



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO I.S.S.S.T.E
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Concordancia del estado mutacional KRAS/NRAS inicial y posterior a la progresión de la enfermedad, en pacientes con diagnóstico de cáncer colorectal expuestos a terapia anti-EGFR, tratados en el período de Junio de 2018 a Junio de 2020, en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

T E S I S

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA

P R E S E N T A :
DR. CARLOS DEL JESÚS ORTEGÓN CETINA

TUTOR DE TESIS:
DRA. LAURA TORRECILLAS TORRES

ASESOR DE TESIS:
DR. EDUARDO CÁRDENAS CÁRDENAS



Ciudad de México, Diciembre 2020



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

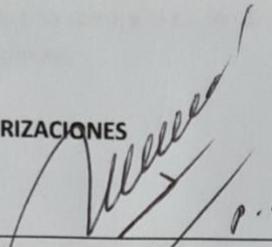
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

Concordancia del estado mutacional KRAS/NRAS inicial y posterior a la progresión de la enfermedad, en pacientes con diagnóstico de cáncer colorectal expuestos a terapia anti-EGFR, tratados en el período de Junio de 2018 a Junio de 2020, en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

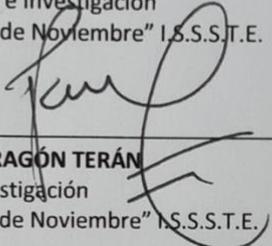
Registro de autorización: RPI 139.2020.

AUTORIZACIONES



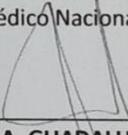
DR. MAURICIO DI SILVIO LÓPEZ

Jefe de Enseñanza e Investigación
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" I.S.S.S.T.E.



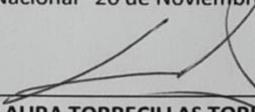
DR. PAUL MODRAGÓN TERÁN

Jefe de Investigación
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" I.S.S.S.T.E.



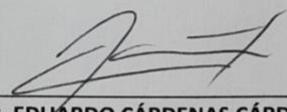
DRA. GUADALUPE CERVANTES SÁNCHEZ

Jefe del Servicio de Oncología Médica
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" I.S.S.S.T.E.



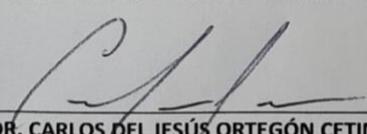
DRA. LAURA TORRECILLAS TORRES

Tutor de Tesis y Médico Adscrito al Servicio de Oncología Médica
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" I.S.S.S.T.E.



DR. EDUARDO CÁRDENAS CÁRDENAS

Asesor de Tesis y Médico Adscrito al Servicio de Oncología Médica
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" I.S.S.S.T.E.



DR. CARLOS DEL JESÚS ORTEGÓN CETINA

Médico Residente del Servicio de Oncología Médica
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" I.S.S.S.T.E.

DEDICATORIA

A mis padres por toda la dedicación, cariño y apoyo para lograr este objetivo. A mi mamá, quien siempre será el recuerdo de la importancia de una sonrisa al cuidar de un paciente, a mi esposa por caminar a mi lado este largo, pero lindo camino.

A todos mis profesores por sus enseñanzas.

ÍNDICE	4
1.- RESUMEN	5
2.- INTRODUCCIÓN	6
3.- MARCO TEÓRICO	7
4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
5. JUSTIFICACIÓN	8
6.- HIPÓTESIS	9
7.- OBJETIVOS	9
7.1.- Objetivo Primario	9
7.2.- Objetivos Secundarios	9
7.3.- Objetivos Específicos	9
8.- METODOLOGÍA	10
8.1.- Diseño del estudio	10
8.2.- Población del estudio	10
8.3.- Criterios de inclusión	10
8.4.- Criterios de exclusión	10
8.5.- Criterios de Eliminación	10
8.7.- Cálculo de tamaño de la muestra.....	10
8.8.- Descripción Operacional de Variables.....	10
8.9.- Procedimientos	14
8.10.- Análisis Estadístico	14
9.- CONSIDERACIONES ÉTICAS	15
10.- CONFLICTO DE INTERESES	15
11.- RESULTADOS	16
12.- DISCUSIÓN	22
13.- CONCLUSIONES	24
14.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25

1.- RESUMEN

Introducción: El cáncer colorectal representa la tercera causa de incidencia de cáncer en México. El uso de terapia molecular dirigida, en combinación con la quimioterapia estándar, ha permitido un aumento en la supervivencia libre de progresión y supervivencia global de estos pacientes. La selección de la terapia blanco, se hace con base en diversos factores, entre los que se incluye el perfil mutacional de los genes KRAS/NRAS.

Metodología: Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, longitudinal, observacional en pacientes con diagnóstico de cáncer colorectal metastásico tratados en el período de Junio de 2018 a Junio de 2020, en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, que sean mayores de 18 años, que cuenten con determinación del estado mutacional del gen KRAS/NRAS basal y a quienes se les haya realizado al menos una determinación subsecuente del gen KRAS/NRAS.

Resultados: Se incluyeron 17 pacientes con al menos 2 determinaciones en el estado mutacional KRAS a través de la evolución de la enfermedad. El 40% de los pacientes presentaron un estado mutado de KRAS. No se observaron cambios de un perfil mutado a no mutado. El 71% de los pacientes KRAS/NRAS mutados, presentaron un cambio a perfil no mutado. De este grupo de pacientes, todos recibieron un tratamiento con antiangiogénico (bevacizumab) durante al menos 8.3 meses, con una mediana de duración del mismo de 32.5 meses, siendo el tiempo a la exposición estadísticamente significativo. A pesar de existir una tendencia en presentar una mejor supervivencia libre de progresión y supervivencia global en el grupo de pacientes con variación en el estado mutacional, ésta no fue estadísticamente significativa.

Conclusiones: En pacientes con diagnóstico de cáncer colorectal metastásico, pueden haber discordancias en el estado mutacional KRAS entre la muestra del tejido inicial y la muestra en biopsia líquida posterior a haber recibido tratamiento con quimioterapia más terapia blanco.

2.- INTRODUCCIÓN

El cáncer colorectal representa la tercera causa de incidencia de cáncer en México. El uso de terapia molecular dirigida, en combinación con la quimioterapia estándar, ha permitido un aumento en la sobrevida libre de progresión y sobrevida global de estos pacientes. La selección de la terapia blanco, se hace con base en diversos factores, entre los que se incluye el perfil mutacional de los genes KRAS/NRAS. Las mutaciones en los genes KRAS o NRAS, ocurren en aproximadamente el 55% de los pacientes con cáncer colorectal metastásico y, representan los principales mecanismos de resistencia intrínseca al uso de terapia anti-EGFR (cetuximab y panitumumab). El estado mutacional de dicho gen se ve influenciado por las líneas de tratamiento recibidas, así como por el propio comportamiento de la enfermedad. Al momento se desconoce como estos factores afectan al dicho estado de mutación tumoral a los pacientes de raza mexicana.

3.- MARCO TEÓRICO

En el estudio CAPRI-GOIM, se evaluó la importancia de la heterogeneidad de diversas mutaciones tumorales (KRAS, NRAS, BRAF y PI3KCA) en la actividad clínica de la terapia anti-EGFR. Entre los hallazgos encontrados en este estudio, se evidenció que los pacientes con baja heterogeneidad en mutaciones del gen KRAS/NRAS, obtuvieron mayores tasas de respuesta objetivas (70% vs 45%) frente a los pacientes con mayor número de mutaciones en dichos genes, esto también con impacto en la mediana de sobrevida libre de progresión (8.3 meses vs 7.9 meses). Así mismo, se estudió en los pacientes que progresaron al tratamiento de primera línea, el realizar el cambio de quimioterapia, manteniendo la terapia anti-EGFR (cetuximab). Los resultados encontrados en el grupo de pacientes que persistían con ausencia de mutación en los genes KRAS/NRAS, fueron un aumento en la sobrevida libre de progresión, aumento de 4 meses en la sobrevida global y mayores tasas de respuesta (29.4% vs 9.4%), frente a los pacientes que ya habían desarrollado mutaciones en esta vía. (7)

Cremolini y colaboradores, publicaron un estudio Fase 2, cuyo objetivo era evaluar la reintroducción (rechallenge) de cetuximab en una tercera línea de tratamiento, en pacientes quienes inicialmente eran KRAS/NRAS no mutados y que fueron sensibles al tratamiento en primera línea, habiendo presentado posterior progresión de la enfermedad. En este estudio, se obtuvieron tasas de respuesta del 21 % con medianas en sobrevida libre de progresión y sobrevida global de 3.4 y 9.8 meses respectivamente. Es interesante mencionar, que al momento de analizar la biopsia líquida tomada antes de la reintroducción del agente anti-EGFR, el 48% de los pacientes ya presentaban mutaciones en el gen KRAS/NRAS. Al hacer un análisis post hoc de los pacientes quienes aún permanecían en un estado no mutado del gen, se encontraron medianas de sobrevida libre de progresión de 4.0 vs 1.9 meses (p 0.03), a favor de los pacientes no mutados. (8)

En 2012, dos estudios similares demostraron que una fracción de pacientes que se conocían sin mutaciones en los genes KRAS/NRAS expresaban mutaciones al ser expuestos a terapia anti-EGFR (9,10). Estos resultados se han visto replicados en diversos estudios, sin embargo, la tasa de mutaciones de tumores no mutados a tumores con mutación detectable varía del 32.3 % al 95.8%. (11)

Takayama y colaboradores demostraron en un estudio de 85 pacientes, a los cuales se les midió el DNA circulante de células tumorales, que existen variaciones del porcentaje de DNA que es posible medir durante el curso de la enfermedad, el cual se ve modificado según los tratamientos recibidos, y la respuesta a los mismos. (12)

4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tratamiento del cáncer colorectal metastásico consiste en una combinación de quimioterapia más terapia blanco. Ésta última es seleccionada según el estado mutacional del gen KRAS/NRAS antes del inicio del tratamiento. El estado mutacional de dicho gen se ve influenciado por las líneas de tratamiento recibidas, así como por el propio comportamiento de la enfermedad. Al momento se desconoce como estos factores afectan al dicho estado de mutación tumoral a los pacientes de raza mexicana. Por lo cual planteamos la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la concordancia del estado mutacional KRAS/NRAS inicial y posterior a la progresión de la enfermedad, en pacientes expuestos a terapia anti-EGFR, con diagnóstico de cáncer colorectal metastásico o irreseccable, tratados en el período de Junio de 2018 a Junio de 2020, en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre?

5.- JUSTIFICACIÓN

En México el cáncer colorectal representa el tercero en incidencia. El tratamiento en enfermedad metastática incluye una combinación de quimioterapia más terapia blanco, la cual es seleccionada según el estado mutacional KRAS extendido inicial, sin embargo, la presencia de nuevas clonas tumorales predominantes durante el desarrollo de la enfermedad, puede llevar a un estado KRAS/NRAS diferente al inicial, y por lo tanto, podría tener impacto en la selección del tratamiento en líneas posteriores.

6.- HIPÓTESIS

El estado mutacional del gen KRAS/NRAS se verá modificado en aproximadamente un 60% posterior al tratamiento sistémico de primera línea con terapia anti-EGFR, en pacientes con cáncer colorectal metastásico, tratados en el período de Junio de 2018 a Junio de 2020, en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

7.- OBJETIVOS

7.1.- OBJETIVO PRIMARIO

Describir la concordancia del estado mutacional inicial del gen KRAS/NRAS en pacientes de cáncer colorectal metastásico, posterior al tratamiento sistémico de primera línea con terapia anti-EGFR, tratados en el período de Junio de 2018 a Junio de 2020, en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

7.2.- OBJETIVO SECUNDARIO

Conocer las características epidemiológicas de la población en estudio.

7.3.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar si la terapia elegida en primera línea influye en el estado mutacional subsecuente del gen KRAS/NRAS.
- Determinar si la sobrevida libre de progresión difiere en pacientes quienes el estado mutacional sufrió variación.
- Observar si existen pacientes con cambio en el estado de la mutación del gen KRAS/NRAS de mutado a no mutado.
- Determinar el impacto pronóstico de la mutación BRAF, en la sobrevida libre de progresión en los pacientes con cáncer colorectal metastásico/irresecable.

8.- METODOLOGÍA

8.1.- DISEÑO DEL ESTUDIO

Retrospectivo, descriptivo, longitudinal, observacional.

8.2.- POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Pacientes con diagnóstico de cáncer colorectal metastásico tratados en el período de Junio de 2018 a Junio de 2020, en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

8.3- CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con diagnóstico de cáncer de colon o recto, irresecable o metastásico, mayores de 18 años, que cuenten con determinación del estado mutacional del gen KRAS/NRAS basal, con fenotipo no mutado, que hayan sido tratados con terapia anti- EGFR y a quienes se les haya realizado al menos una determinación subsecuente del gen KRAS/NRAS.

8.6.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Expedientes de pacientes quienes no cuenten con determinación inicial del estado mutacional KRAS/NRAS.
- Pacientes quienes no hayan recibido terapia anti- EGFR.
- Pacientes a quienes no se les haya realizado determinación subsecuente del estado mutacional KRAS/NRAS.

8.7.- CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes con expedientes clínicos incompletos.

8.8.- CÁLCULO DE TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se estima un calculo de tamaño de muestra de 97 pacientes, para un intervalo de confianza del 95%, para una proporción del 0.6. Con base al programa estadístico PASS 2018.

8.9- DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Variable a estudiar	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Indicadores
Edad	Tiempo que ha vivido una persona en	Con base a ficha de identificación	Cuantitativa	Número de años.

	años desde su nacimiento.	del paciente en el expediente.	continua.	
Sexo	Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino.	Con base a ficha de identificación del paciente en el expediente.	Cualitativa Nominal.	Masculino. Femenino.
Estadio clínico	Extensión de la enfermedad obtenida de los estudios diagnósticos.	Con base a la clasificación TNM de la AJCC.	Cualitativa ordinal.	Estadio I. Estadio IIA. Estadio IIB. Estadio IIC. Estadio IIIA. Estadio IIIB. Estadio IIIC. Estadio IVA. Estadio IVB. Estadio IVC.
Sobrevida libre de enfermedad	Periodo de tiempo que un paciente sobrevive sin signos de la enfermedad después del tratamiento.	Con base a estudios de imagen (TC/PET/rastre o óseo) o clínicamente con aparición de lesiones.	Cuantitativa continua.	Número de semanas/meses .
Sobrevida libre de progresión	Período de tiempo que comprende desde el último tratamiento administrado hasta que la enfermedad ha empeorado.	Con base a estudios de imagen (TC/PET/rastre o óseo) o clínicamente con aparición de nuevas lesiones o crecimiento en dimensiones (aumento de $\geq 25\%$ en el tamaño de los tumores desde la anterior	Cuantitativa continua.	Número de semanas/meses .

		medición) o actividad metabólica de las lesiones preexistentes.		
Sobrevida global	Período de tiempo que comprende desde el inicio del seguimiento hasta la muerte o pérdida del seguimiento.	Con base a la información recopilada en el expediente.	Cuantitativa continua.	Número de semanas/meses .
Mutación KRAS/NRAS	Presencia de mutaciones medibles en dichos genes.	Con base a los resultados tomados del expediente.	Cualitativa dicotómica.	Presente. Ausente.
Mutación BRAF	Presencia de mutaciones medibles en dicho gen.	Con base a los resultados tomados del expediente.	Cualitativa dicotómica.	Presente. Ausente.
Uso de terapia anti EGFR	Uso de tratamiento sistémico dirigido contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico.	Uso de cetuximab o panitumumab.	Cualitativa dicotómica.	Presente. Ausente.
Uso de terapia antiangiogénica	Uso de tratamiento sistémico dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular.	Uso de bevacizumab.	Cualitativa dicotómica.	Presente. Ausente.

Cáncer colorectal metastásico	Diagnóstico histopatológico de enfermedad neoplásica originada en el colon o recto, con presencia de enfermedad en un órgano distinto al que se originó.	Con base a los resultados de estudios de imagen tomados del expediente.	Cualitativa dicotómica.	M0. M1.
Cáncer colorectal irresecable.	Diagnóstico histopatológico de enfermedad neoplásica originada en el colon o recto, con involucro a estructuras cercanas o dificultad técnica que impidan la resección de manera quirúrgica.	Con base a los resultados de estudios de imagen y valoración del servicio de oncología quirúrgica tomados del expediente.	Cualitativa dicotómica.	Resecable. Irresecable
Quimioterapia sistémica	Uso de fármacos antineoplásicos indicados en el tratamiento del cáncer colorectal	Uso de 5FU, Capecitabine, Oxaliplatino, Irinotecan. O en sus esquemas de combinación: FOLFOX, CAPEOX, FOLFIRI, CAPEIRI	Cualitativa nominal	5FU Capecitabine Oxaliplatino Irinotecan FOLFOX CAPEOX CAPEIRI

8.10.- PROCEDIMIENTOS

Se llevó a cabo la revisión del expediente clínico de pacientes con diagnóstico de cáncer de colon o recto, para encontrar a los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, y se realizó el llenado de una base de datos en una hoja de Excel, codificada para anonimato

8.11.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Utilizando los datos obtenidos, se realizó una base de datos en el programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versión 15, para estadística descriptiva para el cálculo de medidas de tendencia central, media, mediana, moda, desviación estándar y porcentajes. Intervalo de confianza de 95%. Para variables cualitativas, se utilizó la prueba exacta de Fisher para comparación entre grupos. Para variables cuantitativas se utilizó suma de rangos de Wilcoxon. Se utilizó el estimador de Kaplan Meir para el análisis de supervivencia, así como la prueba de log rank.

9.- CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este protocolo ha sido diseñado en base en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, en base al reglamento de la Ley General de Salud en relación en materia de investigación para la salud, que se encuentra en vigencia actualmente en el territorio de los Estados Unidos Mexicanos. Título segundo: De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos. Capítulo 1, disposiciones generales. En los artículos 13 al 27. Título tercero: De la investigación de nuevos recursos profilácticos, diagnósticos, terapéuticos, y de rehabilitación. Capítulo I: Disposiciones comunes, contenido en los artículos 61 al 64. Capítulo III: De la investigación de otros nuevos recursos, contenido en los artículos 72 al 74. Título sexto: De la ejecución de la investigación en las instituciones de atención a la salud. Capítulo único, contenido en los artículos 113 al 120. Así mismo por las disposiciones internacionales adoptadas por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendadas por la 29ª Asamblea Médica Mundial en Tokio, Japón en octubre 1975; 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia en octubre de 1983; 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong en septiembre de 1989; 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia en octubre de 2000. Nota de clarificación del párrafo 29, agregada por la asamblea general de la AMM Washington 2002, nota de clarificación del párrafo 30, agregada por la asamblea general de la AMM, Tokio 2004.

La confidencialidad de los registros de cada paciente será resguardada al utilizar para su registro en la base de datos un número de folio no identificable codificado para cada paciente en archivo excel encriptado y con acceso al mismo solo por los investigadores responsables. Ningún dato identificable del paciente será publicado.

10.- CONFLICTO DE INTERÉS

Es un estudio realizado en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre por médicos del servicio de Oncología Médica y no hay conflicto de intereses. No tiene patrocinio de alguna institución externa, se realizará este estudio con los recursos de este hospital. El presente trabajo forma parte del trabajo de tesis para obtener el título de especialista en Oncología Médica del Dr. Carlos Del Jesús Ortegón Cetina.

11.- RESULTADOS

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de cáncer colorectal metastásico o irresecable, tratados en el período de Junio de 2018 a Junio de 2020, en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Se incluyeron en este estudio, los pacientes que tenían al menos 2 determinaciones del estado mutacional KRAS/NRAS, encontrándose un total de 17 pacientes. En la tabla 1 se muestran las características basales de todos los pacientes.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES (n=17)		
Sexo	Masculino	15 (88%)
	Femenino	2 (12%)
Edad en años, mediana (rango)		56.5 (37 – 72)
Mediana SG en meses, (rango)		36 (18.2 – 132.7)
Sitio del primario	Colon Derecho	2 (12%)
	Colon Izquierdo	8 (47%)
	Recto	7 (41 %)
ECOG al diagnóstico		1 (100%)
Etapa clínica al diagnóstico	I	0 (0%)
	II	2 (11%)
	III	5 (29%)
	IV	10 (58%)
Cirugía Realizada	Hemicolectomía	4 (23%)
	Resección Abdominoperinal	4 (23%)
	Resección Abdominal Baja	5 (29%)
	No Oncológica	4 (23%)
<i>Sitios de enfermedad metastásica</i>	≥2 sitios	8 (47%)
	Pulmón	7 (41%)
	Hígado	6 (35%)
	Mesenterio	3 (17 %)
	Ganglionar	2 (11%)
	Locoregional	2 (11%)
Adyuvancia	SI	6 (16%)
	NO	11 (64%)
Metastasectomía		4 (22%)
<i>Estado KRAS inicial</i>	WT	9 (52%)
	Mutado	7 (41%)
	Desconocido	1 (7%)
Tipo prueba inicial	Tejido	15 (88%)
	Biopsia líquida	1 (6%)
	Ninguna	1 (6%)
Pacientes con cambio estado KRAS/NRAS/BRAF		5 (29%)

Tabla 1. Características de los pacientes.

10 casos (58%) fueron diagnosticados en una etapa clínica IV; mientras que 7 pacientes (42%) se presentaron como etapa clínica II/III, siendo todos manejados con cirugías de tipo oncológicas; el 87% recibió tratamiento adyuvante posterior a la cirugía con esquema CAPOX y el tiempo para la presentación de metastásis en este grupo de pacientes fue de 15.8 meses (rango 10.1 – 67.5).

Respecto al sitio primario, observamos que el 88% de los pacientes fueron localizados en el lado izquierdo o recto, de los cuales 6 (40%) presentaron un estado KRAS extendido mutado inicial. Para los 2 pacientes que tuvieron como primario colon derecho, uno se encontraba con perfil mutacional KRAS WT y otro mutado de manera inicial.

De los 17 pacientes, al 94% se les realizó la primera determinación de perfil mutacional a través de tejido del primario, mientras que para la determinación del estado mutacional subsecuente, el 94% de las muestras se realizó a través de biopsia líquida y 1 muestra de tejido de metastasectomía pulmonar.

De las 34 determinaciones en el estado mutacional en cualquier momento de la enfermedad, 7 (20%) se presentaron con perfil KRAS extendido mutado, siendo la mutación en KRAS la más común, encontrada en 6 ocasiones (85%) y 1 mutación en NRAS. No se encontraron mutaciones en BRAF. (Tabla 2)

MUTACIONES PERFIL KRAS/NRAS/BRAF (n=7)	
KRAS	85% (6)
C.35G>C (P.G12A)	(1)
C.35G>C (P.G12D)	(1)
Q61K (C.181C>A)	(1)
No especificada	(3)
NRAS	15% (1)
Q61K (C.181C>A)	(1)
BRAF	0%

Tabla 2. Mutaciones encontradas.

Durante el seguimiento con perfil mutacional, en 5 pacientes (29%) se presentó algún cambio en el mismo, siendo todos con cambio de un estado mutado a un estado *wild type* (WT). En ninguno de los 9 pacientes que presentaron un estado mutacional KRAS no mutado hubo alguna transformación en el mismo, mientras que un 71% de los pacientes que debutaron como mutados, presentaron cambio a un perfil WT en algún momento de la evolución de la enfermedad. Todos los pacientes que presentaron una modificación en el estado mutacional, tuvieron como sitio primario el colon izquierdo o recto. (Tabla 3)

VARIABLE	NO CAMBIO EN ESTATUS DE KRAS N=12 (%)	CAMBIO EN ESTATUS DE KRAS N=5 (%)	P
EDAD (MEDIANA EN AÑOS)	59.5 (36-75)	53 (37-58)	0.268 ^a
GENERO			
FEMENINO	1 (8.3%)	1 (20%)	0.515*
MASCULINO	11 (91.7%)	4 (80%)	
SITIO DEL PRIMARIO			
DERECHO	2 (16.7%)	0 (0%)	0.744*
IZQUIERDO	2 (16.7%)	1 (29%)	
SIGMOIDES	3 (25%)	1 (20%)	
RECTO	5 (41.6%)	2 (40.0%)	
NO LATERALIDAD	(0%)	1 (20%)	
ADYUVANCIA CAPOX	5 (41.6%)	1 (20%)	0.395*
ESTATUS DE RAS INICIAL			
WT	9 (75%)	(0%)	0.003*
MUTADO	2 (16.7%)	5 (100%)	
DESCONOCIDO	1 (8.3%)	0 (0%)	
BEVACIZUMAB PREVIO	3 (25%)	4 (80%)	0.101*

Tabla 3. Tabla comparativa de las características basales según cambio en perfil mutacional. WT= wild type, ^avalor de p por prueba de suma de rangos de Wilcoxon, *valor de p por prueba exacta de Fisher.

Respecto a los tratamientos recibidos, la mayoría de los pacientes fueron expuestos a las quimioterapias activas disponibles en este país y ninguno fue expuesto a inmunoterapia o a Aflibercept (Tabla 4). De los 5 pacientes que presentaron cambio del perfil mutacional, 4 se encuentran actualmente bajo tratamiento con terapia anti EGFR y, 1 progresó a Panitumumab (5ta línea de tratamiento) posterior a 3.4 meses, encontrándose actualmente bajo manejo con Regorafenig en 6ta línea. (En 2da y tercera línea recibió quimioterapia acompañada de bevacizumab).

TRATAMIENTO	Total % (n=17)	No cambio en KRAS (n= 12)	Con cambio en KRAS (n=5)
Fluoropirimidinas	16 (94 %)	12 (100%)	4 (75%)
Oxaliplatino	14 (83%)	12 (100%)	4 (75%)
Irinotecán	17 (100 %)	12 (100%)	5 (100%)
Anti EGFR	12 (66 %)	9 (75%)	3 (60%)
<i>Cetuximab</i>	6 (33 %)	4 (33%)	2 (40%)
<i>Panitumumab</i>	6 (33 %)	4 (42%)	1 (20%)
Bevacizumab	11 (64%)	7 (58%)	4 (75%)
Regorafenib	1 (5%)	0 %	1 (20%)

Tabla 4. Tratamientos recibidos en la población general.

TRATAMIENTO	No cambio en KRAS (n= 12)	Con cambio en KRAS (n=5)
Anti EGFR	9 (75%)	0%
Bevacizumab	3 (25%)	4 (75%)

Tabla 5. Tratamientos biológicos recibidos antes de la determinación del segundo estatus KRAS extendido.

De los 5 pacientes que presentaron cambio en el estado mutacional, 4 de ellos (80%), estuvieron expuestos a bevacizumab durante al menos 8.3 meses, con una mediana de duración del mismo de 32.5 meses (rango 8.3 – 25.1). (Tabla 6).

	Biológico 1	Tiempo Tx 1	SLP 1	Biológico 2	Tiempo Tx 2	SLP 2
P1	Bevacizumab	22.3	25*	NA	NA	NA
P2	Bevacizumab	17.5	19.8*	NA	NA	NA
P3	Bevacizumab	13.5	12.4	Bevacizumab	11.6	27.7*
P4	Bevacizumab	8.3	59.8*	NA	NA	NA
P5	Ninguno	No recibió	33.2*	NA	NA	NA

Tabla 6. Tratamientos biológicos recibidos antes del cambio del estado mutacional. * Representa el momento del cambio en el perfil mutacional. SLP Sobrevida libre de Progresión expresada en meses

De los 7 pacientes que tuvieron como determinación basal un estado KRAS mutado, 6 recibieron bevacizumab como primera línea de tratamiento (1 paciente no recibió ante presencia de fístula), sin embargo la mediana de tratamiento en los pacientes que presentaron cambio en la determinación de KRAS presentaron una mediana de tratamiento con bevacizumab de 32.5 meses vs 4.9 meses ($p= 0.017$) para el grupo de pacientes que progresó sin presentar cambios en el perfil mutacional.

Al realizar un análisis univariado (Tabla 3), el único factor que se encontró con significancia estadística para el cambio de estado mutacional, fue la presencia de estado mutado KRAS de inicio.

Existe una tendencia al incremento en la sobrevida libre de progresión 1 (SLP1) entre los grupos de pacientes que presentaron cambios en el perfil mutacional, en comparación con los que permanecieron con el mismo estado, con SLP1 de 25 meses (rango 12.4 - 59.8) vs 14.5 meses (rango 4.2 - 116.4) $p 0.57$. La Sobrevida libre de progresión 2 fue superior en los pacientes sin cambio en el estado mutacional: SLP2 2.9 meses (rango 1 – 27.7) vs 13.2 meses (rango 2.2 – 4.2), sin embargo es importante comentar 3 (60%) de los pacientes que presentaron cambio mutacional aún se encontraban en tratamiento de segunda línea al momento del cierre del estudio.

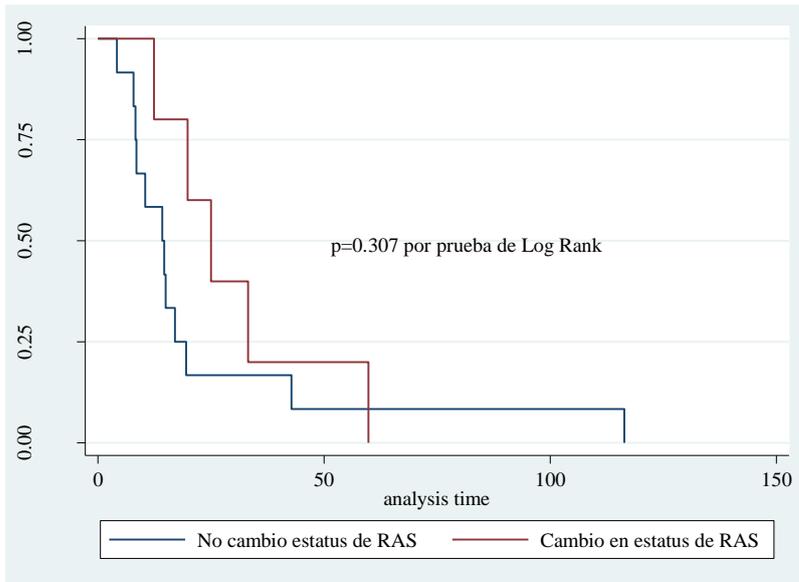


Gráfico 1. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia libre de progresión 1 por cambio en estatus de KRAS

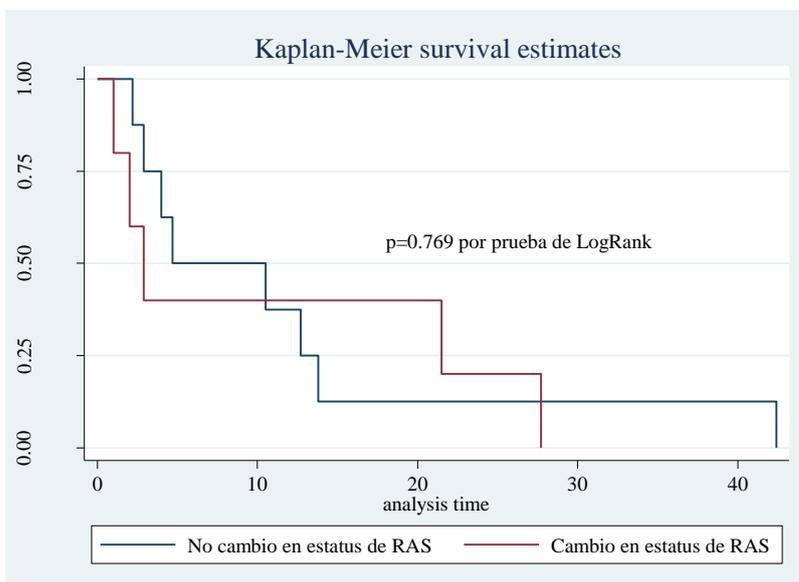


Gráfico 2. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia libre de progresión 2 por cambio en estatus de KRAS

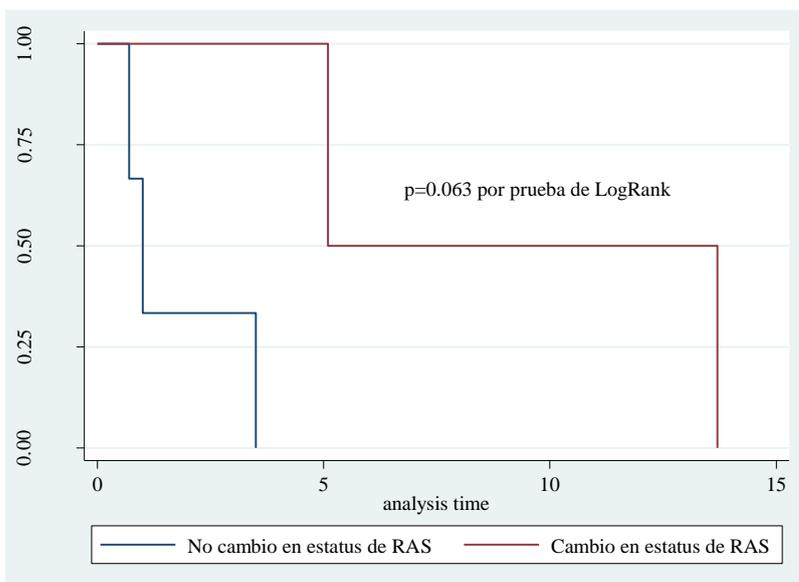


Gráfico 3. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia libre de progresión 2 por cambio en estatus de KRAS

La mediana de supervivencia encontrada en todos los pacientes fue de 36 meses (rango 18.2 – 132.7), con el 70 % aún bajo tratamiento o vigilancia activa. Entre los pacientes con cambio en el perfil mutacional, existe una tendencia en mejoría de la supervivencia global vs los pacientes que no presentaron cambio en el estado KRAS: mediana SG 40.7 meses (rango 25.1 – 132.7) versus 34.4 meses (rango 18.2 – 125), $p=0.25$. (Gráficos 1-3).

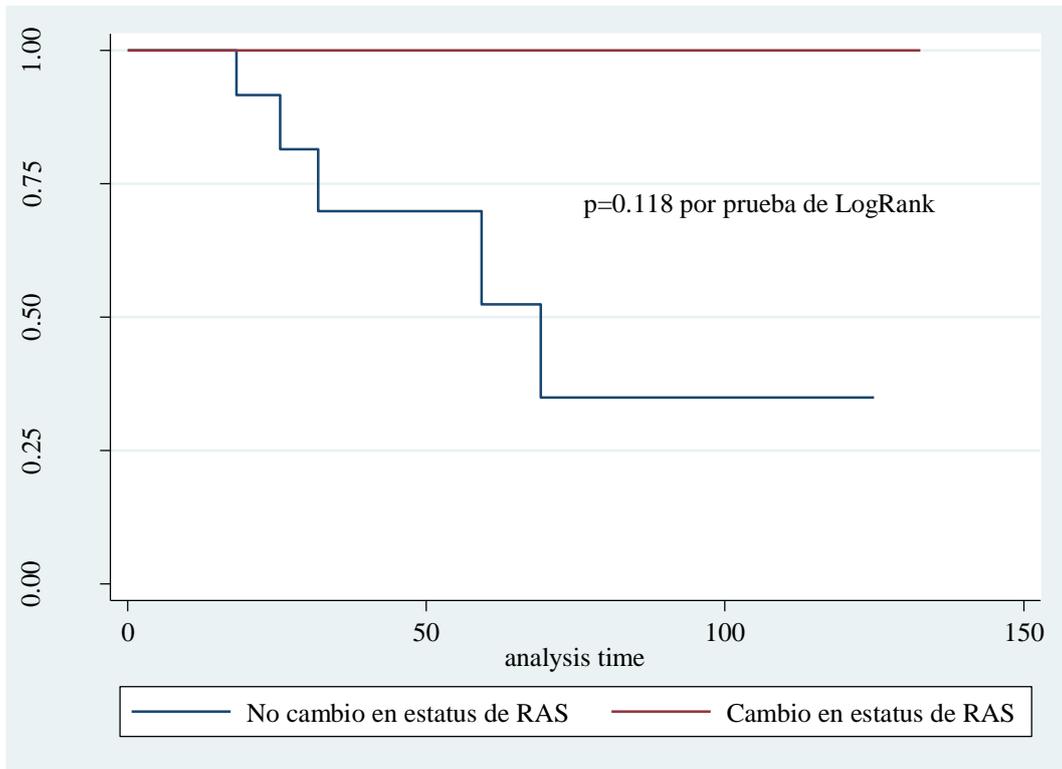


Gráfico 4. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia global por cambio en estatus de RAS

12.- DISCUSIÓN

Tras el análisis de los datos obtenidos dentro de este estudio, se observó que la población de cáncer colorectal evaluada en este estudio del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, es una población con diagnóstico inicial en etapa clínica IV en el 58% de los casos, en comparación con el 20% reportada en la literatura; lo anterior teniendo como posible causa el ser un centro de referencia nacional, o que las etapas tempranas no han desarrollado enfermedad metastásica al momento, por lo que no se ha requerido la determinación del perfil mutacional KRAS.

La prevalencia del porcentaje de pacientes mutados en este estudio es consistente con lo reportado en la literatura a nivel mundial, con alrededor de un 47% de los pacientes con mutación KRAS/NRAS extendido.

A partir de finales de 2018, el realizar una segunda determinación del perfil KRAS/NRAS, en pacientes *wild type*, se considera parte del protocolo para elegir el tratamiento de los pacientes con cáncer de colon que han progresado a una segunda línea y han sido expuestos a terapia anti EGFR, esto por el estudio publicado por Cremolini y colaboradores (CRICKET), donde se demostró que la reintroducción de dicha terapia, en pacientes que persistían con estado mutacional WT en una biopsia líquida, se beneficiaron de la reintroducción de cetuximab. Sin embargo, existen diversos estudios publicados, todos con poblaciones pequeñas, que muestran cambios en tasa de mutaciones de tumores no mutados a tumores con mutación detectable varía del 32.3 % al 95.8%.

En este estudio, al momento de la determinación a través de una segunda biopsia, no encontramos cambios de tumores no mutados a tumores con mutación detectable. Sin embargo, en el grupo de pacientes que debutaron con un estado mutacional KRAS mutado extendido, un 71% de estos presentó cambio a un perfil no mutado, posterior de haber recibido tratamiento. De este grupo de pacientes, todos presentaron una larga exposición a terapia antiangiogénica, con una mediana de tratamiento de 32.5 meses a bevacizumab, lo cual puede propiciar a la supresión de clonas mutadas circulantes y mantener a las clonas *wild type* detectables a través de una biopsia líquida. Takayama y colaboradores, encontraron en un estudio de 85 pacientes con cáncer colorectal metastásico, que el número y tipo de copias de DNA circulante varía a lo largo del tratamiento con quimioterapia y/o terapias blancas, y pueden funcionar como predictor a la respuesta del tratamiento. Así mismo, es importante comentar que la población de este estudio son pacientes con baja carga tumoral, con un 53% de los mismos con un solo sitio de enfermedad metastásica, lo cual puede contribuir a la buena sobrevida global presentada en esta población.

A pesar que en este momento los resultados en sobrevidas libres de progresión y global, no son significativos, es importante comentar que los pacientes se encuentran aún bajo vigilancia y o con tratamiento.

A través de los estudios FIRE y CALGB/SWOG 80405 sabemos que los pacientes KRAS/NRAS/BRAF mutados y los de lateralidad derecha, no se benefician del uso de terapia antiEGFR, sin embargo, se conoce a través del estudio CAPRI GOIM, que el perfil mutacional a través de la determinación de mutaciones circulantes, juega un papel importante en la elección del mejor tratamiento de segunda línea en pacientes *wild type*.

Al momento se desconoce la importancia del cambio en el perfil mutacional de los pacientes KRAS mutado inicial, sin embargo, la alta tasa de cambio a un estado *wyld type* encontrada en este estudio en pacientes expuestos durante largo tiempo a bevacizumab, abre la interrogante acerca de si a esta población se le debería tomar un nuevo perfil mutacional a la progresión. Actualmente se encuentra corriendo el estudio CAPRI GOIM 2, el cual decidirá el uso de terapias biológicas según el perfil mutacional por biopsia líquida a la progresión, independientemente del estado mutacional inicial por tejido.

A pesar de que se conoce que existe una adecuada correlación entre los resultados de biopsia líquida y de biopsia por tejido, no se puede descartar que las diferencias en los estados mutacionales, puedan deber a la falta de homogeneidad en la determinación del perfil tumoral a través del DNA circulante.

Es importante comentar que la naturaleza retrospectiva y el número reducido de pacientes, corresponden a una limitante de este estudio.

13.- CONCLUSIONES

En pacientes con diagnóstico de cáncer colorectal metastásico, pueden existir variaciones en estado mutacional KRAS extendido tomado desde el tejido del tumor primario inicial, en comparación con tomas subsecuentes de muestras sanguíneas, posterior a haber recibido tratamiento sistémico con quimioterapia y terapia blanco.

14.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.** Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2018;0:1-31.
- 2.** Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016;27(8):1386e1422.
- 3.** Martinelli E, Ciardiello D, Martini G, Troiani T, Cardone C, Vitiello P et al. Implementing anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) therapy in metastatic colorectal cancer: challenges and future perspectives. *Ann Oncol* 2020; 31 (1):30-40.
- 4.** De Roock W, Claes B, Bernasconi D. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: A retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol.* 2010;11(8):753e762.
- 5.** Dagogo-Jack I, Shaw A. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(2):81e94.
- 6.** Haupts A, Roth Wm Harmann N. Liquid Biopsy im kolorektalen Karzinom. *Der Pathologe* 2019. <https://doi.org/10.1007/s00292-019-00698-3>.
- 7.** Normanno N, Rachiglio. Heterogeneity of KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA mutations in metastatic colorectal cancer and potential effects on therapy in the CAPRI GOIM trial. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1710e1714.
- 8.** Cremolini C, Rossini D, Dellaquila E, Lonardi S, Conca E, Del Re M et al. Rechallenge for Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer With Acquired Resistance to First-line Cetuximab and Irinotecan A Phase 2 Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019. doi:10.1001/jamaoncol.2018.5080.
- 9.** Diaz L, Williams R, Wu J, Kinde I, Hecht JR, Berlin J, et al. The molecular evolution of acquired resistance to targeted EGFR blockade in colorectal cancers. *Nature* 2012;486:537–40.
- 10.** Misale S, Yaeger R, Hobor S, Scala E, Janakiraman M, Liska D, et al. Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Nature* 2012;486:532–6.
- 11.** Normano N, Cervantes A, Ciardiello F, De Luca A, Pinto C. The liquid biopsy in the management of colorectal cancer patients: Current T applications and future scenarios. *Cancer Treatment Reviews* 2018; 70; 1–8.
- 12.** Takayama Y, Suzuki K, Muto Y, Ichida K, Fukui T, Kakizawa N et al. Monitoring circulating tumor DNA revealed dynamic changes in KRAS status in patients with metastatic colorectal cancer. *Oncotarget* 2018; 11;9(36):24398-24413.