



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO MÉDICO
NACIONAL SIGLO XXI



Título:

**SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN AJUSTADA POR LATERALIDAD
DEL TUMOR PRIMARIO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
ADENOCARCINOMA COLO – RECTAL METASTÁSICO E IRRESECCABLE
TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA Y BEVACIZUMAB EN PRIMERA LÍNEA
ENTRE LOS AÑOS 2016 AL 2021 EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

TESIS
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE

ONCOLOGÍA MÉDICA
PRESENTA

Dra. Eloina Viveros Aguilar

Médico Residente de tercer Año de la Especialidad de Oncología Médica
Hospital de Oncología CMN S XXI
Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores, CP 06720
Tel. 56276900, ext. 22530 Matrícula 97382446 elovive@hotmail.com

Asesor clínico: Dr. Alberto A. Pimentel Rentería

Médico Adscrito al Servicio de Oncología Médica,
Hospital de Oncología CMN SXXI
Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores, CP 06720
Tel. 56276900, ext. 22530 Matrícula: 98373671 pimentelonco@gmail.com

Asesor Metodológico: Dr. Abdel Karim Dip Borunda

Médico Adscrito al Servicio de Oncología Médica,
Hospital de Oncología CMN SXXI
Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores, CP 06720
Tel. 56276900, ext. 22530 Matrícula: 98376930 abdel.dip@imss.gob.mx



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.



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.

**SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN AJUSTADA POR LATERALIDAD
DEL TUMOR PRIMARIO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
ADENOCARCINOMA COLO – RECTAL METASTÁSICO E IRRESECABLE
TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA Y BEVACIZUMAB EN PRIMERA LÍNEA
ENTRE LOS AÑOS 2016 AL 2021 EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

DR. MARCOS GUTIERREZ DE LA BARRERA
DIRECTOR EN EDUCACIÓN E INVESTIGACION EN SALUD UMAE HOSPITAL
DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI

DR. ABDEL KARIM DIP BORUNDA
JEFE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA MÉDICA UMAE HOSPITAL DE
ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI

DRA. ANA ELENA MARTIN AGUILAR
MEDICO ADCRITO A ONCOLOGÍA MÉDICA Y PROFESOR TÍTULAR DEL
CURSO DE ESPECIALIZACION DE ONCOLOGIA MÉDICA
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI

DR. ALBERTO A. PIMENTEL RENTERÍA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3602**.
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 057

Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 022 2017062

FECHA Lunes, 24 de octubre de 2022

Dr. Alberto Alfonso Pimentel Renteria

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Supervivencia Libre de Progresión ajustada por lateralidad del tumor primario en pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma colo – rectal metastásico e irresecable tratados con quimioterapia y bevacizumab en primera línea entre los años 2016 al 2021 en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
R-2022-3602-036

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Mtro. Rafael Medrano Guzman
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3602

Impreso

ÍNDICE

ÍNDICE	4
RESUMEN	5
DATOS DE LA TESIS	7
MARCO TEÓRICO	9
EPIDEMIOLOGÍA	9
PRONÓSTICO	10
TRATAMIENTO	10
BEVACIZUMAB	12
TERAPIA DE MANTENIMIENTO CON BEVACIZUMAB	13
BEVACIZUMAB VERSUS ANTI-EGFR, LA INFLUENCIA DE LA LATERALIDAD Y ESTATUS MUTACIONAL	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
JUSTIFICACIÓN	18
HIPOTESIS	19
OBJETIVOS	20
MATERIAL Y MÉTODOS	21
PROCEDIMIENTOS	33
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	33
CONSIDERACIONES ÉTICAS	33
RECURSOS	35
Humanos	35
Financieros	35
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:	36
RESULTADOS	37
DISCUSIÓN	47
CONCLUSIÓN	49
Anexos	50
BIBLIOGRAFÍA	58

RESUMEN

“SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN AJUSTADA POR LATERALIDAD DEL TUMOR PRIMARIO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ADENOCARCINOMA COLO – RECTAL METASTÁSICO E IRRESECABLE TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA Y BEVACIZUMAB EN PRIMERA LÍNEA ENTRE LOS AÑOS 2016 AL 2021 EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI”

Antecedentes: El cáncer colo-rectal (CCR) es el tercer cáncer más frecuente diagnosticado en hombres y el segundo en mujeres y es la segunda causa más común de muerte por cáncer según GLOBOCAN 2020. En México ocupa el segundo lugar en incidencia en hombres y el cuarto en mujeres, siendo el segundo lugar en mortalidad para población en general (1). La supervivencia global a 5 años oscila entre el 90 % en etapas localizadas y el 14% para enfermedad metastásica. Hasta estos momentos no existe información acerca de factores como la lateralidad del sitio del tumor primario puede influir en la respuesta al tratamiento estándar, en nuestra población y condiciones clínicas.

Objetivos: Determinar la supervivencia libre de progresión en una cohorte de pacientes con CCR metastásico ajustada por lateralidad del sitio primario, atendidos en la UMAE Hospital de Oncología tratados con bevacizumab más quimioterapia como tratamiento de primera línea entre los años 2016-2021.

Material y Métodos: Se realizó un estudio Observacional, Longitudinal, Analítico, Retrospectivo en el cual se incluyeron los pacientes con CCR metastásico tratados con bevacizumab más quimioterapia de primera línea. Los datos fueron recabados del expediente físico, electrónico, de imagen y de laboratorio. Se realizó un análisis descriptivo para caracterizar a la población de estudio para variables cuantitativas se determinó medidas de tendencia central y dispersión (media, mediana, desviación estándar y rango intercuartil), para variables categóricas se expresaron frecuencias absolutas y porcentajes. Con los datos anteriores

determinamos la supervivencia libre de progresión mediante el estimado de Kaplan-Meier realizando de forma gráfica.

Resultados: Se evaluaron N=245 pacientes con una media de edad de 63 años, el 61.6% fueron hombres y el 38.4% mujeres, respecto al sitio primario el 54.3 % fue colon, 45.7% recto, el sitio más común de metástasis fue hígado 32%. en cuanto a tasas de respuesta el 6.9% tuvo respuesta completa y 32.2% respuesta parcial. La mediana de supervivencia libre de progresión con quimioterapia más bevacizumab fue de 16 meses colon izquierdo y 15 meses colon derecho p: 0.219.

Conclusiones: No se encontraron diferencias significativas de acuerdo a la lateralidad siendo la mediana de SLP de 15 meses tanto en tumores derechos como izquierdos.

Recursos e infraestructura: se requirió el expediente clínico, electrónico, sistema de informática de la unidad hospitalaria y no requirió de ningún recurso económico.

DATOS DE LA TESIS

DATOS DEL ALUMNO

APELLIDO PATERNO	Viveros
APELLIDO MATERNO	Aguilar
NOMBRE	Eloina
TELEFONO	(22) 81 45 02 73;(55) 56 27 69 00 ext. 22784
CARRERA	Oncología Médica
CORREO ELECTRÓNICO	elovive@hotmail.com
ADSCRIPCIÓN	SERVICIO DE ONCOLOGÍA MEDICA DEL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
2. DATOS DE LOS ASESORES	
APELLIDO PATERNO	Pimentel
APELLIDO MATERNO	Rentería
NOMBRE	Alberto Alfonso
TELEFONO	(55) 56 27 69 00 ext. 22784.
OCUPACIÓN	Oncólogo Médico
CORREO ELECTRÓNICO	<u>pimentelonco@gmail.com</u>
ADSCRIPCIÓN	SERVICIO DE ONCOLOGÍA MEDICA DEL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
APELLIDO PATERNO	Dip
APELLIDO MATERNO	Borunda
NOMBRE	Abdel Karim
TELÉFONO	(55) 56 27 69 00 ext. 22784
OCUPACIÓN	Oncólogo Médica
CORREO ELECTRÓNICO	borund@hotmail.com

ADSCRIPCIÓN	SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA DEL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.
DATOS DE LA TESIS	
Título	SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN AJUSTADA POR LATERALIDAD DEL TUMOR PRIMARIO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ADENOCARCINOMA COLO – RECTAL METASTÁSICO E IRRESECABLE TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA Y BEVACIZUMAB EN PRIMERA LÍNEA ENTRE LOS AÑOS 2016 AL 2021 EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
No. de páginas	60
Año	2023
Número de registro	R-2022-3602-036

MARCO TEÓRICO

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer colo-rectal (CCR) es una de las principales causas de morbi-mortalidad por cáncer en todo el mundo lo que representa un importante problema de salud pública. A nivel mundial, es el tercer cáncer más común diagnosticado en hombres y el segundo en mujeres y es la segunda causa más común de muerte oncológica según la base de datos GLOBOCAN 2020 de la Organización Mundial de la Salud. En los hombres es más frecuente y mortal que en las mujeres. En nuestro país ocupa el segundo lugar en incidencia en hombres y el cuarto en mujeres, con 7755 muertes durante el año 2020, siendo el segundo lugar en mortalidad para población en general, después del cáncer de mama (1).

La incidencia del CCR se incrementa con la edad, siendo el pico máximo entre los 40 y 50, sin embargo, en los últimos años ha habido un aumento sustancial en el número de casos en población joven de menos de 50 años según registros internacionales (2). Aproximadamente del 20 al 25 % tendrán metástasis al momento del diagnóstico y de un 50 a 60% de los casos desarrollarán metástasis en algún momento de la enfermedad, mismas que serán irresecables entre el 80 % y 90%. El hígado es el sitio más común de afección y en un 20% al 34% se presentarán de manera sincrónica. Otros sitios de metástasis frecuentes son pulmones, ganglios linfáticos y el peritoneo (3).

PRONÓSTICO

La supervivencia relativa a 5 años oscila entre el 90 % en etapas localizadas y el 14% para enfermedad metastásica. Aunque en las últimas 2 décadas ha habido una mejoría en la supervivencia en etapas avanzadas aún sigue siendo pobre.

Gran parte de la mejoría en la supervivencia global es gracias a un tratamiento personalizado y a la introducción de las terapias blanco con las que se cuentan hoy en día. En los últimos 20 años la supervivencia global de los pacientes con CCR metastásico se ha incrementado sustancialmente (4).

En la década de los 90s la mediana de supervivencia (SG) rondaba alrededor de los 12 meses con la terapia a base de 5-fluorouracilo (5-FU) el cual era el único agente activo en esos tiempos. Posteriormente con el advenimiento del Oxaliplatino y el Irinotecan se logra dar un gran salto alcanzando medianas de SG del orden de los 18 meses.

TRATAMIENTO

No fue sino hasta mediados de los 2000s cuando gracias a la introducción de la terapia blanco (Bevacizumab/Cetuximab) se logran medianas de supervivencia de más de 20 meses y actualmente se reconoce que con los esquemas más actuales de Quimioterapia (XELOX/FOLFOX/FOLFIRI/FOLFOXIRI anexo 1) aunado a la terapia blanco se alcanzan medianas de SG del orden de los 30 meses (5).

El pronóstico en etapas avanzadas depende de muchos factores, entre los cuales destacan, el sitio metastásico (las metástasis peritoneales se asocian a peor pronóstico, las ganglionares a mejor pronóstico y las hepáticas y pulmonares

pronóstico intermedio) la cantidad de metástasis (la enfermedad oligometastásica en general cursa con mejor pronóstico), estado funcional (mejores desenlaces para ECOG 0-1 versus ≥ 2), lateralidad del tumor (los tumores del lado derecho conllevan peor pronóstico versus los tumores del lado izquierdo), presencia o ausencia de mutaciones en *BRAF* (en los tumores con mutación de *BRAF* presentan pronóstico sombrío versus los que no conllevan esta mutación) entre otras (6).

Los factores por considerar antes de iniciar un tratamiento sistémico de primera línea para el manejo de la enfermedad metastásica son: estado funcional del paciente, estado mutacional de RAS y *BRAF*, MSI-H, lateralidad del tumor primario, si previamente recibieron terapia adyuvante y los objetivos propios que se buscan: tasa de respuesta, paliación de síntomas, supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG) y toxicidad (7).

Actualmente el estándar de tratamiento consiste en quimioterapia en doblete con una fluoropirimidina (5-FU o capecitabina) más oxaliplatino o irinotecan y en caso súper seleccionados tripletes (FOLFOXIRI) siendo esta última estrategia en pacientes con excelente estado funcional (ECOG 0-1) y en donde el objetivo primario es alcanzar la mayor tasa de respuesta como por ejemplo en el escenario de terapia de conversión o rápida paliación de síntomas en enfermedad multimetastásica (8-9).

Como ya se mencionó anteriormente, el advenimiento de terapias blanco en el entorno metastásico ha mejorado todos los parámetros de eficacia (tasa de respuesta, SLP y SG. Dentro de esos fármacos destacan terapias dirigidas al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento epidérmico (EGFR), terapia anti-HER2 y recientemente la inmunoterapia con inhibidores de puntos de control PD1, PDL-1 (10).

Finalmente, la terapia de mantenimiento con fluoropirimidina más un agente biológico se ha adoptado como un estándar en la práctica actual después de 4-6 meses de terapia intensiva ya sea con un doblete o un triplete, particularmente basado en oxaliplatino debido a la neurotoxicidad limitante. En diversos ensayos se ha demostrado que suspender el oxaliplatino después de 4-6 meses de tratamiento y continuar solo con la fluoropirimidina y el biológico, no afecta el pronóstico del paciente impactando de manera positiva en reducir la tasa de neurotoxicidad (11-12).

BEVACIZUMAB

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que se une y bloquea el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), evitando su unión con los receptores endoteliales 1, 2 y 3. El efecto final es la inhibición de formación de nuevos vasos, regresión de la vasculatura tumoral recién formada, alteración de la función vascular y el flujo sanguíneo tumoral y efectos directos sobre las células tumorales. Se ha demostrado que el bevacizumab es una droga activa en todos los pacientes con CCR metastásico, independiente de la lateralidad y

estatus mutacional del RAS y con potencial beneficio en pacientes con BRAF mutado de mal pronóstico (13-14).

El bevacizumab fue aprobado en el año 2004 por la FDA para el tratamiento de primera línea de pacientes con CCR metastásico sumado a un esquema de quimioterapia con 5-FU más irinotecan. Fue un ensayo en el cual se comparó la combinación de bevacizumab con el régimen que contenía irinotecan, 5-FU y leucovorin (IFL) en bolo versus el esquema IFL más placebo. Se demostró que el bevacizumab mejoraba significativamente la supervivencia global de 20.3 versus 15.6 meses, la SLP 10,6 versus 6,2 meses, con tasas de respuesta 44.8 vs 34.8%. En cuanto a resultados de seguridad, la tasa de eventos adversos de grado 3-4 fue en el orden del 10% correspondientes en mayor medida a hipertensión, diarrea y leucopenia (15).

Posteriormente el estudio NO16966 evaluó la adición de bevacizumab a quimioterapia basada en oxaliplatino con fluoropirimidina oral (XELOX) o intravenosa (FOLFOX4). Hubo una mejoría significativa en la SLP de 9.4 meses versus 8.0 meses (HR, 0.83; IC del 97.5%, 0.72 a 0.95; p =0.0023). La mediana de SG fue 21,3 meses en el grupo de quimioterapia más bevacizumab versus 19,9 meses en el grupo de quimioterapia + placebo (16).

TERAPIA DE MANTENIMIENTO CON BEVACIZUMAB

En diferentes estudios se ha valorado el beneficio del bevacizumab como terapia de mantenimiento, ya sea solo o combinado con alguna fluoropirimidina, posterior

a un régimen con un doblete (fluoropirimidina más oxaliplatino/irinotecan), con la finalidad de disminuir la neurotoxicidad en pacientes tratados inicialmente con un régimen de las características mencionadas anteriormente (17-18).

En el estudio CAIRO 3 se asignaron al azar a 558 pacientes con enfermedad estable después de seis ciclos de XELOX más bevacizumab no elegibles para metastasectomía potencialmente curativa. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a tratamiento de mantenimiento con capecitabina y bevacizumab u observación. El criterio de valoración principal fue la SLP2 (tiempo a la segunda progresión). El mantenimiento se asoció con un aumento en la SLP2 (11,7 frente a 8,5 meses, HR 0,67, $p < 0,0001$), además de mejoría en SG (mediana de 21,6 frente a 18,1 meses, HR 0,89, $p = 0,22$). Con respecto a la seguridad, generalmente bien tolerado, sólo con un aumento de la incidencia del síndrome mano-pie 23%. En relación con la neurotoxicidad se presentó en el 10% de los pacientes con terapia de mantenimiento versus 5% en la observación. En cuanto a la calidad de vida global no se vio deteriorada durante el tratamiento de mantenimiento. En conclusión, la terapia de mantenimiento demostró ser eficaz, disminuyó la neurotoxicidad y no deterioró la calidad de vida (19).

BEVACIZUMAB VERSUS ANTI-EGFR, LA INFLUENCIA DE LA LATERALIDAD Y ESTATUS MUTACIONAL

Con base en diferentes estudios, se ha demostrado que los pacientes con CCR del lado derecho (que comprende del ciego hasta el ángulo esplénico) no se benefician de las terapias anti-EGFR en tratamiento de primera línea, se plantea

que esta respuesta pueda estar ligada a los distintos orígenes embriológicos entre ambos lados, diferencias mutacionales en relación con el RAS, BRAF, MSI-H, microbioma, entre otros. La diferencia es considerable en términos de SG con el uso de terapia anti-EGFR, en particular Cetuximab en pacientes con CCR metastásico del lado derecho 16,4 meses versus 37,5 meses del lado izquierdo, HR 1,97; IC del 95 % 1,56–2,48 meses). El análisis agrupado de diversos ensayos aleatorizados ha corroborado dicha diferencia (20-21).

FIRE-3, fue un ensayo fase 3 que comparó FOLFIRI más cetuximab versus FOLFIRI más bevacizumab en pacientes con CCR metastásico KRAS exón 2 Wilde type. El objetivo primario fue la tasa de respuesta objetiva, misma que fue significativamente más alta con cetuximab 72 versus 56%. Asimismo, con mejoría SG 33 versus 25 meses, beneficio no visible en SLP 10,3 versus 10,2 meses (22). En un sub-análisis posterior, de este y 2 ensayos más, el beneficio de cetuximab sólo se observó en el lado izquierdo con mediana de SG de 38 frente a 28 meses, mientras que, en el lado derecho, bevacizumab obtuvo mejores resultados mediana de SG 23 frente a 18,3 (23).

CALGB/SWOG 80405, fue otro ensayo que comparó cetuximab versus bevacizumab en combinación con FOLFIRI o FOLFOX en pacientes con tumores KRAS exón 2 de Wilde type. En dicho estudio la mediana de SG fue similar (30 versus 29 meses para cetuximab y bevacizumab, respectivamente), al igual que la SLP. Un informe preliminar posterior de un análisis retrospectivo encontró que entre los pacientes con tumores RAS de tipo salvaje, cetuximab proporcionó una

supervivencia superior para aquellos con tumores primarios del lado izquierdo (mediana de 39 versus 33 meses), mientras que bevacizumab fue superior a cetuximab para pacientes con tumores primarios del lado derecho (24-25).

Finalmente, el impacto de la lateralidad como factor predictivo de respuesta deriva de un meta-análisis publicado en EJC 2017 por Holch et al donde se demuestra que la terapia anti-EGFR disminuye el riesgo de muerte en un 29% en tumores del lado izquierdo mientras que bevacizumab favorece a los tumores derechos (26).

Actualmente la terapia con inhibidores de PD-1 (Pembrolizumab) se considera una opción de tratamiento en aquellos pacientes con CCR metastásico con MSI-H en la primera línea tal cual lo demostró el estudio KEYNOTE-177 el cual comparó pembrolizumab versus quimioterapia de primera línea a elección del investigador demostrando mejoría en la SLP (16.5 versus 8.2 meses, HR 0.59, p 0.001), y en la SG a 36 meses 61% versus 50%, HR 0.74, p 0.03) así como la tasa de respuesta 45.1% versus 31% (27).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hasta el momento, se desconocen los resultados en términos de efectividad y seguridad que ofrece la combinación de bevacizumab más quimioterapia en el tratamiento de los pacientes con CCR con metástasis irresecables que se atienden en nuestro hospital. Para enfocar este problema, nos planteamos la siguiente pregunta.

En una cohorte de pacientes con CCR con metástasis sincrónicas o metacrónicas, irresecables en su presentación, tratados con bevacizumab más quimioterapia en primera línea en la UMAE Hospital de Oncología:

¿Cuál es la supervivencia libre de progresión (SLP) de los pacientes con CCR metastásico tratados con bevacizumab más quimioterapia de primera línea de acuerdo la lateralidad del tumor primario?

JUSTIFICACIÓN

El Bevacizumab es uno de varios agentes terapéuticos aprobados a nivel mundial para el tratamiento de primera línea del CCR metastásico; diversos estudios han demostrado que cuando se suma a la quimioterapia de primera línea (FOLFOX, XELOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI, Fluoropirimidinas) incrementa la eficacia en términos de tasa de respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global de los pacientes.

Hasta estos momentos no existe información de factores como la lateralidad del sitio del tumor primario en los resultados obtenidos en una Unidad con nuestra población y condiciones clínicas.

La finalidad de este estudio es evaluar la SLP en pacientes tratados con bevacizumab sumado a una quimioterapia de primera línea en pacientes con CCR metastásico atendidos en la UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Se evaluará la supervivencia libre de progresión y de manera secundaria las tasas de respuesta y el perfil de seguridad en la cohorte estudiada.

HIPOTESIS

La SLP de pacientes con CCR metastásico tratados con quimioterapia y bevacizumab en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS entre los años 2016 al 2021, es similar a lo reportado en la literatura de acuerdo con la lateralidad del tumor primario.

OBJETIVOS

Primario:

Determinar la supervivencia libre de progresión en una cohorte de pacientes con CCR metastásico ajustada por lateralidad del sitio primario, atendidos en la UMAE Hospital de Oncología tratados con bevacizumab más quimioterapia como tratamiento de primera línea.

Secundarios:

Evaluar las tasas de respuesta, duración de la respuesta y perfil de toxicidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño.

Observacional, descriptivo, retrospectivo longitudinal

2. Universo de Estudio.

Se seleccionarán pacientes con el diagnóstico de CCR metastásico confirmados por reporte de patología tratados con bevacizumab más quimioterapia en primera línea de tratamiento en la Consulta Externa del Servicio de Oncología Médica en la UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el periodo comprendido de mayo de 2016 a abril de 2021.

3. Tipo de Muestreo.

No probabilístico por conveniencia.

Casos consecutivos

4. Criterios de Selección.

a. Inclusión.

- i. Pacientes mayores de 18 años
- ii. Diagnóstico de CCR metastásico corroborado histológicamente
- iii. Tratamiento con bevacizumab más quimioterapia en primera línea

- iv. Haber recibido tratamiento por lo menos durante 1 ciclo para la evaluación de la toxicidad y 4 para respuesta
- v. Estadios clínicos IV o recurrente.

b. Exclusión.

- i. Antecedente de haber recibido otra terapia blanco de primera línea

c. Eliminación.

- i. Retiro de consentimiento

Definición de las Variables:

	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Tiempo de vida de una persona medida en años	Número de años de vida que el paciente refiere en valoración inicial de la Consulta Externa de Oncología Médica	Cuantitativa	Años cumplidos
Sexo	Fenotipo que define el género al cual se pertenece, hombre o mujer.	Género del paciente	Cualitativa dicotómica	1.- mujer 2.- hombre
Sitio primario	Lugar anatómico donde se originó la neoplasia maligna	Área del intestino grueso donde se encuentra el tumor, colon o recto	Cualitativa dicotómica	1. Colon 2. Recto
Subsitio primario	Lugar anatómico donde se originó la neoplasia maligna	Parte del intestino grueso entre el ciego y el recto, constituida por las porciones ascendente, transversa, descendente y sigmoide.	Cualitativa ordinal nominal	1.C. ascendente 2.C. transversa 3.C. descendente 4.C. sigmoides
Sitios metastásicos	Órganos con actividad tumoral por evaluación clínica y/o radiográfica.	Número de órganos afectados del paciente	Cuantitativa ordinal	Número de órganos afectados
Lateralidad	Sitio con respecto al flanco del paciente donde se encuentra el tumor en el colon	Sitio con respecto a la línea media en el cual se encuentra el tumor.	Cualitativa dicotómica	Colon derecho: Colon izquierdo:
Etapa clínica al diagnóstico (Anexo 2 tabla de TNM)	Etapa clínica de acuerdo a TNM AJCC 8 edición	Etapa clínica de acuerdo a TNM AJCC 8 edición al momento de la primera valoración	Cualitativa ordinal	Etapa I Etapa II Etapa III Etapa IV

Enfermedad Metastásica de Inicio	Propagación de un cáncer a un órgano distinto de aquel en el que se inició al momento del diagnóstico	Metástasis corroborada mediante técnicas de imagen al momento del diagnóstico.	Cualitativa dicotómica	1.- Si 2.- No
Enfermedad Recurrente	Propagación de un cáncer a un órgano distinto de aquel en el que se inició posterior a la resección del tumor primario y posterior a un periodo libre de enfermedad	Metástasis a distancia corroborada mediante tomografía computarizada posterior a un periodo libre de enfermedad.	Cualitativa dicotómica	1.- Si 2.-No
Esquemas de quimioterapia	Combinación de fármacos y anticuerpos monoclonales que se administran para obtener una mayor respuesta	Número de ciclos recibidos de dicha combinación de fármacos.	Cualitativa ordinal	XELOX FOLFIRI FOLFOXIRI + BEVA (ANEXO 1)
Número de ciclos de quimioterapia	Cantidad de veces que se aplica la combinación de medicamentos para obtener respuesta esperada	Número de ciclos recibidos de dicha combinación de fármacos.	Cualitativa ordinal	Numero de ciclos.
Terapia de mantenimiento	Tratamiento sistémico que se administra posterior a obtener máxima respuesta con una primera línea para mantener el beneficio del tratamiento y disminuir toxicidades	Número de ciclos recibidos de tratamiento durante el mantenimiento-posterior a un a primera línea de tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.	Cualitativa ordinal	Numero de ciclos.
Tasas de respuesta por criterios de RECIST que supongo que es la que utilizaras. ANEXO 3	Disminución o aumento en el tamaño o número de las lesiones medibles por acción del tratamiento	Evaluación por imagen mediante tomografía axial computarizada realizada a los 4 meses a partir de la primera dosificación para evaluar respuesta tumoral de acuerdo con RECIST 1.1	Cualitativa Nominal	1.- Respuesta Completa: desaparición de todas las lesiones medibles. 2.- Progresión: incremento en más del 20% del tamaño de las lesiones o aparición de nuevas. 3.- Resp Parcial: Disminución en más del 30% del tamaño de las lesiones medibles. 4.- Enfermedad

				Estable: sin incremento o disminución en el tamaño de las lesiones no se puede clasificar como respuesta completa o parcial.
Antígeno carcinoembrionario	Proteína secretada como respuesta a carga tumoral	Cantidad de antígeno carcinoembrionario por análisis bioquímico en suero en UI/L	Cuantitativa ordinal	1. Normal \leq 5 UI /L 2. Elevado mayor a 5 UI /L
SLP	Tiempo de vida en meses desde el inicio del tratamiento hasta el aumento de enfermedad por clínica o imagen	Tiempo de vida en meses desde el inicio del tratamiento de primera línea hasta la corroboración de progresión clínica o por imagen (tomografía, gammagrama óseo o resonancia magnética), ya sea por incremento de volumen tumoral o aparición de nuevas lesiones posterior al inicio de la terapia de mantenimiento	Cuantitativa Continua	Meses
Anemia	Desorden caracterizado por la reducción en la cifra de hemoglobina en 100 ml de sangre. Menor a 13 g/dl en hombres y menor a 12 g/dl en mujeres.	Se tomará el dato del expediente clínico posterior al primer ciclo de haber tratamiento y cada siguiente ciclo	Cualitativa	Grados 1 a 5 Grado 1 <10 g/dl Grado 2 8-10 g/dl Grado 3 < 8 g/dl Grado 4 consecuencias potencialmente mortales, indicación de intervención urgente. Grado 5 muerte
Neutropenia	Hallazgo basado en resultados de laboratorio que indica una disminución en el número de neutrófilos en una muestra de sangre.	Se tomará el dato del expediente clínico posterior al primer ciclo de haber tratamiento y cada siguiente ciclo	Cualitativa	Grados 1 a 4 Grado 1 <1500 células/mm ³ Grado 2 1000- <1500 células/mm ³ Grado 3 500- <1000 células/mm ³ Grado 4 <500 células/mm ³
Trombocitopenia	Hallazgo basado en resultados de laboratorio que indica un decremento en el	Se tomará el dato del expediente clínico posterior al primer ciclo de haber tratamiento y cada	Cualitativa	Grados 1 a 4 Grado 1 <75,000/mm ³

	número de plaquetas en una muestra de sangre.	siguiente ciclo		Grado 2 <75000-50000 /mm3 Grado 3 <50,000-25,000/mm3 Grado 4 <25,000/mm3
Toxicidad no hematológica				
Hipertensión	Desorden caracterizado por un incremento patológico de la tensión arterial.	Se tomará el dato del expediente clínico posterior al primer ciclo de haber tratamiento y cada siguiente ciclo	Cualitativa	Grados 1 a 5 Grado 1 sistólica 140-159 mmHg o diastólica 90-99 mmHg. Grado 2 sistólica 140-159 mmHg o diastólica 90-99 mmHg Grado 3 sistólica >160 mmHg o diastólica >100 mmHg Grado 4 consecuencias potencialmente mortales, indicación de intervención urgente. Grado 5 muerte
Estomatitis	Desorden caracterizado por ulceración o inflamación de la mucosa oral.	Se tomará el dato del expediente clínico posterior al primer ciclo de haber tratamiento y cada siguiente ciclo	Cualitativa	Grados 1 a 3 Grado 1 Asintomáticos o síntomas leves, la intervención no está indicada. Grado 2 dolor moderado o úlceras que no interfieren con la ingesta oral, se indican cambios en la dieta. Grado 3. Dolor grave, interfiere con ingesta oral. Grado 4. Compromete la vida. está indicada la

				intervención urgente.
Diarrea	Desorden caracterizado por un incremento en la frecuencia y/o disminución de la consistencia de las heces.	Se tomará el dato del expediente clínico a partir del primer mes de haber iniciado el tratamiento y cada mes siguiente.	Cualitativa	<p>Grados 1 a 5</p> <p>Grado 1. Hasta 3 evacuaciones por día sobre lo basal, incremento leve en el gasto de la estoma comparado al basal.</p> <p>Grado 2. 4 a 6 evacuaciones por día sobre lo basal, incremento moderado del gasto de la estoma comparado con lo basal, limita el cuidado instrumental.</p> <p>Grado 3 > 7 evacuaciones por día sobre lo basal, está indicada la hospitalización. Aumento grave en el gasto de la estoma, comparado con lo basal, limita el autocuidado.</p> <p>Grado 4. Consecuencias potencialmente mortales, indicación de intervención urgente.</p> <p>Grado 5 muerte</p>
Fatiga	Trastorno caracterizado por un estado de debilidad generalizada con una incapacidad pronunciada para reunir la suficiente energía para realizar actividades cotidianas.	Se tomará el dato del expediente clínico posterior al primer ciclo de haber tratamiento y cada siguiente ciclo	Cualitativa	<p>Grados 1 a 3</p> <p>Grado 1. Se alivia con el descanso.</p> <p>Grado 2. No se alivia con el descanso, limita las actividades instrumentadas de la vida diaria.</p>

				Grado 3. La fatiga no mejora con el descanso, autocuidado limitado.
Síndrome de mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar)	Desorden caracterizado por enrojecimiento, incomodidad, edema, parestesias en las palmas de las manos o las plantas de los pies.	Se tomará el dato del expediente clínico posterior al primer ciclo de haber tratamiento y cada siguiente ciclo	Cualitativa	<p>Grado 1. Cambios mínimos en la piel o dermatitis (por ejemplo, eritema, edema, hiperqueratosis) sin dolor.</p> <p>Grado 2. Cambios en la piel (descamación, ampollas, sangrado, fisuras, edema o hiperqueratosis) con dolor; limita actividades instrumentadas.</p> <p>Grado 3. Cambios graves en la piel (descamación, ampollas, sangrado, fisuras, edema o hiperqueratosis) con dolor; limita autocuidado.</p>
Náusea	Sensación desagradable de estar a punto de vomitar, puede ocurrir sola o puede acompañar al vómito (la expulsión forzada del contenido gástrico), dispepsia u otros síntomas gastrointestinales	Se tomará el dato del expediente clínico posterior al primer ciclo de haber tratamiento y cada siguiente ciclo.	Cualitativa	<p>Grado 1 a 3</p> <p>Grado 1. Pérdida de apetito sin alteración en los hábitos alimenticios.</p> <p>Grado 2. Disminución de la alimentación sin pérdida de peso significativa, deshidratación o malnutrición.</p> <p>Grado 3. Calorías orales o ingreso líquidos inadecuados o necesidad a</p>

				alimentación por nutrición parenteral, sonda de alimentación o indicación de ingreso a hospital
Vómito	Desorden caracterizado por el acto reflejo de expulsar el contenido del estómago por la boca	Se tomará el dato del expediente clínico posterior al primer ciclo de haber tratamiento y cada siguiente ciclo	Cualitativa	<p>Grados 1-4.</p> <p>Grado 1. Intervención no indicada</p> <p>Grado 2. Hidratación intravenosa ambulatoria; intervención médica indicada</p> <p>Grado 3. Se indica alimentación por sonda, nutrición parenteral total u hospitalización</p> <p>Grado 4. Consecuencias que amenazan la vida.</p>
Neuropatía Sensorial periférica	Desorden caracterizado por el daño o la disfunción de los nervios sensoriales periféricos	Se tomará el dato del expediente clínico posterior al primer ciclo de haber tratamiento y cada siguiente ciclo	Cualitativa	<p>Grado 1 a 4.</p> <p>Grado 1. Asintomático</p> <p>Grado 2. Síntomas moderados; limita las actividades diarias de la vida instrumentales.</p> <p>Grado 3. Síntomas severos, limita actividades diarias de la vida básicas</p> <p>Grado 4. Consecuencias que amenazan la</p>

				vida, intervención urgente indicada
Alopecia	Desorden caracterizado por una disminución en la densidad del cabello en comparación con lo normal para un individuo dado a una edad y ubicación del cuerpo determinadas	Se tomará el dato del expediente clínico posterior al primer ciclo de haber tratamiento y cada siguiente ciclo	Cualitativa	<p>Grados 1 a 2</p> <p>Grado 1. Pérdida de cabello de <50% de lo normal para ese individuo que no es evidente desde la distancia sino solo en una inspección cercana; es posible que se requiera un peinado diferente para cubrir la pérdida de cabello, pero no requiere una peluca o un postizo para camuflarse</p> <p>Grado 2. Pérdida de cabello de $\geq 50\%$ normal para ese individuo que es evidente para los demás; una peluca o postizo es necesario si el paciente desea camuflar completamente la pérdida de cabello; asociado con el impacto psicosocial.</p>
Dolor abdominal	Desorden caracterizado por una sensación marcada de disconfort en la región abdominal	Se tomará el dato del expediente clínico posterior al primer ciclo de haber tratamiento y cada siguiente ciclo	Cualitativa	<p>Grados 1-3</p> <p>Grado 1. Dolor leve</p> <p>Grado 2. Dolor moderado, limita actividades instrumentales de la vida diaria</p> <p>Grado 3. Dolor severo, limita las actividades</p>

				básicas de la vida diaria.
Trombosis	Desorden caracterizado por la oclusión de un vaso por un trombo y/o embolia a otro vaso	Se tomará el dato del expediente clínico posterior al primer ciclo de haber tratamiento y cada siguiente ciclo	Cualitativa	<p>Grados 1-4.</p> <p>Grado 1. Intervención médica no indicada (p. ej., trombosis superficial)</p> <p>Grado 2. Intervención médica indicada</p> <p>Grado 3. Intervención médica urgente indicada (p. ej., embolia pulmonar o trombo intracardíaco)</p> <p>Grado 4. Consecuencias potencialmente mortales con inestabilidad hemodinámica o neurológica.</p>
Fístula intestinal	Trastorno caracterizado por una comunicación anormal entre el intestino y otro órgano o sitio anatómico	Se tomará el dato del expediente clínico posterior al primer ciclo de haber tratamiento y cada siguiente ciclo	Cualitativa	<p>Grados 1-4</p> <p>Grado 1. Asintomático</p> <p>Grado 2. Sintomático, intervención invasiva no indicada</p> <p>Grado 3. Intervención invasiva indicada</p> <p>Grado 4. Consecuencias que amenazan la vida; intervención urgente indicada.</p>

Hemorragia digestiva	Trastorno caracterizado por el sangrado del tracto gastrointestinal	Se tomará el dato del expediente clínico posterior al primer ciclo de haber tratamiento y cada siguiente ciclo	Cualitativa	<p>Grados 1-4</p> <p>Grado 1. Síntomas leves, intervención no indicada</p> <p>Grado 2. Síntomas moderados, intervención indicada</p> <p>Grado 3. Transfusión indicada, Intervención invasiva indicada, hospitalización</p> <p>Grado 4. Consecuencias que amenazan la vida; intervención urgente indicada.</p>
Oclusión intestinal	Trastorno caracterizado por el bloqueo del flujo normal de los contenidos intestinales	Se tomará el dato del expediente clínico posterior al primer ciclo de haber tratamiento y cada siguiente ciclo	Cualitativa	<p>Grados 1-4</p> <p>Grado 1. Asintomático; únicamente observaciones clínicas o diagnósticas; intervención no indicada</p> <p>Grado 2. Sintomático, función gastrointestinal alterada</p> <p>Grado 3. hospitalización, Intervención invasiva indicada</p> <p>Grado 4. Consecuencias que amenazan la vida; intervención quirúrgica urgente indicada.</p>

Perforación intestinal	Trastorno caracterizado por una ruptura en la pared del intestino	Se tomará el dato del expediente clínico posterior al primer ciclo de haber tratamiento y cada siguiente ciclo	Cualitativa	<p>Grados 2-4</p> <p>Grado 2. Intervención invasiva no indicada</p> <p>Grado 3. Intervención invasiva indicada</p> <p>Grado 4. Consecuencias que amenazan la vida; intervención urgente indicada.</p>
Estreñimiento	Trastorno caracterizado por una evacuación irregular e infrecuente o difícil de los intestinos	Se tomará el dato del expediente clínico posterior al primer ciclo de haber tratamiento y cada siguiente ciclo	Cualitativa	<p>Grados 1-4</p> <p>Grado 1. Síntomas ocasionales o intermitentes; uso ocasional de ablandadores de heces, laxantes, modificación de la dieta o enema.</p> <p>Grado 2.</p> <p>Síntomas persistentes con el uso regular de laxantes o enemas; actividades de la vida diaria e instrumentales limitadas.</p> <p>Grado 3. Obstipación con indicación de evacuación manual; limitan el autocuidado y actividades de la vida diaria.</p> <p>Grado 4. Consecuencias que amenazan la vida; intervención urgente indicada</p>

PROCEDIMIENTOS

En el área de oncología médica se cuenta con una base de datos en la cual se tiene el registro de los pacientes que son valorados en dicho servicio, a partir de ella se identificarán los pacientes potenciales de ingreso al estudio. Se hará una revisión de los expedientes (físicos o electrónicos) de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, se recopilará la información en una base de datos y se hará el análisis estadístico de la información y posteriormente un reporte con el análisis y discusión de los datos obtenidos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El enfoque descriptivo de los resultados se efectuará con porcentaje, media o mediana y rango según corresponda. La sobrevida libre de progresión se estimará con el método de Kaplan-Meier y de este desenlace la asociación con la lateralidad se explorará de manera bivariada con la prueba de log-rank.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Sigue los lineamientos establecidos por la declaración de Helsinki y la Ley General de Salud de México. Debido a que éste es un estudio retrospectivo, no se requiere contacto con el paciente o familiar, por lo que no amerita el llenado de consentimiento informado. La realización del estudio es posible debido a que se cuenta con todos los recursos físicos (expediente físico y electrónico) y se cuenta con consentimiento informado general, que se firma previo al comienzo del tratamiento. Se respetará la confidencialidad puesto que no se especificarán

nombres ni número de afiliación. Se someterá a evaluación por el Comité Local de Investigación en Salud.

RIESGO DE LA INVESTIGACIÓN

Dada la naturaleza retrospectiva del estudio y que no habrá contacto con los pacientes ya que la información se obtendrá por medio de investigación documental de expedientes físicos y electrónicos consideramos que se trata de una investigación sin riesgo. La información de los pacientes será resguardada por los investigadores del protocolo. Se asignará un número identificador a cada paciente para resguardar la confidencialidad y privacidad de los datos.

Debido a lo anterior, se solicita la exención de carta de consentimiento informado.

BENEFICIOS

Los pacientes incluidos en este estudio no obtendrán un beneficio directo, pero la información que se obtenga con los resultados de este puede beneficiar a futuros pacientes tratados en esta unidad.

RECURSOS

Humanos

- Asesor Clínico: Dr. Alberto A. Pimentel, Médico Adscrito de Oncología Médica del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Asesor metodológico: Dr. Abdel Karim Dip Borunda, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Sustentante: Dra. Eloina Viveros Aguilar, Residente del 3er año de Oncología Médica del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Financieros

No requiere financiamiento económico. El análisis de los casos se realizará a través del Expediente Físico y/o Electrónico del Archivo de la Unidad.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

PROCEDIMIENTO						
	Enero a agosto 2022	Septiembre 2022	Octubre 2022	Oct/Nov 2022	enero 2023	abril 2023
Elaboración de antecedentes y marco teórico						
Registro del protocolo ante comité de ética e investigación						
Revisión de expedientes y selección de pacientes a incluir posterior a la aprobación						
Recolección de datos en expedientes de pacientes seleccionados posterior a la aprobación						
Determinación de resultados						
Análisis de resultados						
Revisión y aceptación de la presentación del trabajo de investigación						
Impresión del trabajo de investigación						

RESULTADOS

Se realizó un estudio de investigación en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional "Siglo XXI", diseñado y estructurada por el departamento de Oncología con el objetivo de examinar la sobrevida libre de progresión en pacientes con CCR metastásico tratados con quimioterapia de primera línea más bevacizumab, una vez recolectada la información pertinente, a continuación, se realiza un informe detallado de los resultados obtenidos.

Se incluyeron 245 pacientes en nuestro estudio de los cuales 151 fueron hombres y 94 mujeres. La mediana de edad al diagnóstico fue de 63 años. Sobre el sitio primario de hallazgo se reporta que el 54.3% (n=133) correspondió al colon, en el 45.7% (n=112) correspondió al recto. En cuanto a los subsitios afectados el ciego representó 5.3% (n=13), colon ascendente 15.5% (n=38), colon transverso 2.9% (n=7), colon descendente 5.3% (n=13), colon sigmoides 24.9% (n=61), recto 46.1% (112). Hablando de lateralidad, el 23.7% (n= 58) fueron del lado derecho y el 76.3% (187) del lado izquierdo, el 62.9% (n=154) debutaron como metastásicos y el 37.1% (n=91) eran enfermedad recurrente, el sitio de metástasis más común fue hígado 32% (n=80), la combinación de visceral y ganglionar 33% (n=82), hígado y pulmón 18% (n=43), pulmón 9% (n=22), peritoneo 4.8% (n=12) y ganglionar retroperitoneal 2% (n=5). El esquema de quimioterapia más utilizado fue CAPOX 58.8% (N=144), seguido de capecitabina 18% (n=44), FOLFOX 15.5% (n=37), FOLFIRI 6.1%, (n=15), D'Gramont 1.6% (n=4), FOLFOXIRI 0.4% (n=1). **(Tabla 1).**

Tabla 1. Características de la población

Variable	Mediana (rango)	
Edad (mediana en años)	63 (18-92)	
Sexo (%)		Total de pacientes
	%	N=
Masculino	61.6	151
Femenino	38.4	94
Sitio primario (%)	%	N=
Colon	54.3	133
Recto	45.7	112
Subsitio (%)	%	N=
Ciego	5.3	13
Colon ascendente	15.5	38
Colon trasverso	2.9	7
Colon descendente	5.3	13
Colon sigmoides	24.9	61
Recto	46.1	112

Tabla 1. Características de la población

Variable	Porcentaje	Total de pacientes
Lateralidad (%)	%	N=
Colon derecho	23.7	58
Colon izquierdo	76.3	187
Estatus de la enfermedad (%)	%	N=
Metastásica al diagnóstico	62.9	154
Recurrente	37.1	91
Esquemas de tratamiento (%)	%	N=
CAPOX	58.8	144
Capecitabina	18	44
FOLFOX	15.1	37
FOLFIRI	6.1	15
D`Gramont	1.6	4
FOLFOXIRI	.4	1

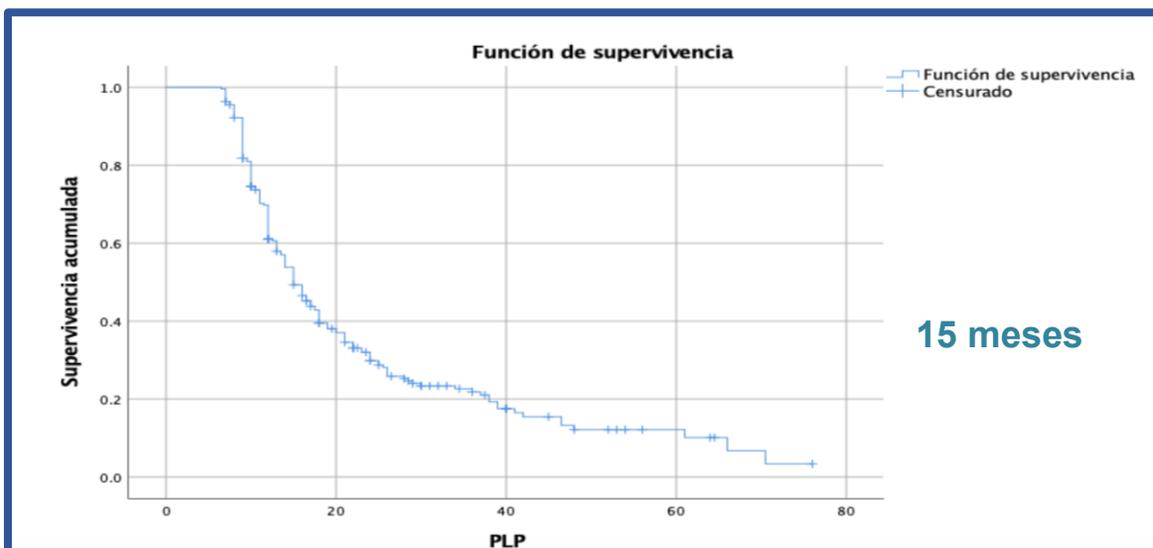
De acuerdo con los datos por Imagen, en el 60.8% (n=149) la enfermedad se mantuvo estable, en el 32.2% (n=79) hubo respuesta parcial y el 6.9% (n=17) presentaron respuesta completa al tratamiento (Tabla 2).

Tabla 2. Tasas de respuesta

Variable	Media (rango)	Total de pacientes
Tasa de respuesta (%)	%	N=
Respuesta completa	6.9	17
Respuesta parcial	32.2	79
Tasa de respuesta objetiva	39.1	96
Enfermedad estable	60.8	149

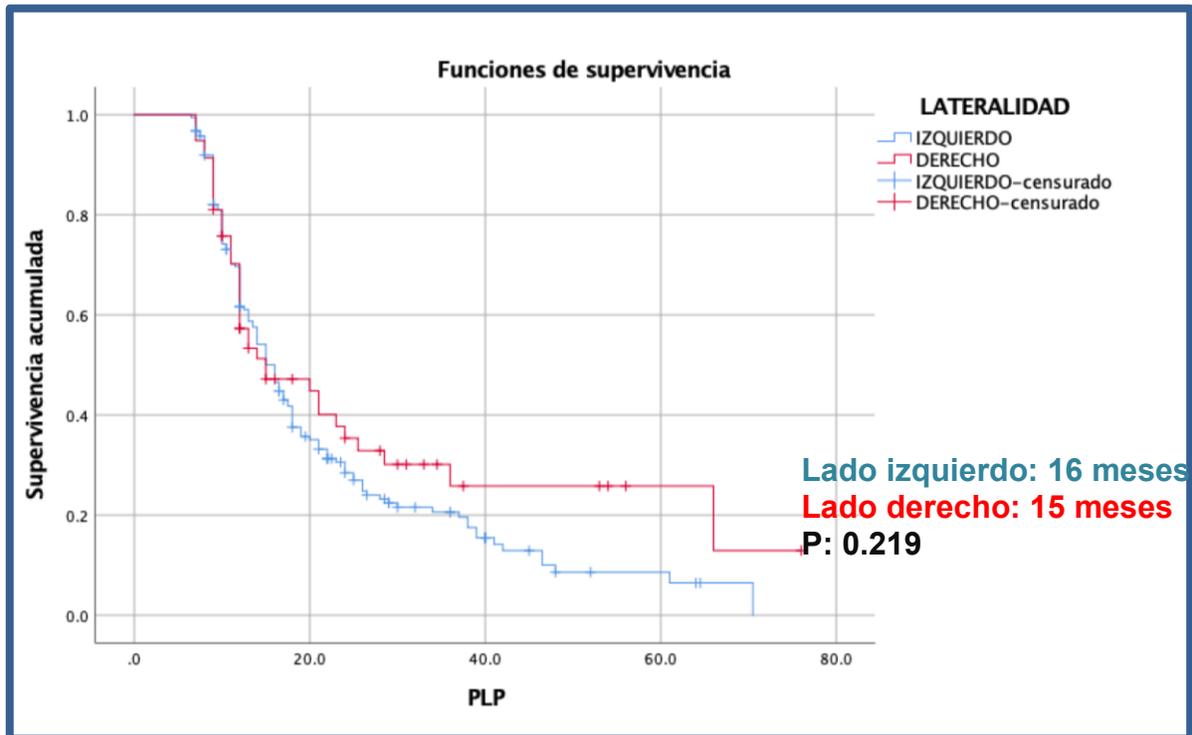
La mediana SLP en población general fue de 15 meses (Gráfica 1).

Gráfica 1. SLP población general

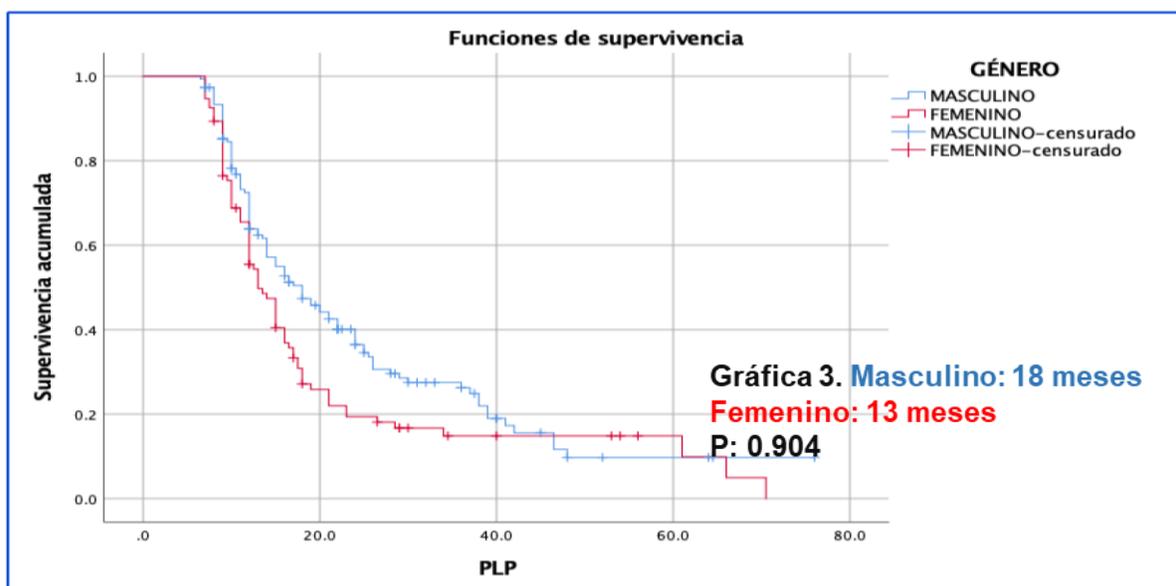


La mediana de SLP ajustada a lateralidad de tumor primario fue de 16 meses lado izquierdo, 15 meses lado derecho $p=0.219$ (Gráfica 2).

Gráfica 2. Supervivencia libre de progresión de acuerdo a lateralidad



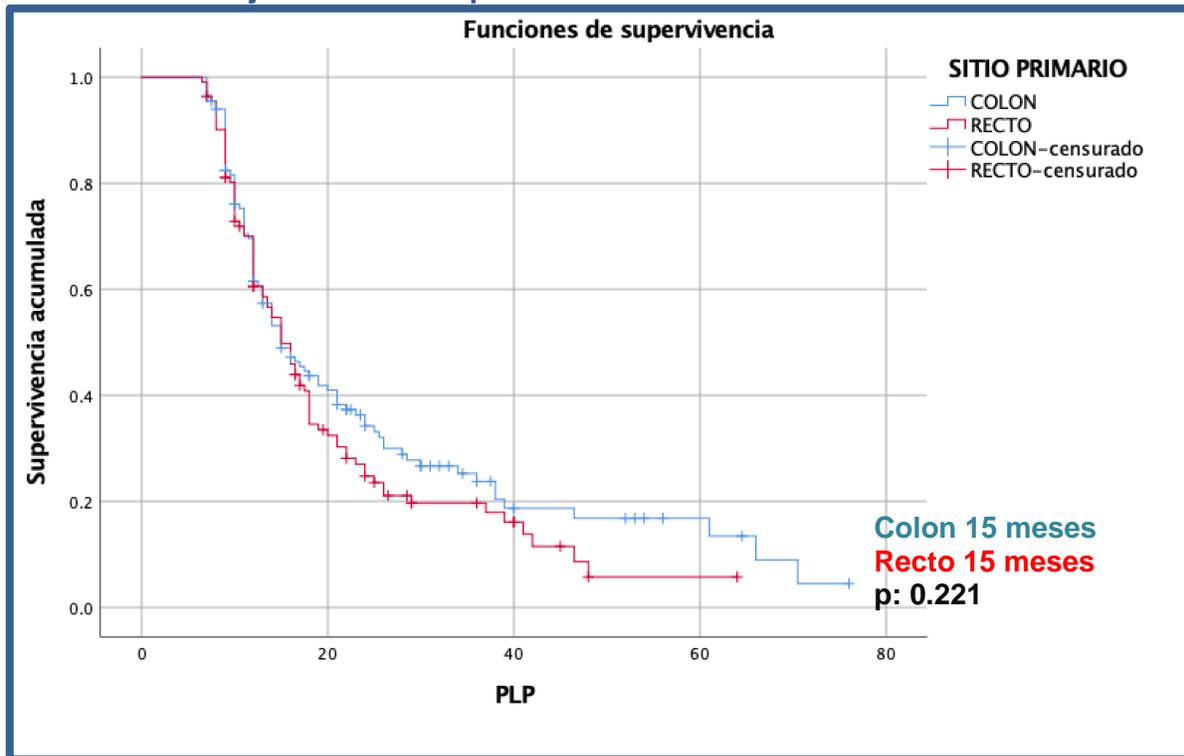
La mediana de SLP de acuerdo a sexo fue de 18 meses en hombres y de 13 meses en mujeres (Gráfica 3).



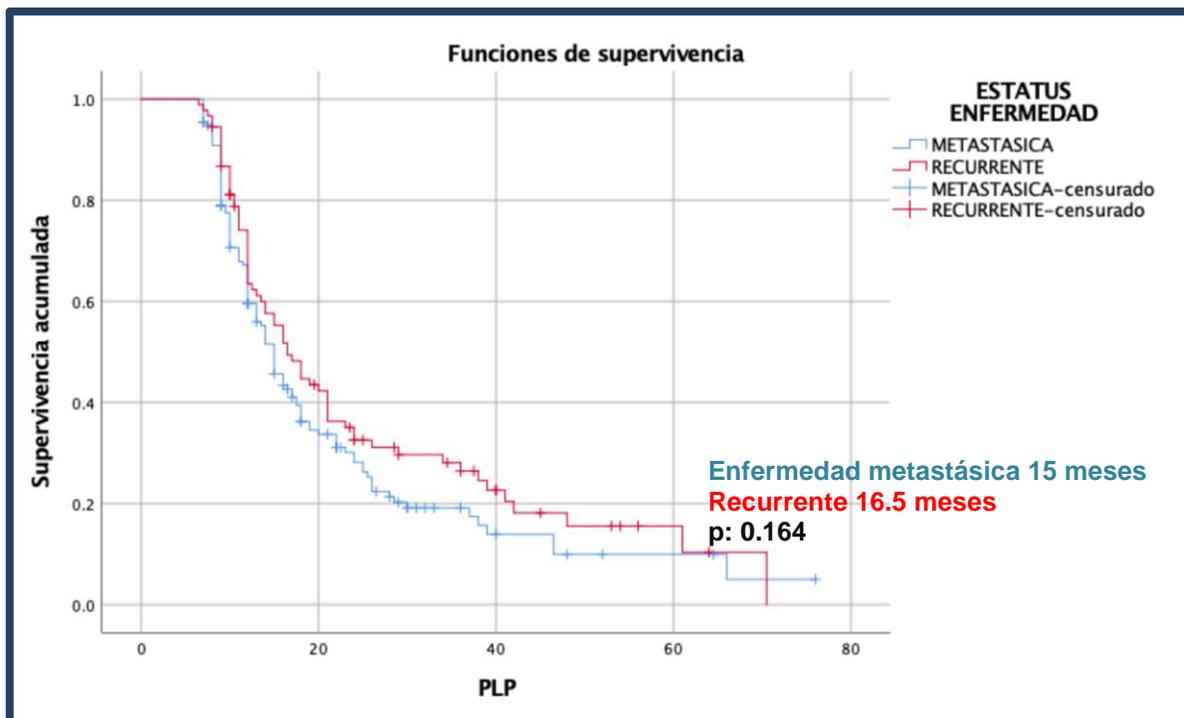
La mediana de SLP ajustada a sitio primario fue de 15 meses tanto para colon como para recto (gráfica 4). En cuanto a estatus de la enfermedad, para aquellos de debutaron con enfermedad metastásica de novo, la mediana de SLP fue de 15 meses y para los que presentaron recurrencia de enfermedad fue de 16.5 meses $p=0.164$ (gráfica 5). La mediana de SLP ajustada a sitios metastásicos de 13.5 meses para hígado, 14 meses pulmón, 12 meses peritoneo, 21 meses para enfermedad ganglionar retroperitoneal, 16.5 meses para la combinación de hígado y pulmón, 16 meses para la combinación de enfermedad ganglionar y visceral y 21 meses para otros sitios, $p: 0.959$ (gráfica 6). En cuanto a esquema de primera línea utilizado, la mediana de SLP fue de 16 meses para CAPOX, FOLFOX 11 meses, FOLFIRI 13.5 meses, Capecitabina 18 meses, D' Gramont 9.5 meses, FOLFOXIRI 12 meses, $p .114$ (gráfica 7). De acuerdo tasa de respuesta con tratamiento, la mediana de SLP fue de 36 meses para aquellos que obtuvieron una respuesta completa, 17.5 meses para respuesta parcial y 13.5 meses para enfermedad estable $p=0.001$ (gráfica 8).

Finalmente, las toxicidades más frecuentes reportadas de G3-4 fueron gastrointestinales 7.3%, cutáneas 4.5% y neuropatía 4.1%, durante la primera línea (tabla 3) y cutáneas 11.4%, hemorragia digestiva 4.5%, gastrointestinales 3.3% durante el mantenimiento (tabla 4).

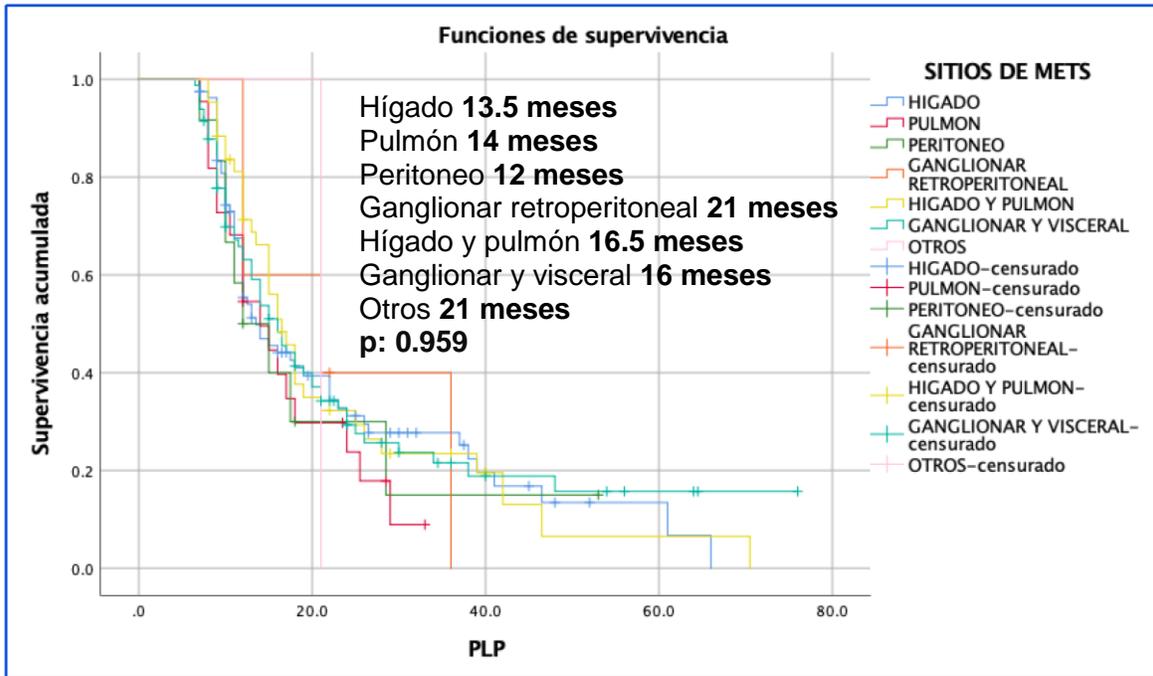
Gráfica 4. SLP ajustada a sitio primario



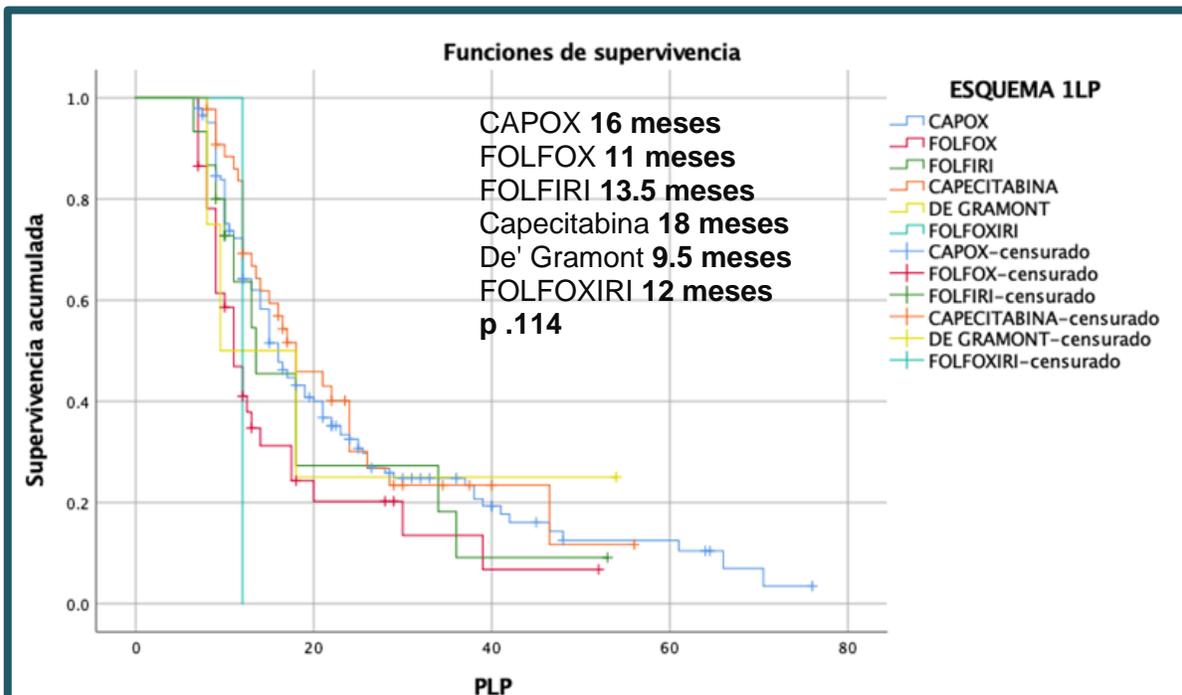
Gráfica 5. Supervivencia libre de progresión ajustado a estatus de enfermedad



Gráfica 6. Supervivencia libre de progresión ajustado a sitios de metástasis



Gráfica 7. Supervivencia libre de progresión ajustado a primera línea utilizada



Gráfica 8. Supervivencia libre de progresión ajustado a respuesta a la primera línea

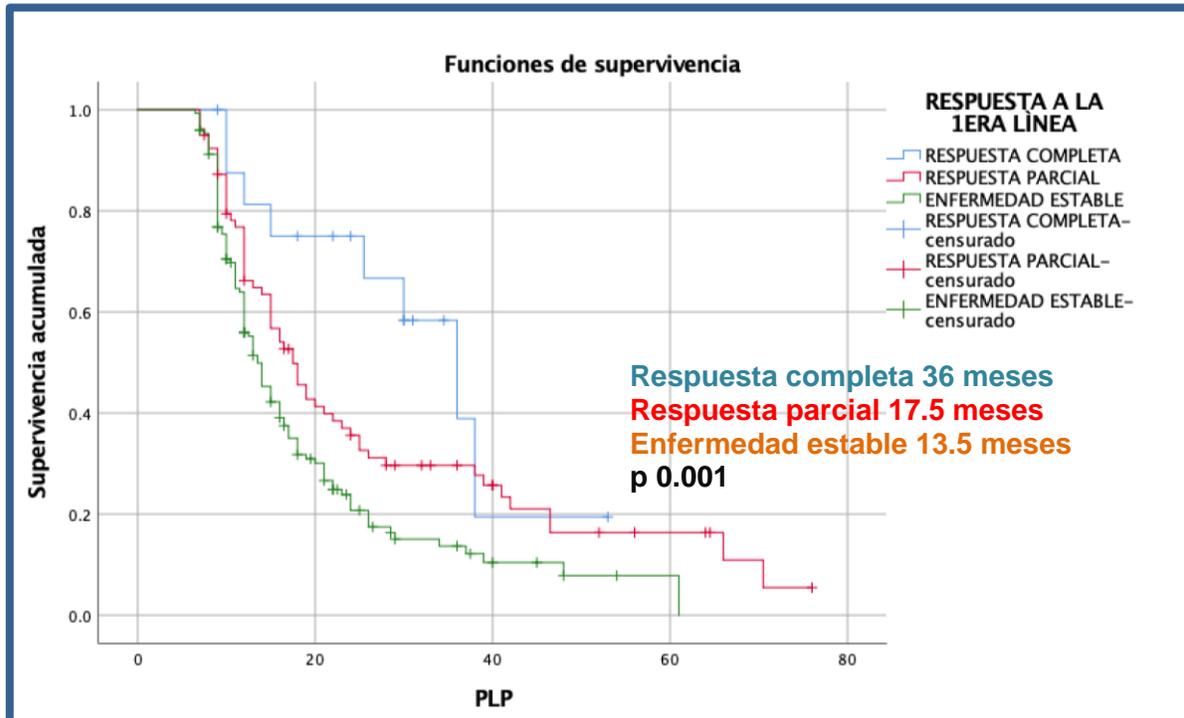


Tabla 3. Toxicidades tratamiento de primera línea

Variable	G3-4	Total de pacientes
Toxicidad QT (%)	%	N=
Ninguna		182
Cutánea	4.5	11
Gastrointestinal	7.3	18
Neuropatía	4.1	10
Hematológica	2.9	7
Cutánea y GI	.4	1
Cutánea, GI y neuropatía	2.9	7
Otros	3.7	9

Tabla 3. Toxicidades tratamiento de primera línea

Variable	G3-4	Total de pacientes
Toxicidad bevacizumab (%)	%	N=
Ninguna		243
Hemorragia	.4	1
Hipertensión	.4	1

Tabla 4. Toxicidades tratamiento de mantenimiento

Variable	G3-4	Total de pacientes
Toxicidad QT (%)	%	N=
Ninguna		197
Cutánea	11.4	28
Gastrointestinal	3.3	8
Neuropatía	.8	2
Hematológica	.8	2
Cutánea y GI	1.6	4
Cutánea, GI y neuropatía	1.2	3
Otros	.4	1

Variable	G3-4	Total de pacientes
Toxicidad bevacizumab (%)	%	N=
Ninguna		224
Hemorragia digestiva	4.5	11
Trombosis	.8	2
Oclusión	.4	1
Fístula	.8	2
Perforación	1.2	3
Hipertensión	.8	2

DISCUSIÓN

El cáncer CCR es la segunda causa más común de muerte por cáncer según datos de GLOBOCAN 2020. En México ocupa el segundo lugar en incidencia en hombres y el cuarto en mujeres, siendo el segundo lugar en mortalidad para población en general ¹. La lateralidad del tumor primario actualmente es considerada un factor de gran relevancia para la toma de decisiones terapéuticas en pacientes con CCR metastásico. Es bien sabido que los tumores derechos conllevan peor pronóstico ya que presentan mayor tasa mutacional del RAS, BRAF y mayor carga mutacional tumoral, así como también mayor estado de hipermutación, MSI-H y mutaciones en otros drivers como PI3KA, PTEN, entre otros⁶.

Este es el primer estudio realizado en población mexicana que tiene como objetivo primario evaluar la SLP ajustada a la lateralidad del tumor primario en pacientes con CCR metastásico tratados con quimioterapia de primera línea más bevacizumab.

Aproximadamente los tumores derechos representan un tercio de todos los tumores colorrectales, hallazgo que fue similar en la población de estudio, con porcentaje reportado de 23.7%.

Stintzing S. et al, reportan que la terapia con bevacizumab ha demostrado ser eficaz independientemente del estatus mutacional del RAS y los mejores desenlaces se observan en tumores derechos con una mediana de SG de 23 meses vs 18 meses con cetuximab.

Venook AP et al. Valoraron de igual forma la respuesta al tratamiento agrupando a los pacientes con KRAS no mutado de acuerdo al sitio de tumor primario, en izquierdo y derechos, reportando un SG de 24.2 meses en pacientes tratados con bevacizumab y 16.7 meses los tratados con cetuximab.

Las tasa de respuesta encontrada (39.1%) fue similar a lo reportado en el estudio de aprobación de bevacizumab (Hurwitz) 44.8% sin embargo con los esquemas actuales se alcanzan tasas de respuestas del orden del 50-55%.

La mediana en supervivencia libre de progresión en la población general fue de 15 meses siendo superior a lo reportado en el estudio pivotal CAIRO-3 (mediana de 11.5 meses).

Una de las interrogantes de nuestro estudio es que no hubo diferencias significativas entre el lado derecho y lado izquierdo, con una mediana de SLP de 15 meses para ambos lados, una posible explicación a esto es que sea probable que en la población mexicana no sea tan predominante la mutación de RAS, BRAF e MSI-H como lo reportado en la literatura mundial.

Actualmente se encuentra en marcha una extensión de este estudio, donde determinaremos la proporción de pacientes con las mutaciones antes mencionadas y posteriormente se reportará la correlación entre la lateralidad y el estatus mutacional.

CONCLUSIÓN

La lateralidad del tumor primario se ha establecido como un factor pronóstico independiente; los tumores derechos conllevan peor pronóstico. Alrededor de 1/3 de la muestra estudiada correspondió a tumores derechos 23.7%, porcentaje que concuerda con lo reportado en diferentes bibliografías.

Las tasas de respuesta alcanzada en nuestro estudio fueron de 39.1% acordes a lo encontrado en el estudio de aprobación de bevacizumab.

La mediana en supervivencia libre de progresión en población general alcanzada en nuestro estudio fue de 15 meses siendo superior a lo reportado en la bibliografía internacional.

No observamos diferencias significativas de acuerdo a la lateralidad siendo la mediana de SLP de 15 meses tanto en tumores derechos como izquierdos.

Las toxicidades más frecuentes reportadas de G3-4 fueron gastrointestinales 7.3%, cutáneas 4.5% y neuropatía 4.1%, durante la primera línea y cutáneas 11.4%, hemorragia digestiva 4.5%, gastrointestinales 3.3% durante el mantenimiento, siendo bien toleradas y similares a las reportadas en la literatura.

Se debe impulsar la investigación sobre las características clínicas, perfiles mutacionales y respuesta al tratamiento en los pacientes, dado que este es el primer trabajo en nuestro país que estudia la respuesta al tratamiento de primera línea de acuerdo con la lateralidad, siendo imperativo conocer otras variables de suma importancia como lo es el perfil mutacional, por tal motivo estamos corriendo una extensión de este protocolo donde éste será evaluado, para de esta manera mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes.

Anexos 1 esquemas de quimioterapia

Esquema	Fármaco	Dosis	Duración de los ciclos
XELOX	Oxaliplatino Capecitabina	130 mg/m ² 2000 mg/m ² /día	Día 1 cada 21 días Día 1 a 14 cada 21 días
FOLFOX	Oxaliplatino Ácido folínico 5-FU bolo 5-FU infusión continua	85 mg/m ² 400 mg/m ² 400 mg/m ² 1200 mg/m ²	Día 1 cada 14 días Día 1 cada 14 días Día 1 cada 14 días Día 1 y 2 infusión 24 horas cada 14 días
FOLFIRI	Irinotecan Ácido folínico 5-FU bolo 5-FU infusión continua	180 mg/m ² 400 mg/m ² 400 mg/m ² 1200 mg/m ²	Día 1 cada 14 días Día 1 cada 14 días Día 1 cada 14 días Día 1 y 2 infusión 24 horas cada 14 días
FOLFOXIRI	Oxaliplatino Irinotecan Ácido folínico 5-FU bolo 5-FU infusión continua	85 mg/m ² 160 mg/m ² 400 mg/m ² 400 mg/m ² 1200 mg/m ²	Día 1 cada 14 días Día 1 cada 14 días Día 1 cada 14 días Día 1 cada 14 días Día 1 y 2 infusión 24 horas cada 14 días

Anexo 2 TNM

Tumor primario (T)	
categoría T	criterio T
Tx	No se puede evaluar el tumor primario
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> , carcinoma intramucoso (afectación de la lámina propia sin extensión a través de la muscularis mucosae)
T1	El tumor invade la submucosa (a través de la muscularis mucosa pero no hacia la muscularis propia)
T2	El tumor invade la muscularis propia
T3	El tumor invade a través de la muscularis propia hacia los tejidos pericólicas.
T4	El tumor invade el peritoneo visceral o invade o se adhiere a un órgano o estructura adyacente
T4a	El tumor invade a través del peritoneo visceral (incluida la perforación macroscópica del intestino a través del tumor y la invasión continua del tumor a través de áreas de inflamación en la superficie del peritoneo visceral)
T4b	El tumor invade directamente o se adhiere a órganos o estructuras adyacentes
Ganglios linfáticos regionales (N)	

categoría N	N criterios		
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales		
N0	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales		
N1	De uno a tres ganglios linfáticos regionales son positivos (tumor en los ganglios linfáticos que miden $\geq 0,2$ mm), o hay cualquier cantidad de depósitos tumorales y todos los ganglios linfáticos identificables son negativos		
N1a	Un ganglio linfático regional es positivo		
N1b	Dos o tres ganglios linfáticos regionales son positivos		
N1c	Ningún ganglio linfático regional es positivo, pero hay depósitos tumorales en: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Subserosa ▪ Mesenterio ▪ Tejidos pericólicos o perirrectales/mesorrectales no peritonealizados 		
N2	Cuatro o más nodos regionales son positivos		
N2a	Cuatro a seis ganglios linfáticos regionales son positivos		
N2b	Siete o más ganglios linfáticos regionales son positivos		
Metástasis a distancia (M)			
categoría M	Criterio M		
M0	Sin metástasis a distancia por imagen, etc.; sin evidencia de tumor en sitios u órganos distantes. (Esta categoría no la asignan los patólogos.)		
M1	Se identifica metástasis en uno o más sitios u órganos distantes o metástasis peritoneal		
M1a	Se identifica metástasis en un sitio u órgano sin metástasis peritoneal		
M1b	Se identifica metástasis en dos o más sitios u órganos sin metástasis peritoneal		
M1c	La metástasis a la superficie peritoneal se identifica sola o con metástasis en otro sitio u órgano		
Grupos de estadios pronósticos			
Cuando T es...	Y N es...	Y M es...	Entonces el grupo de escenario es...
Tis	N0	M0	0
T1, T2	N0	M0	I
T3	N0	M0	IIA
T4a	N0	M0	IIB

T4b	N0	M0	IIC
T1-T2	N1/N1c	M0	IIIA
T1	N2a	M0	IIIA
T3-T4a	N1/N1c	M0	IIIB
T2-T3	N2a	M0	IIIB
T1-T2	N2b	M0	IIIB
T4a	N2a	M0	IIIC
T3-T4a	N2b	M0	IIIC
T4b	N1-N2	M0	IIIC
Cualquier T	Cualquier N	M1a	IVA
Cualquier T	Cualquier N	M1b	IVB
Cualquier T	Cualquier N	M1c	IVC

Anexo 3 criterios de RECIST

Respuesta completa (RC)	Desaparición de todas las lesiones, ganglios linfáticos menores de 10 mm
Progresión (P)	Incremento en más del 20% del tamaño de las lesiones, o aparición de nuevas lesiones
Respuesta parcial (RP)	Disminución en más del 30% del tamaño de las lesiones medibles
Enfermedad estable (EE)	Sin incremento o disminución en el tamaño de las lesiones, no se puede clasificar como respuesta completa o parcial.

Anexo 4.

Hoja de recolección de datos

Datos generales.

Folio:

Edad de diagnóstico: _____ Enfermedad recurrente o metastásica inicial:

Sexo: ____

Sitio primario	Subsitio primario	Fecha de inicio de tratamiento	Fecha de término de tratamiento	Número de ciclos de 1ª línea	Respuesta a la 1era línea	Número de ciclos de mantenimiento	Laterali dad	Eta pa clínica al diagnóstico	Número de sitios metastásicos	ACE al diagnóstico

Sitio de metástasis	Eritrodisestesia palmo-plantar	Hipertensión arterial	Estomatitis	Neutropenia	Trombocitopenia	Anemia	Náusea	Diarrea	Neuropatía sensorial periférica	Vómito

Alopecia	Hemorragia digestiva	Perforación intestinal	Fístula intestinal	Estreñimiento	Trombosis	Oclusión intestinal	Dolor abdominal

Anexo 5.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN**

**CARTA CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES/AS, y/o CO-
INVESTIGADORES/AS**

Ciudad de México, a 5 de septiembre de 2022

Yo **Alberto Alfonso Pimentel Rentería** investigador/a del HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, hago constar, en relación con el protocolo No. Pendiente titulado: **Supervivencia Libre de Progresión ajustada por lateralidad del tumor primario en pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma colo – rectal metastásico e irresecable tratados con quimioterapia y bevacizumab en primera línea entre los años 2016 al 2021 en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI** que me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, contratos, convenios, archivos físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio mencionado a mi cargo, o en el cual participo como co-investigador/a, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en la ejecución del mismo.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Distrito Federal, y sus correlativas en las entidades federativas, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Atentamente

Firma y nombre del investigador principal _____

Firma y nombre de los co-investigadores _____

Firma y nombre del alumno _____

Anexo 6.

CARTA COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD DESEMPEÑANDO FUNCIONES COMO: Revisor(a) De Expedientes Clínicos/Otros)

Yo, **Alberto Alfonso Pimentel Rentería**, en mi carácter de REVISOR(A) DE EXPEDIENTES CLÍNICOS, entiendo y asumo que, de acuerdo con el Art.16, del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, es mi obligación respetar la privacidad del individuo y mantener la confidencialidad de la información que se derive de mi participación en el estudio **Supervivencia Libre de Progresión ajustada por lateralidad del tumor primario en pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma colo – rectal metastásico e irresecable tratados con quimioterapia y bevacizumab en primera línea entre los años 2016 al 2021 en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI** y cuyo(a) investigador(a) responsable es **Alberto Alfonso Pimentel Rentería** Asimismo, entiendo que este documento se deriva del cumplimiento del Art. 14 1 de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares a la que está obligado todo(a) investigador(a).

Por lo anterior, me comprometo a no comentar ni compartir información obtenida a través del estudio mencionado, con personas ajenas a la investigación, ya sea dentro o fuera del sitio de trabajo, con pleno conocimiento de que la violación a los artículos antes mencionados es una causal de despido de mis funciones.

Nombre del investigador responsable, firma y fecha

Nombre del investigador asociado, firma y fecha

Nombre del alumno o investigador revisor, firma y fecha

1 “El responsable velará por el cumplimiento de los principios de protección de datos personales establecidos por esta Ley, debiendo adoptar las medidas necesarias para su aplicación. Lo anterior aplicará aún y cuando estos datos fueren tratados por un tercero a solicitud del responsable. El responsable deberá tomar las medidas necesarias y suficientes para garantizar que el aviso de privacidad dado a conocer al titular, sea respetado en todo momento por él o por terceros con los que guarde alguna relación jurídica”

Anexo 7.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN
AVISO DE PRIVACIDAD**

Aviso de Privacidad: Documento físico, electrónico o en cualquier otro formato generado por el responsable que es puesto a disposición del titular, previo al tratamiento de sus datos personales, de conformidad con el artículo 15 de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares. “El responsable en este caso es el investigador (a) responsable y el Titular el (la) participante”.

Título del Proyecto: Supervivencia Libre de Progresión ajustada por lateralidad del tumor primario en pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma colo – rectal metastásico e irresecable tratados con quimioterapia y bevacizumab en primera línea entre los años 2016 al 2021 en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Registro: R-2022-3602-036

Investigador(a) Responsable de recabar sus datos personales, del uso que se le dé a los mismos y de su protección:

Nombre: Alberto Alfonso Pimentel Rentería

Domicilio: Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores, CP 06720

Teléfono 56276900, ext. 22530

Correo electrónico: pimentelonco@gmail.com

Tipo de información que se solicitará:

Su información personal será utilizada con la finalidad de conocer las características clínicas de los pacientes con cáncer colo-rectal metatásico, para lo cual requerimos obtener los siguientes datos personales: Edad, sexo, lateralidad del tumor, sitios de metástasis, número de metástasis, así como otros datos considerados como sensibles de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, tales como: No aplica.

Es importante que usted sepa que todo el equipo de investigación que colabora en este estudio se compromete a que todos los datos proporcionados por usted sean tratados bajo medidas de seguridad y garantizando siempre su confidencialidad. En el caso de este proyecto las medidas que se tomarán para ello serán codificación de sus datos para evitar que pueda ser identificado, solo los investigadores tendrán acceso a sus datos.

Usted tiene derecho de acceder, rectificar y cancelar sus datos personales, así como de oponerse al manejo de los mismos o anular el consentimiento que nos haya otorgado para tal fin, presentando una carta escrita dirigida a el/la

Investigador(a) Responsable Alberto A. Pimentel Rentería o a la oficina del Presidente del Comité de Ética en Investigación del Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI, Dra. María Teresa de Jesús Cervantes Díaz, ubicado en Avenida Cuauhtémoc Núm. 330, Col. Doctores, CP 06720, Correo electrónico: comité.eticaonco@gmail.com.

Asimismo, le aclaramos que la información de sus datos personales puede ser compartida y manejada por personas distintas a esta institución. En este caso se compartiría en carteles o artículos científicos donde no aparecerá ningún dato que permita identificarlo.

Declaración de conformidad

Si usted no manifiesta oposición para que sus datos personales se compartan con las instancias mencionadas, se entenderá que ha otorgado su consentimiento para ello.

En caso de no estar de acuerdo favor de marcar el siguiente cuadro.

No consiento que mis datos personales sean transferidos en los términos que señala el presente aviso de privacidad.

Nombre y firma autógrafa del (la) titular (sujeto que participará en el estudio):

FECHA: [día/mes/año]

Sí aplica firma del sujeto de estudio en el aviso de privacidad ya que es un estudio prospectivo.

No aplica firma del sujeto del estudio en el aviso de privacidad ya que es un estudio retrospectivo y no se tendrá contacto con él.

Firma y nombre del investigador principal _____

Firma y nombre de los co-investigadores _____

Firma y nombre del alumno _____

BIBLIOGRAFÍA

1. GLOBOCAN 2020
https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/bars?mode=cancer&group_populations=1&multiple_cancers=1&sexes=1&cancers=28&populations=32_44_52_68_76_84_152_170_188_192_214_218_222_254_312_320_328_332_340_388_474_484_558_591_600_604_630_662_740_780_858_862&bar_mode=grouped&types=1
2. Howren A, Sayre EC, Loree JM, Gill S, Brown CJ, Raval MJ, Farooq A, De Vera MA. Trends in the Incidence of Young-Onset Colorectal Cancer With a Focus on Years Approaching Screening Age: A Population-Based Longitudinal Study. *J Natl Cancer Inst.* 2021 Jul 1;113(7):863-868.
3. Hayashi et al. Clinicopathological analysis of recurrence patterns and prognostic factors for survival after hepatectomy for colorectal liver metastasis. *BMC Surg.* 2010 Sep 27;10:27.
4. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC, Cercek A, Smith RA, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020 May;70(3):145-164.
5. V. Heinemann 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 Sep;15(10):1065-75.
6. K. M. Sjoquist et al. Personalizing Survival Predictions in Advanced Colorectal Cancer: The ARCAD Nomogram Project. *J Natl Cancer Inst.* 2018 Jun 1;110(6):638-648.
7. Dekker, E., Tanis, PJ, Vleugels, JLA, Kasi, PM y Wallace. Cáncer colonrectal. *The Lancet*, 2019, 394 (10207), 1467–1480.
8. Falcone et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol.* 2007 May 1;25(13):1670-6.
9. Loupakis et al. Initial Therapy with FOLFOXIRI and Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2014 371(17), 1609–1618.
10. Goldberg, Rothenberg, Van Cutsem, et al. The continuum of care: a paradigm for the management of metastatic colorectal cancer. *Oncologist.* 2007 Jan;12(1):38-50.

11. Tournigand C, Cervantes A, Figuer A, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2006 Jan 20;24(3):394-400.
12. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27(34):5727-33.
13. Ellis LM. Mechanisms of action of bevacizumab as a component of therapy for metastatic colorectal cancer. *Semin Oncol*. 2006 oct;33(5 Suppl 10):S1-7.
14. Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy. *Nat Med*. 2001 Sep;7(9):987-9.
15. H Hurwitz, L Fehrenbacher, W Novotny, *et al*. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jun 3;350(23):2335-42.
16. J Cassidy et al. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. *Br J Cancer*. 2011 Jun 28;105(1):58-64.
17. S Yalcin et al. Bevacizumab + capecitabine as maintenance therapy after initial bevacizumab + XELOX treatment in previously untreated patients with metastatic colorectal cancer: phase III 'Stop and Go' study results--a Turkish Oncology Group Trial. *Oncology*. 2013;85(6):328-35.
18. SHegewisch-Becker et al. Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Oct;16(13):1355-69.
19. LH Simkens et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet*. 2015 May 9;385(9980):1843-52.
20. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol* 2017; 28: 1713–29.
21. Snyder M, Bottiglieri S, Almhanna K. Impact of Primary Tumor Location on First-line Bevacizumab or Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer. *Rev*

Recent Clin Trials. 2018;13(2):139-149.

22. Stintzing S et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Oct;17(10):1426-1434.
23. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, et al. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. *JAMA Oncol.* 2017 Feb 1;3(2):194-201.
24. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017 Jun 20;317(23):2392-2401.
25. Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. análisis de CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol* 2016; 34S: ASCO n.º 3504.
26. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, Heinemann V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer.* 2017 Jan; 70:87-98.
27. André T, Shiu KK, Kim TW et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Dec 3;383(23):2207-2218.