



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

CIRUGÍA ONCOLÓGICA ADULTOS.

“CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO.

Efecto de la mutación K-ras sobre los resultados del tratamiento sistémico en cáncer colorrectal metastásico avanzado.

TESIS DE LA ESPECIALIDAD

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
CIRUGÍA ONCOLÓGICA

Presenta:

M.C. GABRIELA TORRES VELAZQUEZ

DIRECTOR DE TESIS

ARTURO PABEL MIRANDA AGUIRRE
MEDICO ESPECIALISTA EN CIRUGIA ONCOLOGICA

MEXICO, DISTRITO FEDERAL. ABRIL 2015



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 DE CONTENIDOS

I Dedicatoria.....	3
II Marco Teórico.....	4
III Metodología.....	15
IV Consideraciones Éticas	17
VII Resultados.....	18
VIII Discusión.....	21
XII Conclusiones.....	25
XIII Tablas y Graficas.....	26
XIV Bibliografía.....	33

DEDICATORIA

Quiero dedicar esta tesis a los pacientes oncológicos del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE a los cuales atendemos en uno de los momentos más difíciles de su vida.

A mis padres por su apoyo incondicional

A mis Maestros, por darme la oportunidad de realizar la especialidad en este Centro Médico Nacional, así como por sus enseñanzas durante estos 3 años.

MARCO TEORICO

Introducción.

Dado los avances recientes en el conocimiento del cáncer colorrectal metastásico, cada vez se disponen de tratamientos más específicos para esta patología. Un ejemplo de estos es la terapia con anticuerpos monoclonales que van dirigidos a bloquear los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR por sus siglas en inglés). Esta estrategia ha mostrado mayor eficacia como terapia de primera y segunda línea para el subgrupo de pacientes en los cuales el gen K-RAS no está mutado. La mutación del gen K-RAS se encuentra hasta en el 40% del cáncer colorrectal la cual es más frecuente en conjunto con la mutación del gen N-RAS. Existe información en la literatura médica que muestra una prevalencia de la mutación K-RAS, N-RAS en población mexicana diferente a la encontrada en población sajona, por lo que existe la posibilidad de que el efecto de estas mutaciones en el tratamiento sistémico pudiera ser diferente en la población atendida en nuestra institución con cáncer de colorrectal metastásico. Es por ello que se plantea la necesidad de investigar los efectos de la mutación del gen K-RAS sobre los resultados de la terapia sistémica en pacientes con cáncer colorrectal metastásico motivo del presente estudio. Adicionalmente se incluyeron algunos resultados en este sentido en relación a la mutación del gen N-RAS en el mismo grupo de pacientes estudiados.

Antecedentes

El cáncer colorrectal (CCR) es la neoplasia del tubo digestivo más frecuente, su incidencia y mortalidad varía ampliamente alrededor del mundo. A nivel global constituye el tercer cáncer más común en hombres con 663,000 casos en 2008 lo que representó el 10% del total y el segundo más común en mujeres con 571,000 (9.4% del total). Casi 60% de los casos se presentan en países desarrollados. La incidencia más alta se registro en Australia, Nueva Zelanda y Europa Occidental, mientras que la más baja se registró en el sur de África y Asia. En Latinoamérica se ha documentado una tasa intermedia. Dicha tasa de incidencia es mayor para el sexo masculino en comparación con el sexo femenino. Se estima alrededor de 608,000 muertes por año debido a CCR, lo que representa el 8% del total de las muertes por cáncer, y lo sitúa como la cuarta causa de muerte debido a neoplasias malignas (1).

La mortalidad debido a CCR ha declinado progresivamente en Norteamérica. Esto se puede explicar parcialmente por la detección y resección de pólipos colónicos, la detección temprana y la existencia de tratamientos más efectivos, en particular la terapia adyuvante.

En México, el CCR representa la segunda neoplasia más frecuente del tubo digestivo, solo por debajo del cáncer gástrico. El cáncer colorrectal pasó del lugar nueve en el 2000 (con el 4.5% del total de muertes por cáncer en México) al lugar seis (con el 5.4% del total de muertes por cáncer en México) en el año 2010.(2)

La incidencia estimada para el 2012 fue de 8651 casos nuevos, con una tasa 7.4 por 100,000 habitantes, lo que representa el 5.8% del total de neoplasias malignas. La mortalidad calculada para ese año fue de 4694 casos, con una tasa de 4.0 por 100,000 habitantes (3).

La edad es uno de los riesgos mayores para CCR esporádico. Su presencia es poco común antes de los 40 años. La incidencia aumenta significativamente entre los 40 y los 50 años (4). La incidencia de a cualquier edad en individuos con riesgo promedio es de alrededor del 5 por ciento y el 90% de los casos ocurre después de los 50 años de edad. Se sabe que esta incidencia es mayor en hombres y raza afroamericana (1).

En los últimos años se ha observado un cambio gradual hacia el CCR derecho o proximal, con un aumento relativo en la incidencia en el ciego (5-7). Algunos estudios de escrutinio resultan útiles, como la sigmoidoscopia flexible con la extirpación de pólipos adenomatosos en colon descendente, aunque también puede representar un incremento en la incidencia de los cánceres de colon ascendente y ciego (8).

Existen factores de riesgo ambientales y genéticos que aumentan asociados al desarrollo de CCR, aunque la mayoría de los cánceres en este sitio son esporádicos y solo un pequeño porcentaje se asocia a síndromes hereditarios familiares (9). En relación a estos últimos, se ha identificado varios trastornos genéticos específicos, la mayoría de los cuales se heredan de forma autosómica dominante y confieren un riesgo elevado. La poliposis adenomatosa familiar y el

síndrome de Lynch son síndromes familiares para CCR muy comunes, aunque se encuentran solo en el 5% de los casos. La poliposis adenomatosa familiar representa el 1% de los casos y se caracteriza por la aparición de múltiples pólipos en colon a edad temprana (16 años) y el 90% de ellos desarrollará cáncer colorrectal a partir de los 45 años si no son tratados (10). La poliposis adenomatosa familiar es causada por una mutación en el gen adenomatous polyposis coli (APC), el cual está localizado en cromosoma 5. Una variación en el gen APC ocurre en aproximadamente el 6 al 8% de los Judíos Ashkenazi, lo cual se asocia con riesgo 1.5 – 2 veces mayor de padecer cáncer de colon no asociado a poliposis (11).

El antecedente personal o familiar de CCR esporádico o pólipos adenomatosos también es un factor de riesgo. En pacientes con antecedentes de pólipos adenomatosos >1 cm y pólipos con histología vellosos o tubulovellosos, el incremento en el riesgo es de 3.5 a 6.5 veces en comparación con pacientes sanos. Por otro lado, el síndrome de Lynch es tipo autosómico dominante y representa aproximadamente 3 a 5% de todos los adenocarcinomas de colon. Este síndrome está determinado por la asociación con defectos en los genes causantes de la enfermedad, entre los más comunes hMLH1, hMSH2, hMSH6, y PMS2 (12,13).

También se ha documentado bien la asociación entre colitis ulcerativa crónica (CUCI) y el cáncer de colon, de acuerdo a la extensión, duración y actividad de la enfermedad. La pancolititis incrementa el riesgo de 5 a 15 veces más en comparación con la población general (14).

Oncogén RAS y cáncer de colon

El oncogén ras existe en las células humanas en tres variantes celulares: H-RAS, K-RAS y N-RAS. Aunque los tres oncogenes al mutar tienen la capacidad de transformar las células normales, el que más frecuentemente se encuentra mutado en el cáncer de colon es la variedad K-RAS, en segundo lugar el N-RAS y en tercer lugar el H-RAS. Estos oncogenes codifican para una familia de proteínas pequeñas con homología a proteínas G que regulan la transducción de señales celulares, actuando como un interruptor de un solo sentido para la transmisión de señales de crecimiento extracelulares al núcleo. Estas proteínas normalmente ciclan entre un estado de inactividad, al interactuar con GDP; a un estado activo mediante la fosforilación hacia GTP. Las mutaciones en RAS, confieren una resistencia a que la GTPasa pueda fosforilar hacia GTP, resultando en un estado permanentemente activo y de división celular continua mediante diversos patrones de señalización de los cuales las vías RAS/Raf/MAPK y PI3K/PTEN/Akt son las más estudiadas (15-18).

Los anticuerpos usados en la terapia anti-EGFR se ligan al dominio extracelular de este receptor sin embargo la mutación tanto del receptor presente en la membrana

celular como la mutación de los diversos genes involucrados en las vías de señalización interna impiden que el bloqueo del receptor del factor de crecimiento epidérmico sea efectiva ya que no logra desactivar ya sea el receptor o bien algún punto de señalización intracelular perpetuando el crecimiento tumoral, la angiogenesis, la progresión, la proliferación celular, el poder invasor de estas células, etc. (19)

En contraste con otros genes involucrados en la tumorigenesis, las mutaciones en el gen K-RAS ocurren casi exclusivamente en los codones 12, 13 y 61 (>90% ocurre en el codón 12 y 13) y los eventos mutacionales ocurren en etapas tempranas de la tumorigenesis colorrectal (20).

En un estudio realizado con población mexicana en el que se determinó la frecuencia de mutación del gen K-RAS, se encontraron mutaciones puntuales en el codón 12 en el 53% y en el codón 13 en el 39% de todos los tumores, pero ninguno en el codón 61. Hay que mencionar que se analizaron pacientes con adenomas y carcinomas, donde las mutaciones en el gen K-RAS fueron más frecuentes en los primeros (21).

Para la determinación de la presencia de mutación de estos oncogenes generalmente se utilizan los bloques de parafina que contienen muestras del tejido

tumoral. Una opción es un preanálisis donde se corrobora la presencia de más de 20% de células tumorales en el tejido, aunque también puede elegirse obtener el material genético de las laminillas teñidas con hematoxilina y eosina esto es menos usual. El mal manejo de los tejidos durante la preservación puede afectar la determinación de las secuencias a estudiar. Una vez que la muestra se realiza la amplificación del material genético mediante PCR para analizar este material con kits comerciales que comparan la secuencias con aquellas portadoras de las mutaciones más frecuentes o por inmunofluorescencia empatarlas con las secuencias afectadas. Las mutaciones del N-RAS han sido estudiadas en menor medida en parte debido a su menor frecuencia. Los codones afectados con mayor frecuencia son el 61 en un 40.4%, el 12 en un 31.4% 13 en un 22.5%, 9 en un 2.9% y 68 en 2.8% de los casos. (22)

Respuesta clínica a la terapia anti-EGFR

En un inicio la terapia anti-EGFR se administro junto con quimioterapia en pacientes con cáncer colorrectal metastásico en un esfuerzo por aumentar la respuesta clínica en un afán por provocar la regresión de las lesiones a distancia y proponer un manejo quirúrgico subsecuente. Sin discriminación se administró cetuximab a grupos de pacientes con y sin mutación del oncogén K-RAS junto con terapia sistémica con respuestas variables en individuos portadores de la mutación del oncogén. (23,24)

En el estudio CRYSTAL publicado en 2009 se administró quimioterapia con el esquema FOLFIRI a pacientes con cáncer colorrectal metastásico, asignando en forma aleatorizada a la población estudiada para recibir quimioterapia más anti-EGFR vs quimioterapia más placebo. En este estudio la supervivencia libre de progresión se vio favorecida discretamente en el grupo en el que se utilizó terapia anti-EGFR con un RR 0.85 IC al 95% de 0.71 a 0.9, $p = 0.048$, sin encontrar diferencias en la supervivencia global. Sin embargo, en el subgrupo con K-RAS no mutado, se encontraron diferencias entre la respuesta tumoral favoreciendo al grupo de K-RAS no mutado ($p=0.03$) pero no en la respuesta global. Además, el periodo libre de progresión fue mayor en los pacientes tratados con cetuximab con K-RAS no mutado (RR 0.68 con IC 95% 0.50 a 0.94).(25)

En un estudio publicado en 2010 se investigó la prevalencia de las mutaciones en el gen K-RAS y N-RAS entre otros en pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico y antecedente de haber sido tratados con cetuximab y quimioterapia. En ellos encontraron que la tasa de respuesta de los tipos no mutados o wild type fue superior a los mutados 35.8 vs 6.7%, al igual que el periodo libre de progresión los cuales se reportaron de 24 vs 12 semanas respectivamente. Así mismo la supervivencia media de los tipos no mutados fue mayor al hacer la comparativa con los mutados 50 vs 22 semanas. (24,26)

Un análisis similar fue llevado a cabo en el estudio OPUS donde la quimioterapia administrada consistió en el esquema FOLFOX4 aleatorizando un grupo para añadir o no cetuximab a su tratamiento. En los pacientes wild-type analizados se encontró un incremento en la tasa de respuesta global de 61% vs 37% ($p=0.01$) y menor riesgo de progresión de la enfermedad con una coeficiente de riesgos momentáneos de 0.57 ($p=0.163$) a favor de aquellos pacientes con K-RAS no mutado y en los que se añadió cetuximab a su manejo.(27)

En el estudio NORDIC se evaluaron 566 pacientes con cáncer colorrectal EC IV se aleatorizaron en 3 grupos, el primero administrando el esquema con 5 FU, Leucovorin y oxaliplatino (FLOX), en el segundo se administro FLOX con cetuximab y en el tercer grupo se indico cetuximab con FLOX intermitente. Los pacientes portadores de la mutación K-RAS constituyeron 39% de los 3 grupos. No se encontró diferencia en periodo libre de progresión ni en supervivencia global en los 3 grupos(28).

De la misma forma en otro estudio se trato de evaluar las mutaciones y su relación con el uso de quimioterapia y terapia blanco en pacientes con cáncer colorrectal metastásico reportando falta de beneficio de la administración de terapia anti-EGFR en pacientes con mutación del K-RAS comparativamente con los no mutados medido mediante supervivencia global, periodo libre de progresión y tasa de respuesta.(26)

La correlación de la mutación del N-RAS y la respuesta a estas terapias aun no se encuentra del todo estudiada y aunque se asume en algunos estudios que la mutación K-RAS podría influir en la respuesta del CCR metastásico a terapias anti-EGFR, también existen algunos estudios que sugieren la participación de otros factores tumorales y epigenéticos que pueden modificar la respuesta a este tipo de terapia blanco. Algunos factores potenciales son de origen biológicos como el grado de diferenciación tumoral, las condiciones del tejido conectivo, el tipo de órgano metastásico y/o las co-morbilidades del paciente.

Para complicar aún más el panorama sobre las causas de respuestas clínicas diferentes se encuentra descrita la heterogeneidad de la expresión génica incluso dentro de un mismo tumor. Al tomar en cuenta la existencia de múltiples biomarcadores de respuesta a las terapias y la heterogeneidad entre sitios metastásicos la situación se torna más incierta.

En un estudio publicado en 2010 se analizaron muestras de tejidos de tumores primarios y sitios metastásicos de pacientes evaluando la presencia de biomarcadores conocidos como el gen K-RAS, el BRAF y el PIK3CA. La heterogeneidad demostrada en estos marcadores se expresó en 8, 1 y 5 % de los tumores primarios respectivamente. Al comparar la concordancia de los genes K-RAS, BRAF y PIK3CA en el tumor primario en las metástasis ganglionares se encontró discordancia en 31, 4 y 13% de los casos respectivamente.(29)

En otro estudio se investigó la concordancia de la expresión génica de los tumores primarios y las metástasis a distancia. En este estudio la heterogeneidad de las muestras tomadas del tumor primario y las metástasis fueron concordantes en un 96.4% con excepción de las tomadas de metástasis pulmonares las cuales muestran concordancia solo en el 32.4% de los casos, obviamente esta situación posee alta relevancia clínica. Debido a lo comentado previamente la recomendación es que la muestra sea obtenida del tumor primario.(22)

Un gran porcentaje de los enfermos con cáncer de colon se identifican por primera vez cuando está en etapa metastásica; y un menor porcentaje desarrollará metástasis durante el curso de su historia natural. El tratamiento para estos pacientes se basa en la terapéutica sistémica, donde el desarrollo de nuevas moléculas como los anticuerpos monoclonales ha resultado una estrategia muy útil. Sin embargo, existe información controversial respecto a la respuesta al tratamiento blanco relacionada con la presencia o ausencia de la mutación K-RAS y N-RAS, bajo el argumento de que posiblemente existen factores epigenéticos y tumorales que podrían modificar esta respuesta.

Aunado a lo anterior, la prevalencia de la mutación K-RAS informada en la literatura médica internacional varía con respecto a la informada en población mexicana, lo cual podría igualmente intervenir en la respuesta al manejo con terapia blanco específica anti EGFR.

En el CMN 20 de Noviembre se ha utilizado el tratamiento con anti EGFR en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con K-RAS no mutado, pero no se ha analizado la relación entre la respuestas al tratamiento en términos de supervivencia libre de progresión con las distintas estrategias de terapia biológica y el estado del gen K-RAS por lo que al contar con esta información podremos comparar los resultados con la literatura mundial y conocer el beneficio entre estas terapias en la población derechohabiente.

Debido a lo dicho previamente en el presente trabajo se planteó determinar el efecto de la mutación K-RAS sobre la respuesta al tratamiento sistémico en términos de supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer colorrectal metastásico del CMN 20 de Noviembre.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio retrospectivo transversal, observacional, comparativo, retrolectivo en el cual se incluyeron pacientes adultos con diagnóstico confirmado de cáncer colorrectal metastásico derechohabientes del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE a los que se les realizó la determinación del gen K-RAS/N-RAS durante el periodo transcurrido de enero del 2012 a junio del 2014 y por lo menos hubieran recibido una línea de tratamiento con quimioterapia.

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con cáncer colo-rectal que cumplieron con los criterios de selección y que fueron tratados durante este periodo.

Del expediente clínico se registraron las siguientes variables: Edad, Sexo, Talla, Etapa Clínica, Peso, Sitio de metástasis, Mutación de K-RAS, N-RAS (los que cuenten con dicha mutación), tipo de quimioterapia utilizada, línea de tratamiento utilizada, tipo de terapia biológica, número de ciclos utilizados, resultados clínicos evaluados por medio de RECIST y sobrevida.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes mayores de 18 años derechohabientes al Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” que se encuentren en tratamiento en el servicio de Oncología.
- Que tengan diagnóstico confirmado de CCR metastásico.
- Que tengan enfermedad medible por estudios de imagen.
- Que cuenten con la determinación del estatus de K-RAS
- Que hayan recibido por lo menos una línea de tratamiento sistémico y/o terapia biológica cuya respuesta al tratamiento haya sido reportada en el expediente

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes con poliposis adenomatosa familiar
- Pacientes con síndrome de Lynch

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó utilizando el software SPSS v 20.0 para iOS, en donde se obtuvieron gráficas de doble entrada, comparativas, y se analizaron estadísticamente mediante el uso de medidas de tendencia central. Las variables cuantitativas que mostraron distribución normal se resumieron con media y desviación típica (DE). Las que mostraron distribución anormal se resumieron en mediana y rangos. Las variables cuantitativas se resumieron con frecuencias absolutas. Para el análisis inferencial se utilizó T-Student para comparar medias en las variables con distribución normal (edad), el resto de las variables cuantitativas se compararán con pruebas no paramétricas para muestras independientes. Las variables cualitativas se compararon con χ^2 y exacta de Fisher en las casillas con frecuencia esperada menor de 5. Se consideraron estadísticamente significativa con un error alfa menor de 0.05. Para el análisis de supervivencia libre de progresión y sobrevida global se utilizaron gráficas de Kaplan y Meier considerando su significancia con prueba de Long-Rank.

CONSIDERACIONES ETICAS

El estudio se ajustó a lo dispuesto por la Secretaria de Salud y por la institución en materia de manejo de información del expediente clínico y de investigación clínica.

La información fue manejada con estricta confidencialidad. El estudio propuesto fué de tipo observacional descriptivo de tipo retrolectivo, en el cual únicamente se obtuvo información del expediente clínico por lo que no requirió carta de consentimiento informado.

Los investigadores se comprometieron a mantener la confidencialidad y anonimato de los sujetos de investigación.

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de 97 pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico que contaban con determinación del estado del KRAS. Se eliminaron aquellos pacientes que no contaban con expediente completo, o que no recibieron tratamiento sistémico debido a no lo aceptaron, o bien, que por sus condiciones no fueron candidatos a recibirlo. Finalmente se incluyeron para su análisis 44 pacientes. La tabla 1 muestra las características generales de la muestra.

La media de edad encontrada en nuestro grupo de estudio fue 62.14, en la grafica 1 se muestra el histograma de la edad. La mediana en el número de líneas de tratamiento administradas fue de 2 (rango 1-5), la mediana en el número de ciclos administrados fue de 6, con un rango entre 1 y 28, la sobrevida libre de progresión de todos los pacietes fue de 9.5 meses con un

rango entre 1 y 36 meses y la mediana en supervivencia global fue 25 meses con un rango entre 4 y 168 meses. En el 50% de los pacientes estudiados la etapa inicial al momento del diagnóstico fue IV, el resto de los pacientes se presentaron inicialmente en etapa III (36.4%), etapa II (11.4%) y etapa I (2.3%), de acuerdo a lo que se muestra en la gráfica 2.. En cuanto al sitio anatómico donde se desarrollaron metástasis la mayor frecuencia se ubicó en hígado en 50% de los pacientes estudiados, seguida de pulmón en el 16%. Otros sitios estuvieron involucrados en el 34.1% (gráfica 3).

El esquema de quimioterapia utilizado fue el XELOX, el cual se utilizó en el 36.4% de los pacientes, seguido de FOLFIRI en 20.5% de los casos. Otros esquemas utilizados fueron FOLFOX (13.6%), XELIRI (6.8%) y capecitabine monodroga (13.6%). Estos resultados se esquematizan en la gráfica 4.

Las respuestas que se presentaron muestra analizada de acuerdo a criterios RECIST fueron: respuestas completas 11.4%, respuestas parciales 27.3%, progresión de la enfermedad 27.3% y enfermedad estable 36.4% (Gráfica 5).

La tabla 1 resume los resultados globales de la muestra estudiada.

En todos los pacientes del estudio se determinó el estado de K-RAS encontrando el tipo Wild Type en 28 pacientes (63.6) y con alguna mutación en mutado 16 pacientes (36.4%). Las mutaciones encontradas de acuerdo al codón se muestran en la tabla 2 y la gráfica 6. En 13 de 44 pacientes se contó con la determinación del N-RAS, resultando WT en 92.3% de ellos, encontrando solo un paciente que presentaba N-RAS mutado en el codón 12D,

el cual requirió una línea de tratamiento sistémico, con FOLFOX y antiVEGFR con una supervivencia de 16 meses a partir del diagnóstico y un periodo libre de enfermedad de 3 meses. (Gráfica 6, 7)

Al comparar el grupo de RAS WT contra RAS mutado, no se encontraron diferencias significativamente estadísticas en cuanto a la edad, la etapa al momento del diagnóstico, sitio inicial de metástasis, el número de líneas de tratamiento utilizadas, los esquemas de quimioterapia utilizados y el número de ciclos según se muestra en la tabla 3.

Tampoco se encontraron diferencias en cuanto al tipo de respuestas por criterios RECIST, encontrando respuestas completas en 18%, respuestas parciales 25.9%, enfermedad estable en 8% y progresión de la enfermedad en 25.9% para el grupo de RAS WT y para el grupo de RAS mutado fue de 0, 23.5%, 47% y 29.4% respectivamente ($p=0.52$). Al comparar las respuestas de acuerdo al estado del RAS, se encontró que el 44.4 % ($n=12$) de los pacientes con K-RAS y N-RAS no mutado tuvieron algún tipo de respuesta comparado con el 23.5% ($n=4$) de los pacientes con mutación del ras que tuvieron respuesta. Aunque hubo mayor tasa de respuesta objetivas en los pacientes con WT, esto no fue estadísticamente significativo ($OR=1.9$, IC 95%= 0.73-5.0, $X^2 = 0.16$).

De los pacientes que presentaron RAS Wild Type, el 63% recibió bevacizumab asociado a quimioterapia en primera línea y 26% recibió cetuximab en primera línea. Las respuestas objetivas para los pacientes con RAS Wild Type de

acuerdo al tipo de terapia blanco utilizada en primera línea fueron muy similares, 41.2% para los pacientes que recibieron bevacizumab vs. 42.9% para los pacientes que recibieron cetuximab, (OR 0.97 IC 95% 0.35 - 2.683, $p=1.0$), como se muestra en la gráfica 8.

Tampoco hubo diferencias en la SLP ni en la SG. La sobrevida libre de progresión tuvo una mediana de 10 en el grupo K-RAS y N-RAS WT vs 6 en el grupo K-RAS y N-RAS mutado ($p=0.278$) y la sobrevida global en meses fue de 25 para ambos grupos K-RAS y N-RAS WT y K-RAS y N-RAS mutado ($p=0.931$). Aunque en la curva de Kaplan Meier de sobrevida en base al estado del K-RAS mostro una discreta mejoría en el subtipo WT, esto no fue estadísticamente significativo (OR=2.6, IC 95% 0.47-14.41 $X^2=0.282$), (gráfica 9).

DISCUSIÓN.

La población estudiada presenta características demográficas similares a lo acotado por otros autores en estudios similares en cuanto a edad de presentación, etapa clínica al momento del diagnóstico y género (1,30,31)

El sitio más frecuente de metástasis en nuestro grupo de estudio fue hígado con 50% de los casos que difirió respecto al estudio de Siegel (1) donde se encuentra a pulmón como el sitio más frecuente de metástasis con 38% de los casos.

En nuestro estudio se apreció mutación del K-RAS en 36.4% de los casos muy similar a la reportadas por Tortola y Bos quienes han aclarado que la mutación del K-RAS obtenidas en sus estudios fue de 40% (16,20).

En cuanto a los codones mas afectados se conoce que las mutaciones en el gen K-RAS ocurren casi exclusivamente en los codones 12, 13 y 61 (>90% ocurre en el codón 12 y 13). En el estudio de Martínez-Garza (21) se determino que la mutación K-RAS del codón 12 en población mexicana tuvo una frecuencia de 53% que contrasta con nuestros resultados donde se demuestra una frecuencia de mutación del codón 12 de 84% considerando todos los genotipos lo cual constituye una diferencia regional de la población derechohabiente de nuestro instituto.

Por otra parte la mutación N-RAS es altamente infrecuente en nuestro medio, en nuestro estudio solo 1 paciente la presentó es decir 0.44% de nuestros pacientes que contrasta con las cifra reportada por Ogura 2.7% (23)

El uso de terapia blanco junto con quimioterapia en primera línea en pacientes con cáncer colorrectal metastásico ha sido estudiado previamente con resultados disímolos. En el estudio de Venook se compararon las respuestas al tratamiento con quimioterapia con esquemas FOLFIRI o FOLFOX acompañados con Cetuximab o Bevacizumab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico KRAS WT Exon 2 codones 12 y 13, recrutando 1137 pacientes formando 2 grupos: Pacientes que recibieron quimioterapia mas Bevacizumab con 559 sujetos de estudio y pacientes que recibieron

quimioterapia mas cetuximab con 578 unidades de estudio apreciando supervivencia global 29.04 vs 29.93 meses (HR=0.92, p=0.34) y supervivencia libre de progresión de 10.84 y 10.45meses en dichos grupos respectivamente. Sin diferencia a favor de uno u otro. (31). Al realizar un análisis posterior a una ampliación del panel de mutacion investigando KRAS NRAS WT codones 2, 3 y 4 se presentaron diferencias a favor del grupo tratado con Cetuximab en cuanto a respuestas objetivas 69% vs 54% aunque la supervivencia media y la supervivencia libre de progresión fue similar en ambos grupos.(32)

En el estudio FIRE 3 se administro quimioterapia con el esquema FOLFIRI en 592 pacientes con cáncer de colon metastásico KRAS WT exon 2 codon 12, 13 acompañando su tratamiento con Bevacizumab o Cetuximab. El 62% de los pacientes en el grupo tratado con Cetuximab tuvieron respuesta objetiva vs 58% del grupo tratado con Bevacizumab. La supervivencia media fue mayor en el grupo tratado con Cetuximab 28.7 meses vs 25 (HR=0.77, p=0.17) y no hubo diferencia en ambos grupos en cuanto a supervivencia libre de progresión. (33)

En el estudio PEAK se compararon grupos de pacientes con cáncer colorrectal metastásico WT exón 2 con tratamiento a base de FOLFOX a los cuales se añadió Panitumumab o Bevacizumab en 285 pacientes encontrando mayor supervivencia media 34 vs 24 meses a favor del grupo tratado con Panitumumab (HR= 0.62) sin diferencia en la supervivencia libre de progresión sin embargo al ampliar el panel de mutaciones para estudio de los exones 2, 3 y 4 del KRAS y NRAS la supervivencia libre de progresión fue mejor en el

grupo tratado con Panitumumab (HR, 0.65, $p = .029$). La supervivencia media fue de 41.3 vs 28.9 meses (HR, 0.63, $p = .058$) a favor del grupo tratado con Panitumumab.(33)

En nuestro estudio al comparar los grupos de pacientes estudiados K-RAS y N-RAS WT vs K-RAS y N-RAS mutado no hubo diferencias estadísticamente significativas en la respuesta de acuerdo a RECIST aunque si un predominio a favor del grupo Wild Type en las respuestas completas evaluadas por RECIST (18.5% vs 0% $p=0.252$) similar al obtenido en el estudio de Venook (32). Al comparar las respuestas objetivas de los grupos Wild Type contra mutados nuevamente se apreció favorecido el grupo Wild Type sin ser esta diferencia significativa estadísticamente (44.4% vs 23.5%, $p=0.208$)

Al evaluar la sobrevida global en nuestro grupo de pacientes tampoco hubo significancia estadística que indicara beneficio a favor del grupo WT o mutado teniendo una mediana de 25 meses en ambos grupos ($p=0.931$) resultados muy similares a los encontrados en el estudio CALGB/SWOG 80405(32).

Cuando se comparo la sobrevida libre de progresión la mediana encontrada para el grupo WT fue mas alta 10 meses vs 6 sin embargo sin ser estadísticamente significativa ($p=0.278$) comparable a los resultados obtenidos del estudio de Venook (32).

Es de hacer notar que nuestro estudio utilizo más de un esquema de tratamiento sistémico y comparación de los grupos WT y mutados con análisis del exón 2 tal como se realizo en el estudio CALGB/SWOG 80405 por ello

nuestros resultados fueron similares a este. A diferencia del estudio FIRE 3 donde solo un esquema de quimioterapia se utilizó (FOLFIRI) y en el cual se logro revelar un beneficio de los pacientes WT exón 2 al ser tratados con anti EGFR junto con la quimioterapia en primera línea.

Múltiples estudios revelan la importancia del estudio extendido de las mutaciones del KRAS (31, 32, 33) sobre todo del exón 2 que es la mutación mas común ya que los resultados de su tratamiento sistémico varían de acuerdo a este resultado. En estos estudios se sentaron las bases sobre la necesidad de completar la determinación del panel mutacional extendida como guía para normar la mejor elección del tratamiento sistémico. En el presente estudio, 3 pacientes que inicialmente se habían considerado como K-RAS Wild Type para los codones 12 y 13, posteriormente mostraron mutaciones en alguno de los codones 59, 61 o 146 recatalogando a los pacientes y cambiando su terapéutica análogamente a lo sucedido en los estudios previamente comentados.

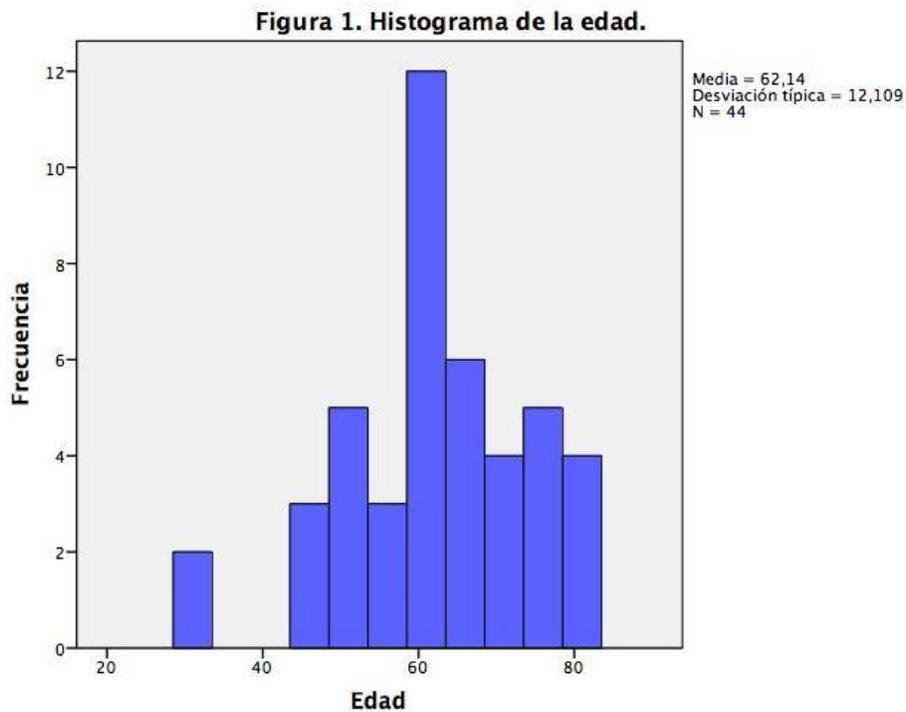
CONCLUSIONES

Nuestro estudio no demuestra estadísticamente diferencia en respuestas objetivas, respuestas completas evaluadas por RECIST, sobrevida global o sobrevida libre de progresión en los pacientes RAS Wild Type cuando se compararon a los pacientes con mutaciones a este nivel. Sin embargo hay una

tendencia a favor de los pacientes RAS Wild Type en dichos aspectos. Esto podría estar en relación al número limitado de pacientes analizados en este estudio. Tampoco encontramos diferencias en cuanto al tipo de biotecnológico utilizado en primera línea. Dado que el presente estudio fue una revisión retrospectiva, con una muestra pequeña, los resultados deben tomarse con precaución para toma de decisiones y tomar en consideración el resultado de futuros estudios controlados, aleatorizados con un mayor número de pacientes.

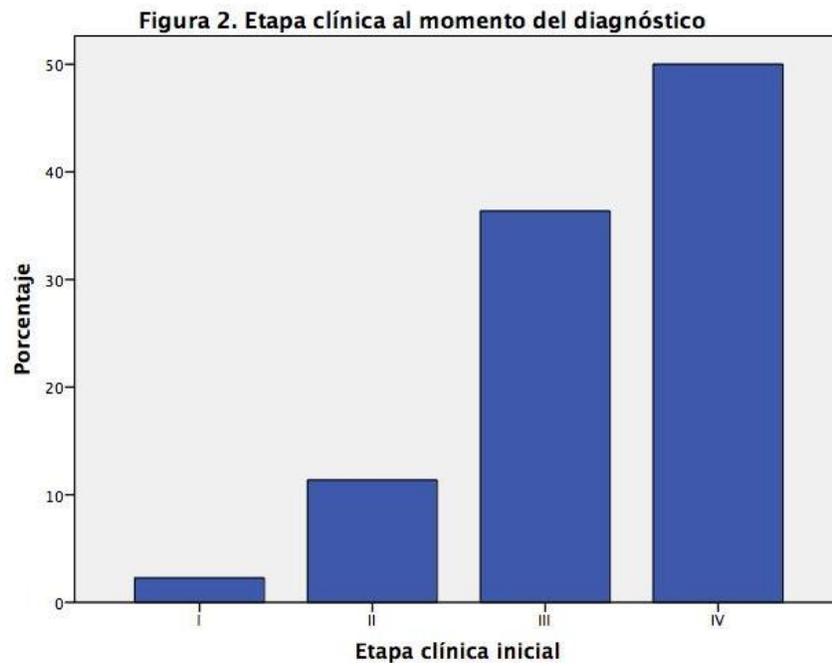
TABLAS Y GRAFICAS

Grafica No. 1 Histograma de la Edad.



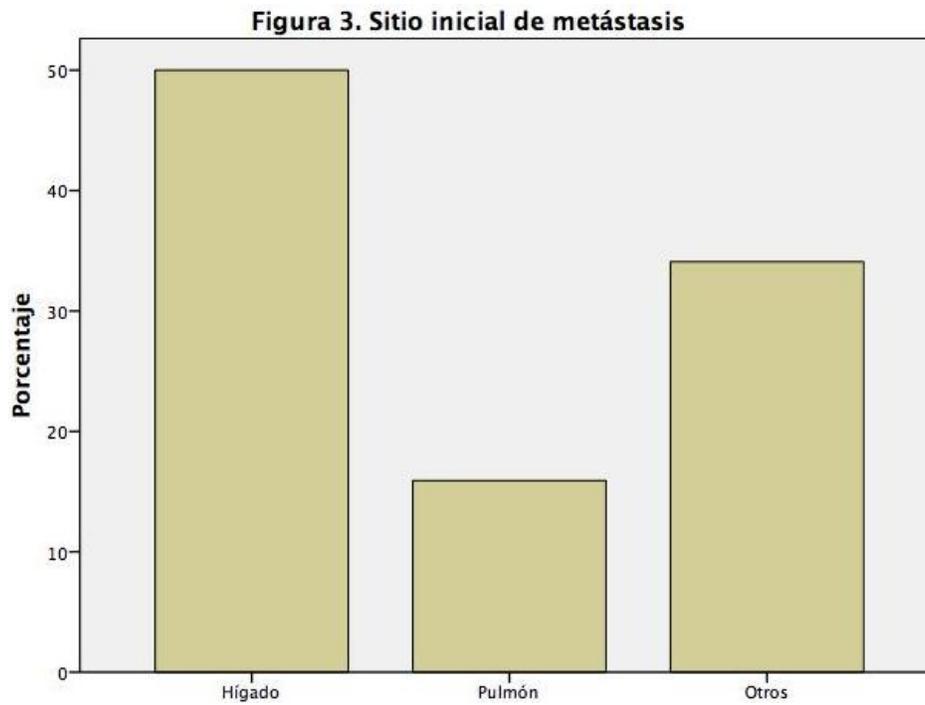
Fuente: Hoja de recolección de datos.

Grafica No. 2 Etapas Clínicas al momento del diagnóstico.



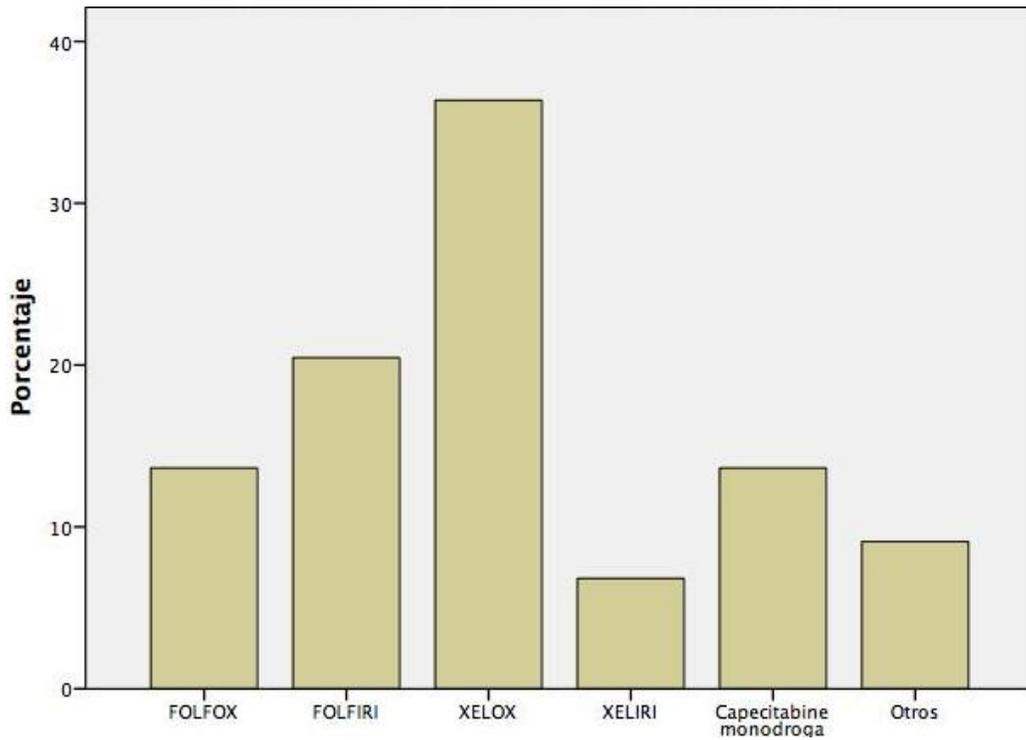
Fuente: Hoja de recolección de datos.

Grafica No. 3 Sitio inicial de metástasis



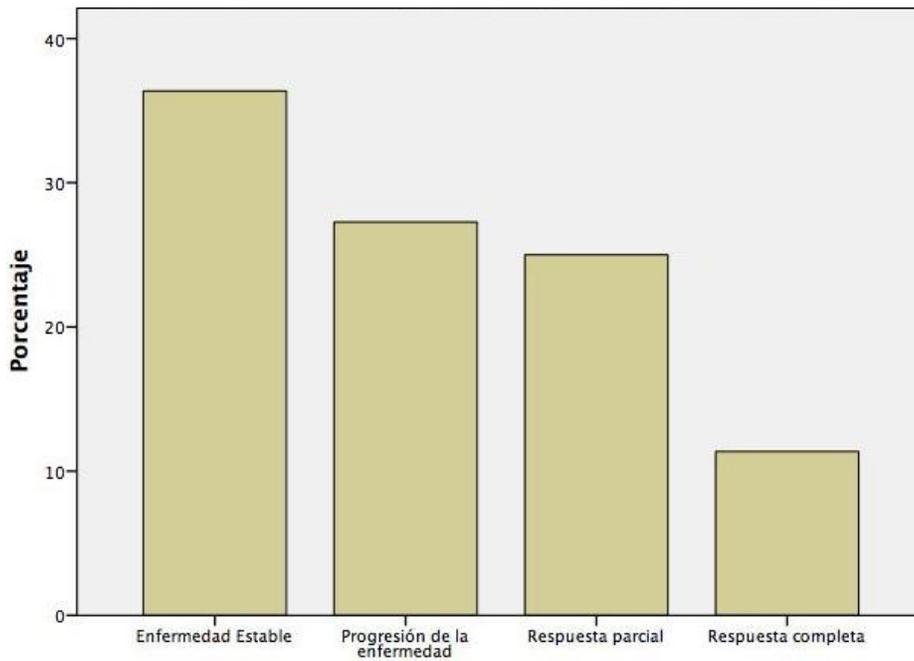
Fuente: Hoja de recolección de datos.

Grafica No. 4 Esquemas de quimioterapia utilizado



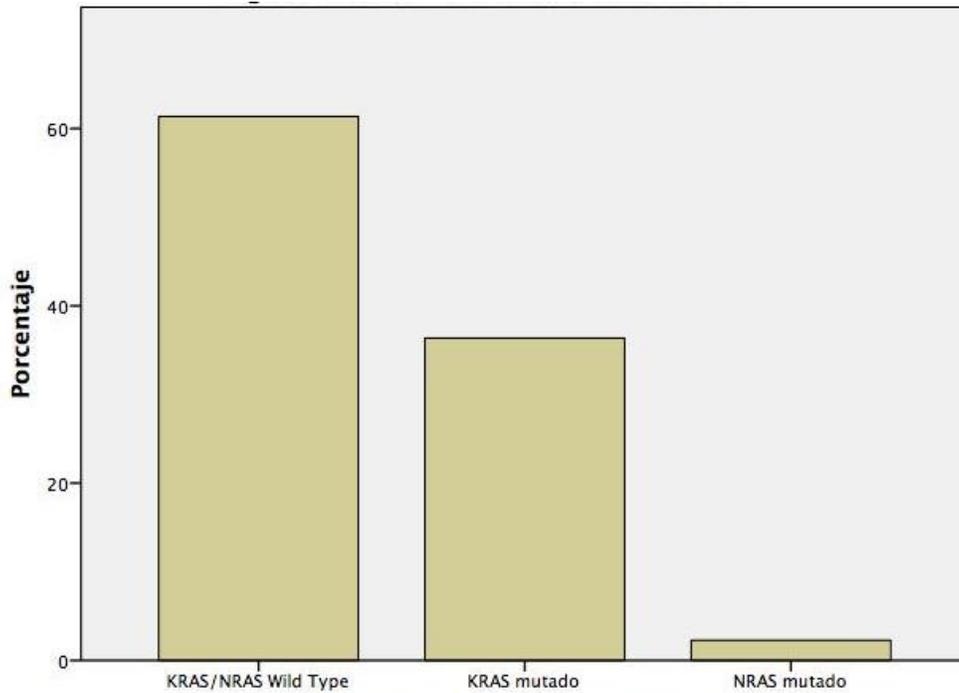
Fuente: Hoja de recolección de datos.

Grafica No. 5 Respuesta al tratamiento de acuerdo a RECIST.



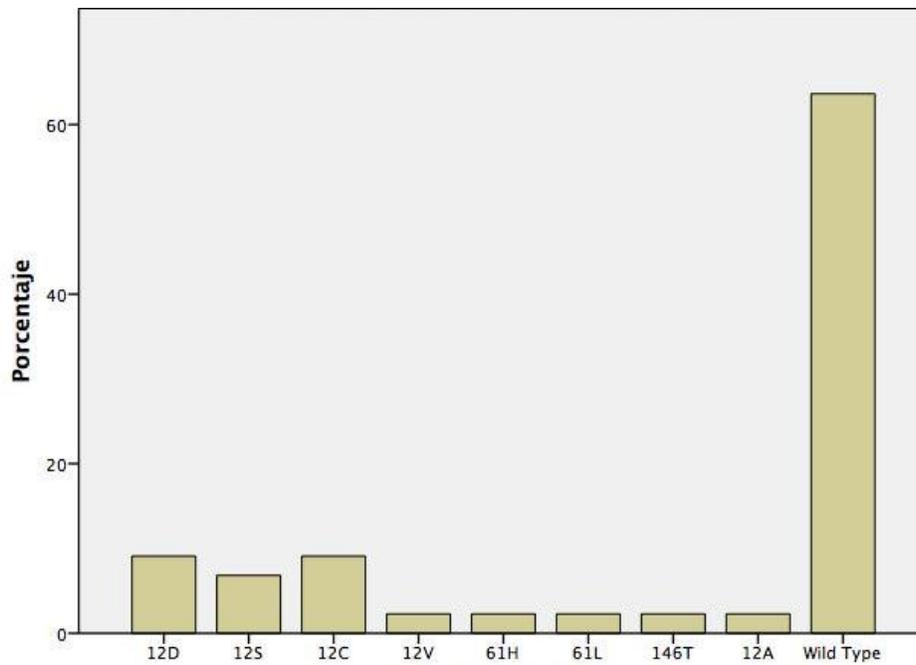
Fuente: Hoja de recolección de datos.

Grafica No.6 Estado de la mutacion del Ras.



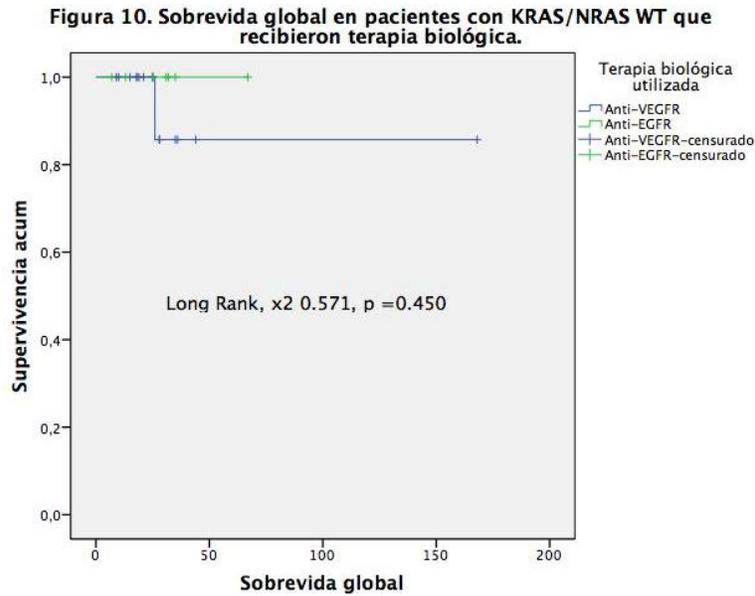
Fuente: Hoja de recolección de datos.

Grafica No. 7 Mutación del k-ras de acuerdo al codón..



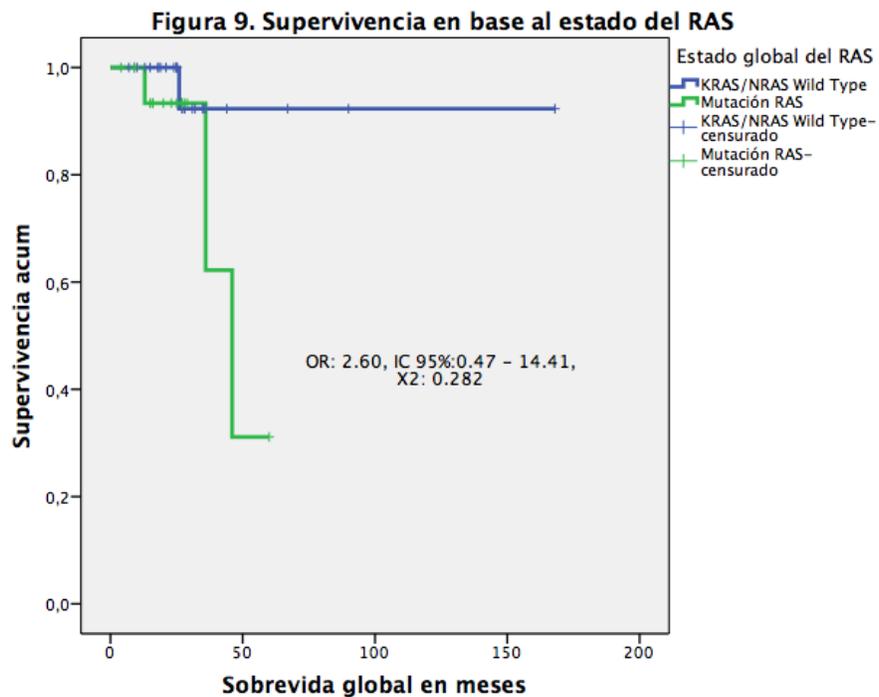
Fuente: Hoja de recolección de datos.

Grafica No. 8 Curva de Kaplan Meier. Sobrevida Global en pacientes RAS WT que recibieron Terapia Biológica.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Grafica No. 9 Curva de Kaplan Meier. Supervivencia en base al estado Ras.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Edad,años. Media (DE)	62.14 (12.9)
Etapa clínica al diagnóstico, EC IV. n(%)	22(50)
Sitio inicial de metástasis, hígado. n(%)	22 (50)
Numero de líneas de tratamiento utilizadas. Mediana (R)	2 (1-5)
Esquema de quimioterapia utilizado, XELOX. n(%)	16 (36.4)
Numero de ciclos de quimioterapia utilizados. Mediana (R)	6 (1-28)
Estado del K-ras, Wild Type. n(%)	28 (63.6)
Estado del N-ras, Wild Type. n(%)	12 (92.3)
Terapia biotecnológica utilizada, antiVEGFR. n(%)	26 (59.1)
Respuestas objetivas, con respuesta. n(%)	16 (36.4)

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Codon	n(%)
12D	4 (9.1)
12S	3 (6.8)
12C	4 (9.1)
12V	1 (2.3)
61H	1 (2.3)
61L	1 (2.3)
146T	1 (2.3)
12A	1 (2.3)
Wild Type	28 (63.6)
Total	44 (100)

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Tabla 3. Características generales de la muestra en base al estado del RAS

Variable	KRAS/NRAS WT (n=27)	Mutación KRAS/NRAS (n=17)	p
Edad,años. Media (DE)	61.22 (12.7)	61 (11.25)	0.534
Etapla clínica al diagnóstico, EC IV. n(%)	13 (48.1)	9 (52.9)	0.278
Sitio inicial de metástasis, hígado. n(%)	12 (44.4)	10 (58.8)	0.334
Numero de líneas de tratamiento utilizadas. Mediana (R)	2 (1-5)	2 (1-5)	0.99
Esquema de quimioterapia utilizado, XELOX. n(%)	10 (37)	6 (35.5)	0.241
Numero de ciclos de quimioterapia utilizados. Mediana (R)	6 (1-28)	6 (1-15)	0.55
Terapia biotecnológica utilizada 1ª línea, antiVEGFR. n(%)	17 (63)	13 (76.5)	0.622
Respuesta de acuerdo a RECIST, respuestas completas. n(%)	5 (18.5)	0	0.252
Respuestas objetivas, con respuesta. n(%)	12 (44.4)	4 (23.5)	0.208
Sobrevida libre de progresión, meses. Mediana (R)	10 (1-36)	6 (1-21)	0.278
Sobrevida global, meses. Mediana (R)	25 (7-168)	25 (4-60)	0.931

Fuente: Hoja de recolección de datos.

BIBLIOGRAFIA

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10–29.
2. Aldaco-Sarvide F. Mortalidad por cáncer en México 2000-2010: el recuento de los daños. *GAMO Vol. 11 Núm. 6*, noviembre – diciembre 2012. 371-379.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>, consultado el 8 de junio 2014.
4. Eddy DM. Screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med*. 1990;113(5):373.
5. Troisi RJ, Freedman AN, Devesa SS. 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.
6. Thörn M, Bergström R, Kressner U, Sparén P, Zack M, Ekblom A. Trends in colorectal cancer incidence in Sweden 1959-93 by gender, localization, time period, and birth cohort. *Cancer Causes Control*. 1998;9(2):145.
7. Stewart RJ, Stewart AW, Turnbull PR, Isbister WH. Sex differences in subsite incidence of large-bowel cancer. *Dis Colon Rectum*. 1983;26(10):658.
8. Schub R, Steinheber FU. Rightward shift of colon cancer. A feature of the aging gut. *J Clin Gastroenterol*. 1986;8(6):630.
9. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2029.
10. Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. *Annu Rev Med*. 1995;46:371.
11. Locker GY, Lynch HT. Genetic factors and colorectal cancer in Ashkenazi Jews. *Fam Cancer*. 2004;3(3-4):215.
12. Chan TL, Yuen ST, Kong CK, Chan YW, Chan AS, Ng WF, Tsui WY, Lo MW, Tam WY, Li VS, Leung SY. Heritable germline epimutation of MSH2 in a family with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Nat Genet*. 2006;38(10):1178.
13. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med*. 1992;326(10):658.
14. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med*. 1990;323(18):1228.
15. Takayama T, Ohi M, Hayashi T, Miyanishi K, Nobuoka A, Nakajima T, Satoh T, Takimoto R, Kato J, Sakamaki S, Niitsu Y. Analysis of K-ras, APC, and beta-catenin in aberrant crypt foci in

sporadic adenoma, cancer, and familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology*. 2001;121(3):599.

16. Tortola S, Marcuello E, González I, Reyes G, Arribas R, Aiza G, Sancho FJ, Peinado MA, Capella G. p53 and K-ras gene mutations correlate with tumor aggressiveness but are not of routine prognostic value in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(5):1375.

17. Bourne HR, Sanders DA, McCormick F. The GTPase superfamily: conserved structure and molecular mechanism. *Nature*. 1991;349(6305):117.

18. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med*. 1988;319(9):525.

19. Siena, S. et al. Biomarkers Predicting Clinical Outcome of Epidermal Growth Factor Receptor – Targeted Therapy in Metastatic Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1308–1324.

20. Bos JL. Ras oncogenes in human cancer: a review. *Cancer Res* 1989;49:4682–9

21. Martinez-Garza SG, Núñez-Salazar A, Calderon-Garcidueñas AL, Bosques-Padilla FJ, Niderhauser-García A, Barrera-Saldaña HA. Frequency and clinicopathology associations of K-ras mutations in colorectal cancer in a northeast Mexican population. *Dig Dis*. 1999;17(4):225-9.

22. Mallapelle, U. et al. KRAS testing in metastatic colorectal carcinoma: challenges, controversies, breakthroughs and beyond. *J Clin Pathol* 2014;67:1–9.

23. Ogura, T. et al. Clinicopathological characteristics and prognostic impact of colorectal cancers with NRAS mutations. *Oncology Reports*, 2014; 32: 50-56.

24. Chung KY, Shia J, Kemeny NE, Shah M, Schwartz GK, Tse A, Hamilton A, Pan D, Schrag D, Schwartz L, Klimstra DS, Fridman D, Kelsen DP, Saltz L. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol*. 2005;23(9):1803.

25. Van Cutsem, E. et al. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408-17.

26. De Rook, W. et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 2010; 11: 753–62

27. Boyemeyer C. et al. Fluoracil, Leucovorin and Oxaliplatin with or without Cetuximab in the first-line treatment in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*.2008; 26: 1-11

28. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, Pfeiffer P, Sorbye H, Pyrhonen S, Sigurdsson F, Kure E, Ikdahl T, Skovlund E, Fokstuen T, Hansen F, Hofslie E, Birkemeyer E, Johnsson A, Starkhammar H, Yilmaz MK, Keldsen N, Erdal AB, Dajani O, Dahl O, Christoffersen T. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic

FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1755.

29. Baldus, S. E. et al. Prevalence and Heterogeneity of KRAS, BRAF, and PIK3CA Mutations in Primary Colorectal Adenocarcinomas and Their Corresponding Metastases. *Clin Cancer Res*; February 1, 2010;16(3):790-799.

30. Quirke P, Williams GT, Ectors N, et al. The future of the TNM staging system in colorectal cancer: A time for a debate? *Lancet Oncol*. 2007;8:651-7.

31. 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* 32: 5s, 2014.

32. Lenz H, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. CALGB/SWOG 80405: PHASE III trial of irinotecan/5-FU/Leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX) with bevacizumab or cetuximab for patients with expanded ras analysis untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum. Presentado en el congreso 2014 ESMO Septiembre 27-30, Madrid, España.

33. Heinemann V, von Weikersthal LF, 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(10):1065.