



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**“Sobrevida global del Cáncer Colorectal en la era de los anticuerpos
monoclonales”**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
FRANCISCO TAPIA GIL

TUTOR DE TESIS
DRA. DENNISE AÑORVE BAILON
DRA. ANA MARIA LANDA FERNANDEZ
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MEXICO. MARZO 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.

DRA. DENNISE AÑORBE BAILON
COORDIACIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DRA. JENIFER RIVERA SANCHEZ
JEFA DE ENSEÑANZA

DR. RENE SANCHEZ GARCIA
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

DRA. DENISSE AÑORVE BAILON
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA Y ONCOLÓGIA MÉDICA
COORDIACIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL REGIONAL "GENERAL IGNACIO ZARAGOZA", ISSSTE.

DRA. ANA MARIA LANDA FERNANDEZ
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MEDICA

DR. FRANCISCO TAPIA GIL

RESUMEN

Objetivo: Describir la sobrevida global de los pacientes con CCRm en un periodo de 3 años con tratamiento con anticuerpos monoclonales en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza.

Pacientes y métodos: Se trata de un estudio descriptivo, longitudinal, retrospectivo, unicéntrico, homodémico. Observacional, transversal y retrospectivo, realizado en el Hospital Regional "Gral. Ignacio Zaragoza". Se realizó la revisión de los expedientes clínicos y archivos de pacientes con Cáncer de Colón metastásico en nuestra unidad que en los últimos 3 años se encontraban en tratamiento con Anticuerpos monoclonales en nuestra unidad. Se midieron variables ECOG, Estado mutacional, sobrevida global y numero de terapias biológicas recibidas. Se empleó estadística descriptiva para caracterizar a la población y su comparación de variables.

Resultados: Se incluyeron un total de 24 pacientes, entre ellos 15 mujeres (62.5%) y 9 hombres (37.5%) con una media de edad al momento del diagnóstico de 64 años \pm 18 años. Se obtuvo un (100%) en determinación de estado mutacional presentándose RAS no mutado en 14 pacientes (58.33%) y RAS mutado en 10 pacientes (41.66%). 23 pacientes recibieron Terapia Biológica en primera línea (95.8%). 7 pacientes en segunda línea (29.16%) y 3 pacientes en tercera línea (12.5%). A la conclusión del estudio 12 pacientes se encontraban vivos (50%) aún continuando tratamiento con terapia biológica y seguimiento; y 12 pacientes había fallecido o presentaban pérdida de seguimiento (50%). Dentro de este grupo de pacientes evaluados encontramos al finalizar nuestro seguimiento una sobrevida media de 20 meses y una mediana de 18 meses.

Conclusiones: En la era de las terapias blanco en estudios internacionales de pacientes con cáncer de colón metastásico se ha descrito una sobrevida global mayor a 20 meses la cual es análoga de la muestra recolectada de pacientes en nuestra unidad.

ÍNDICE TEMA	PÁGINA
1. Antecedentes	7
2. Planteamiento del problema	14
3. Justificación	15
4. Pregunta de investigación	16
5. Objetivos	16
5.1. Objetivo general	16
5.2. Objetivos secundarios	16
6. Diseño de estudio	17
7. Metodología	17
7.1. Lugar y tiempo	17
7.2. Tamaño de la muestra	17
7.3. Criterios de inclusión	17
7.4. Criterios de exclusión	17
7.5. Criterios de eliminación	17
7.6. Recolección de datos	18
8. Plan de análisis	19
8.1. Variables	19
8.2. Análisis Estadístico	19
9. Conceptualización y operacionalización de variables	20
10. Consideraciones éticas	23
11. Resultados	24
12. Discusión	26
13. Conclusiones	26
14 Perspectivas	27
15. Cronograma de actividades	27

16.	Referencias	28
17.	Anexos	29

1. Antecedentes:

El CCR representa la tercera neoplasia de mayor incidencia (10.2%), y el segundo lugar en mortalidad (9.2%) de todas las neoplasias para ambos sexos a nivel mundial (1). En México se diagnosticaron 10 457 casos nuevos y 5700 muertes tan solo en 2018. Se estima que 1 de cada 4 casos se encuentra al momento del diagnóstico y que el 50% de los pacientes progresara a enfermedad metastásica. (4)(5)

El proceso de clasificación del cáncer de colon se realiza en base en el sistema TNM, considerándose como Etapa IV la presencia de cualquier T, N y presencia de Metástasis; siendo el hígado el principal sitio, presentándose hasta en el 10-15% de los pacientes al diagnóstico; otros sitios de metástasis comunes son pulmón, ganglios linfáticos, retro peritoneo y rara vez hueso. (6) (Apéndice 1)

Staging of Colorectal Cancer

Stage	Description	Approximate 5-Year Disease-Free Survival
I	Tumor does not invade the full thickness of bowel wall (T1, T2); lymph nodes not involved (N0)	90%-95%
II	Tumor invades full thickness of the bowel and may invade into pericolonic or perirectal fat (T3, T4); lymph nodes not involved (N0)	70%-85%
III	One or more lymph nodes involved with cancer (N1, N2); any T stage	25%-70%
IV	Metastatic tumor spread to distant site (M1); any T stage; any N stage	0%-10%

El estadio IV es tratable pero no curable en la mayoría de los casos y el abordaje de estos pacientes se realiza de forma multidisciplinaria para identificar la terapia óptima, tomando en cuenta factores como la evaluación de la condición general del

paciente (estado funcional), sitios de metástasis y presencia de enfermedades concomitantes.

La recomendación internacional es identificar la presencia de mutaciones en los genes de K-ras, así como estudios de extensión y estadificación clínica del tumor por métodos de imagen para valorar presencia de lesiones hepáticas o pulmonares potencialmente resecables. (6)

Biomarcadores:

La mutación de KRAS se presenta en el 40% de las muestras histológicas de CCR las cuales confieren resistencia a las terapias blanco hacia (EGFR) debido a que genera una activación de la vía Ras/ Raf / MAPK de forma independiente a la activación de EGFR. Otras mutaciones como BRAF ocurren menos frecuentemente y se asocian a una respuesta disminuida hacia el uso de los inhibidores de (EGFR) sin embargo hasta el momento existe menos evidencia para esta mutación. (7)(8)

Anticuerpos monoclonales:

Los anticuerpos monoclonales son un nuevo tipo de terapia "blanco", su función se basa en inhibir la transducción de señales a través de los receptores de tirosin quinasa necesarios para el crecimiento celular. La activación de estos receptores ocasiona estimulación de múltiples vías intracelulares que resultan en proliferación celular, desdiferenciación, inhibición de apoptosis, estimulación de neoangiogenesis. Actualmente se cuenta con 2 tipos de anticuerpos monoclonales aprobados para el uso de CCRm:

- Receptor anti-factor de crecimiento vascular endotelial (Bevacizumab): El factor de crecimiento vascular endoteliales el angiogénico más poderoso identificado hasta la fecha. Ejerce su efecto al unirse a los receptores VEGF localizados en células endoteliales y angioblastos y llevando a la activación de múltiples vías intracelulares, permitiendo así la proliferación y migración de células endoteliales. Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal

humanizado contra VEGF, el cual al unirse al receptor previene la estimulación y transducción de señales intracelulares; sin embargo, pareciera la respuesta a bevacizumab es independiente al VEGF al presentar efecto en tumores con expresión negativa para VEGF. Por el momento no se cuenta con marcadores predictivos para la respuesta del medicamento. Los estudios clínicos han reportado SLP 9.4 a 10.3m y SG 21.3 a 29.8m al combinarlo con quimioterapia (FIRE 3, Saltz, TRIBE).(9)(10)(11)(12)

- Receptor anti- factor de crecimiento epidérmico: (Cetuximab y Panitumumab): EGFR es un miembro de la familia de receptores Erb transmembrana TK. Al unirse a su ligando se realiza la estimulación de múltiples líneas intracelulares (Ras/Raf/MAPK, PI3K, JAK-STAT resultando en proliferación, desdiferenciación e inhibición de la apoptosis. EGFR es detectado en 40-70% de las células de CCR. Existen actualmente disponibles 2 anti -EGFR:

Cetuximab el cual es un anticuerpo de inmunoglobulina quimerica G1 y Panitumumab es un anticuerpo de inmunoglobulina G2 completamente humano. La respuesta al tratamiento es dependiente de la expresión en tejido de EGFR y se limita a pacientes sin mutación en el oncogén KRAS el cual se observa hasta en 40% -50% de los tumores. Por lo anterior su uso esta restringido a los pacientes que expresan KRAS tipo salvaje ya que en presencia de KRAS mutado no se benefician del tratamiento.

- Los estudios clínicos han reportado en Cetuximab y Panitumumab SLP 9.9 a 10.5 m y SG 24 a 30 m al combinarlo con quimioterapia (CRYSTAL, PRIME, FIRE 3,) (9)(10)(13)

El uso, secuencia y combinaciones óptimas en las múltiples líneas de tratamiento aún se encuentra en estudio. La primera línea de tratamiento es clave importante en el desenlace del tratamiento y debe ser seleccionado en base a los

factores clínicos y biomarcadores principalmente RAS y BRAF. Los tratamientos de segunda línea depende del utilizado en primera línea. El perfil molecular es importante en la tercera línea de tratamiento con opciones para el uso de inhibidores de EGFR en pacientes con RAS (salvaje) o no mutado.

Tratamiento.

- **Primera línea**

Se ha estimado que la terapia de primera línea es clave determinante para el éxito en el tratamiento sistémico, en términos de respuesta y progresión libre de enfermedad. Se ve influenciada por múltiples factores incluyendo factores clínicos, marcadores moleculares, extensión y compromiso de diversos órganos junto con la posibilidad de conversión a enfermedad resecable. En contexto se ha descrito que la terapia con Anti EGFR es de elección como terapia de conversión. (Apéndice 2)

Key trials of targeted therapies in the first-line setting; only phase 3 studies with contemporary infusional combination regimens supporting ESMO treatment guidelines are shown.

Trial	Treatment arms	Median survival, months (hazard ratio; 95% CI)		Reference
		PFS	OS	
EGFR antibodies^a				
CRYSTAL	Cetuximab + FOLFIRI versus FOLFIRI	9.9 versus 8.7 (HR 0.68, 0.50–0.94; <i>P</i> = 0.02)	24.9 versus 21.0 (HR 0.84, 0.64–1.11; NS)	Van Cutsem 2009 [48]
PRIME	Panitumumab + FOLFOX-4 versus FOLFOX-4	9.6 versus 8.0 (HR 0.80, 0.66–0.97; <i>P</i> = 0.02)	23.9 versus 19.7 (HR 0.83, 0.67–1.02; <i>P</i> = 0.072)	Douillard 2010 [49]
FIRE-3	Cetuximab + FOLFIRI versus bevacizumab + FOLFIRI	10.0 versus 10.3 (HR 1.06, 0.88–1.26; <i>P</i> = 0.55)	28.7 versus 25.0 (HR 0.77, 0.62–0.96; <i>P</i> = 0.017)	Heinemann 2014 [45]
CALGB 80405	Cetuximab + chemo versus bevacizumab + chemo (physician's choice of FOLFIRI or mFOLFOX-6)	10.5 versus 10.6 (HR 0.95, 0.84–1.08; <i>P</i> = 0.45)	30.0 versus 29.0 (HR 0.88, 0.77–1.01; <i>P</i> = 0.08)	Venook 2017 [117]
VEGF antibodies				
Saltz	Bevacizumab + FOLFOX-4 or XELOX versus placebo + FOLFOX-4 or XELOX	9.4 versus 8.0 (HR 0.83, 0.72–0.95; <i>P</i> = 0.0023)	21.3 versus 19.9 (HR 0.89, 0.76–1.03; <i>P</i> = 0.0769)	Saltz 2008 [16]
TRIBE	Bevacizumab + FOLFOXIRI versus bevacizumab + FOLFIRI	12.1 versus 9.7 (HR 0.75, 0.62–0.90; <i>P</i> = 0.003)	29.8 versus 25.8 (HR 0.80, 0.65–0.98; <i>P</i> = 0.03)	Cremolini 2015; Loupakis 2014 [8,74]
ITACa	Bevacizumab + chemo versus chemo (physician's choice of FOLFIRI or FOLFOX-4)	9.6 versus 8.4 (HR 0.86, 0.70–1.07; <i>P</i> = 0.182)	20.8 versus 21.3 (HR 1.13, 0.89–1.43; <i>P</i> = 0.317)	Passardi 2015 [119]

CI, confidence interval; EGFR, epidermal growth factor receptor; FOLFIRI, fluorouracil, folinic acid and irinotecan; FOLFOX, fluorouracil, folinic acid and oxaliplatin; FOLFOXIRI, fluorouracil, folinic acid, oxaliplatin and irinotecan; HR, hazard ratio; OS, overall survival; NS, not significant; PFS, progression-free survival; VEGF, vascular endothelial growth factor; XELOX, capecitabine plus oxaliplatin; ESMO, European Society for Medical Oncology.

^a Results are presented for patients with *RAS* wild-type tumours only.

- Segunda línea

El tratamiento de segunda línea depende del utilizado en la primera línea, considerándose normalmente la secuencia de FOLFOX o FOLFIRI según haya sido utilizada en primera instancia. La elección del anticuerpo monoclonal nuevamente dependerá del estado de *Kras* y en el caso de los *Kras* mutados hay estudios de eficacia al continuar Bevacizumab más allá de la progresión a este fármaco y sólo cambiar de quimioterapia. (Apéndice 3)

Table 3

Review of recommended targeted therapies in the second-line setting according to ESMO and NCCN guidelines [22,23].

Trial	Treatment Arms	Median survival, months (hazard ratio, 95% CI)		Reference
		PFS	OS	
VEGF antibodies				
ECOG E3200	Bevacizumab + FOLFOX-4 versus FOLFOX-4 versus bevacizumab alone (no prior bevacizumab)	7.3 versus 4.7 versus 2.7 (HR for bevacizumab + FOLFOX-4 versus FOLFOX-4: 0.61; $P < 0.0001$)	12.9 versus 10.8 versus 10.2 (HR for bevacizumab + FOLFOX-4 versus FOLFOX-4 0.75; $P = 0.0011$)	Giantonio 2007 [11]
TML (ML18147, AIO KRK 0504)	Bevacizumab + CT versus CT in patients progressing after 1L bevacizumab (CT: standard 2L regimens based on fluoropyrimidines plus oxaliplatin or irinotecan)	5.7 versus 4.1 (HR 0.68, 0.59–0.78; $P < 0.0001$)	11.2 versus 9.8 (HR 0.81, 0.69–0.94; $P = 0.0062$)	Bennouna 2013 [17]
BEVYP	Bevacizumab + mFOLFOX-6/ FOLFIRI versus mFOLFOX-6/ FOLFIRI in patients progressing after 1L bevacizumab	6.8 versus 5.0 (HR 0.70, 0.52–0.95; $P = 0.010$)	14.1 versus 15.5 (HR 0.77, 0.56–1.06; $P = 0.043$)	Masi 2015 [38]
EAGLE	Bevacizumab (5 versus 10 mg/kg) + FOLFIRI in patients progressing after 1L bevacizumab	6.1 versus 6.4 months (HR 0.95, 0.75–1.21; $P = 0.676$)	16.3 versus 17.0 (HR 1.08; 0.75–1.57; $P = 0.667$)	Iwamoto 2015 [120]
VELOUR	Aflibercept + FOLFIRI versus FOLFIRI (prior bevacizumab: 30% of patients)	6.90 versus 4.67 (HR 0.76, 0.66–0.87; $P < 0.0001$)	13.50 versus 12.06 (HR 0.82, 0.71–0.94; $P = 0.0032$)	Van Cutsem 2012 [18]
RAISE	Ramucirumab + FOLFIRI versus placebo + FOLFIRI in patients progressing after 1L bevacizumab	5.7 versus 4.5 (HR 0.79, 0.70–0.90; $P < 0.0005$)	13.3 versus 11.7 (HR 0.84, 0.73–0.98; $P = 0.0219$)	Taberero 2015 [19]
EGFR antibodies				
EPIC	Cetuximab + irinotecan versus irinotecan alone (no prior anti-EGFR therapy)	4.0 versus 2.6 (HR 0.69, 0.62–0.78; $P \leq 0.0001$)	10.7 versus 10.0 (HR 0.98, 0.85–1.11; $P = 0.71$)	Sobrero 2008 [39]
PICCOLO ^a	Panitumumab + irinotecan versus irinotecan (no prior anti-EGFR therapy)	Median PFS not reported (HR 0.78, 0.64–0.95; $P = 0.015$)	10.4 versus 10.9 (HR 1.01, 0.83–1.23; $P = 0.91$)	Seymour 2013 [40]
Study 181 ^a	Panitumumab + FOLFIRI versus FOLFIRI (no prior anti-EGFR therapy)	6.7 versus 4.9 (HR 0.82, 0.69–0.97; $P = 0.023$)	14.5 versus 12.5 (HR 0.92, 0.78–1.10; $P = 0.37$)	Peeters 2014 [41]

1L, first-line; 2L, second-line; CI, confidence interval; CT, chemotherapy; EGFR, epidermal growth factor receptor; FOLFIRI, infusional fluorouracil, folinic acid and irinotecan; FOLFOX, infusional fluorouracil, folinic acid and oxaliplatin; HR, hazard ratio; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; VEGF, vascular endothelial growth factor; ESMO, European Society for Medical Oncology; NCCN, National Comprehensive Cancer Network.

- Tercer línea

Para pacientes en tercera línea de tratamiento se debe considerar registrar en estudios clínicos o el realizar un perfil molecular. En pacientes con KRAS y BRAF no mutados que anteriormente no fueron tratados con anti-EGFR pudiera ser considerada una opción terapéutica; sin embargo, el beneficio en la sobrevida en estudios fase 3 es limitado.

- Resección

La gran mayoría de los pacientes con enfermedad metastásica no hay posibilidad de realizar resección curativa de las lesiones y el tratamiento citotóxico y biológico

son el tratamiento indicado. Sin embargo, existe un pequeño grupo de pacientes que se pueden considerar para resección al momento del diagnóstico o en aquellos pacientes que inicialmente no eran candidatos, pero presentan respuesta mayor al tratamiento sistémico y se pudieran estudiar por un equipo multidisciplinario para valoraran la mejor opción terapéutica en función o no de la resecabilidad. (7)

Resección de lesiones metastásicas: Para pacientes con CCRm con presencia de lesiones aisladas hepáticas o pulmonares que son técnicamente resecables (R0) se debe considerar el tratamiento quirúrgico junto con quimioterapia adyuvante (FOLFOX). La sobrevida global en este grupo a 5 años es de 20%

Para lo anterior se estableció una subdivisión clínica en 4 grupos:

Grupo 0: R0 lesiones metastásicas en hígado o pulmón técnicamente resecables, especialmente cuando se encuentran limitadas en número y tamaño y no cuentan con contraindicación biológica como recaída durante el tratamiento adyuvante.

Grupo 1: Lesiones metastásicas potencialmente resecables con intención curativa posteriormente a intentar disminuir el tamaño de la lesión mediante quimioterapia triple adyuvante (FOLFOXIRI)

Grupo 2: Enfermedad diseminada con resección improbable, en el cual la intención del tratamiento es más bien paliativa, pudiendo realizar un tratamiento agresivo de primera línea en búsqueda de inducir regresión de las metástasis mediante doble terapia citotóxica en combinación un agente monoclonal.

Grupo 3: Enfermedad no resecable, en los cuales la intención terapéutica es la prevención de la progresión tumoral y la prolongación de la sobrevida tomando en cuenta el riesgo beneficio del tratamiento.

2. Planteamiento del problema

El cáncer colorectal representa en el país y a nivel global la tercera neoplasia de mayor incidencia y mortalidad. Se estima que aproximadamente el 50% de los pacientes presentarán enfermedad metastásica y por lo tanto requerirán manejo sistémico. Al día de hoy se cuenta con múltiples opciones terapéuticas; sin lograrse aún dilucidar la combinación, uso y secuencias óptimos en las distintas líneas de tratamiento por lo que aún se encuentran en estudio.

3. Justificación

Nuestra Institución (Hospital Regional General Ignacio Zaragoza) es un centro de referencia de tercer nivel en la zona oriente de la Ciudad de México el cual contiene una población cautiva con CCRm, lo cual permite realizar una evaluación del tratamiento disponible y de sus resultados. Este trabajo permitirá conocer la población de CCRm en nuestra institución y el resultado de su tratamiento; y posteriormente plantear las mejores opciones terapéuticas disponibles. De esta forma ayudaremos a aportar información en búsqueda de las mejores opciones terapéuticas y en un futuro lograr optimizar los recursos y mejorar la atención de nuestra población.

4. Pregunta de investigación

¿Cuál es la sobrevida global de los pacientes en HRGIZ con Cáncer Colorectal en la era de los anticuerpos monoclonales?

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

Describir la sobrevida global del CCRm en los pacientes tratados en HGRIZ en un periodo de 3 años

5.2 Objetivos secundarios

Determinar la sobrevida libre de progresión global en los pacientes tratados en HGRIZ en un periodo de 3 años

6. Diseño de estudio

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, retrospectivo, unicéntrico, homodémico en el cual se obtuvo información de expedientes clínicos físicos de pacientes con Cáncer Colorectal Metastásico tratados con Anticuerpo monoclonales en el Hospital General Ignacio Zaragoza del ISSSTE.

7. Metodología

7.1 Lugar y tiempo

Pacientes con Cáncer Colorectal metastásico tratados con Anticuerpos monoclonales en el HRGIZ ISSSTE (Ciudad de México) del 2015-2018.

La recolección se realizó durante 6 meses.

7.2 Tamaño de la muestra

La muestra se obtuvo por conveniencia al encontrarse con disponibilidad de registro y expedientes disponibles y activos con pacientes con CCRm en la unidad hospitalaria.

7.3 Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico de CCRm mediante estudios de imagen.

Haber recibido anticuerpos monoclonales, durante más de 3 ciclos, durante su tratamiento para cáncer de colon metastásico.

7.4 Criterios de exclusión

Pacientes que no hayan recibido durante su tratamiento anticuerpos monoclonales
Pérdida de seguimiento o ausencia de expediente clínico.

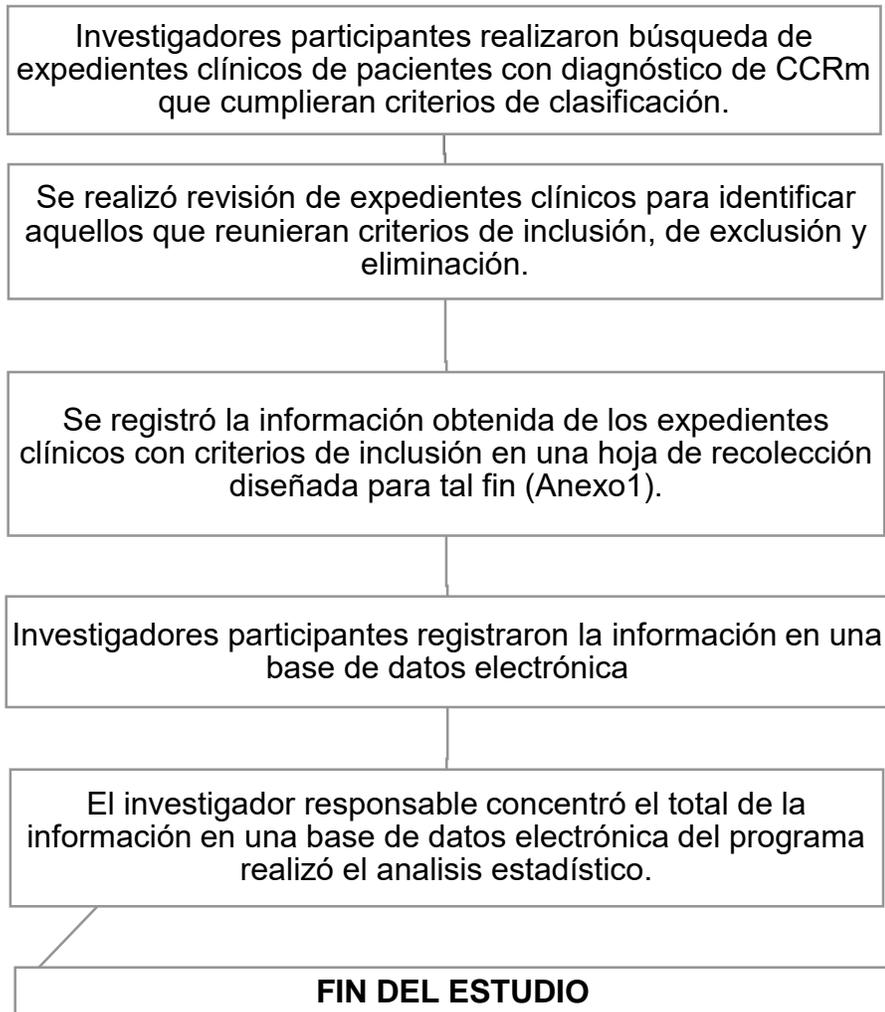
7.5 Criterios de eliminación

Expedientes de pacientes que no contengan la información necesaria para la realización de este estudio.

Ausencia de expediente clínico o información incompleta que no permita llenar adecuadamente la hoja de recolección de datos.

No haber recibido tratamiento mediante anticuerpos monoclonales o abandono terapéutico.

7.6 Recolección de datos



8. Plan de análisis

8.1 Variables

Se incluyeron variables demográficas (sexo, edad al momento de diagnóstico de la enfermedad); variables pronósticas (escala de EGOG, Estadio clínico, sitios metastásicos, presencia de comorbilidades y estado mutacional).

8.2 Análisis estadístico

Las variables cuantitativas continuas se reportaron como medias con su respectiva desviación estándar ($\bar{x} \pm SD$), y las dicotómicas como frecuencias con su respectivo porcentaje (n (%)).

9. Conceptualización y operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	VALORES	TIPO DE VARIABLE
Genero	Condición orgánica, que distingue entre masculino y femenino	Femenino Masculino	Cualitativa Nominal dicotómica.
Edad al diagnóstico	Tiempo cronológico de vida que ha cumplido una persona	50,75,86....años	Cuantitativa Discreta
ECOG al diagnóstico	Clasificación de estado funcional de Eastern cooperative oncology Group	0=Asintomático 1= Síntomas, pero autosuficiente 2= Postrado menor del 50% del tiempo, cuidados ocasionales 3= Postrado más del 50%, cuidados parciales 4= Postrado 100%, incapacidad total	Cualitativa Nominal
Etapas clínicas iniciales	Definida por TNM, nos enfocaremos a pacientes con enfermedad metastásicas, pero pueden haber debutado	De acuerdo a la clasificación internacional TNM en 4	Cualitativa Nominal

	como enfermedad localizada.	etapas(I,II,III,IV)	
Recurrencia de la enfermedad	Se define como la presencia de enfermedad posterior a un tratamiento radical, (resección quirúrgica completa), documentada por medio de Exploración física, estudios de imagen (TAC; PET/CT, RX), colonoscopia	0= No 1= Local 2= Sistémica 3= Local y Sistémica	Cualitativa Ordinal
Sobrevida Global	Periodo que transcurre desde la administración del tratamiento en estudio hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente.	meses	Cuantitativa Continua
Sobrevida Libre de progresión	Tiempo transcurrido durante y después del tratamiento en el que no existe progresión de la enfermedad.	Meses	Cuantitativa Continua
Estado de KRAS	Gen que produce la proteína KRAS que participa en las vías de señalización celular que controla el crecimiento, maduración y muerte celular.	Mutado o no mutado	Cualitativa Dicotómica:
Comorbilidad	Cuando una persona tiene dos o más enfermedades o trastornos al mismo tiempo	Diabetes tipo 2, Insuficiencia renal, Linfoma No Hodgkin, etc.	Cualitativa Nominal

Muerte	Abolición irreversible o permanente de las funciones vitales del organismo	SI/NO	Cualitativa dicotómica
Edad a la defunción	Tiempo cronológico a la muerte de una persona	Años	Cuantitativa Discreta

10. Consideraciones éticas

Este proyecto, el documento de información y consentimiento informado, fueron sometidos a los Comités de Ética e Investigación resultando aprobados (RPI 184.2019). La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, es mantenida con estricta confidencialidad tanto como por el investigador principal como por los investigadores participantes.

Las maniobras que se realizarán se consideran sin riesgo evidente, por lo que no se vulneran las normas de la Conferencia de Helsinki de 1966 y sus sucesivas revisiones, la última en 2013.

Los datos se manejarán con confidencialidad de acuerdo a la ley de protección de datos personales establecido por el IFAI, ley general de salud y se someterá a los comités de Ética, Bioética e investigación del Hospital Regional “Gral. Ignacio Zaragoza” ISSSTE. No se declaran conflictos de intereses

11. Resultados

Se incluyeron un total de 24 pacientes, entre ellos 15 mujeres (62.5%) y 9 hombres (37.5%) con una media de edad al momento del diagnóstico de 64 años \pm 18 años.

Estado funcional

La población analizada al momento del inicio de la terapia biológica presentaba una puntuación de ECOG 1 en 10 pacientes (41.66%), ECOG 2 en 12 pacientes (50%), ECOG 3 en 2 pacientes (8.3%). Asimismo 17 pacientes (70.83%) contaba con la presencia de otro tipo de comorbilidades no relacionadas a la neoplasia.

Características histopatológicas

De los 24 pacientes registrados 14 de ellos (58.33%) presentaban una neoplasia moderadamente diferenciada, 6 de ellos (25%) una neoplasia bien diferenciada y el resto no fueron especificados (16.6%); No lográndose categorizar el subtipo o grado histológico en la gran mayoría de los pacientes.

Estatificación inicial

Al momento de iniciar tratamiento y seguimiento en la unidad encontramos que 3 pacientes (12.5%) fueron diagnosticados de forma inicial en Estadio Clínico II, 6 pacientes en Estadio III (25%) con posterior progresión a enfermedad metastásica.

10 pacientes (41.6%) fueron captados de forma inicial en Estadio IVA y 5 pacientes (20.83%) en estadio IVB.

Estado Mutacional

Se obtuvo un (100%) en determinación de estado mutacional presentándose RAS no mutado en 14 pacientes (58.33%) y RAS mutado en 10 pacientes (41.66%).

Terapia biológica

23 pacientes recibieron Terapia Biológica en primera línea (95.8%). 7 pacientes en segunda línea (29.16%) y 3 pacientes en tercera línea (12.5%).

En manejo de primera línea siendo Bevacizumab el medicamento más utilizado con 17 pacientes (73.91%), seguido por Cetuximab en 5 (21.7%) y Panitumumab en 1(4.3%).

En manejo de segunda línea más Bevacizumab en 4 pacientes (57.14%), Cetuximab en 3 pacientes (42.85%),

En tercera línea de manejo Cetuximab 2 pacientes (66.6%) y Panitumumab 1 paciente (33.3%)

Desenlace global

A la conclusión del estudio 12 pacientes se encontraban vivos (50%) aún continuando tratamiento con terapia biológica y seguimiento; y 12 pacientes había fallecido o presentaban pérdida de seguimiento (50%). Dentro de este grupo de pacientes evaluados encontramos al finalizar nuestro seguimiento una sobrevida media de 20 meses y una mediana de 18 meses.

12. Discusión

El cáncer colorectal representa la tercera neoplasia de mayor incidencia (10.2%), y el segundo lugar en mortalidad (9.2%) de todas las neoplasias para ambos sexos a nivel mundial. Al día de hoy la enfermedad metastásica permanece incurable pero grandes avances se han logrado con el advenimiento de las quimioterapias citotóxicas y las nuevas "terapias blanco"; dando paso a la era de los anticuerpos monoclonales los cuales en terapia conjunta han logrado incrementar la sobrevida de menos de 5 meses hasta una sobrevida global mayor a 20 meses. (3)(7). En México es escasa la información y los estudios epidemiológicos de pacientes tratados con anticuerpos monoclonales con cáncer colorectal.

El grupo de pacientes analizados en nuestra institución en un lapso de 3 años cuenta con características similares y sobrevidas comparables con estudios Internacionales Fase III cercana a 20 meses.

13. Conclusiones

La gran mayoría de los pacientes analizados contaban con una edad media al diagnóstico de 64 ± 18 , el (70.83%) de ellos contaban con presencia de comorbilidades y seguimiento y manejo por otras especialidades y Estado funcional por ECOG II-III ((91.66%).

Al inicio de su seguimiento en oncología médica el (62.43%) fueron diagnosticados en Estadio Avanzado de la enfermedad IV A y IV B; y el (37.57%) de los pacientes se presentaron sin enfermedad metastasica con posterior progresión.

Se logró en el 100% de los casos la determinación mutacional para RAS y el (95.83%) de los pacientes recibió terapia biológica desde la primera línea de tratamiento.

Al término de nuestro estudio 12 pacientes (50%), aún se encontraban vivos y la gran mayoría aún continuaba con tratamiento.

Se requiere la realización de estudios más representativos de la población Mexicana con CCRm; que cuenten con un mayor alcance y peso estadístico; y que abarquen un tiempo más prolongado de seguimiento para la adecuada evaluación de la sobrevida global en este tipo de pacientes. Al concluir nuestro estudio aún la mitad de los pacientes continuaban en tratamiento por lo que esperamos la sobrevida global en este grupo de pacientes estudiado sea aún mayor.

A pesar de no lograr consolidar la información para nuestros objetivos secundarios para su co-relación con la sobrevida global, se logró recabar información sobre las diferentes características histopatológicas, mutaciones y funcionales que pudiesen ser importantes para el manejo los pacientes con CCRm en un futuro.

Se espera que nuestro estudio sirva como referente para futuras investigaciones.

14. Perspectivas

El presente estudio no cuenta con un muestreo suficiente para considerarse representativo de la población con CCRm de la población mexicana sin embargo esperamos que en un futuro se logré contar con mayor capacidad epidemiológica para lograr ampliar el número de muestra o incluso, volver el estudio multicéntrico para generar una cohorte más amplia.

15. Cronograma de actividades

	Abril	Mayo	Junio	Julio
Registro del proyecto				
Reclutamiento pacientes para registro				
Reporte preliminar				
Publicación				

16. Referencias

17. (1) F. Bray, J. Ferlay (2018). Global cancer Statistics 2018. *Cáncer Journal for Clinicians*
18. (2) E. Van Cutsem, A. Cervantes. (2014) Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 25.
19. (3) Richard M. Mace L. (2007) the continuum of Care: A Paradigm for de Management of Metastatic Colorectal Cancer. *The Oncologist*.
20. (4) Juan W. Saul R. (2011) Use of Bevacizumab in Metastatic Colorectal Cancer Report from Mexican Opinion and Analysis Forum on Colorectal Cancer Treatment with Bevacizumab. *Drugs in R&d*
21. (5) México-Global Cancer Observatory. (January 2019). Globocan 2018
22. (6) NCCN Guidelines Version 4.2018-Colon Cancer. (2018, October).
23. (7) Ernst, J, William M. (2015) Colorectal cancer. *Primer Nature*
24. (8) S.G. Cárdenas. (2017) The Frequency and Type of K-RAS Mutations in Mexican Patients With Colorectal Cancer A National Study. *American Journal of Clinical Oncology*.
25. (9) Modest, D. P. (2019). Treatment sequencing in metastatic colorectal cancer. *European Journal of Cancer*.
26. (10) Heinemann, V., MD. (2014). 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. *THE LANCET Oncology*.
27. (11) Cremolini, C., MD. (2015). FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: Updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label phase three TRIBE study. *THE LANCET Oncology*.
28. (12) Saltz, L. B. (2008). Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized phase III study. *Journal of Clinical Oncology*.
29. (13) Cutsem, E. V., MD. (2009). Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *The New England Journal of Medicine*.
30. (14) Jolien Tol. (2009). *Chemotherapy, Bevacizumab, and Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer (sixth ed., Vol. 360). The New England Journal of medicine*.
31. (15) O Conell JB. (2014). *Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. Journal of the National Cancer Institute*.

32. (16) Giulia M.. (2017). *Present and future of metastatic colorectal cancer treatment: A review of new candidate targets. World Journal of Gastroenterology.*

17. Anexos

Anexo 1: Hojas de recolección de datos

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS CÁNCER DE RECTO

IDENTIFICACIÓN

1.Registro		4.Fecha de nacimiento	Día: Mes: Año:
2.Nombre		5. Edad al diagnóstico	
3. Genero	0=Hombre 1=Mujer	6. Fecha última consulta	

FACTORES DE RIESGO

ECOG al diagnóstico	Resultado	0=Asintomático 1= Síntomas, pero autosuficiente 2= Postrado menor del 50% del tiempo, cuidados ocasionales 3= Postrado más del 50%, cuidados parciales 4= Postrado 100%, incapacidad total
DM2 HAS	1=Presente 2=Ausente	Otros (Especificar):

CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS AL DIAGNÓSTICO:

Folio			
Sitio de toma de biopsia	1=Biopsia de tumor primario 2=Biopsia de metástasis 3=Ambos	Grado histológico	0=No especificado 1= Grado 1 2= Grado 2 3= Grado 3
Subtipo histológico de adenocarcinoma	0=No especificado 1=Mucinoso 2=Medular 3=Células en anillo de sello 4=Otro _____	Grado de diferenciación	0=No especificado 1=Bien diferenciado 2=Moderadamente diferenciado 3=Pobremente diferenciado 4=Indeterminado

ETAPIFICACIÓN CLÍNICA AL DIAGNÓSTICO

Etapas clínicas al diagnóstico	0=Tis (Tis N0 M0) 1=I (T1-2 N0 M0) 2=II (T3-T4a/b N0 M0) 3= III (T1-4a/b N1-2 M0) 4= IVA (Tx Nx M1a) 5= IVB (Tx Nx M1b)
Estado mutacional RAS/BRAF	0=No evaluado 1=Si evaluado
Resultado	0= RAS no mutado 1= RAS mutado

ENFERMEDAD metastásicas:

Sitios de metástasis	1= 1 sitio 2= ≥2 sitios	Ganglios no regionales	0=No 1=Si
Peritoneo	0=No 1=Si	Hueso	0=No 1=Si
Hígado	0=No 1=Si	Otro (especificar)	0=No 1=Si
Pulmón	0=No 1=Si		

CIRUGÍA

Cirugía	0=No 1=Si
Tipo de cirugía	0=no tuvo cirugía 1=resección del primario (curativa) 2=metastastomía hepática 3=metastastomía pulmonar 4= Otros tratamientos (especificar): radiofrecuencia, criocirugía, TACE. 5= cirugía paliativa al tumor primario.

TERAPIA BIOLÓGICA 1ERA LÍNEA

Terapia biológica 1era línea	0=No 1=Si	Tipo tratamiento biológico	1= bevacizumab 2= cetuximab 3= panitumumab
Fecha inicio	Día: ____ Mes: ____ Año: ____	Respuesta global 1era línea	0=Respuesta completa 1=Respuesta parcial 2=Progresión de la enfermedad 3=Enfermedad estable 4=No especificado
Fecha termino	Día: ____ Mes: ____ Año: ____	Fecha de progresión Tiempo a progresión	No. Ciclos de terapia biológica

TERAPIA BIOLÓGICA 2DA LÍNEA

Terapia biológica 2da línea	0=No 1=Si	Tipo tratamiento biológico	1= bevacizumab 2= cetuximab 3= panitumumab
Fecha inicio	Día: ____ Mes: ____ Año: ____	Respuesta global 2da línea	0=Respuesta completa 1=Respuesta parcial 2=Progresión de la enfermedad 3=Enfermedad estable 4=No especificado
Fecha termino	Día: ____ Mes: ____ Año: ____	Fecha de progresión Tiempo a progresión	No. Ciclos de terapia biológica

TERAPIA BIOLÓGICA 3 A LÍNEA

Terapia biológica 3era línea	0=No 1=Si	Tipo tratamiento biológico	1= bevacizumab 2= cetuximab 3= panitumumab
Fecha inicio	Día: ____ Mes: ____ Año: ____	Respuesta global 3era línea	0=Respuesta completa 1=Respuesta parcial 2=Progresión de la enfermedad 3=Enfermedad estable 4=No especificado
Fecha termino	Día: ____ Mes: ____ Año: ____	Fecha de progresión	No. Ciclos de terapia biológica

DESENLACE GLOBAL

Fecha última consulta	Día: ____ Mes: ____ Año: ____	Sobrevida libre de progresión	
Estado al cierre del estudio	1=Muerto 2=Vivo	Tiempo de recurrencia de la enfermedad	
Edad a la defunción		Tipo de recurrencia	0= No 1= Local 2= Sistémica 3= Local y Sistémica
Sobrevida global			
Causa de muerte	0=No ha muerto 1=Complicaciones por QT 2=Progresión de la enfermedad 3=Desconocida 4= pérdida de seguimiento y otra		

Comentarios:

Fecha de recolección:	Nombre de quien recolectó datos:
-----------------------	----------------------------------

Anexo 2: Tabla de características demográficas

Variables	Resultados n = 24
Variables demográficas Edad al momento del diagnóstico, años Género, n (%) Mujer Hombre	64 ± 18 15 (62.5%) 9 (37.5%)
Estado Funcional ECOG 0 ECOG 1 ECOG 2 ECOG 3 Comorbilidades Ausentes Presentes	0 10 (41.66%) 12 (50%) 2 (8.3%) 7 (29.1%) 17(70.83%)

Características Histológicas	
Neoplasia Bien Diferenciada	6 (25%)
Neoplasia moderadamente diferenciada	14 (58.33%)
Neoplasia pobremente diferenciada	0
No especificada	74 (16.6%)
Estatificación inicial	
Estadio 0	0 (0%)
Estadio I	0(0%)
Estadio II	3 (12.5%)
Estadio III	6 (25%)
Estadio IV A	10 (41.6%)
Estadio IV B	5 (20.83%)
Estado al final del Estudio	
Vivos	12 (50%)
Muertos	12 (50%)
Sobrevida Global	
Media	20 meses

Mediana	18 meses
---------	----------

Anexo 3: Grafica estado mutacional kras



Anexo 4: Tabla terapia anticuerpos monoclonales

