos secundarios que incluyen la perforación (aunque la prevalencia es baja <1%).

El examen rectal digital debe formar parte del examen físico general. Los tumores anorectales pueden ser palpados. La sigmoidoscopia flexible no requiere sedación consciente y monitoreo hemodinámico, y generalmente permitirá la visualización del recto, colon sigmoide y colon descendente a la flexión esplénica.

La sigmoidoscopia flexible no debe considerarse como una única medida de detección. El enema de bario permite la visualización de todo el colon y se necesita experiencia para asegurar una correcta visualización del recto, sin embargo, si se identifica un pólipo o una tumor luminal, entonces será necesaria la colonoscopia para realizar una polipectomía o biopsias.

Las nuevas tecnologías no invasivas, como la TAC y la colonografía por resonancia magnética, demuestran la viabilidad, así como algunas ventajas. Dos metanálisis publicados en 2011 brindan un fuerte apoyo para la implementación de la colonografía por TAC como una alternativa viable a colonoscopia óptica en poblaciones con riesgo promedio y de alto. En una revisión de 4,086 pacientes asintomáticos, ⁵⁶ estiman sensibilidades de 82.9% y 87.9% y especificidades de 91.4% y 97.6% para adenomas ≥ 6 mm y ≥ 10 mm, respectivamente. (Pickhardt 2003)

En un análisis complementario que analiza exclusivamente la detección de cáncer, ⁵⁷ concluyen que la colonografía por TAC no solo es clínicamente equivalente a la colonoscopia, sino que incluso es más adecuada para la investigación inicial debido a la alta sensibilidad (96.1%) sin heterogeneidad en 49 estudios y 11,151 pacientes, a pesar de la amplia variación en la técnica.

Otros informes sugieren ventajas en los costos a largo plazo y el cumplimiento por parte del paciente, aunque sigue siendo controversial ^{58,59}

Por último, la colonografía por TAC también puede ofrecer mejoras en la estadificación preoperatoria, ya que un estudio encontró que esta técnica es altamente predictiva de los tumores T3-4. ⁶⁰

3.7 SIGNOS Y SÍNTOMAS

Los síntomas asociados con el CCR incluyen sangrado gastrointestinal bajo, cambio en los hábitos intestinales, dolor abdominal, pérdida de peso, cambio en el

apetito y debilidad, así como síntomas de obstrucción.⁶¹ Sin embargo, a excepción de los síntomas de obstrucción, ningún otro síntoma se correlaciona con la etapa de la enfermedad.⁶²

El examen físico puede revelar un tumor palpable, sangrado rectal (generalmente cáncer de colon en el lado izquierdo o cáncer rectal), melena (cáncer de colon en el lado derecho), o menor grado de sangrado (sangre oculta en heces positiva). La enfermedad metastásica puede presentar adenopatías, hepatomegalia, ictericia o síntomas pulmonares de acuerdo al sitio de metástasis.⁶³ La obstrucción causada por el cáncer de colon suele ser en el colon sigmoideo o izquierdo, con distensión abdominal y estreñimiento, mientras que los tumores de colon derecho pueden ser de naturaleza más insidiosa.⁶³ Las complicaciones del CCR incluyen sangrado gastrointestinal agudo, obstrucción aguda, perforación, y en el caso de la enfermedad metastásica deterioro de la función de los órganos afectados.⁶³ Los exámenes de laboratorio pueden mostrar anemia por deficiencia de hierro por sangrado crónico, alteraciones electrolíticas y anomalías de la función hepática. El antígeno carcinoembrionario (CEA) puede estar elevado y es más útil para el monitoreo postoperatorio si se normaliza posterior al tratamiento quirúrgico.

63

3.8 DIAGNOSTICO

El diagnóstico de CCR se realiza a partir de muestras de biopsia tomadas durante la endoscopia, una vez que se cuenta con el diagnóstico histopatológico, la colonoscopia completa o colonografía por TAC es necesaria para detectar cánceres

sincrónicos que están presentes en aproximadamente 2 a 4% de los pacientes.^{64,}

^{65.} Si no se realiza antes de la cirugía, la visualización completa del colon debe realizarse dentro de los 6 meses posteriores a la resección.

Para el cáncer de recto, la estadificación local en el momento del diagnóstico es esencial para definir el tratamiento neoadyuvante. Además de la distancia exacta desde el borde anal, la definición de la extensión del tumor local es importante. La ecografía endoscópica es útil para la determinación de la etapa T del cáncer de recto,⁶⁶ y es el método de elección para los tumores regionales debido a la alta precisión para diferenciar entre neoplasias invasivas y no invasivas.⁶⁷ El método más preciso para definir estadios T avanzados es la resonancia magnética^{68,69}

La estadificación local del cáncer de recto después de la terapia neoadyuvante es menos confiable para todos los métodos debido a los cambios inducidos por la radiación.⁷⁰

Como parte de la estadificación se debe descartar metástasis a distancia. Alrededor del 20% de los pacientes con CCR recién diagnosticado presentan metástasis distantes.⁷¹ La ubicación más común es el hígado, por lo que se deben tomar imágenes del hígado en todos los pacientes con CCR.

En un metanálisis⁷² de estudios prospectivos con 3391 pacientes que no se habían sometido a tratamiento, la sensibilidad de la TAC por paciente fue ligeramente inferior a la de la Resonancia magnética (RM) (83.6% frente a 88.2%). La RM tuvo una sensibilidad significativamente mayor que la TAC para lesiones menores de 10 mm. La sensibilidad del ultrasonido abdominal para la detección de metástasis hepáticas es menor que la sensibilidad de otros métodos de

estadificación.⁷³ La sensibilidad puede mejorarse con la ultrasonografía con contraste, con resultados similares a la TAC multicorte en algunos estudios.^{74,75}

Los investigadores identificaron metástasis pulmonares en el 2.1% de los pacientes recién diagnosticados con CCR en un gran registro de cáncer en Francia.⁸¹ La frecuencia fue casi tres veces mayor en los pacientes con cáncer rectal que en los pacientes con cáncer de colon.

Estudios más pequeños^{76,77,78} que utilizan TAC torácica han mostrado metástasis pulmonares en 9 a 18% de los pacientes con cáncer de recto. El efecto clínico de la detección de metástasis pulmonares es desconocido.

Con respecto a la prevalencia de metástasis pulmonares, se justifica una TAC de tórax en pacientes con cáncer rectal localmente avanzado. Aunque se pueden identificar metástasis distantes en otros órganos, como el hueso y el cerebro, no hay evidencia que respalde la investigación de rutina de estos lugares. Además, los datos no apoyan el uso rutinario de la PET-CT en pacientes sin sospecha de enfermedad metastásica.

Los investigadores de un ensayo⁷⁹ que comparó la PET-TC con la TC en pacientes con metástasis hepáticas elegibles para resección hepática informaron una reducción de laparoscopias, pero ningún beneficio en la supervivencia.

3.8 CLASIFICACIÓN Y ESTADIFICACION

Histología

Aunque se ha demostrado que el grado histológico tiene importancia pronóstica, existe una subjetividad significativa involucrada en la calificación de esta variable, y no se acepta universalmente ningún conjunto de criterios para la determinación del grado.⁸⁰ La mayoría de los sistemas de estadificación dividen los tumores en grado 1 (bien diferenciado), grado 2 (moderadamente diferenciado), grado 3 (pobrementemente diferenciado) y grado 4 (no diferenciado). Muchos estudios simplifican esto en dos categorías: grado bajo (bien a moderadamente diferenciado) y grado alto (poco diferenciado o no diferenciado).

ESTADIFICACIÓN.

La clasificación de Dukes y sus modificaciones

En la década de 1930, Cuthbert Dukes, un patólogo escocés que trabaja predominantemente en un esquema de clasificación para el cáncer de recto, desarrolló el sistema de clasificación que lleva su nombre. El sistema, y las diversas modificaciones hechas por Dukes y otros, son únicamente este momento de interés histórico.

TNM.

El actual sistema de clasificación AJCC / UICC para CRC es ahora el único sistema de clasificación que debe usarse. ⁸¹ El sistema TNM clasifica los tumores colorrectales según la invasividad (no el tamaño) del tumor primario (estadio T), el número (no el tamaño o la ubicación) de los ganglios regionales (estadio N) y la presencia o ausencia de enfermedad metastásica a distancia (estadio M).

Tumor primario	
Categoría	Criterio T
TX	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	No hay evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> , carcinoma intramucoso (Involucro de la lamina propia sin extensión a la muscular de la mucosa)
T1	El tumor invade la submucosa (a través de la muscular de la mucosa pero no la muscular propia)
T2	El tumor invade la muscular propia
T3	El tumor invade la muscular propia a traves de los tejidos pericólorrectales
T4	El tumor invade * a través del peritoneo visceral o se adhiere¶ a otros órganos adyacentes o estructuras.
T4a	El tumor invade * a través del peritoneo visceral (incluyendo perforación de intestino a través del tumor y la invasión continúa del tumor a través de áreas de inflamación a la superficie del peritoneo visceral)
T4b	El tumor invade directamente * o se adhiere¶ a otros órganos adyacentes o estructuras.
<p>* La invasión directa en T4 incluye la invasión de otros órganos u otros segmentos del colon como resultado de la extensión directa a través de la serosa, como se confirma en el examen microscópico (por ejemplo, invasión del colon sigmoide por un carcinoma de ciego) o, para cánceres en una localización retroperitoneal o subperitoneal, invasión directa de otros órganos o estructuras en virtud de una extensión más allá de la muscular propia (es decir, un tumor en la pared posterior del colon descendente que invade el riñón izquierdo o la pared abdominal lateral; o cáncer rectal distal con invasión de próstata, vesículas seminales, cuello uterino o vagina).</p> <p>¶ El tumor que se adhiere a otros órganos o estructuras, en general, se clasifica como cT4b. Sin embargo, si no hay tumor presente en la adhesión, microscópicamente, la clasificación debe ser pT1-4a, dependiendo de la profundidad anatómica de la invasión de la pared. La clasificación V y L debe usarse para identificar la presencia o ausencia de invasión vascular o linfática, mientras que el factor pronóstico de PN debe usarse para la invasión perineural.</p>	

Ganglios linfáticos regionales (N)			
Categoría N	Criterio N		
NX	Los ganglios linfáticos no pueden ser evaluados.		
N0	No existen ganglios linfáticos afectados		
N1	Uno a 3 ganglios regionales positivos (tumor en ganglios que miden ≥ 0.2 mm), o cualquier número de depositos tumorales se encuentra presente y todos los ganglios linfáticos identificados son negativos.		
N1a	Un ganglio es positivo.		
N1b	Dos o tres ganglios son positive.		
N1c	No regional lymph nodes are positive, but there are tumor deposits in the: No hay ganglios linfáticos positivos, pero hay depositos tumorales en: Subserosa. Mesenterio Tejidos pericolicos or perirrectales/mesorrectales no peritonizados.		
N2	4 o más ganglios regionales son positivos.		
N2a	4 a 6 ganglios regionales son positivos.		
N2b	7 o más ganglios regionales son positivos.		
Metástasis a distancia			
Categoria M	Criterio N		
M0	Sin evidencia de metastasis a distancia por imagen.		
M1	Metasis a uno o más sitios distantes u organos o metastasis peritoneales.		
M1a	Metastasis a un sitio u organo sin metastasis peritoneales.		
M1b	Metastasis to two or more sites or organs is identified without peritoneal metastasis Metastasis a dos o más sitios u órganos sin metastasis peritoneales		
M1c	Metastasis a la superficie peritoneal sin otros sitios u órganos de metastasis		
Etapas clínicas pronósticas			
Cuando a T es..	Y la N es..	Y M es...	Entonces la Etapa clínica es..
Tis	N0	M0	0
T1, T2	N0	M0	I
T3	N0	M0	IIA
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T1-T2	N1/N1c	M0	IIIA
T1	N2a	M0	IIIA
T3-T4a	N1/N1c	M0	IIIB
T2-T3	N2a	M0	IIIB

T1-T2	N2b	M0	IIIB
T4a	N2a	M0	IIIC
T3-T4a	N2b	M0	IIIC
T4b	N1-N2	M0	IIIC
Cualquier T	Any N	M1a	IVA
Cualquier T	Any N	M1b	IVB
Cualquier T	Any N	M1c	IVC

Molecular

Perfiles de expresión génica del cáncer colorrectal (Clasificación de CMS)

Los primeros intentos de utilizar la expresión génica para estratificar el CCR fueron realizados por varios grupos, pero mostraron poca concordancia entre ellos, y no llevaron a un sistema de clasificación único y útil ⁸²⁻⁸⁸. Posteriormente, un consorcio internacional de expertos ⁸⁹ llegó recientemente a un acuerdo que describe cuatro subtipos moleculares de consenso (CMS) después del análisis de 18 conjuntos de datos de expresión génica de CRC diferentes, incluidos datos de TCGA junto con datos moleculares sobre mutaciones y SCNA para un subconjunto de muestras. Los grupos que ellos determinaron fueron los siguientes:

CMS1 (MSI-inmune, 14%) el CCR se hipermetila debido a una reparación defectuosa del mismatch repair del ADN con silenciamiento de MSI y MLH1 con CIMP-alto acompañado de mutaciones frecuentes de BRAF, con un número bajo de SCNA. Esto equivale al subgrupo esporádico de CCR con MSI previamente caracterizado. El perfil de expresión génica reveló además una evidencia de fuerte activación inmune (respuesta inmune, activación de PD1, células NK, células Th1 y

características de infiltración de células T citotóxicas) en CMS1, consistente con descripciones patológicas de linfocitos T citotóxicos CD8 + infiltrantes de tumores. Los pacientes con el subtipo CMS1 tuvieron una tasa de supervivencia muy baja después de la recurrencia. La mayoría de los CCR descritos anteriormente como CIN se dividieron en tres subcategorías basadas en perfiles transcriptómicos, que en consecuencia se caracterizaron por niveles altos de SCNA.

CMS2 (canónico, 37%) CRC exhibió predominantemente firmas epiteliales con activación de señalización WNT y MYC prominente y con mayor frecuencia mostró pérdida de genes supresores de tumores y ganancias en el número de copias de oncogenes que los otros subtipos. Los pacientes con CMS2 tuvieron una mejor tasa de supervivencia después de recurrencia en comparación con los otros subtipos.

El subtipo CMS3 (metabólico, 13%) tenía menos SCNA y contenía más muestras hipermutadas / MSI que CMS2 y CMS4, junto con frecuentes mutaciones KRAS y una prevalencia ligeramente más alta de CIMP bajo. El análisis de la expresión génica de CMS3 encontró predominantemente firmas epiteliales y evidencia de desregulación metabólica en una variedad de vías.

El subtipo CMS4 (mesenquimal, 23%) mostró una expresión incrementada de los genes EMT y evidencia de una activación del factor de crecimiento transformante- β de manera prominente, con la expresión de genes implicados en la inflamación asociada al complemento, la remodelación de la matriz, la invasión del estroma y la angiogénesis. Los pacientes con el subtipo CMS4 tuvieron una peor supervivencia

global y una peor supervivencia sin recurrencia que los pacientes de los otros grupos.

Finalmente, hubo algunas muestras con características mixtas (13%) que posiblemente representan un fenotipo de transición o una heterogeneidad intratumoral. Los autores han sugerido que este sistema de clasificación de CMS es el sistema de clasificación más robusto actualmente disponible para el CCR basado en procesos biológicos relacionados con los patrones de expresión génica y se sugiere como una base para la futura estratificación clínica en ensayos.

3.9 TRATAMIENTO EN ENFERMEDAD METASTÁSICA

El pronóstico para los pacientes con cáncer de colón EC IV sin terapia específica es pobre, con una mediana de supervivencia de 5 a 6 meses. A pesar de esto, un subgrupo de pacientes con metástasis hepáticas aisladas es potencialmente curable con cirugía. Sin embargo, para la mayoría de los pacientes con enfermedad metastásica, el objetivo del tratamiento será la paliación usando tratamiento sistémico.

Por décadas el estándar de tratamiento de primera línea consistió en 5FU/LV, con tasas de respuesta de alrededor de 20% y una mediana de supervivencia de alrededor de 1 año. A finales de los 90s y principios del 2000, la adición del oxaliplatino/irinotecan al 5FU resultó en un incremento de la supervivencia hasta alrededor de 24 meses cuando los pacientes recibían una primera y segunda línea.

La introducción de agentes biológicos como bevacizumab, cetuximab y panitumumab han mejorado la eficacia de estos tratamientos.⁹⁰

El énfasis de los avances actuales en la terapia médica se encuentra en el desarrollo de biomarcadores predictivos que puedan guiar el tratamiento para subpoblaciones de pacientes específicas.

La disponibilidad de varios agentes activos en el tratamiento del CCRm ha resultado en diversas opciones terapéuticas que requieren una estrategia dirigida a metas para maximizar el beneficio a los pacientes.

Cuando se trata a un paciente con cáncer de colón metastásico, lo primero que se valora es si la enfermedad es potencialmente curable con resección de las metástasis al momento del diagnóstico o después de una disminución de tamaño por Quimioterapia neoadyuvante. En ese escenario el tratamiento más apropiado es aquel que genere las mayores tasas de respuesta y tiene el mayor potencial para disminuir de tamaño a las metástasis. Si la enfermedad del paciente no parece curable, los principales objetivos de la terapia sistémica son extender la duración de la vida del paciente y mantener calidad de vida por el mayor tiempo posible.

Agentes usados en el tratamiento.

Fluorouracilo.

Hasta el 2000, la primera línea de tratamiento para el cáncer de colón metastásico fue el análogo de fluoropirimidina, fluorouracilo y Leucovorin como un biomodulador y activador. Las tasas de respuesta del 5FU/LV se encuentran entre

15-25%. A través del tiempo el 5FU se ha administrado con el LV en diferentes regímenes, entre ellos, el de la clínica Mayo (425 mg/m² y 20mg/m² LV días 1 a 5 cada 4 a 5 semanas) ⁹¹ el esquema de Roswell Park (500 mg/m² y 500 mg/m² por semana cada 6 a 8 semanas) ⁹³

A pesar de que estos esquemas usaron 5FU únicamente en bolo, los protocolos Europeos prefieren el uso de 5FU en infusiones ^{94,95}

La incorporación de nuevos agentes citotóxicos irinotecan y Oxaliplatino a los esquemas con 5FU ha resultado en mejoría de la eficacia. Esto ha cambiado el paradigma del tratamiento de primera línea de 5FU y LV solos a la combinación con estos regímenes.

Capecitabina.

Capecitabina es una fluoropirimida oral y es un profármaco del fluorouracilo, que se metaboliza a su metabolito activo en 3 pasos enzimáticos. Su eficacia es similar al bolo de fluorouracilo y LV con discretas tasas mayores de respuesta ⁹³

Los eventos adversos más comunes de este fármaco incluyen diarrea y el síndrome mano pie. La capecitabina se usa como una opción en combinación con los esquemas con oxaliplatino e irinotecan pero las toxicidades en conjunto (diarrea) hacen de la combinación con irinotecan más difícil de tolerar que el oxaliplatino. A pesar de que la capecitabina no se ha comparado directamente con la infusión de 5FU/LV, los esquemas en combinación con oxaliplatino con capecitabina (CAPOX o XELOX) contra el 5FU/LV (FOLFOX) han demostrado tener eficacia similar en el tratamiento del cáncer de colorrectal avanzando. ⁹⁶⁻⁹⁸

Irinotecan

El primer agente además de 5FU que demostró mejorar la supervivencia para el cáncer de colón metastásico, inicialmente en segunda línea, posteriormente en primera línea, fue el irinotecan 269-272. Este fármaco tiene efectividad como monodroga. Con aproximadamente 15% de tasas de respuesta para los pacientes con cáncer de colón refractario a 5FU 269, 271, 272. En un ensayo clínico los pacientes con cáncer de colon metastásico refractario al tratamiento con 5FU fueron aleatorizados a recibir únicamente cuidados de soporte contra irinotecan monodroga. Los resultados del ensayo demostraron que el irinotecan ofrece aproximadamente 3 meses de mejoría en supervivencia así como una mejoría en calidad de vida ⁹⁹

Después de esto se realizaron 3 ensayos clave para evaluar el rol del Irinotecan en la primera línea de tratamiento. En los Estados Unidos, se realizó un ensayo de 3 brazos para comparar los 3 esquemas de tratamiento: 5FU-LV semanal (Esquema Roswell Park), bolo de 5FU/LV semanal más irinotecan (IFL) e irinotecan solo ¹⁰⁰. Los resultados del ensayo revelaron una mejoría en la supervivencia de más de 2 meses (14.8 vs 12.6 m p=0.04) y casi el doble de tasas de respuesta (39 vs 21% p<0.001) para los pacientes que recibieron el esquema de 3 fármacos comparado con aquellos que recibían el bolo de 5FU/LV. Este estudio estableció el esquema de 3 fármacos como el estándar de tratamiento en los Estados Unidos en ese tiempo.

En Europa se realizaron dos ensayos fase III, en los cuales el 5FU se daba en infusión en combinación con el Irinotecan para formar el esquema FOLFIRI.

Los resultados demostraron incremento similar en tasas de respuesta y tiempo a la progresión de la enfermedad para el esquema de tres fármacos ¹⁰⁰⁻¹⁰³. Solamente en el ensayo reportado por Douillard et al ¹⁰¹ demostraron mejoría significativa en supervivencia global (17.4 vs 14.1m p=0.031), quizá debido a la disponibilidad limitada de opciones de tratamiento en segunda y tercera línea comparado con un ensayo Europeo realizado posteriormente ¹⁰⁴ Las principales toxicidades del irinotecan son diarrea, mielosupresión y alopecia.

Oxaliplatino.

A pesar de que el Oxaliplatino tiene actividad limitada como agente simple en el cáncer colorrectal (tasas de respuesta de 24.1%) ¹⁰⁶ Muestra eficacia clínica aumentada en combinación con las Fluropirimidinas en particular con 5FU/LV.

En tres ensayos Europeos fase III se compararon esquemas de combinación de FU/LV/ Oxaliplatino (FOLFOX bisemanal o FUFOX semanal) contra 5FU/LV como terapia de primera línea en pacientes con cáncer colorrectal avanzado. ¹⁰⁷⁻¹⁰⁸

En los 3 estudios se demostró mayor actividad antitumoral para los esquemas de combinación, con tasas de respuesta de aproximadamente 50% y SLP en el rango de 8 a 9 meses. A pesar de esto, la mayor eficacia no se tradujo en mejoría de la supervivencia global, probablemente debido a la disponibilidad de terapias de salvamento activas para ambos brazos de tratamiento, que mitigó los efectos de la quimioterapia en primera línea en la supervivencia global de los ensayos.

Cabe destacar que la supervivencia global alcanzada con 5FU/LV/Oxaliplatino se encontró en el rango de 17.5 a 20 meses, lo cual es la mayor supervivencia reportada en los ensayos fase III para el cáncer colorrectal en ese

tiempo. Debido a que no se encontró un beneficio en supervivencia en estos ensayos de primera línea en el 2000, la FDA no aprobó el Oxaliplatino para el cáncer colorrectal. La aprobación de la FDA del Oxaliplatino en combinación con 5FU/LV en el 2002 se basó en los resultados de un ensayo de segunda línea que demostró mejoría en SLP e incremento de tasa de respuesta comparadas con el 5FU/LV infusional para los pacientes que experimentaron progresión de la enfermedad que recibieron IFL como primer línea de tratamiento.¹⁰⁹ Es de notar que en este ensayo el brazo con Oxaliplatino como agente único, sin 5FU no demostró actividad tumoral relevante, lo que resalta que el Oxaliplatino necesita combinarse con otro agente, preferentemente una Fluoropirimidina

XELOX.

Al menos cinco ensayos aleatorizados de fase III han comparado directamente XELOX versus FOLFOX para el tratamiento del CRCm en primera línea¹¹⁰⁻¹¹³ o de segunda línea¹¹⁴ Ninguno mostró que XELOX fuera inferior a los regímenes de tipo FOLFOX en términos de tasa de respuesta, SLP o SG.

El ensayo individual más importante que aborda el beneficio relativo de la capecitabina como sustituto de la FU / LV en infusión es el ensayo NO16966 en el que 634 pacientes fueron aleatorizados a recibir a XELOX versus FOLFOX4 en tratamiento de primera línea¹¹⁰ Se acumularon 1400 pacientes adicionales después de que una enmienda al protocolo agregó una segunda aleatorización a bevacizumab versus placebo. En el último informe, para la comparación directa de

XELOX versus FOLFOX4, no hubo una diferencia relevante en la supervivencia general (19.8 versus 19.5 meses) ¹¹⁵

Por lo tanto, la evidencia disponible apoya la opinión de que XELOX puede considerarse como un sustituto no inferior de FOLFOX en la terapia paliativa de CRCm.

La dosis adecuada de capecitabina no está bien definida, al menos para los pacientes estadounidenses. El esquema de dosificación de capecitabina comúnmente aplicado en ensayos europeos (1000 mg / m² dos veces al día, durante 14 de cada 21 días) cuando se agregó a oxaliplatino (130 mg / m² en el día 1 de un ciclo de tres semanas) fue inaceptablemente tóxico en los Estados Unidos en el ensayo TREE-1 (Hochster 2008) La reducción de la dosis de capecitabina en el ensayo TREE-2 a 850 mg / m² dos veces al día se asoció con un perfil de seguridad notablemente mejorado. (Haller JCO 2006) Por lo que capecitabina 850 mg / m² dos veces al día más oxaliplatino 130 mg / m² en el día 1 de cada ciclo representa el esquema estándar para pacientes estadounidenses.

Parece que hay grandes diferencias regionales en la tolerancia a la capecitabina y otras fluoropirimidinas ^{117,118} Estas diferencias pueden basarse en parte en la variabilidad farmacogenómica específica de la población (por ejemplo, los pacientes asiáticos parecen tolerar las fluoropirimidinas mejor que los no asiáticos ¹¹⁷. Sin embargo, las diferencias en el estilo de vida o la dieta (por ejemplo, la ingesta de folato) también podrían contribuir. En cualquier caso, los oncólogos asiáticos suelen usar capecitabina 1000 mg / m² dos veces al día en combinación con oxaliplatino 130 mg / m².

ADICION DE ANTICUERPOS MONOCLONALES

Bevacizumab.

Bevacizumab es un anticuerpo recombinante humanizado en contra del VEGF-A y ha demostrado efectividad clínica para el tratamiento del CCR metastásico. En Un ensayo fase III grande, controlado con placebo con 813 pacientes, el esquema IFL se comparo con IFL más bevacizumab (5mg/kg cada 2 semanas) como terapia de primera línea en el cáncer colorrectal avanzado.¹¹⁹ La adición del Bevacizumab llevo a mayores tasas de respuesta (45 vs 35% p=0.0036) SLP (10.6 vs 6.2m HR 0.66 p= 0.0004). Este ensayo fue el primer ensayo fase III que valido un agente antiangiogénico en el tratamiento de una neoplasia en humanos. Subsecuentemente, bevacizumab ha demostrado que mejorara la eficacia de esquemas basados en oxaliplatino en primera y segunda línea, asi como la combinación con 5FU/LV o irinotecan.¹¹⁹⁻¹²⁴ Es importante notar que el bevacizumab no parece tener actividad significativa como agente simple en el cáncer colorrectal metastásico. Los principales efectos adversos observados con bevacizumab consisten en hipertensión, sangrado, perforación gastrointestinal (1 a 2% de los pacientes) así como eventos tromboticos arteriales en 4 a 5% de los pacientes.¹²⁵

A pesar de que la mayoría de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico toleraran y recibirán bevacizumab en el contexto de un esquema basado en irinotecan u oxaliplatino, No esta claro cuales subgrupo especificos,

particularmente ancianos, se pueden beneficiar de una combinación de Bevacizumab/5FU solos. Esta pregunta fue abordada por el estudio fase AVEX III.

¹²⁶ En este estudio 280 pacientes de 70 años o más (mediana de edad 76) que no se consideraron candidatos de esquemas con oxaliplatino o Irinotecan de primera línea fueron aleatorizados a recibir Capecitabina (1000mg/m² dos veces al día en días 1 al 14) solo o con bevacizumab (7.5 mg IV en el día 1) cada 3 semanas. La SLP, el objetivo primario fue mayor en el brazo de Capecitabina/ Bevacizumab que con la capecitabina sola (mediana 9.1 vs 5.1 HR 0.53, p=<0.0001). El estudio no tenía poder para demostrar un beneficio en SG, pero a pesar de esto, la mediana de supervivencia en brazo de Bevacizumab de 20.7 m comparado con 16.8 m para la capecitabina sola es remarcable dado la edad de la población de pacientes y las terapias a la progresión que recibieron. La combinación de una fluoropirimidina y bevacizumab puede considerarse un estándar de tratamiento adecuado para los pacientes ancianos que no son elegibles para irinotecan u oxaliplatino.

Se ha sugerido que la inhibición prolongada del sistema proangiogénico mediado por VEGF se requiere para maximizar el beneficio del tratamiento para los pacientes que reciben terapia anti VEGF, debido a que el mecanismo y el desarrollo de resistencia secundaria puede variar entre la quimioterapia y el Bevacizumab. ¹²⁷

La eficacia de la inhibición del VEGF prolongada se ha demostrado en algunos ensayos. Un análisis preespecificado del ensayo fase III NO16966 demostró que al agregar bevacizumab a un esquema de primera línea basado en oxaliplatino demostró que la mejoría en SLP fue mas profunda en aquellos pacientes que recibieron tratamiento hasta la progresión en comparación con aquellos en los que la terapia se suspendió por otras razones. ¹²⁸

Debido a que la toxicidad limitante del tratamiento en la terapia de primera línea con oxaliplatino es la neurotoxicidad acumulada, se han estudiado estrategias para maximizar la duración del tratamiento en pacientes que inician FOLFOX y bevacizumab paliativos.

Existen estrategias como inducción y mantenimiento con un número limitado de Ciclos de tratamiento que contienen oxaliplatino y terapia de mantenimiento con Fluoropirimidina/Bevacizumab. Este concepto es apoyado por algunos ensayos prospectivos entre ellos el ensayo alemán CAIRO3 ¹²⁹. En este ensayo 558 pacientes que lograron por lo menos enfermedad estable después de 6 ciclos de XELOX y bevacizumab se aleatorizaron a un intervalo completo libre de Quimioterapia o terapia de mantenimiento con Capecitabina (625mg/m² dos veces al día) y Bevacizumab (7 mg/kg) cada 3 semanas. Todos los objetivos estuvieron a favor del brazo de terapia de mantenimiento, con una tendencia a la mejoría en SG, la toxicidad fue leve y manejable.

Que pacientes deben recibir Bevacizumab en primera línea.

En ausencia de factores predictivos validados prospectivamente, la opción es agregar bevacizumab a la Quimioterapia de primera línea particularmente para pacientes con tumores con RAS mutado o en aquellos que algún anticuerpo anti EGFR este contraindicado.

Cuando se agrega a la quimioterapia citotóxica basada en 5FU, el bevacizumab mejora los resultados, aunque en algunos ensayos el bevacizumab incrementa de manera mayor la SLP cuando se agrega a esquemas de

quimioterapia mas “débiles” como el FU/LV o el IFL ^{119, 121, 128}, comparado con el FOLFOX.

Bevacizumab provee beneficio en Supervivencia incluso en ausencia de una respuesta objetiva al tratamiento, en el estudio pivotal de IFL con o sin Bevacizumab el impacto en SG y SLP fue mayor que el impacto en tasas de respuesta ¹¹⁹

Por otro lado, el beneficio de los esquemas que contienen Bevacizumab es debatido para los pacientes que pudieran ser llevados a resección de metastasis hepaticas, muchos clínicos no usan bevacizumab en este escenario dado los beneficios clínicos marginales y mayores complicaciones. Otros restringen el uso de bevacizumab par los pacientes con tumores RAS/BRAF mutados(en donde el uso de los agentes anti EGFR esta contraindicado.

Para los pacientes con tumores RAS/BRAF wt una pregunta importante es si los esquemas que contienen bevacizumab otorgan desenlaces superiores comparado con un esquema inicial que contenga un agente anti EGFR. La evidencia sugiere que la primera linea con Cetixumab otorga mejores resultados para los pacientes con RAS/BRAF wt con un tumor primario en el colón izquierdo.

Beneficio del Cetuximab y Panitumumab.

Ambos anticuerpos monoclonales contra del EGFR tienen actividad como monoterapia en el CCRm. Dos ensayos de los Estados Unidos han confirmado la actividad del cetuximab para el tratamiento de los pacientes que experimentaron progresión después de recibir tratamiento con terapia basada en Irinotecan. ¹³⁰

Panitumumab demostró similar actividad como agente único con TR de 10% cuando se uso como terapia de salvamento despues de la falla de una línea de quimioterapia en combinación contra mejor soporte médico, el panitumumab prolongo significativamente la SLP (HR 0.54 $p < 0.0001$). La supervivencia global no se incremento debido a que un 75% de los pacientes cruzaron de mejor soporte médico al brazo con Panitumumab. Estos datos han servido para que ambos agentes fueran aprobados por la FDA como terapia de salvamento como agentes simples.

Ambos agentes se han probado en combinación con los esquemas de quimioterapia modernos ¹³¹⁻¹³⁴ En un ensayo fase III se comparo la efectividad cara a cara de ambos anticuerpos como terapia de salvamento en 999 pacientes demostrando la efectividad equivalente para ambos agentes. ¹³⁵

Las principales toxicidades de estos anticuerpos son Rash cutaneo, hipomagnesemia, diarrea y reacción de hipersensibilidad que son mayores con el cetuximab.

Los datos de varios ensayos clínicos y estudios translacionales han identificado pacientes que se pueden beneficiar del tratamiento con anticuerpos anti EGFR. Parece que los pacientes con CCR avanzado deben tener un tumor wild type para KRAS y NRAS para que los anticuerpos anti EGFR sean efectivos ^{132-134, 136,137} La frecuencia de mutación en KRAS exon 2 en el CCR es alrededor de 40%.

En el 2013, emergió información que más allá de la evaluación rutinaria de la mutación de KRAS exon 2 (codones 12 y 13) otras mutaciones menos frecuentes

de KRAS en los exones 3 y 4 así como en NRAS también llevaba a resistencia a los anticuerpos anti EGFR ^{138,139}

Estas mutaciones identifican otro 10 a 15% de pacientes además del 40% de los pacientes identificados con las mutaciones de KRAS exon 2 que no tienen beneficio del Cetuximab y panitumumab.

Los resultados del estudio fase III pivotal PRIME en el cual los pacientes fueron aleatorizados a recibir FOLFOX de primera línea con o sin panitumumab sugiere que los tumores con estas mutaciones de RAS adicionales pueden experimentar un efecto negativo cuando se tratan con panitumumab ¹³⁸. Una tendencia similar se observó con Cetuximab agregado a FOLFORI en el ensayo FIRE 3 ¹³⁹. Es por ellos que las guías NCCN solicitan la determinación expandida de mutaciones de RAS antes del tratamiento con Anticuerpos anti EGFR.

En el caso de las mutaciones de BRAF, estas pueden considerarse marcadores predictivos negativos para la actividad de los anticuerpos anti EGFR pero no ha sido claro debido al efecto pronóstico negativo y su baja prevalencia. Los datos iniciales sugerían que el cetuximab y el panitumumab aun podían tener, aunque atenuada, cierta actividad en los tumores con mutación de BRAF ¹³³. Un metaanálisis de nueve ensayos clínicos fase III y un fase II, en los cuales aleatorizaron pacientes al tratamiento con o sin anticuerpos anti EGFR, mostró que no existe beneficio en el uso de estos anticuerpos en términos de SLP, SG o TRO. ¹⁴⁰. Por ello, su uso no está recomendado en estos pacientes.

Agente anti-EGFR versus bevacizumab con quimioterapia de primera línea:

Existe un beneficio claro en supervivencia cuando se agrega un anticuerpo monoclonal a la terapia con Quimioterapia de primera línea, sin embargo al tener ambas opciones de tratamiento en los pacientes con KRAS/ NRAS Wt existe la interrogante de que tipo de anticuerpo que deben recibir primero o si existe una superioridad de uno sobre otro en esta población.

Existen algunos estudios principales que comparan los anticuerpos anti EGFR y Bevacizumab en combinación con quimioterapia cara a cara en primera línea con resultados controversiales.

El ensayo FIRE-3 no mostró diferencias en la TRO ni en la SLP entre pacientes con tumores KRAS exon 2 wt que recibieron FOLFIRI con bevacizumab o cetuximab.⁷ Sin embargo, los pacientes que recibieron cetuximab tuvieron una SG mediana significativamente más larga (28.7 versus 25 meses, HR 0.77, IC 95% 0.62-0.96, P = 0.017), lo que lleva a los autores a sugerir que el cetuximab podría ser la terapia complementaria preferida para FOLFIRI en KRAS wt en primera línea.

Se observaron resultados similares con otro agente de EGFR, panitumumab y bevacizumab en el ensayo PEAK.⁸

Sin embargo, el estudio de fase III CALGB / SWOG 80405 contradujo estos hallazgos, ya que los pacientes que recibieron FOLFOX o FOLFIRI con bevacizumab versus cetuximab como terapia complementaria no demostraron diferencias en la SLP o SG. Sin embargo los tres ensayos no cumplieron con sus objetivos primarios.⁶

Además, el beneficio en la SG del brazo de cetuximab de FIRE-3 se observó muy tarde en el curso de la enfermedad, mucho después de que los sujetos habían progresado posterior a la terapia de primera línea. Esto llevó a algunos expertos a considerar que cualquier ventaja para el cetuximab era el resultado de las diferencias en el uso de terapias de segunda y tercera línea en lugar de la selección del régimen inicial, así como la incapacidad de evaluar adecuadamente los beneficios observados por Bennouna y sus colegas de la continuación de bevacizumab más allá de la primera progresión.

Con estos hallazgos, es difícil sacar conclusiones sobre la superioridad de un anticuerpo sobre otro para los pacientes con cáncer colorrectal metastásico

Lateralidad del tumor y efectos en el pronóstico y tratamiento.

Se han tratado de determinar la razón de los diferentes resultados en estos estudios, ya que los pacientes incluidos en los estudios de FIRE 3 y CALGB/SWOG 80405 eran más similares que diferentes y se están realizando análisis de la duración de terapias subsecuentes para descubrir las razones potenciales en la diferencia en supervivencia, aunque un análisis de la localización tumoral aportó datos importantes.

Este análisis retrospectivo de CALGB / SWOG 80405 ha demostrado que la ubicación del tumor primario puede ayudar a predecir la supervivencia y diferenciar qué anticuerpo monoclonal debe seleccionarse para la terapia inicial.⁹

Este estudio se centró en que los tumores del lado derecho son diferentes en varios aspectos de los de la izquierda, en términos de características genéticas, patológicas, moleculares y clínicas. ¹⁴¹

Los tumores primarios que surgen de los lados izquierdo y derecho del colón tienen características clínicas y moleculares distintas, lo que puede ser un reflejo de las diferencias en el origen embriológico del tejido normal de los lados izquierdo y derecho del colon. El colon proximal desde el ciego hasta aproximadamente la mitad a dos tercios del colon transversal (lado derecho) se deriva del intestino medio embrionario, mientras que el tercio distal del colon transversal al recto (lado izquierdo) se deriva del intestino posterior.

Clínicamente, los tumores del lado derecho son más comunes en las mujeres y es probable que sean diploides, se asocian más frecuentemente con indicadores de mal pronóstico, como mutaciones de RAS y BRAF, inestabilidad de microsatélites, fenotipo metilante de islas CpG (CIMP) Metabolitos mutagénicos del citocromo p450, señalización de MAPK e histología mucinosa. Por otra parte los tumores del lado izquierdo son más comunes en los hombres, hoy están asociados con inestabilidad cromosómica, las mutaciones de KRAS, DCC y P53, la amplificación de los genes HER1 y HER2, la aneuploidía y los perfiles de expresión de genes compatibles con la sensibilidad a la terapia de anticuerpos dirigida al EGFR.

El CCR hereditario sin poliposis es más probable que se desarrolle en el lado derecho del colon, mientras que la poliposis adenomatosa familiar está asociada con el desarrollo de tumores en el lado izquierdo del colon. Por lo tanto, los pacientes con tumores en el lado derecho generalmente se asocian con un peor pronóstico que aquellos con tumores en el lado izquierdo y, endoscópicamente, la aparición de tumores en el lado derecho y el izquierdo es diferente. ¹⁴²

Dentro de los resultados del análisis del estudio CALGB / SWOG 80405 en la población general de sujetos de tipo KRAS wt, los pacientes con tumores izquierdos tuvieron mejores resultados de supervivencia que aquellos con la enfermedad primaria en el lado derecho. Para el tratamiento recibido, los análisis de subgrupos demostraron que el tratamiento con cetuximab proporcionó una SG significativamente más prolongada en los tumores del lado izquierdo en comparación con el bevacizumab (37.5 vs. 32.1 meses, P = 0.04). Lo contrario sucedió para los tumores del lado derecho, ya que la supervivencia es mayor con el tratamiento con bevacizumab (24.5 vs. 16.4 meses, P = 0.03).

Los resultados actualizados demostraron un beneficio aún mayor en la SG entre el bevacizumab contra el cetuximab en los tumores del lado derecho (34.4 vs. 18.4 meses) con un margen mucho más cercano entre los dos en la enfermedad del lado izquierdo (40.3 vs. 38.7 meses), sin significancia estadística. Estos resultados están lejos de ser definitivos. ⁹

Además de esta información, un análisis retrospectivo evaluó el impacto clínico de la localización del tumor en pacientes con CRCm KRAS wt refractario a la quimioterapia en el ensayo NCICCTG CO. Este mostró que la adición de cetuximab contra el mejor soporte médico tiene un beneficio significativo en SLP en los pacientes con tumores del lado izquierdo, este beneficio no se encuentra en los pacientes con tumores del lado derecho.¹⁴³

Otros ensayos ahora han confirmado esta observación para el valor predictivo de la localización del tumor en pacientes con KRAS wt y BRAF wt. en pacientes con terapia sistémica que incluyeron con anticuerpos contra EGFR. (25-30)

Un ensayo sugirió que la adición de bevacizumab a la quimioterapia también podría beneficiar principalmente a los pacientes con tumores del lado izquierdo,¹⁴⁴ esto no se observó en los datos otro estudio que evaluó la asociación entre la ubicación del tumor y los parámetros de supervivencia en pacientes con CRCm no tratados previamente que recibieron quimioterapia de primera línea ± bevacizumab en tres cohortes independientes: un estudio farmacogenético prospectivo y dos ensayos aleatorios de fase III, AVF2107g y NO16966, donde existe beneficio de agregar Bevacizumab y este era independiente de la Localización tumoral.¹⁴⁵

Los resultados de un ensayo prospectivo reciente sugirieron que los resultados de eficacia para bevacizumab fueron mayores en pacientes con tumores del lado derecho.¹⁴⁶

Desenlaces de eficacia de acuerdo al brazo del tratamiento y la localización del tumor primario.

Además de la información aportada por el estudio retrospectivo del CALGB / SWOG 80405. Existe una revisión sistemática que analiza los principales estudios que utilizan anticuerpos anti EGFR y Bevacizumab para evaluar el efecto pronóstico y predictivo del tratamiento empleado de acuerdo a la localización tumoral.

En los ensayos que incluyen pacientes tratados con Cetuximab se encontró que los tumores del lado izquierdo tienen mejor pronóstico comparado con aquellos con tumores del lado derecho en los ensayos de CRYSTAL y FIRE-3. En el caso de pacientes en el ensayo CRYSTAL que recibieron FOLFIRI más cetuximab, esta diferencia entre pacientes con tumores del lado derecho e izquierdo fue estadísticamente significativa.¹⁴²

TABLA 3. Resultados pronósticos para los pacientes KRAS wt en los ensayos CRYSTAL, FIRE 3 y CALGB 80405 de acuerdo al tratamiento.												
Parámetro	CRYSTAL				FIRE 3				CALGB 80405			
	FOLFIRI		FOLFIRI + Cetuximab		FOLFIRI + Bevacizumab		FOLFIRI + Cetuximab		FOLFIRI/FOLFOX Bevacizumab		FOLFIRI/FOLFOX Cetuximab	
	N= 189		N= 175		N=199		N=195		N=230		N=244	
	Lado Derecho	Lado izquierdo	Lado Derecho	Lado izquierdo	Lado Derecho	Lado izquierdo	Lado Derecho	Lado izquierdo	Lado Derecho	Lado izquierdo	Lado Derecho	Lado izquierdo
SG												
Mediana	15	21.7	18.5	28.7	23.0	28	18.3	38.3	29.2	32.6	13.6	39.3
HR(IC 95	1.35 (0.93-1.97)		1.93 (1.24 – 2.99)		1.48 (1.02-2.16)		2.84 (1.86 – 4.33)		1.14 (0.80-161)		1.82 (1.27-2.56)	
P	0.12		0.003		0.04		<0.001		0.47		<0.001	
SLP												
Mediana	7.1	8.9	8.1	12.0	9.0	10.7	7.6	10.7	10.2	11.2	7.5	12.7
HR(IC 95	1.54 (0.96 – 2.46)		1.77 (1.08 -2.91)		1.38 (0.99 – 1.94)		2.0 (1.36 – 2.93)		1.01 (0.73- 1.41)		1.64 (1.19 – 2.22)	
P	0,07		0.02		0.06		<0.0001		0.95		0.0002	
TRO												
Mediana	33.3	40.6	42.4	72.5	50.0	61.7	52.6	68.8	39.7	57.9	42.3	69.4
HR(IC 95	0.73 (0.39- 1.38)		0.28 (0.13 – 0.61)		0.62 (0.36 – 1.07)		0.51 (0.25- 1.03)		0.48 (0.29- 0.78)		0.32 (0.20-0.53)	
P	0.33		0.001		0.09		0.06		0.003		<0.001	

En el caso del ensayo CALGB 80405, los resultados en SLP y la SG fueron superiores en pacientes con tumores del lado izquierdo en comparación con aquellos con tumores del lado derecho. La diferencia en la mediana de la SG entre los pacientes con tumores del lado derecho e izquierdo tratados con quimioterapia más cetuximab fue de 25,7 meses a favor de los pacientes con primarios del lado izquierdo con un HR significativa de 1.82

En el ensayo CRYSTAL, la adición de cetuximab a FOLFIRI en el tratamiento de pacientes con RAS wt y tumores del lado izquierdo se asoció con una mejoría significativa en la SG, la SLP y la TRO. En contraste, no se observó ningún beneficio de la adición de cetuximab al tratamiento con FOLFIRI en pacientes con tumores del lado derecho. Los pacientes con tumores del lado izquierdo tratados con FOLFIRI más cetuximab tuvieron una SG significativamente mayor que los pacientes con tumores del lado izquierdo tratados con FOLFIRI más bevacizumab, además se observó un TRO mayor que no fue estadísticamente significativa. No se observaron diferencias significativas en la TRO, la SLP o la SG en pacientes con tumores del lado derecho RAS wt vs los pacientes tratados con FOLFIRI más cetuximab frente a los tratados con FOLFIRI más bevacizumab (Tabla 4).

TABLA 4 Resultados de eficacia para los pacientes KRAS wt en los ensayos CRYSTAL, FIRE 3 y CALGB 80405 de acuerdo a la localización tumoral												
Parámetro	CRYSTAL				FIRE 3				CALGB 80405			
	Tumores Del lado derecho N= 84		Tumores Del lado izquierdo N=280		Tumores Del lado derecho N=88		Tumores Del lado izquierdo N=306		Tumores Del lado derecho N=149		Tumores Del lado izquierdo= 325	
	FOLFIRI N=51	FOLFIRI +cetux N=33	FOLFIRI N=138	FOLFIRI +Cetux N=142	FOLFIRI + Bev N=50	FOLFIRI +Cetux N=38	FOLFIRI+ Bev N=149	FOLFIRI +Cetux N=157	CT + Bev N=78	CT +Cetux N=71	CT + Bev N=152	CT +Cetux N=173
SG	15	18.7	21.7	28.7	23.0	18.3	28	38.3	29.2	13.7	32.6	39.3
Mediana	1.08 (0.65-1.81)		0.65 (0.50 – 0.86)		1.31 (0.81 -2.11)		0.63 (0.48 – 0.85)		1.36 (0.93-1.99)		0.77 (0.59- 0.99)	
HR(IC 95	0.77		0.002		0.27		<0.002		0.47		<0.001	
P												

SLP												
Mediana	7.1	8.1	8.9	12.0	9.0	7.6	10.7	10.7	10.2	7.5	7.5	12.7
HR(IC 95	0.87	(0.47 – 1.62)	0.50	(0.34 – 0.72)	1.44	(0.92 – 2.26)	0.9	(0.71 – 1.14)	1.64	(1.15- 2.36)	1.64	(1.19 – 2.22)
P	0.66		<0.001		0.11		0.38		0.007		0.0002	
TRO												
Mediana	33.3	42.4	40.6	72.5	50.0	52.6	61.7	68.8	39.7	42.3	57.9	69.4
HR(IC 95	1.46	(0.58- 3.6)	3.99	(2.4 – 6.62)	1.11	(0.48 – 2.59)	1.37	(0.85- 2.19)	1.11	(0.61- 2.07)	1.65	(1.16- 2.34)
P	0.43		0.001		0.67		0.19		0.73		0.005	

En el ensayo FIRE-3, los pacientes con tumores del lado izquierdo RAS wt tratados con FOLFIRI más cetuximab se beneficiaron significativamente en SG y SLP en comparación con los pacientes con tumores del lado derecho (Tabla 3) en los pacientes que recibieron FOLFIRI más cetuximab, hubo una diferencia de alrededor de 20 meses en la SG media en los pacientes con tumores del lado izquierdo sobre aquellos con tumores del lado derecho (Tablas 3 y 4). Además, los pacientes con tumores del lado izquierdo tratados con FOLFIRI más cetuximab tuvieron una SG significativamente mayor que los pacientes con tumores del lado izquierdo tratados con FOLFIRI más bevacizumab (HR 0,63; P 0,002), y se observa una ventaja no significativa en la TRO (Tabla 4). En los pacientes con tumores del lado derecho, no se observaron diferencias significativas en la TRO, la SLP o la SG en los tratados con FOLFIRI más cetuximab frente a los tratados con FOLFIRI más bevacizumab (Tabla 4).

El modelo estadístico post hoc confirmó una interacción significativa entre la ubicación del tumor primario y el tratamiento de la SG y la SLP, pero no la TRO para el ensayo CRYSTAL y la SG, pero no la SLP ni la TRO para el ensayo FIRE-3.

En el ensayo CALGB 80405, también se demostró que el cetuximab y el bevacizumab tienen diferentes efectos de tratamiento según la localización del tumor primario con localización predictiva del tumor primario para el resultado del

tratamiento (Tabla 2). En el caso de pacientes en el ensayo CRYSTAL que recibieron FOLFIRI más cetuximab, esta diferencia entre pacientes con tumores del lado derecho e izquierdo fue estadísticamente significativa.

En el ensayo CALGB 80405, los resultados clínicos fueron consistentemente superiores para la SLP y la SG en pacientes con tumores del lado izquierdo en comparación con aquellos con tumores del lado derecho. La diferencia en la mediana de la SG entre los pacientes con tumores del lado derecho e izquierdo tratados con quimioterapia más cetuximab fue de 25,7 meses a favor de los pacientes con primarios del lado izquierdo con una HR significativa de 1.82

Rol pronóstico de la localización tumoral para los pacientes que reciben quimioterapia sola o quimioterapia más bevacizumab (brazo control) análisis agrupados

Los análisis agrupados (Tabla 5) mostraron que el HR general para la SG fue 1.38 (1.17–1.63) (P <0,001) en ausencia de heterogeneidad significativa entre los ensayos mostrando un efecto pronóstico negativo de la ubicación del tumor en el lado derecho. Los resultados para SLP fueron similares con un HR general de 1.25 (1.06–1.47)

TABLA 5. Análisis de subgrupos y sensibilidad para el análisis pronóstico en el brazo control para SG, SLP, TRO			
Parámetro	Análisis Principal	Análisis de subgrupos	Análisis de sensibilidad
		Beva en brazo control	Solo Fase 3

		SI	No	(sin PEAK)	Solo primera línea (sin 20050181)
SG HR(IC 95 P P para interacción P para heterogeneidad	1.38(1.17-1.63) <0.001 0.34	1.41 (1.11-1.79) 0.005 0.82 0.072	1.36(1.08-1.70) 0.008 0.84	1.32(1.12-1.57) 0.001 0.92	1.36 (1.14-1.63) <0.001 0.36
SLP HR(IC 95 P P para interacción P para heterogeneidad	1.25 (1.06-1.47) 0.008 0.71	1.18(0.95 -1.47) 0.14 0.47 0.43	1.33(1.05-1.70) 0.02 0.70	1.25 (1.06-1.48) 0.001 0.71	1.23 (1.03-1.47) 0.02 0.74
TRO HR(IC 95 P P para interacción P para heterogeidad	0.56 (0.23-0.73) <0.0001 0.71	0.56 (0.40 -0.79) <0.001 0.98 0.67	0.56 (0.36 -0.87) 0.009 0.34	0.55 (0.41-0.72) <0.001 0.76	0.57 (0.44-0.75) <0.001 0.89

Rol pronóstico de la ubicación del tumor en pacientes que reciben quimioterapia más terapia con anticuerpos contra EGFR (brazo experimental): análisis agrupado

Los análisis agrupados (Tabla 6), mostraron que el HR general para la SG era 2.03 (1.69–2.42) P <0.001 en ausencia de heterogeneidad entre los ensayos que demuestran un peor pronóstico de la localización del tumor en el lado derecho. Los resultados para la SLP fueron similares con una HR general de 1.59 (1.34–1.88)

TABLA 6. Análisis de subgrupos y sensibilidad para el análisis pronóstico en los brazos experimentales para SG, SLP, TRO					
Parámetro	Análisis Principal	Análisis de subgrupos		Análisis de sensibilidad	
		Tipo de Anti- EGFR		Solo Fase 3 (sin PEAK)	Solo primera línea (sin 20050181)
		Cetuximab	Panitumumab		
SG HR(IC 95 P P para interacción P para heterogeneidad	2.03 (1.69 – 2.42) <0.001 0.46	2.11 (1.68- 2.66) <0.001 0.57 0.25	1.90(1.43 – 2.53) <0.001 0.44	1.99 (1.65 - 2.39) <0.001 0.54	2.03 (1.67 – 2.47) <0.001 0.46

SLP					
HR(IC 95	1. 59 (1.34 - 1.88)	1.77 (1.43 -2.20)	1.34 (1.02-1.75)	1.59 (1.33-1.89)	1.63(1.35 -1.96)
P	<0.001	<0.001	0.03	<0.001	<0.001
P para interacción		0.47			
P para heterogeneidad	0.58	0.43	0.73	0.58	0.65
TRO					
HR(IC 95	0.38 (0.28 - 0.50)	0.35 (0.25 -0.50)	0.42 (0.27 -0.66)	0.33 (0.24 - 0.44)	0.40 (0.30-0.53)
P	<0.0001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
P para interacción		0.55			
P para heterogeidad	0.08	0.50	0.02	0.64	0.22

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Un gran número de pacientes con CCR serán diagnosticados con enfermedad metastásica de inicio. El tratamiento para la mayoría de los pacientes con enfermedad metastásica será la paliación usando tratamiento sistémico con Quimioterapia; adicionalmente, se ha demostrado además que el agregar los anticuerpos monoclonales anti EGFR (Cetuximab, Panitumumab) o anti VEGF (Bevacizumab) en primera línea, mejoran los resultados de los pacientes. (mediana de SG de 25 contra 21 meses para el caso de los pacientes que reciben Quimioterapia y Anticuerpo anti EGFR vs Quimioterapia sola, respectivamente y para los pacientes que reciben Quimioterapia y bevacizumab de 18.7 vs 16.1 meses de los tratados solo con Quimioterapia) (Van Cutsem, Venook, Hurwitz).

Recientemente se ha estudiado el impacto de la lateralidad del tumor primario en la supervivencia de los pacientes con CCRm, ya que los tumores primarios que surgen del lado izquierdo o derecho del colon tienen características clínicas y moleculares distintas, lo que puede ser debido a las diferencias en el origen embriológico del tejido normal de los lados izquierdo y derecho del colon. Existe un análisis retrospectivo del estudio CALGB / SWOG 80405 que ha demostrado que la localización del tumor primario es importante para los desenlaces de los pacientes, encontrando peor supervivencia para aquellos que tienen tumores del lado derecho (Venook 2). En este mismo estudio sugiere que de acuerdo a la localización del tumor primario el efecto del tratamiento empleado es distinto, por ejemplo los pacientes con tumores de lado derecho obtienen mayor beneficio del tratamiento

con Bevacizumab que Cetuximab (37.5 vs. 32.1 meses, $P = 0.04$) mientras que aquellos con tumores del lado izquierdo obtienen mayor beneficio con anticuerpos anti EGFR que con Bevacizumab, (24.5 vs. 16.4 meses, $P = 0.03$).

En el Instituto Nacional de Cancerología el cáncer colorrectal ocupa el primer lugar en patología gastrointestinal, con un incremento en el número de pacientes atendidos de primera vez, de los cuales el 60% presenta enfermedad metastásica tratados con quimioterapia +/- anticuerpos monoclonales y no existe información sobre este efecto en población latina ni en México, por lo que surge la interrogante ¿Cual es el impacto de la localización del tumor primario en la supervivencia global de pacientes con adenocarcinoma colorrectal metastásico tratados en el Instituto Nacional de Cancerología?

6. JUSTIFICACIÓN

Un gran número de pacientes que son diagnosticados con CCR en México tendrán enfermedad metastásica de inicio. El tratamiento para la mayoría de los pacientes con enfermedad metastásica será la paliación usando tratamiento sistémico con Quimioterapia, y este tratamiento depende de ciertos factores.

Se han realizado estudios para tratar de determinar biomarcadores clínicos y de laboratorio para determinar que pacientes se ven beneficiados de uno u otro tratamiento y uno de ellos entre ellos la localización tumoral y esta que actúa como un factor pronóstico y probablemente como un factor predictivo.

En México así como en el INCan no contamos con información sobre el efecto pronóstico y predictivo de la lateralidad del tumor en nuestra población.

Por ello es que consideramos realizar este análisis de supervivencia en los pacientes del Instituto para otorgar mejores opciones de tratamiento y aportar información del comportamiento de estos tumores en nuestra población.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo Primario

Evaluar el impacto de la localización del tumor primario en la supervivencia global de pacientes con adenocarcinoma colorrectal metastásico tratados en el Instituto Nacional de Cancerología.

6.2 Objetivos secundarios.

- Comparar la supervivencia global de los pacientes que recibieron solo Quimioterapia con aquellos tratados con Quimioterapia y anticuerpos anticuerpos anti EGFR y VEGF en el Instituto Nacional de Cancerología.
- Valorar el impacto de la localización del tumor primario en la supervivencia global de pacientes con adenocarcinoma colorrectal metastásico tratados con Quimioterapia con o sin anticuerpos anti EGFR y VEGF en el Instituto Nacional de Cancerología
- Evaluar la tasa de respuesta dependiendo de la localización del tumor primario en la supervivencia global, al compararlo con el anticuerpo anti EGFR y VEGF empleado en la quimioterapia estándar de pacientes con adenocarcinoma colorrectal metastásico tratados en el Instituto Nacional de Cancerología.

7. HIPÓTESIS

H1. Los pacientes que con cáncer de colón metastásico con tumor primario de lado derecho tendrán menor supervivencia global que los pacientes con tumores del lado izquierdo.

H2. Los pacientes que reciben tratamiento con Quimioterapia y anticuerpos monoclonales tendrán mayor supervivencia que los pacientes tratados únicamente con Quimioterapia.

H3. La tasa de respuesta presentará diferencias significativas en relación al tipo de anticuerpo empleado en el tratamiento sistémico.

9. METODOLOGÍA

9.1 Diseño de Investigación

Estudio de tipo retrospectivo observacional.

9.2 Material y métodos:

Población: Pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de colon y recto etapa clínica IV tratados en el Instituto Nacional de Cancerología en el periodo comprendido de Enero del 2010 a Diciembre del 2018.

9.2.1 Criterios de Inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de Adenocarcinoma de Colón y recto en etapa Metastásica.
2. Enfermedad metastásica medible en hígado y/o pulmón y/o retroperitoneo.

3. Tratados durante el periodo de 2010-2018

9.2.2 Criterios de Exclusión:

1. Pacientes con expedientes incompletos.
2. Pacientes con carcinomatosis peritoneal.

9.3 Recolección de datos

Se construyó una base de datos en software SPSS Statistics ® v.23, provenientes del expediente electrónico del Instituto Nacional de Cancerología así como de los expedientes físicos disponibles en el archivo clínico de la institución.

9.4 Variables Dependientes

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Escala	Unidad de medición
Localización del tumor primario	Sitio anatómico en el cual se localiza el cáncer de colon	Se tomará de la nota de Oncología Médica al inicio del tratamiento	Nominal politómica	Derecho Izquierdo Recto

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Escala	Unidad de medición
Edad	Años cumplidos desde el nacimiento hasta el día del inicio del tratamiento	Se registrará la edad en años referida en el expediente clínico al momento del inicio de tratamiento	Numérica discreta	Números enteros en años
Sexo	Conjunto de peculiaridades	Se registrará el sexo, referido en	Nominal dicotómica	Hombre Mujer

	que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos	el expediente clínico		
Grado de Diferenciación	Describe en qué medida el aspecto del tumor se parece al tejido del que surge	Se obtendrá del expediente clínico de la nota de anatomía patológica el grado de diferenciación de la biopsia para el diagnóstico de Ca de colon.	Ordinal	In situ Bien Moderado Poco Indiferenciado No clasificable
Anticuerpos monoclonales Anti EGFR	Tratamiento que se administra a un paciente con enfermedad metastásica Cetuximab/ Panitumumab	Se obtendrá del expediente clínico de la nota de evolución.	Nominal	Cetuximab Panitumumab
Anticuerpos monoclonales anti VEGF	Tratamiento que se administra a un paciente con enfermedad metastásica Bevacizumab o Anticuerpos AntiEGFR/ Cetuximab/ Panitumumab	Se obtendrá del expediente clínico de la nota de evolución.	Nominal	Bevacizumab
Supervivencia Global	Tiempo transcurrido entre la fecha de inicio de tratamiento del paciente y muerte	Tiempo transcurrido entre la fecha de inicio de tratamiento de la paciente y la fecha registrada de muerte o fecha de última visita en caso de pacientes perdidos o vivos	Numérica continua	Meses

		al momento del análisis		
--	--	-------------------------	--	--

9.5 Análisis de Datos.

Para el procesamiento y análisis estadístico de los datos se utilizó el programa SPSS Statistics ® v.23.

Se empleará la prueba de Kolmogorov-Smirnov para el análisis de distribución normal de las variables. Se realizó estadística descriptiva para variables sociodemográficas, médicas de cada grupo. Se empleó la prueba de Chi cuadrada para identificar las diferencias entre los grupos.

La tasa de respuesta fue definida tomando los criterios RECIST (Respuesta completa, Enfermedad estable, Progresión de la enfermedad)

El control de la enfermedad fue calculado tomando en cuenta la Respuesta Parcial (RP), Respuesta Completa (RC) y Enfermedad Estable EE). Se empleó la prueba de Chi cuadrada para identificar diferencias entre los grupos.

La supervivencia global (SG) fue definida como la duración en el tiempo desde el momento del diagnóstico hasta la fecha de muerte por cualquier motivo. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para su cálculo y se compararon empleando Long Rank o Breslow en caso de ser necesario. Considerando el valor de $p < 0.05$ como una diferencia estadísticamente significativa bilateral.

RESULTADOS

Características

El presente análisis incluyó a 654 pacientes con CCRm en un periodo comprendido de enero 2010 a diciembre 2018. La tabla 1 describe las características clínicas de los sujetos incluidos. Del total, 364 (56%) eran hombres y 290 (44%) mujeres ($p=0.739$) con una media de edad de 56.3 años para ambos sexos (0.874).

Se subdividieron a los pacientes de acuerdo con la localización del tumor primario; incluyendo colon derecho ($n= 135$), colon izquierdo ($n=177$) y recto ($n= 342$). En cuanto al grado de diferenciación, el mayor porcentaje se encontró como moderadamente diferenciado en cada grupo, 56% y 64% para colon derecho, colon izquierdo y recto ($p=0.121$).

Se realizó la determinación de KRAS en el 37.5% ($n=212$) de los casos, de los cuales el tipo "Wild Type" se observó en 16/39 (41%), 45/66 (68%) y 65/107(60%) casos para colon derecho, izquierdo y recto respectivamente ($p=0.036$)

Se observó un promedio de 2 (1 - 7) sitios de metástasis en cada grupo. El principal sitio de metástasis fue el hígado 75% ($n=102$), 70% ($n=125$) y 64% ($n=219$), seguido de pulmón 26% ($n=36$), 26% ($n=47$) y 73% ($n=160$) para colon derecho, colon izquierdo y recto ($p=0.001$)

El 70% ($n=454$) de los pacientes incluidos recibieron tratamiento sistémico con quimioterapia +/- anticuerpo. Los esquemas más frecuentemente utilizados fueron FOLFOX 44%($n=37$), 43%($n=55$) y 41%($n=103$), seguido de XelOx 45%($n=38$),

48%(n=62) y 48%(n=120) y FOLFIRI 6%(n=5), 5%(n=7) y 6%(n= 14) para colon derecho, izquierdo y recto respectivamente. El restante 5%(n=4), 4%(n=5), 17%(n=26) recibió fluouropirimidina(Capecitabina o 5FU/LV) (p= 0.040). Se obtuvo una media de 2 (1-5) líneas de tratamiento independientemente de la lateralidad del tumor primario. En cuanto a los anticuerpos monoclonales lo recibieron 26 (31%) pacientes de colon derecho, 44 (34%) de colon izquierdo y 76 (30%) de recto (p=0.157).

Característica	Derecho	Izquierdo	Recto	Valor de p
	135 (21%)	177 (27%)	342 (52%)	
Sexo				0.732
Mujer	63 (47%)	80 (45%)	147 (43%)	
Hombre	72 (53%)	97 (55%)	195 (57%)	
Edad				
Media (S)	58.07 (14.25)	55.09 (13.91)	56.34 (14.01)	0.874
Grado Histológico				0.121
Bien diferenciado	11 (8%)	17 (10%)	41 (12%)	
Moderadamente dif.	76 (56%)	114 (64%)	220 (64%)	
Poco diferenciado	45 (34%)	42 (24%)	79 (23%)	
No clasificable	3 (2%)	4 (2%)	2 (1%)	
KRAS	39 (29%)	66 (37%)	107(34%)	0.036*
Wild Type	16 (41%)	45 (68%)	65 (60%)	
Mutado	23 (59%)	21 (32%)	42 (40%)	
Sitios de Metastasis				0.001*
Hígado	102(75%)	125(70)	219 (74)	
Pulmón	36 (27%)	47 (26%)	160 (73%)	
Retroperitoneo	31 (23%)	42 (24%)	9728	
Peritoneo	13 (10%)	5 (3%)	4 (1%)	
Ovario	7 (5%)	10 (6%)	8 (2%)	
Otros	23 (17%)	39 (22%)	81 (24%)	
Tratamiento sistémico				0.157
Sin tratamiento	51(38%)	48(27%)	92(27%)	
QT	58 (43%)	85 (48%)	174 (51%)	
QT + anticuerpo	26 (19%)	44 (25%)	76 (22%)	
Esquemas de QT	84 (18%)	129 (28%)	251 (54%)	0.040*
FOLFOX	37 (44%)	55 (43%)	103 (41%)	
XelOx	38 (45%)	62 (48%)	120 (48%)	
FOLFIRI	5 (6%)	7 (5%)	14 (6%)	
Fluoropirimidina	4 (5%)	5 (4%)	26 (10%)	

Análisis de supervivencia global (SG)

Se realizó un análisis de SG tomando en cuenta las variables del estudio. En relación a la lateralidad, los pacientes que recibieron tratamiento sistémico (n=454) presentaron una mediana de SG de 20 meses para pacientes con tumores del lado derecho, versus 36 meses para pacientes con tumores del lado izquierdo y 31 meses para pacientes con tumores en el recto (p=0.001) (Figura 1).

Adicionalmente los pacientes que solo recibieron tratamiento con quimioterapia presentaron una mediana de SG de 18 meses para tumores del lado derecho, 33 meses para tumores del lado izquierdo y 28 meses para tumores de recto (p= 0.003). (Figura 2)

Por su parte los pacientes con quimioterapia y anticuerpo monoclonal (anti VEGF y anti EGFR) documentaron una mediana de SG de 24 meses para los tumores del lado derecho versus 46 meses para los tumores de recto y los tumores del lado izquierdo no alcanzaron la mediana de SG (p=0.001) (Figura 3).

Tratamiento sistémico

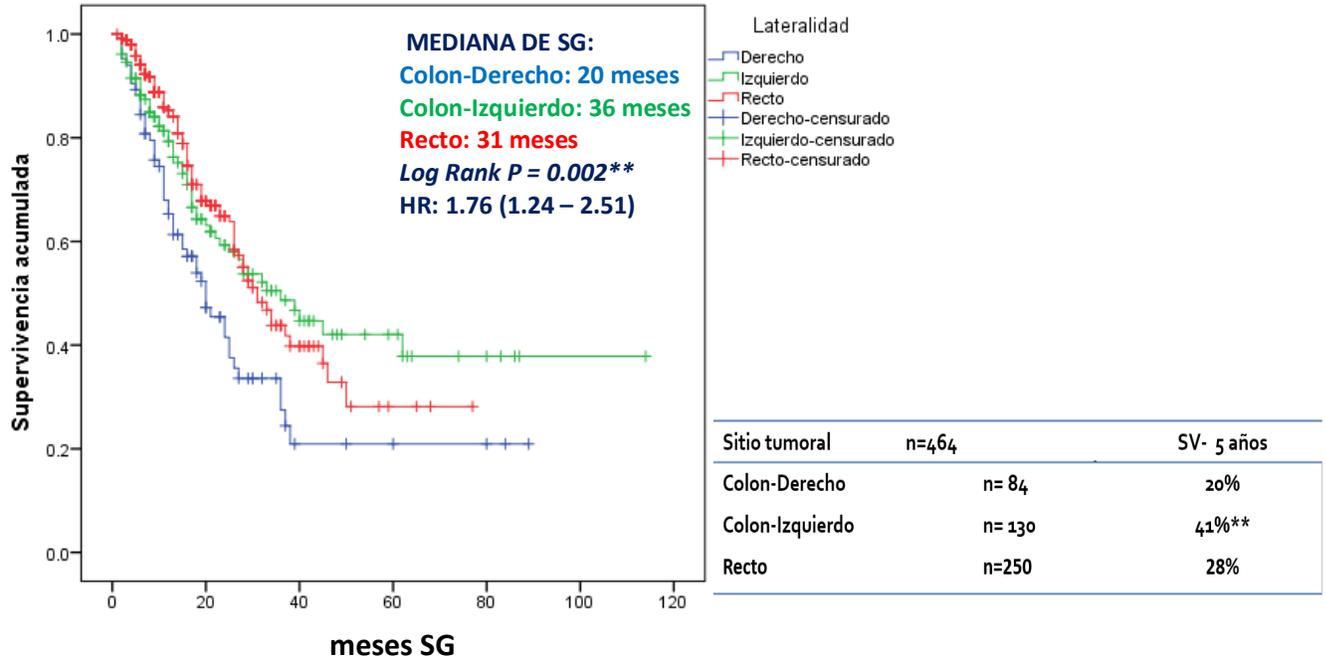


Figura 1. Supervivencia global de la lateralidad en pacientes con CCRm que reciben tratamiento sistémico

Quimioterapia

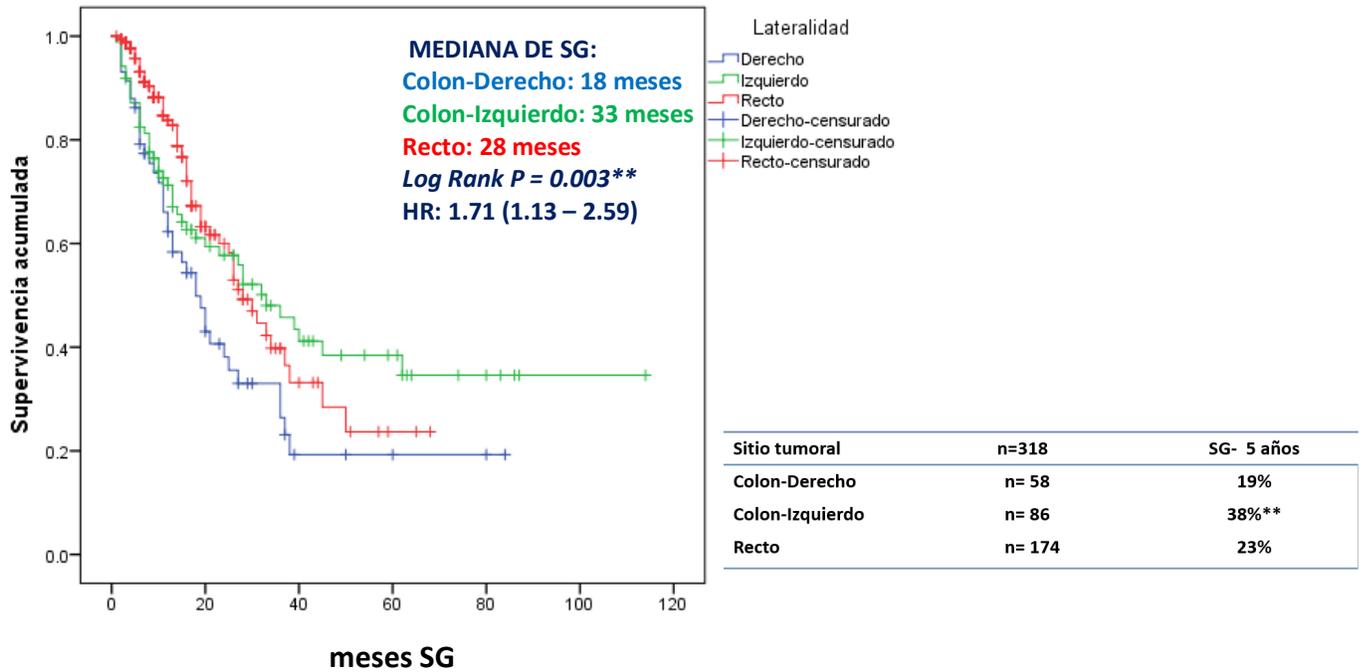


Figura 2. Supervivencia global de la lateralidad en pacientes con CCRm tratados con quimioterapia.

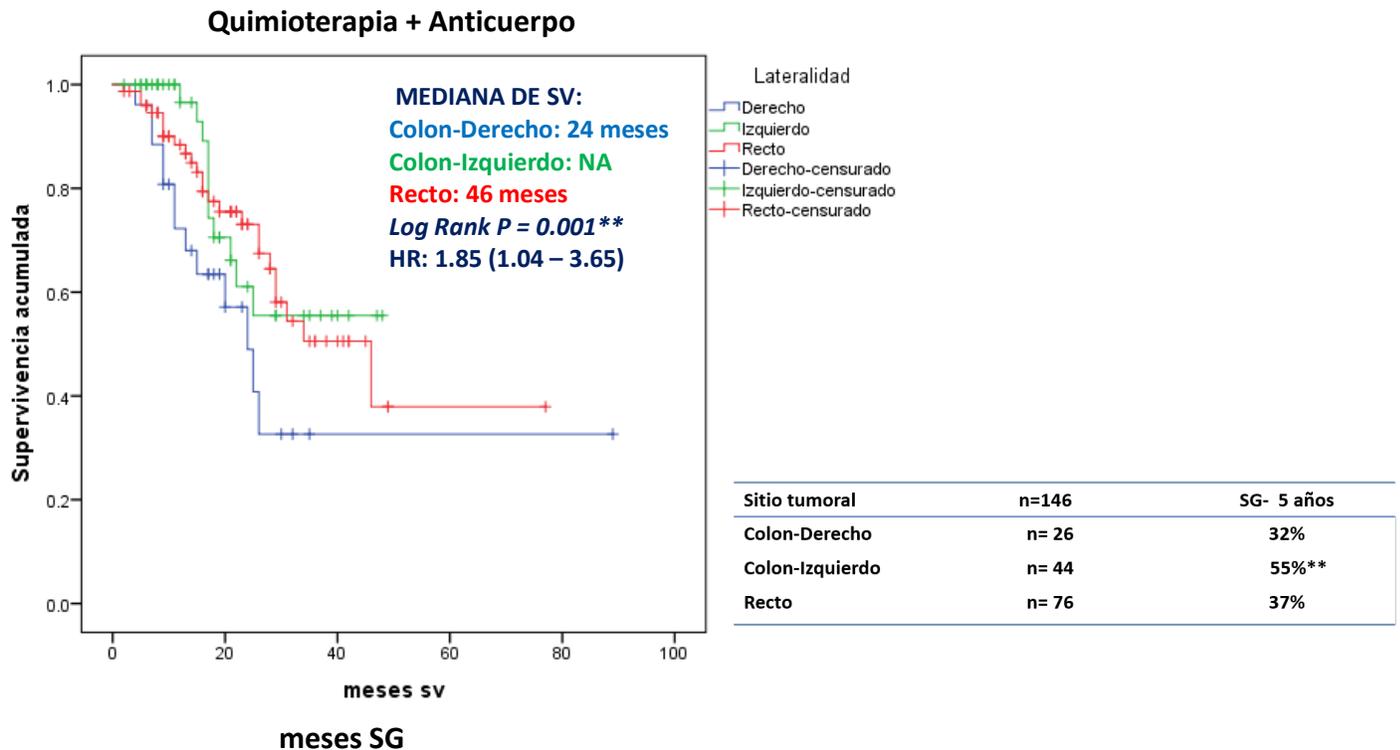


Figura 3. Supervivencia global de la lateralidad en pacientes con CCRm tratados con Quimioterapia y Anticuerpo monoclonal

Tasa de respuesta

Del total de pacientes que recibieron tratamiento sistémico (n=454), 428 tuvieron evaluación de respuesta (Tabla 2). Para los tumores del lado derecho, 58 pacientes fueron tratados únicamente con Quimioterapia, de estos el 7% (n= 4) presentó respuesta completa (RC), el 24% (n= 14) respuesta parcial (RP), el 19% (n= 11) se mantuvo en enfermedad estable (EE) y el 43% (n= 25) documentó progresión de la enfermedad (PE); Para los que fueron tratados con Quimioterapia y anticuerpo anti VEGF (Bevacizumab) el 0% (n= 0) presentó RC, el 54% (n= 12) RP, el 23% (n= 5) tuvo EE y el 23% (n= 5) presentó PE. En el caso de los 4 pacientes tratados con

Quimioterapia y anticuerpo anti EGFR el 0% (n= 0) RC, el 75% (n= 3) RP, ningún paciente tuvo EE y el 25% (n= 1) presento PE.

Por otro lado en los tumores del lado izquierdo, de los 85 pacientes tratados únicamente con Quimioterapia el 10% (n= 9) presentó RC, el 39% (n= 33) RP, el 22% (n= 18) se mantuvo en EE y el 16% (n= 14) documentó PE; para los que fueron tratados con Quimioterapia y anticuerpo anti VEGF (Bevacizumab) el 0% (n= 0) presento RC, el 29% (n= 7) RP, el 42% (n= 10) tuvo EE y el 25% (n= 6) presento PE. En el caso de los 20 pacientes tratados con Quimioterapia y anticuerpo anti EGFR el 10% (n= 2) RC, el 70% (n= 14) RP, 10% (n=2) tuvo EE y el 10% (n= 2) presento PE. Y por ultimo para los tumores del recto , de los 174 pacientes tratados únicamente con Quimioterapia el 2% (n= 4) presentó respuesta completa (RC), el 37% (n= 64) respuesta parcial (RP), el 22% (n= 39) se mantuvo en enfermedad estable (EE) y en el 29% (n= 50) se documentó progresión de la enfermedad (PE); para los 34 pacientes que fueron tratados con Quimioterapia y anticuerpo anti VEGF (Bevacizumab) el 0% (n= 0) presento RC, el 45% (n= 15) RP, el 29% (n= 10) tuvo EE y el 23% (n= 8) presento PE. En el caso de los 42 pacientes tratados con Quimioterapia y anticuerpo anti EGFR el 2% (n= 1) RC, el 64% (n= 27) RP, 19% (n=8) tuvo EE y el 13% (n= 2) presento PE.

Respuesta	Colon derecho			Colon izquierdo			Recto		
	QT n=58	QT + anti VEFG n=22	QT + anti EGFR n=4	QT n=85	QT + anti VEFG n=24	QT + anti EGFR n=20	QT n=174	QT + anti VEFG n=34	QT + EGFR N=4
TRO	18 (31%)	12 (54%)	3 (75%)	42 (49%)	7 (29%)	16 (80%)	68 (39%)	15 (45%)	28 (70%)
RC	4 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (10 %)	0 (%)	2 (10%)	4 (2%)	0 (%)	1 (2%)
RP	14 (24%)	12 (54%)	3 (75%)	33 (39%)	7 (29%)	14 (70%)	64 (37%)	15 (45%)	27 (68%)
EE	11(19%)	5 (23%)	0 (%)	18 (22%)	10 (42%)	2 (10%)	39 (22%)	10 (29%)	8 (19%)
PE	25 (43%)	5 (23%)	1 (25%)	14 (16%)	6 (25%)	2 (10%)	50 (29%)	8 (23%)	5 (12%)
No valorable	4 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	11 (13 %)	1 (4%)	0 (0%)	17 (10%)	1 (3%)	1 (2%)

Tabla 2. Tipo de respuesta de acuerdo con el tratamiento sistémico y lateralidad.

TRO: Taza Respuesta Objetiva. RC: Respuesta Completa, RP: Respuesta Parcial, EE: Enfermedad Estable, PE: Progresión de la Enfermedad.

Para el caso de control de la enfermedad (Figura 4). Los pacientes con tumores del lado derecho tratados con QT, QT con Bevacizumab y QT con anticuerpo anti EGFR tienen una tasa de control de 50, 78 y 75% respectivamente. Para los pacientes con tumores del lado izquierdo, tratados con QT, QT con Bevacizumab y QT con anticuerpo anti EGFR presentan una tasa de control de 70, 71 y 90% respectivamente. Y para los tumores de recto tratados con QT, QT con Bevacizumab y QT con anticuerpo anti EGFR presentan una tasa de control de 60, 74 y 86%.

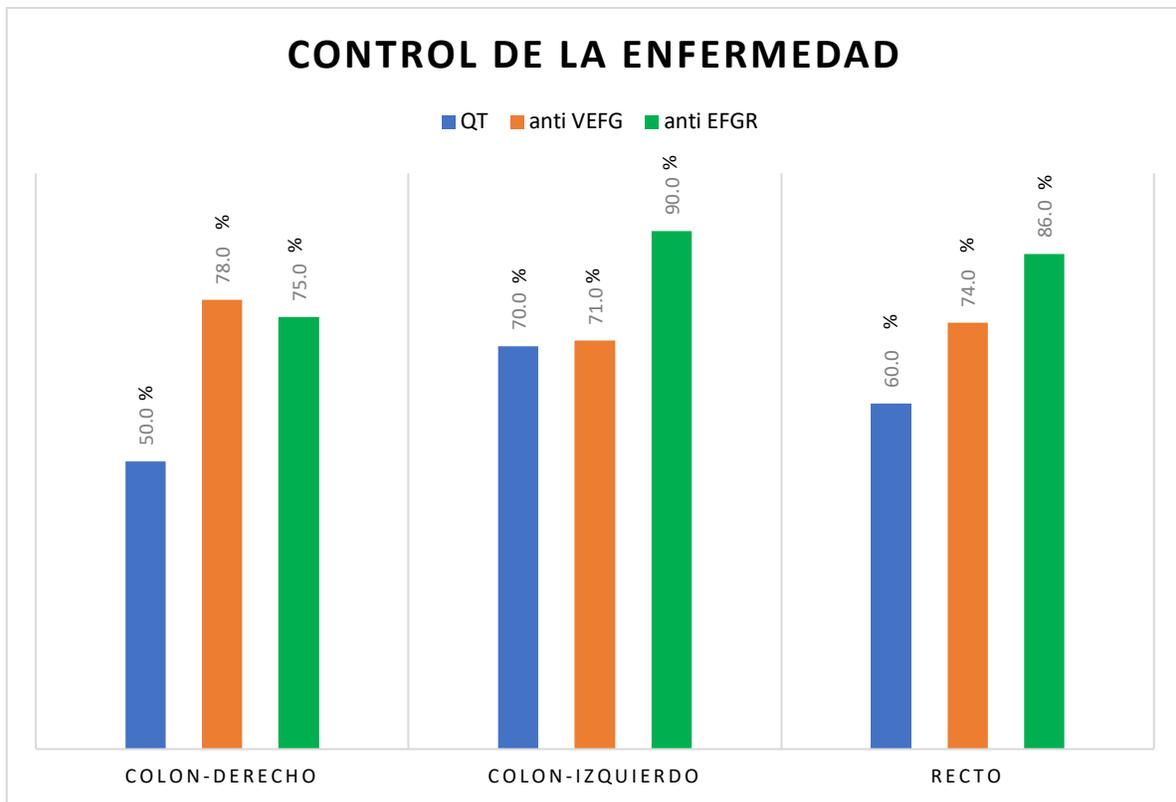


Figura 4. Control de la enfermedad. Incluyendo Enfermedad Estable, Respuesta Parcial y Respuesta Completa de acuerdo a localización del tumor primario.

11. DISCUSIÓN

El objetivo primario del presente estudio fue evaluar la supervivencia global de acuerdo a la localización tumoral, para los pacientes que recibieron algún tipo de tratamiento reportamos una peor supervivencia para aquellos que tienen tumores del lado derecho, el cual es de 20 meses comparado contra 36 meses en los tumores del lado izquierdo. Los pacientes con cáncer de recto tienen una supervivencia que se encuentra en 28 meses, lo cual es superior a los pacientes con tumores del lado derecho, pero inferior a aquellos con tumores del lado izquierdo.

Para los pacientes que recibieron quimioterapia con cualquier tipo de anticuerpo monoclonal, reportan resultados similares de acuerdo a lateralidad tumoral y aquellos que tienen tumores de lado derecho tienen peor supervivencia comparados con los que tienen tumores del lado izquierdo (24 meses vs mediana de supervivencia no alcanzada), En el caso de los pacientes con tumores de recto reportamos una supervivencia de 46 meses para este grupo de pacientes

La información de los ensayos previamente reportada ha demostrado un impacto pronóstico negativo para la localización del tumor primario en el lado derecho y esto se corrobora en nuestro estudio y se reportan supervivencias similares de acuerdo a los encontrado en los estudios, (36 meses para colón

izquierdo y 20 meses para derecho, contra 34-36 meses y 20-24 meses de los ensayos de PEAK, FIRE-3 y CALGB 80405.

Para el caso de control de la enfermedad se observa que esta es mayor independientemente de la localización tumoral para los pacientes que reciben QT y algun tipo de anticuerpo, para el lado derecho las tasas de control de la enfermedad son similares para ambos anticuerpo: 78 y 75% para Bevacizumab y anti EGFR respectivamente, y ambas son mayores comparadas contra la quimioterapia sola (50%). Por otro lado para los pacientes con tumores de lado izquierdo observamos mayor control de la enfermedad con QT y anticuerpos anti EGFR (90%) comparado con QT (70%) y QT con bevacizumab (70%) (poner los de los 4 pacientes y que deben ser tratados con QT y anticuerpo)

Esto se encuentra de acorde a lo reportado previamente en estudios como CRYSTAL, PRIME, CALGB 80405 y FIRE 3 y con los subanálisis realizados sobre el impacto de la lateralidad tumoral, que demuestran que las tasas de respuesta tumoral de manera general son mayores cuando se agrega un Anticuerpo monoclonal al tratamiento con quimioterapia, y los pacientes con tumores de lado derecho pudieran tener mayores tasas de respuesta con Bevacizumab y los del lado izquierdo con anticuerpos anti EGFR, aunque en nuestro estudio, la limitación es que el uso del parametro de control de la enfermedad como marcador de eficacia no necesariamente se asocia con la supervivencia y en nuestro estudio el numero de pacientes que reciben anticuerpos monoclonales no permite una comparación directa para evaluar la supervivencia.

A pesar de que la localización tumoral ha demostrado tener impacto en el pronóstico, esto no es concluyente, debido a que existen otros factores que pueden influir en la supervivencia de estos pacientes, como mutaciones de RAS y BRAF, inestabilidad de microsatélites, fenotipo metilante de islas CpG (CIMP) Metabolitos mutagénicos del citocromo p450, señalización de MAPK e histología mucinosa que son mas frecuentes en los pacientes con tumores del lado derecho. Por otra parte se ha descrito la inestabilidad cromosómica, mutaciones de KRAS, DCC y P53, la amplificación de los genes HER1 y HER2, la aneuploidía y los perfiles de expresión de genes compatibles con la sensibilidad a la terapia de anticuerpos dirigida al EGFR en pacientes con tumores del lado izquierdo.

Ademas existe un mayor porcentaje de pacientes con tumores de lado izquierdo que seran totalmente wt (Es decir tendran RAS (KRAS /NRAS) wt y BRAF wt) y estos pacientes cuentan con mejor pronóstico y sensibilidad al tratamiento con anticuerpos anti EGFR.

Una de las limitaciones del presente estudio es que no se tomaron en todos los biomarcadores para el analisis de supervivencia, debido al número de pacientes incluidos con estas características por lo que se sugiere realizar un analisis prospectivo que incluya estas características, aunque todos los pacientes que recibieron cualquier anticuerpo tuvieron determinación de al menos la mutación de KRAS

Otra de las limitaciones del estudio se encuentra en su naturaleza retrospectiva y el número de pacientes que recibieron tratamientos con anticuerpos monoclonales por lo que no se puede realizar análisis comparativos entre los diferentes tratamientos empleados y evaluar si existe superioridad de un anticuerpo sobre otro de acuerdo a la localización tumoral, ya de acuerdo a estudios como el subanálisis del CALGB Cetuximab y el Bevacizumab tienen resultados similares en los pacientes con tumores del lado izquierdo, mientras que otros análisis demuestran que el cetuximab pudiera ser superior al bevacizumab en términos de supervivencia, por lo que se sugiere profundizar en este aspecto en estudios posteriores para población mexicana lo cual nos permitiera comparar nuestros resultados con los ensayos clínicos ya reportados.

12. CONCLUSIONES

Existe evidencia a través de lo reportado en los ensayos clínicos sobre la correlación que existe entre la localización del tumor primario en el CCR y el pronóstico, nuestro estudio corrobora estos resultados ya que se demuestra una mejor supervivencia para los pacientes que tienen tumores del lado izquierdo comparado con los tumores del lado derecho, y los pacientes con tumores localizados en el recto tienen un pronóstico intermedio.

Este efecto se mantiene independientemente del tratamiento empleado y la supervivencia es mayor para aquellos que reciben anticuerpos monoclonales. Para el efecto del tratamiento empleado aunque solo se pudo reportar las tasas de respuesta y el control de la enfermedad, observamos que los pacientes con tumores del lado derecho reciben beneficios similares con cualquier anticuerpo y para los pacientes con tumores del lado izquierdo el control es mayor con anticuerpos anti EGFR, esto consistente con lo ya documentado, sin embargo esta conclusión es limitada por el número de pacientes evaluados.

Este estudio aporta información importante y viene a complementar los datos previos del efecto de la lateralidad tumoral en los pacientes con CCR y justifica la realización en un futuro de ensayos que evalúen el efecto del tratamiento de acuerdo a la localización tumoral, para otorgar tratamientos que puedan brindar un mayor beneficio de acuerdo a estos factores clínicos.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. de Haan MC, van Gelder RE, Graser A, et al. Diagnostic value of CT-colonography as compared to colonoscopy in an asymptomatic screening population: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2011;21:1747–1763.
2. Stintzing, Jun A, Rossius, et I, Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in FIRE-3 a Randomized phase III Study of FOLFIRI plus cetuximab or Bevacizumab as first-line treatment for wild type (WT) KRAS (exon 2) metastasis colorectal cancer(mCRC) patients. Paper presented at: ESMO September 27-October 1, 2013, Amsterdam.
3. Ahnen DJ, et al, The increasing incidence of young-onset colorectal cancer: a call to action, *Mayo Clin Proc.* 2014 Feb;89(2):216-24. Epub 2014 Jan 4.
4. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition, 2017 ED Springer
5. Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M, et al. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 2212–23.
6. Amado RG¹, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, Juan T, Sikorski R, Suggs S, Radinsky R, Patterson SD, Chang DD. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 1;26(10):1626-34. doi: 10.1200/JCO.2007.14.7116. Epub 2008 Mar 3.
7. Arkenau HT¹, Arnold D, Cassidy J, Diaz-Rubio E, Douillard JY, Hochster H, Martoni A, Grothey A, Hinke A, Schmiegel W, Schmoll HJ, Porschen R. Efficacy

of oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 20;26(36):5910-7. doi: 10.1200/JCO.2008.16.7759. Epub 2008 Nov 17.

8. Arnaud JP, Bergamaschi R, Schloegel M. Synchronous carcinoma of the colon and rectum: prognostic and therapeutic implications. *Am J Surg* 1989; 157: 299–302.

9. Arnold D , Lueza B Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials *Ann Oncol*. 2017 Aug 1;28(8):1713-1729. doi: 10.1093/annonc/mdx175.

10. Aune D, Chan DS, Lau R, et al. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2011; 343: d6617.

11. Aune D, Lau R, Chan DS, et al. Dairy products and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Ann Oncol* 2012; 23: 37–45.

12. Aune D, Lau R, Chan DS, et al. Nonlinear reduction in risk for colorectal cancer by fruit and vegetable intake based on meta-analysis of prospective studies. *Gastroenterology* 2011; 141: 106–18.

13. Bécouarn Y1, Ychou M, Ducreux M, Borel C, Bertheault-Cvitkovic F, Seitz JF, Nasca S, Nguyen TD, Paillot B, Raoul JL, Duffour J, Fandi A, Dupont-André G, Rougier P. Phase II trial of oxaliplatin as first-line chemotherapy in metastatic

colorectal cancer patients. Digestive Group of French Federation of Cancer Centers. *J Clin Oncol*. 1998 Aug;16(8):2739-44.

14. Boisen MK, Johansen JS, Dehlendorff C et al. Primary tumor location and bevacizumab effectiveness in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2013; 24: 2554–2559.)

15. Bokemeyer C1, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, Donea S, Ludwig H, Schuch G, Stroh C, Loos AH, Zubel A, Koralewski P. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 10;27(5):663-71. doi: 10.1200/JCO.2008.20.8397. Epub 2008 Dec 29.

16. Boleij A, van Gelder MM, Swinkels DW, Tjalsma H. Clinical importance of *Streptococcus gallolyticus* infection among colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 870–78.

17. Boone D, Halligan S, Taylor SA. Evidence review and status update on computed tomography colonography. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13:486–494.

18. Bosetti C, Rosato V, Gallus S, Cuzick J, La Vecchia C. Aspirin and cancer risk: a quantitative review to 2011. *Ann Oncol* 2012; 23: 1403–15.

19. Boyle T, Keegel T, Bull F, Heyworth J, Fritschi L. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 1548–61.

20. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Rickert A, Hoffmeister M. Protection from colorectal cancer after colonoscopy: a population- based, case-control study. *Ann Intern Med* 2011; 154: 22–30.

21. Brule SY, Jonker DJ, Karapetis CS et al. Location of colon cancer (right-sided versus left-sided) as a prognostic factor and a predictor of benefit from cetuximab in NCIC CO.17. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1405–1414.
22. Budinska E, Popovici V, Tejpar S, D'Ario G, Lapique N, Sikora KO, Di Narzo AF, Yan P, Hodgson JG, Weinrich S (2013) Gene expression patterns unveil a new level of molecular heterogeneity in colorectal cancer. *J Pathol* 231(1):63–76
23. Burn J, Mathers J, Bishop DT. Genetics, inheritance and strategies for prevention in populations at high risk of colorectal cancer (CRC). *Recent Results Cancer Res* 2013; 191: 157–83.
24. Calderillo G. Epidemiología de Cáncer de Colon y Recto, Instituto Nacional de Cancerología 2017. En Prensa
25. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Saltz L, Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(12):2006.
26. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Rittweger K, Gilberg F, Saltz L XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. *Br J Cancer.* 2011 Jun;105(1):58-64. Epub 2011 Jun 14.
27. Cassidy J1, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Saltz L. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic

acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 20;26(12):2006-12. doi: 10.1200/JCO.2007.14.9898.

28. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E, Worldwide variations in colorectal cancer, *CA Cancer J Clin*. 2009;59(6):366.

29. Chan DS, Lau R, Aune D, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* 2011; 6: e20456.

30. Choi DJ, Kwak JM, Kim J, Woo SU, Kim SH. Preoperative chest computerized tomography in patients with locally advanced mid or lower rectal cancer: its role in staging and impact on treatment strategy. *J Surg Oncol* 2010; 102: 588–92.

31. Compton CC. Surgical pathology of colorectal cancer. In Saltz LB, ed. *Colorectal Cancer: Multimodality Management*. Totowa, NJ: Humana Press; 2002: 247–265.

32. Cronin KA, et al, Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer*. 2018;124(13):2785. Epub 2018 May 22.

33. Cunningham D¹, Atkin W, Lenz HJ, Lynch HT, Minsky B, Nordlinger B, Starling N. Colorectal cancer *Lancet*. 2010 Mar 20;375(9719):1030-47. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60353-4.

34. Cunningham D¹, Lang I², Marcuello E³, Lorusso V⁴, Ocvirk J⁵, Shin DB⁶, Jonker D⁷, Osborne S⁸, Andre N⁸, Waterkamp D⁸, Saunders MP⁹; AVEX study investigators. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an

open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Oct;14(11):1077-1085.
doi: 10.1016/S1470-2045(13)70154-2. Epub 2013 Sep 10.

35. Cunningham D1, Pyrhönen S, James RD, Punt CJ, Hickish TF, Heikkilä R, Johannesen TB, Starkhammar H, Topham CA, Awad L, Jacques C, Herait P. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet.* 1998 Oct 31;352(9138):1413-8.

36. Davis DM, et al Is it time to lower the recommended screening age for colorectal cancer? *J Am Coll Surg.* 2011;213(3):352.

37. de Gramont A1, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouché O, Etienne PL, Morvan F, Louvet C, Guillot T, François E, Bedenne L. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol.* 1997 Feb;15(2):808-15.

38. de Gramont A1, Figer A, Seymour M, Homérin M, Hmissi A, Cassidy J, Boni C, Cortes-Funes H, Cervantes A, Freyer G, Papamichael D, Le Bail N, Louvet C, Hendler D, de Braud F, Wilson C, Morvan F, Bonetti A. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2000 Aug;18(16):2938-47.

39. De Vita, Hellman, Rosenbers, *Cancer principles and practice of oncology* tenth edition, 2005, ED Wolters Kluwer

40. Díaz-Rubio E, Tabernero J, Gómez-España A, Massutí B, Sastre J, Chaves M, Abad A, Carrato A, Queralt B, Reina JJ, Maurel J, González-Flores E, Aparicio J, Rivera F, Losa F, Aranda E, Spanish Cooperative Group for the Treatment of

Digestive Tumors Trial Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(27):4224. Epub 2007 Jun 4.

41. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Jul 14;370(9582):143-152. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61087-3.

42. Douillard JY1, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, Jandik P, Iveson T, Carmichael J, Alakl M, Gruia G, Awad L, Rougier P. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2000 Mar 25;355(9209):1041-7.

43. Douillard JY1, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocákova I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Šmakal M, Canon JL, Rother M, Williams R, Rong A, Wiezorek J, Sidhu R, Patterson SD. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013 Sep 12;369(11):1023-34. doi: 10.1056/NEJMoa1305275.

44. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin*

Oncol. 2010 Nov 1;28(31):4697-705. doi: 10.1200/JCO.2009.27.4860. Epub 2010 Oct 4.

45. Ducreux M, Bennouna J, Hebbar M, et al. Efficacy and safety findings from a randomized phase III study of capecitabine and oxaliplatin vs infusion 5-FU/LV + O (FOLFOX-6) for metastatic colorectal cancer (MCRC) (abstract). *J Clin Oncol* 2007; 25:170s.

46. Elmunzer BJ, Hayward RA, Schoenfeld PS, Saini SD, Deshpande A, Waljee AK. Effect of flexible sigmoidoscopy-based screening on incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2012; 9: e1001352.

47. Evans J, Patel U, Brown G. Rectal cancer: primary staging and assessment after chemoradiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2011; 21: 169–77.

48. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol* 2011; 22: 1958–72.

49. Felipe De Sousa EM, Wang X, Jansen M, Fessler E, Trinh A, de Rooij LP, de Jong JH, de Boer OJ, van Leersum R, Bijlsma MF (2013) Poor-prognosis colon cancer is defined by a molecularly distinct subtype and develops from serrated precursor lesions. *Nat Med* 19(5):614–618

50. Flor N, Mezzanzanica M, Rigamonti P, et al. Contrast-enhanced computed tomography colonography in preoperative distinction between T1-T2 and T3-T4 staging of colon cancer. *Acad Radiol* 2013;20:590–595.

51. Floriani I, Torri V, Rulli E, et al. Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging* 2010; 31: 19–31.
52. Fuchs CS¹, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, Schulz J, Richards D, Soufi-Mahjoubi R, Wang B, Barrueco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 20;25(30):4779-86
53. Giacchetti S¹, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C, Chollet P, Llory JF, Letourneau Y, Coudert B, Bertheaut-Cvitkovic F, Larregain-Fournier D, Le Rol A, Walter S, Adam R, Misset JL, Lévi F. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2000 Jan;18(1):136-47.
54. Giantonio BJ¹, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, Schwartz MA, Benson AB 3rd; Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 20;25(12):1539-44.
55. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, et al Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to

2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study, *JAMA Oncol.* 2017;3(4):524.

56. Grothey A, Recognizing and managing toxicities of molecular targeted therapies for colorectal cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2006 Dec;20(14 Suppl 10):21-8.

57. Grothey A1, Marshall JL. Optimizing palliative treatment of metastatic colorectal cancer in the era of biologic therapy. *Oncology (Williston Park)*. 2007 Apr;21(5):553-64, 566; discussion 566-8, 577-8.

58. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reynies A, Schlicker A, Soneson C, Marisa L, Roepman P, Nyamundanda G, Angelino P, Bot BM, Morris JS, Simon IM, Gerster S, Fessler E, De Sousa E Melo F, Missiaglia E, Ramay H, Barras D, Homicsko K, Maru D, Manyam GC, Broom B, Boige V, Perez-Villamil B, Laderas T, 132 *Virchows Arch* (2016) 469:125–134 Salazar R, Gray JW, Hanahan D, Tabernero J, Bernards R, Friend SH, Laurent-Puig P, Medema JP, Sadanandam A, Wessels L, Delorenzi M, Kopetz S, Vermeulen L, Tejpar S (2015) The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 21(11):1350–1356

59. Haller DG, Cassidy J, Clarke S, et al. Tolerability of fluoropyrimidines appears to differ by region (abstract). *J Clin Oncol* 2006; 24:149s.

60. Haller DG, Cassidy J, Clarke SJ, Cunningham D, Van Cutsem E, Hoff PM, Rothenberg ML, Saltz LB, Schmoll HJ, Allegra C, Bertino JR, Douillard JY, Gustavsson BG, Milano G, O'Connell M, Rustum Y, Tabernero J, Gilberg F, Sirzén F, Twelves C. Potential regional differences for the tolerability profiles of fluoropyrimidines. *J Clin Oncol.* 2008;26(13):2118.

61. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1065–1075.
62. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL, Wong L, Fehrenbacher L, Abubakr Y, Saif MW, Schwartzberg L, Hedrick E. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3523.
63. Hoff PM¹, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, Maroun J, Walde D, Weaver C, Harrison E, Burger HU, Osterwalder B, Wong AO, Wong R. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2001 Apr 15;19(8):2282-92.
64. <http://www.cancervic.org.au/downloads/cec/cancer-in-vic/CCV-Statistics-trends.pdf> (Accessed on January 03, 2012). SEER
65. <https://gco.iarc.fr/>(Accesed July 2019
66. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F, Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2335.
67. Hurwitz HI, Tebbutt NC, Kabbinavar F, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: Pooled analysis from seven randomized controlled trials. *Oncologist* 2013; 18(9):1004-12.

68. Hurwitz HI, Tebbutt NC, Kabbinavar F, Giantonio BJ, Guan ZZ, Mitchell L, Waterkamp D, Tabernero J Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: pooled analysis from seven randomized controlled trials. *Oncologist*. 2013;18(9):1004-12. Epub 2013 Jul 23.
69. Jemal A, et al, Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2014, Featuring Survival. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(9)
70. Jemal A, et al, Cancer statistics, 2010, *CA Cancer J Clin*. 2010;60(5):277.
71. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 639–45.
72. Jessup JM, et al, The National Cancer Data Base. Report on colon cancer. *Cancer*. 1996;78(4):918.
73. Jiang Y, Ben Q, Shen H, Lu W, Zhang Y, Zhu J. Diabetes mellitus and incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol* 2011; 26: 863–76.
74. Kabbinavar FF1, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 1;23(16):3706-12. Epub 2005 May 2.
75. Kaur H, Choi H, You YN, et al. MR imaging for preoperative evaluation of primary rectal cancer: practical considerations. *Radiographics* 2012; 32: 389–409.
76. Kirke R, Rajesh A, Verma R, Bankart MJ. Rectal cancer: incidence of pulmonary metastases on thoracic CT and correlation with

T staging. *J Comput Assist Tomogr* 2007; 31: 569–71.

77. Köhne CH1, van Cutsem E, Wils J, Bokemeyer C, El-Serafi M, Lutz MP, Lorenz M, Reichardt P, Rückle-Lanz H, Frickhofen N, Fuchs R, Mergenthaler HG, Langenbuch T, Vanhoefer U, Rougier P, Voigtmann R, Müller L, Genicot B, Anak O, Nordlinger B; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group. Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 1;23(22):4856-65. Epub 2005 Jun 6.

78. Köhne CH1, Wils J, Lorenz M, Schöffski P, Voigtmann R, Bokemeyer C, Lutz M, Kleeberg C, Ridwelski K, Souchon R, El-Serafi M, Weiss U, Burkhard O, Rückle H, Lichnitser M, Langenbuch T, Scheithauer W, Baron B, Couvreur ML, Schmoll HJ; European Organization of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952. Randomized phase III study of high-dose fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion with or without leucovorin versus bolus fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer: European organization of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952. *J Clin Oncol*. 2003 Oct 15;21(20):3721-8. Epub 2003 Sep 8.

79. Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, et al. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Res* 2012; 22: 292–98.

80. Kuczynski EA¹, Sargent DJ, Grothey A, Kerbel RS. Drug rechallenge and treatment beyond progression--implications for drug resistance. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013 Oct;10(10):571-87. doi: 10.1038/nrclinonc.2013.158. Epub 2013 Sep 3.
81. Lee BY, Sonnenberg A, Time trends of mortality from colorectal cancer in the United States: a birth-cohort analysis., *JAMA Intern Med*. 2013 Jun;173(12):1148-50.
82. Leufkens AM, van den Bosch MA, van Leeuwen MS, Siersema PD. Diagnostic accuracy of computed tomography for colon cancer staging: a systematic review. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 887–94.
83. Liang PS, Chen TY, Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; 124: 2406–15.
84. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000; 343: 78–85.
85. Lin KJ, Cheung WY, Lai JY, Giovannucci EL. The effect of estrogen vs. combined estrogen-progestogen therapy on the risk of colorectal cancer. *Int J Cancer* 2012; 130: 419–30.
86. Lochhead P, Chan AT. Statins and colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 109–18.
87. Loupakis F, Yang D, Yau L et al. Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107: dju427.

88. Ma Y, Yang Y, Wang F, et al. Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PLoS One* 2013;8: e53916.
89. Ma Y, Zhang P, Wang F, Yang J, Liu Z, Qin H. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3775–82.
90. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3039–3045.
91. Marisa L, de Reyniès A, Duval A, Selves J, Gaub MP, Vescovo L, Etienne-Grimaldi M-C, Schiappa R, Guenot D, Ayadi M, Kirzin S, Chazal M, Fléjou J-F, Benchimol D, Berger A, Lagarde A, Pencreach E, Piard F, Elias D, Parc Y, Olschwang S, Milano G, Laurent-Puig P, Boige V (2013) Gene expression classification of colon cancer into molecular subtypes: characterization, validation, and prognostic value. *PLoS Med* 10(5), e1001453.
doi:10.1371/journal.pmed.1001453
92. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* 2010; 257: 674–84.
93. Park SH, Lee JH, Lee SS, et al. CT colonography for detection and characterisation of synchronous proximal colonic lesions in patients with stenosing colorectal cancer. *Gut* 2012; 61: 1716–22.

94. Perez Villamil B, Romera Lopez A, Hernandez Prieto S, Lopez Campos G, Calles A, Lopez Asenjo JA, Sanz Ortega J, Fernandez Perez C, Sastre J, Alfonso R, Caldes T, Martin Sanchez F, Diaz Rubio E (2012) Colon cancer molecular subtypes identified by expression profiling and associated to stroma, mucinous type and different clinical behavior. *BMC Cancer* 12(1):1–13. doi:10.1186/1471-2407-12-260
95. Petrelli N1, Douglass HO Jr, Herrera L, Russell D, Stablein DM, Bruckner HW, Mayer RJ, Schinella R, Green MD, Muggia FM, et al. The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. Gastrointestinal Tumor Study Group. *J Clin Oncol.* 1989 Oct;7(10):1419-26.
96. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, et al. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection—systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2011;259:393–405.
97. Pietrantonio F1, Petrelli F2, Coinu A3, Di Bartolomeo M4, Borgonovo K5, Maggi C6, Cabiddu M7, Iacovelli R8, Bossi I9, Lonati V10, Ghilardi M11, de Braud F12, Barni S13. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2015 Mar;51(5):587-94. doi: 10.1016/j.ejca.2015.01.054. Epub 2015 Feb 9.
98. Poon MA1, O'Connell MJ, Moertel CG, Wieand HS, Cullinan SA, Everson LK, Krook JE, Mailliard JA, Laurie JA, Tschetter LK, et al. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in

patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*. 1989 Oct;7(10):1407-18.

99. Porschen R, Arkenau HT, Kubicka S, Greil R, Seufferlein T, Freier W, Kretschmar A, Graeven U, Grothey A, Hinke A, Schmiegel W, Schmoll HJ, AIO Colorectal Study Group, *J Clin Oncol* Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group. 2007;25(27):4217. Epub 2007 Jun 4.

100. Porschen R¹, Arkenau HT, Kubicka S, Greil R, Seufferlein T, Freier W, Kretschmar A, Graeven U, Grothey A, Hinke A, Schmiegel W, Schmoll HJ; AIO Colorectal Study Group. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 20;25(27):4217-23. Epub 2007 Jun 4.

101. [Price TJ](#)¹, [Peeters M](#)², [Kim TW](#)³ Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. [Lancet Oncol](#). 2014 May;15(6):569-79. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70118-4. Epub

102. Puli SR, Bechtold ML, Reddy JB, Choudhary A, Antillon MR, Brugge WR. How good is endoscopic ultrasound in differentiating various T stages of rectal cancer? Meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 254–65.

103. Puli SR, Bechtold ML, Reddy JB, Choudhary A, Antillon MR. Can endoscopic ultrasound predict early rectal cancers that can be resected

endoscopically? A meta-analysis and systematic review. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1221–29.

104. Rafaelsen SR, Jakobsen A. Contrast-enhanced ultrasound vs multidetector-computed tomography for detecting liver metastases in colorectal cancer: a prospective, blinded, patient-by-patient analysis. *Colorectal Dis* 2011; 13: 420–25.

Mitry E, Guiu B, Coscinea S, Jooste V, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study. *Gut* 2010; 59: 1383–88.

105. Rajagopalan H1, Bardelli A, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE. Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status *Nature*. 2002 Aug 29;418(6901):934.

106. Ries L, Kosary CL, Hankey BF, et al. SEER cancer statistics review 1973-1995. National Cancer Institute, Bethesda, MD 1998.

107. Rocklin MS, Senagore AJ, Talbott TM. Role of carcinoembryonic antigen and liver function tests in the detection of recurrent colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1991;34:794–797.

108. Roepman P, Schlicker A, Tabernero J, Majewski I, Tian S, Moreno V, Snel MH, Chresta CM, Rosenberg R, Nitsche U, Macarulla T, Capella G, Salazar R, Orphanides G, Wessels LFA, Bernards R, Simon IM (2014) Colorectal cancer intrinsic subtypes predict chemotherapy benefit, deficient mismatch repair and epithelial-to-mesenchymal transition. *Int J Cancer* 134(3):552–562.

doi:10.1002/ijc.28387

109. Rothenberg ML, Navarro M, Butts C, et al. Phase III trial of capecitabine + oxaliplatin (XELOX) vs. 5-fluorouracil (5-FU), leucovorin (LV), and oxaliplatin (FOLFOX4) as 2nd line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (MCRC) (Abstract). *J Clin Oncol* 2007; 25:171s.
110. Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, Berlin JD, Marshall JL, Ramanathan RK, Hart LL, Gupta S, Garay CA, Burger BG, Le Bail N, Haller DG. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2003 Jun 1;21(11):2059-69.
111. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 31–41.
112. Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, Niederle N, Possinger K, Labianca R, Navarro M, Morant R, Bleiberg H, Wils J, Awad L, Herait P, Jacques C. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet*. 1998 Oct 31;352(9138):1407-12.
113. Ruers TJ, Wiering B, van der Sijp JR, et al. Improved selection of patients for hepatic surgery of colorectal liver metastases with (18) F-FDG PET: a randomized study. *J Nucl Med* 2009; 50: 1036–41.
114. Sadanandam A, Lyssiotis CA, Homicsko K, Collisson EA, Gibb WJ, Wullschlegel S, Ostos LCG, Lannon WA, Grotzinger C, Del Rio M (2013) A

colorectal cancer classification system that associates cellular phenotype and responses to therapy. *Nat Med* 19(5):619–625

115. Saltz LB1, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Cassidy J. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 20;26(12):2013-9. doi: 10.1200/JCO.2007.14.9930.

116. Saltz LB1, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, Maroun JA, Ackland SP, Locker PK, Pirotta N, Elfring GL, Miller LL. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med*. 2000 Sep 28;343(13):905-14.

117. Saltz LB1, Lenz HJ, Kindler HL, Hochster HS, Wadler S, Hoff PM, Kemeny NE, Hollywood EM, Gonen M, Quinones M, Morse M, Chen HX. Randomized phase II trial of cetuximab, bevacizumab, and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer: the BOND-2 study. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 10;25(29):4557-61. Epub 2007 Sep 17.

118. Saltz LB1, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr, Needle MN, Kopit J, Mayer RJ. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol*. 2004 Apr 1;22(7):1201-8. Epub 2004 Mar 1.

119. Schlicker A, Beran G, Chresta CM, McWalter G, Pritchard A, Weston S, Runswick S, Davenport S, Heathcote K, Castro DA, Orphanides G, French T, Wessels LF (2012) Subtypes of primary colorectal tumors correlate with response

to targeted treatment in colorectal cell lines. *BMC Med Genet* 5(1):1– 15.

doi:10.1186/1755-8794-5-66

120. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. PEAK: A randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32(21): 2240-7.

121. Seymour MT¹, Maughan TS², Ledermann JA³, Topham C⁴, James R⁵, Gwyther SJ⁶, Smith DB⁷, Shepherd S⁸, Maraveyas A⁹, Ferry DR¹⁰, Meade AM¹¹, Thompson L¹¹, Griffiths GO¹¹, Parmar MK¹¹, Stephens RJ¹¹; FOCUS Trial Investigators; National Cancer Research Institute Colorectal Clinical Studies Group.

122. Siegel RL, et al, A, Colorectal Cancer Incidence Patterns in the United States, 1974-2013., *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(8)

123. Siegel RL, et al, Cancer statistics, 2019, *Cancer J Clin.* 2019;69(1):7. Epub 2019 Jan 8.

124. Sietses C, Meijerink MR, Meijer S, van den Tol MP. The impact of intraoperative ultrasonography on the surgical treatment of patients with colorectal liver metastases. *Surg Endosc* 2010; 24: 1917–22.

125. Simkens LH¹, van Tinteren H², May A³, ten Tije AJ⁴, Creemers GJ⁵, Loosveld OJ⁶, de Jongh FE⁷, Erdkamp FL⁸, Erjavec Z⁹, van der Torren AM¹⁰, Tol J¹¹, Braun HJ¹², Nieboer P¹³, van der Hoeven JJ¹⁴, Haasjes JG¹⁵, Jansen RL¹⁶, Wals J¹⁷, Cats A¹⁸, Derleyn VA¹⁹, Honkoop AH²⁰, Mol L²¹, Punt CJ¹, Koopman M²². Maintenance treatment with capecitabine and

bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet*. 2015 May 9;385(9980):1843-52. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62004-3. Epub 2015 Apr 7.

126. Singh KE, Taylor TH, Pan CG, Stamos MJ, Zell JA, Colorectal Cancer Incidence Among Young Adults in California. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2014;3(4):176.

127. Snyder M1, Bottiglirei S1, Almhanna K2 Impact of Primary Tumor Location on First-line Bevacizumab or Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer. *Rev Recent Clin Trials*. 2018;13(2):139-149.

128. Sonnenberg A, Genta RM. Helicobacter pylori is a risk factor for colonic neoplasms. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 208–15.

129. Stein W, Farina A, Gaffney K, et al. Characteristics of colon cancer at time of presentation. *Fam Pract Res J* 1993;13:355–363.

130. Stewart RJ, et al, Sex differences in subsite incidence of large-bowel cancer, *Dis Colon Rectum*. 1983;26(10):658.

131. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEER*Stat database: Incidence-SEER 9 Regs Research data with Delay-adjustment, Malignant only, Nov 2015 Sub (1975-2013) ,Katrina/Rita Population Adjustment.- Linked To County Attributes-Total US, 1969-2014 Counties. Bethesda, MD: National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population Sciences, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch; 2016. (<https://seer.cancer.gov/data/seerstat/nov2015/>)

132. Sweet A, Lee D, Gairy K, et al. The impact of CT colonography for colorectal cancer screening on the UK NHS: costs, healthcare resources and health outcomes. *Appl Health Econ Health Policy* 2011;9:51–64.
133. Tan KK, Lopes GL Jr, Sim R. How uncommon are isolated lung metastases in colorectal cancer? A review from database of 754 patients over 4 years. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 642–48.
134. Tawadros PS, et al, Adenocarcinoma of the rectum in patients under age 40 is increasing: impact of signet-ring cell histology. *Dis Colon Rectum*. 2015 May;58(5):474-8.
135. Taylor DP, Burt RW, Williams MS, Haug PJ, Cannon-Albright LA. Population-based family history-specific risks for colorectal cancer: a constellation approach. *Gastroenterology* 2010; 138: 877–85.
136. Thörn M, et al, Trends in colorectal cancer incidence in Sweden 1959-93 by gender, localization, time period, and birth cohort, *Cancer Causes Control*. 1998;9(2):145.
137. Tirado-Gomez L, Mohar Beatncourt A, Epidemiology of colorectal cancer, *Gamo* 2008;7(2)
138. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, de Gramont A. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004;22(2):229. Epub 2003 Dec 2.

139. Troisi RJ, et al, Incidence of colorectal carcinoma in the U.S.: an update of trends by gender, race, age, subsite, and stage, 1975-1994, *Cancer*. 1999;85(8):1670.
140. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360(14): 1408-17.
141. Van Cutsem E1, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, Pintér T, Lim R, Bodoky G, Roh JK, Folprecht G, Ruff P, Stroh C, Tejpar S, Schlichting M, Nippgen J, Rougier P. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009 Apr 2;360(14):1408-17. doi: 10.1056/NEJMoa0805019.
142. Van Cutsem E1, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, Shchepotin I, Maurel J, Cunningham D, Tejpar S, Schlichting M, Zubel A, Celik I, Rougier P, Ciardiello F. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol*. 2011 May 20;29(15):2011-9. doi: 10.1200/JCO.2010.33.5091. Epub 2011 Apr 18.
143. Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. Impact of primary (1°) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol* 2016; 34: 15suppl, 3504
144. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz H-J, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with

KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). *J Clin Oncol* 2014; 32: 15 suppl, LBA3-LBA3.

145. Wong HL, Lee B, Field K et al. Impact of primary tumor site on bevacizumab efficacy in metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2016; 15: e9–e15.

146. Wu S, Feng B, Li K, et al. Fish consumption and colorectal cancer risk in humans: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2012; 125: 551–59.