



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

IMPACTO DE LA LOCALIZACIÓN DEL TUMOR PRIMARIO EN CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO

Alumno: Gómez González, Lucía.

Tutora: Asensio Martínez, Elena.

Co-tutor: Rodríguez Lescure, Álvaro.

Curso: 2016-2017

RESUMEN

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El cáncer colorrectal metastásico (CCRm) constituye la causa más frecuente de cáncer en ambos sexos, suponiendo un problema importante de salud a nivel poblacional. El colon embriológicamente deriva del intestino medio y posterior, lo que confiere diferencias anatómicas y fisiológicas en colon derecho e izquierdo. Consecuentemente el CCR es una enfermedad heterogénea con diferencias en función de la localización del tumor primario, considerándose un factor pronóstico en cáncer colorrectal en enfermedad localizada y avanzada, siendo de peor pronóstico la localización derecha. El objetivo de este estudio es evaluar las diferencias entre ambas localizaciones en supervivencia global (SV) en los pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal metastásico sincrónico y metacrónico en los hospitales General Universitario de Elche (HGUE) y Vega Baja (HBVO).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisan retrospectivamente los historiales clínicos de los pacientes diagnosticados de CCRm entre marzo de 2012 y marzo de 2015 en el HGUE y HBVO. Se realizó un análisis descriptivo y de supervivencia, mediante Kaplan-Meier, contrastando las diferencias en el tiempo de supervivencia entre la localización izquierda (de ángulo esplénico a recto) o derecha (ciego a transversal) mediante Log-Rank.

RESULTADOS

Se analizaron 121 pacientes, el 71,5% (87) presentaban CCRm izquierdo y 27,5% (33) derecho. La localización izquierda más frecuente fue el sigma (48,2%) y la derecha el ciego (51,52%). De los pacientes con CCRm izquierdo, el 71% fueron metastásicos al diagnóstico, frente al 78% en derechos. El estudio mutacional estaba disponible en el 72,7% de los pacientes incluidos para KRAS, 41% para NRAS y 53% para BRAF, siendo las mutaciones en KRAS y BRAF más frecuentes en colon derecho (54% 21%, frente a 42% y 2,2%). Ningún paciente con CCRm derecho presentaba mutación NRAS frente a un paciente en CCRm izquierdo (2,7%). En cuanto al análisis de proteínas MMR estaba disponible en el 49,5% de los pacientes, presentando en ambas cohortes el

5% pérdida de expresión. Se obtuvo una mediana de SV de 22,4 meses (IC95% = 10,5 – 34,3) en pacientes con CCRm izquierdo frente a 15,9 meses (IC95% = 8,3 – 23,5) en los de localización derecha (p= 0,471).

CONCLUSIÓN

Se objetivan diferencias no estadísticamente significativas en SV entre los pacientes diagnosticados de CCRm derecho e izquierdo, presentando estos últimos mayor SV. Tanto los resultados de supervivencia como las características biológicas tumorales de los pacientes incluidos en nuestro estudio, son congruentes con la bibliografía reciente, si bien se deberá ampliar el tamaño muestral para confirmar estos resultados.

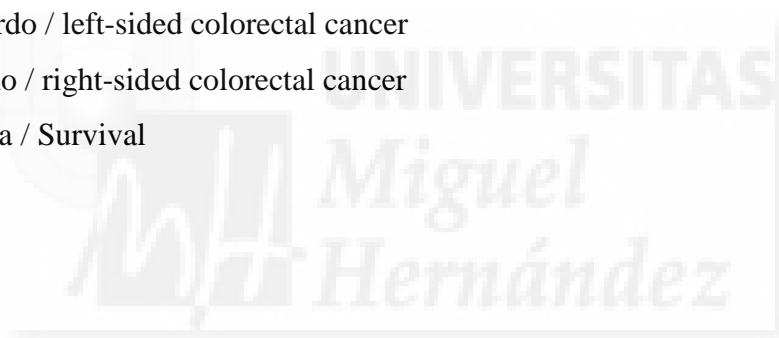
PALABRAS CLAVE

Cáncer colorrectal metastásico / Metastatic colorectal cancer

Colon izquierdo / left-sided colorectal cancer

Colon derecho / right-sided colorectal cancer

Supervivencia / Survival



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN	5
2. HIPÓTESIS.....	9
3. OBJETIVOS	9
4. METODOLOGÍA	10
DISEÑO.....	10
PACIENTES.....	10
VARIABLES.....	10
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	12
DIFICULTADES Y LIMITACIONES	13
5. PLAN DE TRABAJO	14
6. ASPECTOS ÉTICOS.....	14
7. APLICABILIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.....	15
8. PRESUPUESTO.....	15
9. RESULTADOS	16
10. CONSIDERACIONES FINALES. DISCUSIÓN.....	21
11. BIBLIOGRAFÍA	22
12. ANEXOS	27
ANEXO 1: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS.....	27
ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO	29

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) constituye la causa más frecuente de cáncer en ambos sexos, siendo el tercer cáncer más común en el hombre y el segundo en la mujer. En términos de mortalidad, se trata de la segunda causa de muerte por cáncer, tras el cáncer de pulmón [1]. Aproximadamente el 25% de los pacientes presentan metástasis al diagnóstico, y en torno al 50% las desarrollarán a lo largo de la enfermedad, lo que contribuye a la mortalidad de este tipo de tumores, con una tasa de supervivencia a los 5 años del 60% [2].

Embriológicamente, el colon tiene su origen en el intestino medio y posterior, que se unen entre los dos tercios proximales y el tercio distal del colon transverso. Este hecho confiere que, desde el punto de vista anatómico, el colon derecho e izquierdo sean diferentes, a nivel del drenaje linfático, la inervación y el aporte vascular [3-5]. El colon izquierdo es el más distal, y abarca la flexura esplénica, colon descendente, sigma y recto, derivando embriológicamente del intestino posterior. El colon derecho deriva del intestino medio e incluye colon transverso, ascendente, ángulo hepático y ciego. Consecuentemente, el CCR es una enfermedad heterogénea que se puede desarrollar en distintas partes del colon, siendo diferentes, por tanto, los factores de riesgo asociados a su desarrollo, la presentación clínica, el grado histológico, el perfil molecular, el tamaño y el patrón de metastatización.

Respecto a los factores de riesgo y presentación clínica, el CCR derecho es más frecuente en mujeres, pacientes de edad avanzada y con historia previa de cáncer, relacionándose con dietas ricas en grasas y carbohidratos; el izquierdo es más frecuente en hombres y se relaciona con dieta pobre en fibra y abuso de tabaco y alcohol. La hematoquecia y los cambios en el hábito intestinal son la sintomatología inicial más frecuente del CCR izquierdo, mientras que el derecho suele diagnosticarse en el contexto de anemia por pérdidas de sangre oculta y por ende, en estadios más avanzados. En cuanto al patrón de diseminación a distancia, el CCR derecho metastatiza más frecuentemente a nivel ganglionar y peritoneal, mientras que el izquierdo lo hace al pulmón e hígado [3-5].

Además de las diferencias clínicas, existe evidencia en la actualidad de que en la carcinogénesis de los tumores derechos e izquierdos, las vías moleculares involucradas son distintas. Los tumores de lado derecho son más frecuentemente diploides y mucinosos y se asocian con alteraciones en los genes mismatch repair (MMR), metilación CpG island, mutaciones KRAS y BRAF; por el contrario los del lado izquierdo se relacionan con inestabilidad cromosómica (CIN), mutaciones en p53 y NRAS [6-8].

La presencia de algunas de estas diferentes alteraciones moleculares suponen ya desde hace un tiempo una vía de personalización del tratamiento antineoplásico, siendo la presencia de la inestabilidad de microsatélites (MSI) y las mutaciones de RAS las que han tenido más relevancia:

1. La MSI resulta de la inactivación de genes MMR, que en último término supone una alteración en la función de reparación del DNA con acumulación de errores en los genes y el desarrollo de CCR. La prevalencia en CCR esporádico es de hasta el 20% y se relaciona más frecuentemente con CCR derecho [9]. Varios estudios han mostrado un mejor pronóstico en CCR derecho con inestabilidad de microsatélites frente a aquellos CCR derechos con estabilidad de microsatélites, reportándose además un menor beneficio del tratamiento adyuvante con 5-fluorouracilo en aquellos CCR con MSI [10].
2. Por otro lado, la vía de señalización RAS-RAF-MAPK se relaciona también con la patogénesis del CCR y cobra especial relevancia ya que disponemos en la actualidad de terapias farmacológicas dirigidas en función del perfil mutacional [8]. La función de esta vía es transmitir las señales extracelulares al núcleo regulando fundamentalmente el crecimiento, división y diferenciación celular. Uno de los receptores activadores mejor conocidos de esta vía es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Los tumores colorrectales presentan mutaciones activadoras o sobreexpresión en los genes RAS de este receptor (NRAS y KRAS, éste último más frecuentemente, se encuentra mutado en un 23-43% de los CCR, siendo más frecuentes las mutaciones en los codones 12 y 13 [11-12]) y el gen BRAF (mayoritariamente V600E, entre un 8-12% de todos los CCR [13-14]). Las diferencias moleculares en CCR derecho e izquierdo en

esta vía se basan en una mayor presencia de mutaciones en KRAS (mucho más frecuentes) en tumores del lado derecho [15-16] y NRAS en izquierdo [17]. Por otro lado, las mutaciones en BRAF son un factor pronóstico negativo, y se relacionan más frecuentemente con tumores del lado derecho [18].

En las últimas décadas el arsenal terapéutico en el CCR metastásico se ha visto incrementado con la introducción de fármacos anti-EGFR (cetuximab y panitumumab) y antiangiogénicos (bevacizumab (el único antiangiogénico con uso aprobado en primera línea de tratamiento), aflibercept y ramucirumab), utilizados en combinación con quimioterapia. El estado mutacional de los genes RAS es un factor predictivo negativo de respuesta a tratamiento anti-EGFR, por lo que en los pacientes con tumores RAS mutados el uso de agentes anti-EGFR está totalmente desaconsejado [19-28]. Los pacientes RAS wild type (sin mutaciones en los genes RAS) se benefician de ambos tratamientos, sin evidencias para la superioridad de uno sobre otro en primera línea de tratamiento [29-33]. A pesar de los múltiples estudios realizados, no se han encontrado factores predictores de respuesta para los fármacos antiangiogénicos [2].

Estudios recientes han demostrado un mejor pronóstico en los tumores de colon izquierdo, con una reducción del riesgo de muerte de hasta 19%, independientemente del estadio (II, III y IV) [34]. En pacientes con tumores metastásicos este detrimento en supervivencia se ha demostrado independiente de la histología mucinosa y el estado mutacional BRAF [4]. Además de las diferencias en supervivencia en función de la localización del tumor primario, se han observado diferencias en la sensibilidad a los tratamientos, fundamentalmente a los agentes dirigidos. En los tumores de lado derecho se ha objetivado una menor respuesta al tratamiento antiEGFR, mientras que los tumores de lado izquierdo RAS wild type se benefician más de él [35-36]. Los datos sobre la eficacia del bevacizumab son más contradictorios, no mostrando algunos de ellos relación con la localización del tumor primario, mientras que otros presentan resultados a favor de su eficacia en localización izquierda; sin embargo, los últimos estudios prospectivos apuntan a una mayor eficacia del antiangiogénico en tumores de lado derecho [37-38]. Estas diferencias podrían deberse a las diferentes vías moleculares implicadas en la carcinogénesis, y deben ser validadas en estudios prospectivos. Los datos actuales sugieren que además de considerar la localización del tumor primario un

factor pronóstico, se debe considerar un factor predictivo de respuesta a los tratamientos. Esto supondría añadir al algoritmo de decisión terapéutica actual la localización del tumor izquierda o derecha, además del estado mutacional, considerando que los tumores del lado derecho precisan de un tratamiento más agresivo con un menor beneficio de los fármacos antiEGFR, y que para los izquierdos RASwt sería de elección el tratamiento antiEGFR.

Por tanto, con el presente trabajo planteamos evaluar las similitudes y diferencias de nuestro entorno con los datos publicados en la literatura. Los resultados nos permitirían describir y analizar nuestra práctica asistencial para extraer conclusiones y considerar si deberíamos tener en cuenta la localización del tumor primario en nuestra práctica clínica diaria al decidir el plan de tratamiento de los pacientes diagnosticados de CCRm.



2. HIPÓTESIS

La localización del tumor primario en pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal metastásico tiene impacto en el pronóstico y tratamiento del mismo en nuestro entorno, siendo la localización izquierda aquella de mejor pronóstico.

3. OBJETIVOS

PRIMARIO:

Analizar el impacto de la localización del tumor primario en supervivencia global (SV) en pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal metastásico entre marzo 2010 y marzo 2015.

SECUNDARIOS:

- Analizar el impacto de la localización del tumor primario en supervivencia libre de progresión a primera línea de tratamiento quimioterápico.
- Analizar las diferencias en las características biológicas en función de la localización: análisis de presencia de mutación en genes KRAS, NRAS y BRAF y pérdida de expresión de proteínas MMR.
- Analizar las diferencias en el tipo de tratamiento de primera línea recibido en función de la localización.
- Analizar las diferencias en la forma de presentación.

4. METODOLOGÍA

DISEÑO

En cuanto al diseño del trabajo, se trata de un estudio observacional de cohortes retrospectivo. Las cohortes se distinguieron en función de la localización del tumor primario derecha o izquierda.

PACIENTES

Se incluyeron todos aquellos pacientes que cumplían los siguientes **criterios de inclusión**:

- Diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico sincrónico o metacrónico.
- Fecha de diagnóstico de enfermedad metastásica entre marzo de 2012 y marzo de 2015.
- Pacientes pertenecientes al HGUE y HBVO.

Se **excluyeron** los pacientes que cumplían algunas de las siguientes características:

- Diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico sincrónico derecho e izquierdo.
- Antecedentes personales de neoplasia los 5 años previos al diagnóstico de CCRm.
- Neoplasia sincrónica en otra localización.

VARIABLES

La **selección de variables** se ha basado en aquéllas que definen las características basales de los pacientes, del tumor y las metástasis, así como del tipo de tratamiento recibido y la respuesta a éstos.

1. CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE

- Fecha de nacimiento.
- Sexo: hombre, mujer.
- ECOG al diagnóstico de CCRm: 0-4
- Comorbilidades: pulmonar, cardiopatía, nefropatía, HTA, DM, DLP, otros.
- Número de comorbilidades.

- Análisis al diagnóstico de enfermedad metastásica: antígeno carinoembrionario (CEA), albúmina, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa (LDH), proteína C reactiva (PCR), hemoglobina, leucocitos, neutrófilos absolutos, plaquetas.

2. CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR:

- Fecha de diagnóstico de CCRm.
- Presentación: sincrónica o metacrónica.
- Para los tumores metacrónicos:
 - Fecha de diagnóstico de enfermedad localizada.
 - Adyuvancia previa: no, quimioterapia basada en fluoropirimidinas o fluoropirimidina + oxaliplatino.
- Localización del tumor primario: ángulo esplénico, colon descendente, sigma, rectosigma, recto, ciego, transverso, ascendente, ángulo hepático.
- Grado 1, 2, 3.
- KRAS: nativo o mutado (mutación 12, 13 o desconocida).
- NRAS: nativo o mutado.
- BRAF: nativo o mutado.
- MSI: si o no.
- Metástasis:
 - Número.
 - Localización: hepática, pulmonar, peritoneal, ósea, ganglionar, otra.
 - Tamaño mayor en mm.
- Sintomatología inicial: anemia, alteración del ritmo intestinal, screening, obstrucción, síndrome constitucional, dolor abdominal, otros.

3. CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO:

- Número de líneas.

3.1. Para primera línea:

- Esquema: doblete + antiEGFR, doblete + bevacizumab, triplete + bevacizumab, doblete, triplete, monoterapia, monoterapia + bevacizumab, sintomático.
- Fecha inicio.
- Fecha progresión.

- Mejor respuesta: respuesta completa o parcial, enfermedad estable o progresión.
- Mantenimiento: si o no.
- Participación en ensayo clínico sí o no.
- Supervivencia libre de progresión: fecha de progresión – fecha de inicio.

3.2. Características del tratamiento radical:

- Cirugía del primario: inicial, urgente, intervalo, no.
- Cirugía metástasis: secuencial, inversa, no.
- Tipo de cirugía metástasis: hepática, pulmonar, peritoneal, más de 2 localizaciones.
- Radioterapia: paliativa, radical, no.

4. ESTATUS: vivo con/sin enfermedad, exitus, perdido.

- Fecha estatus
- Causa exitus: enfermedad, toxicidad, otras.
- Supervivencia global: fecha de estatus - fecha de diagnóstico de CCRm.

La **recogida de las variables** se realizó mediante revisión sistemática de las historias clínicas digitalizadas de los pacientes incluidos. Se elaboró un cuaderno de recogida de datos con las variables categorizadas (anexo 1).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó una vez completada la recogida de variables en una matriz de datos SPSS versión 22, y se divide en dos partes. En primer lugar se llevó a cabo un estudio descriptivo atendiendo al tipo de variable: para las categóricas se presentan su frecuencia y porcentajes, y para las continuas se presentan la media y desviación estándar. Para medir la independencia entre dos variables de tipo categórico se ha aplicado la prueba Chi-cuadrado. Para medir la relación entre una variable numérica y otra categórica se ha usado la Prueba T de Student para muestras independientes.

Por otro lado, se realizó un estudio de supervivencia para analizar los objetivos primario (SV) y secundario (SLP). Para ello se ha utilizado el método Kaplan-Meier,

contrastando las diferencias en el tiempo de supervivencia en ambas cohortes (localización derecha e izquierda) por medio del Log-Rank.

En todos los contrastes de hipótesis se ha considerado un nivel de significación del 0,05.

DIFICULTADES Y LIMITACIONES

Una de las limitaciones del estudio son los datos perdidos, dado que se trata de un estudio retrospectivo, no estando siempre disponibles los datos para todas las variables que hemos planteado analizar. Principalmente, no se encontraba disponible en todos los pacientes el análisis mutacional KRAS, NRAS, BRAF y el análisis de proteínas MMR, dado que se incluyen pacientes desde 2012, momento en el cual su realización no era práctica clínica habitual.

El escaso tamaño muestral sobre el que se realiza el análisis estadístico es otra de las principales limitaciones del estudio, que podrá ser solventado en el futuro con la incorporación de más pacientes en la matriz de datos.

Por otro lado, el estudio presenta las limitaciones propias de los estudios retrospectivos, siendo difícil el control de sesgos e impreciso a la hora de comprobar hipótesis de causalidad.

5. PLAN DE TRABAJO

- Planteamiento de la hipótesis, objetivos, sujetos a incluir en el estudio y variables a analizar → enero 2017.
- Revisión bibliográfica actualizada del tema a estudio → febrero 2017.
- Diseño de la metodología del estudio → marzo 2017.
- Identificación de pacientes diagnosticados de CCRm entre marzo de 2012 y marzo de 2015 en los hospitales HGUE y HVBO, a partir de la base de datos de tumores digestivos del HGUE → abril 2017.
- Revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes identificados y recogida de las variables previamente descritas en la matriz de datos → abril, mayo y junio de 2017.
- Análisis de datos mediante el programa estadístico SPSS versión 2.2. → julio y agosto 2017.
- Evaluación y publicación de resultados → septiembre 2017.

6. ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio cumple los requisitos éticos de la Declaración de Helsinki y el Código de Buenas Prácticas Clínicas. Todos los pacientes incluidos en el estudio habían firmado el Consentimiento Informado (anexo 2) para su inclusión en la base de datos de tumores digestivos del HGUE, previa explicación del mismo en consultas externas de Oncología y ofreciendo posibilidad de revocación del mismo.

Además, para la realización del estudio se han dado las condiciones necesarias para garantizar el cumplimiento de la Ley Orgánica de 15/1999 de 13 de diciembre que hace referencia a la protección de datos de carácter personales, y que establece que éstos no se podrán usar con finalidad incompatible con aquellas para las que los hubieran sido recogidos.

7. APLICABILIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

La localización del tumor primario como factor pronóstico y predictivo de respuesta a tratamientos ha sido objeto de estudios recientes como se ha comentado previamente. El presente estudio nos permitirá evaluar si los resultados son similares a los datos publicados en la bibliografía, y con ello además describir y analizar nuestra práctica asistencial para poder considerar la localización del tumor primario en la toma de decisiones terapéuticas en el CCRm.

8. PRESUPUESTO

El estudio no ha supuesto ningún coste económico y el investigador principal no percibe compensación económica.



9. RESULTADOS

DESCRIPTIVO GENERAL

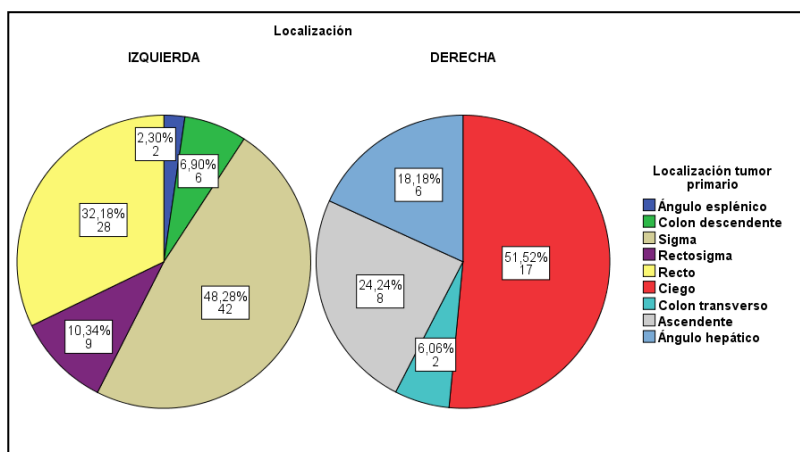
Se analizaron un total de 121 pacientes, 44 mujeres y 77 hombres. La media de edad de los pacientes incluidos fue de 67,3 años. Las características basales de los pacientes se resumen en la siguiente tabla. La mayor parte de los pacientes presentaban un ECOG 0-1, sin objetivarse relación entre localización y el ECOG, edad, sexo ni comorbilidades.

Tabla 1. Características basales

		Localización					
		GLOBAL		IZQUIERDA		DERECHA	
		n	%	n	%	n	%
Sexo	Hombre	77	63%	53	68,8%	24	31,2%
	Mujer	44	36,4%	34	79,1%	9	20,9%
ECOG	0	25	20,7%	19	76,0%	6	24,0%
	1	59	47,8%	43	72,9%	16	27,1%
	2	25	20,7%	16	64,0%	9	36,0%
	3	12	9,9%	9	81,8%	2	18,2%
Comorbilidades	Sin comorbilidades	42	34,7%	34	81,0%	8	19,0%
	Pulmonar	4	3,3%	2	50,0%	2	50,0%
	Cardiopatía	7	5,8%	3	42,9%	4	57,1%
	Nefropatía	1	0,8%	1	100,0%	0	0,0%
	HTA	9	7,4%	8	88,9%	1	11,1%
	DM	3	2,5%	3	100,0%	0	0,0%
	DLP	3	2,5%	2	66,7%	1	33,3%
	Otras	6	5%	3	50,0%	3	50,0%
>2 comorbilidades	46	38%	31	68,9%	14	31,1%	
Edad (años)	Media	67,3		66,8		69,8	

Figura 1. Localización del tumor primario.

En cuanto a la localización del tumor primario, de los pacientes incluidos el 71,5% (87) presentaban CCRm izquierdo y 27,5% (33) derecho. La localización izquierda más frecuente fue el sigma (48,2%) y la derecha el ciego (51,52%).



La localización de metástasis más frecuente fue la hepática (38,8%), seguida de la pulmonar (12,4%). El 37,2% de los pacientes presentaban dos o más localizaciones metastásicas al diagnóstico.

FORMA DE PRESENTACIÓN

- El 73,6% de los pacientes incluidos se diagnosticaron en estadio metastásico desde el inicio. De los 32 pacientes diagnosticados de manera metacrónica (23,4%), 11 no habían recibido tratamiento quimioterápico adyuvante (34,3%), 14 recibieron fluoropirimidina + oxaliplatino y 7 monoterapia con fluoropirimidina.

Tabla 2. Presentación sin/metacrónica y adyuvancia previa según localización

		Localización					
		GLOBAL		IZQUIERDA		DERECHA	
		n	%	n	%	n	%
Presentación	Sincrónica	89	73,6	62	70,5%	26	29,5%
	Metacrónica	32	26,4	25	78,1%	7	21,9%
Adyuvancia previa (pacientes con presentación metacrónica)	Fluoropirimidina	7	21,8	6	87,5%	1	14,3%
	Fluoropirimidina + oxaliplatino	14	43,7	11	78,6%	3	21,4%
	No adyuvancia	11	34,3	8	72,7%	3	27,3%

- Al diagnóstico los pacientes presentaron más frecuentemente alteración del ritmo intestinal y dolor abdominal, como se representa en la figura 1. En la tabla 3 se muestran las diferencias en función de la localización, siendo en aquellos pacientes con diagnóstico de CCRm izquierdo más frecuente la alteración del ritmo intestinal y en derecho el dolor abdominal.

Figura 2. Sintomatología inicial

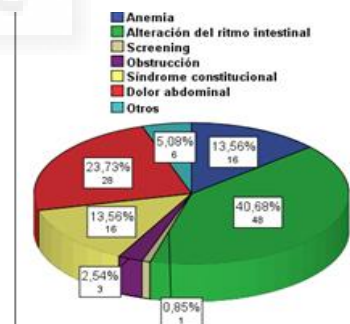


Tabla 3. Sintomatología inicial según localización

		Localización			
		IZQUIERDA		DERECHA	
		n	%	n	%
Sintomatología inicial	Anemia	9	56,3%	7	43,8%
	Alteración del ritmo intestinal	42	87,5%	6	12,5%
	Screening	1	100,0%	0	0,0%
	Obstrucción	1	33,3%	2	66,7%
	Síndrome constitucional	11	73,3%	4	26,7%
	Dolor abdominal	16	57,1%	12	42,9%
	Otros	4	66,7%	2	33,3%

CARACTERÍSTICAS MOLECULARES

El estudio mutacional estaba disponible en el 72,7% de los pacientes incluidos para KRAS, 41% para NRAS y 53% para BRAF, siendo las mutaciones en KRAS y BRAF más frecuentes en colon derecho (54% 21%, frente a 42% y 2,2%). Ningún paciente con CCRm derecho presentaba mutación NRAS frente a un paciente en CCRm izquierdo (2,7%).

En cuanto al análisis de proteínas MMR estaba disponible en el 49,5% de los pacientes, presentando en ambas cohortes el 5% pérdida de expresión.

Tabla 4. Características mutacionales en función de la localización

		Localización				p valor
		IZQUIERDA		DERECHA		
		n	(%)	n	(%)	
KRAS	Nativo	36	58,1%	12	46,2%	NS
	Mutado 12	13	21,0%	7	26,9%	
	Mutado 13	3	4,8%	5	19,2%	
	Mutado (desconocida)	10	16,1%	2	7,7%	
	Total	62		26		
NRAS	Nativo	36	97,3%	13	100,0%	NS
	Mutado	1	2,7%	0	0,0%	
	Total	37		13		
BRAF	Nativo	44	97,8%	15	78,9%	,024
	Mutado	1	2,2%	4	21,1%	
	Total	45		19		
MSI	No	38	95,0%	19	95,0%	NS
	Si	2	5,0%	1	5,0%	
	Total	40		20		

TRATAMIENTOS RECIBIDOS Y SLP

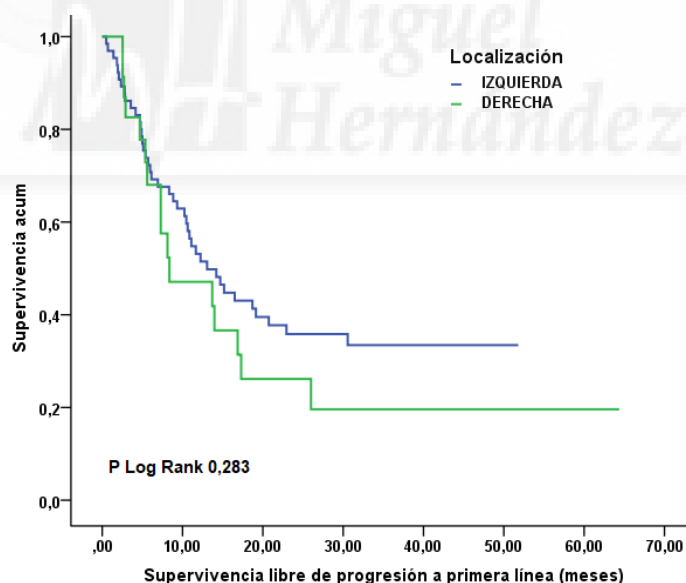
Como se muestra en la tabla 5, el agente biológico de más utilizado en CCRm derecho fue bevacizumab, mientras que en izquierdo se utilizó antiEGFR y bevacizumab en proporciones similares (25% y 27,5%). El 25% de los pacientes no recibieron tratamiento quimioterápico, siendo estos porcentajes similares en ambas cohortes.

Tabla 5. Tipo de tratamiento de primera línea y mejor respuesta.

		Localización				p valor
		IZQUIERDA		DERECHA		
		n	%	n	%	
Primera línea	Doblete + antiEGFR	20	24,1%	1	3,1%	NS
	Doblete + bevacizumab	22	26,5%	12	37,5%	
	Doblete	10	12,0%	5	15,6%	
	Monoterapia	11	13,2%	6	18,8%	
	Sintomático	20	24,1%	8	25,0%	
		83		32		
Mejor respuesta	Respuesta completa	9	13,8%	1	4,3%	NS
	Respuesta parcial	35	53,8%	10	43,5%	
	Enfermedad estable	11	16,9%	8	34,8%	
	Progresión	10	15,4%	4	17,4%	
		65		23		

En el análisis del objetivo secundario SLP se obtuvo una mediana de SLP a primera línea de 13,8 meses en CCRm izquierdo (IC 95% 8,524–17,609) frente a 8,37 meses en derecho (IC 95% 0,3 – 17,268, $p = 0,283$).

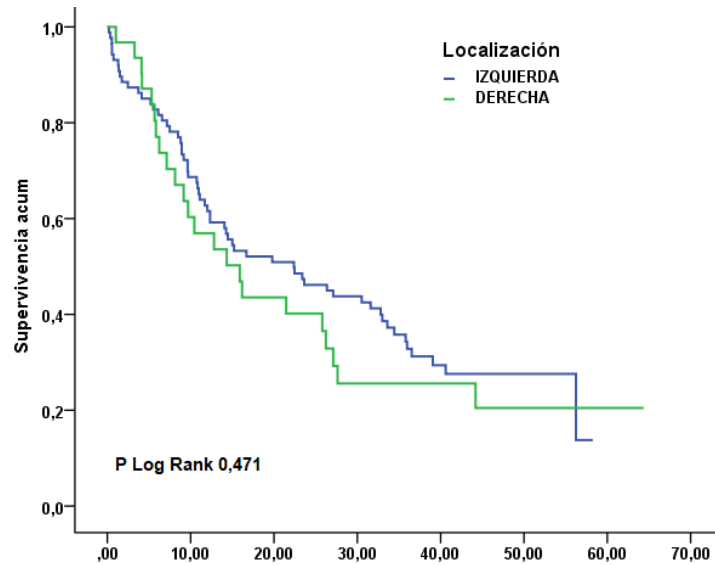
Figura 3. SLP a primera línea de tratamiento en función de localización (Kaplan Meier)



SUPERVIVENCIA GLOBAL

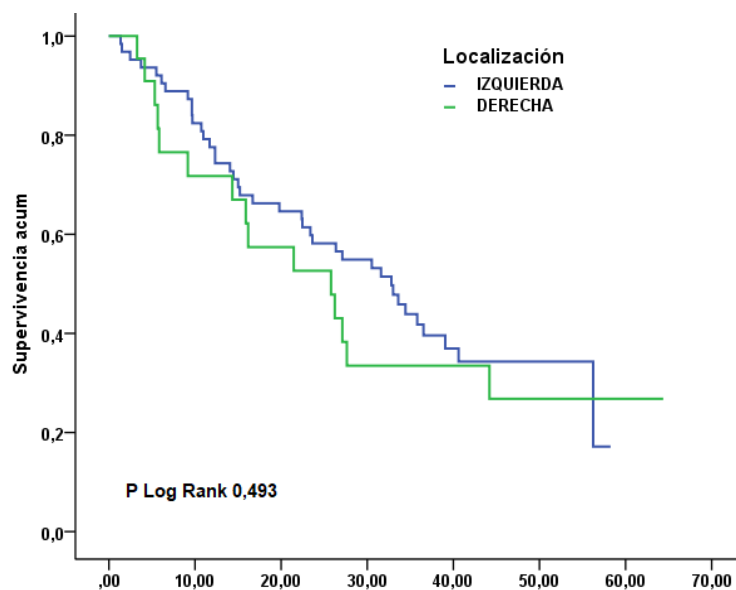
Para el objetivo principal del estudio se ha realizado un análisis de supervivencia del total de los pacientes, obteniendo una mediana de SV de 22,4 meses (IC 95% 10,5 – 34,3) en pacientes con CCRm izquierdo frente a 15,9 meses (IC 95% 8,3 – 23,5, $p = 0,471$) en los de localización derecha.

Figura 4. Supervivencia global en función de localización (Kaplan Meier)



En el análisis de SV para aquellos pacientes que recibieron tratamiento quimioterápico en enfermedad metastásica, se obtuvo una mediana de SV de 32,8 meses en CCRm izquierdo (IC 95% 24,83 – 40,77) y 25,8 meses en CCRm derecho (IC 95% 10,8 – 40,78, $p = 0,493$). La mediana de SV en el global de los pacientes analizados que recibieron tratamiento quimioterápico fue de 27,6 meses (IC 95% 20,8 – 34,4).

Figura 5. Supervivencia global en pacientes que reciben QT en función de localización (Kaplan Meier)



10. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES FINALES.

A pesar de no alcanzar la significación estadística, los resultados del presente estudio son congruentes con la bibliografía publicada, objetivando una mejor supervivencia global en pacientes con CCRm izquierdo, así como una mayor supervivencia libre de progresión a primera línea de tratamiento. Un 25% de los pacientes incluidos no recibieron tratamiento oncológico específico, lo que explicaría la SV obtenida para el global de los pacientes. La mediana de supervivencia en los pacientes tratados con quimioterapia en estudios fase III y largas series observacionales publicadas es alrededor de 30 meses, muy similar a la obtenida en nuestro análisis en los pacientes que reciben tratamiento activo (27 meses).

También son concordantes los resultados en términos de diferencias moleculares, a pesar de que no todos los pacientes contaban con estudio mutacional ya que han sido incluidos desde 2012, momento en el cual su realización no era práctica clínica habitual. El estudio de NRAS estaba disponible en un menor porcentaje de pacientes en comparación con KRAS, ya que la evidencia a favor de su uso fue publicada posteriormente (2013) [29], lo que explica que no estuviesen realizados en los pacientes previos (en algunos de ellos, el estudio se realizó a posteriori).

En línea con los resultados de los estudios actuales, que sugieren un mayor beneficio al tratamiento con bevacizumab en los tumores del lado derecho y una menor respuesta a tratamiento antiEGFR, en los pacientes con CCRm derecho de nuestro estudio el agente biológico más utilizado ha sido el bevacizumab, mientras que en el izquierdo se han utilizado antiEGFR y bevacizumab en proporciones similares. Los criterios actuales de elección del agente biológico se basan en el análisis mutacional, por lo que el hecho de que las mutaciones en KRAS sean más frecuentes en CCRm derecho implica la elección del antiangiogénico en los tumores de esta localización.

Dadas las limitaciones previamente comentadas, se debería ampliar el tamaño muestral del estudio para alcanzar una mayor significación estadística, además de ampliar el estudio con un análisis multivariante.

11. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC.
- (2) Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* 27: 1386–1422, 2016.
- (3) Shen H, Yang J, Huang Q et al. Different treatment strategies and molecular features between right-sided and left-sided colon cancers. *World J Gastroenterol* 2015; 21(21): 6470-6478.
- (4) Loupakis F, Yang D, Yau L et al. Primary Tumor Location as a Prognostic Factor in Metastatic Colorectal Cancer *JNCI J Natl Cancer Inst* (2015) 107(3): dju427
- (5) Lee MS, Menter DG, Kopetz S et al. Right Versus Left Colon Cancer Biology: integrating the Consensus Molecular Subtypes. *Natl Compr Canc Netw* 2017;15:411-419.
- (6) Guinney J, Dienstmann R, Wang X et al. The Consensus Molecular Subtypes of Colorectal Cancer. *Nat Med.* 2015 November; 21(11): 1350–1356.
- (7) Missiaglia E, Jacob B, D'Ario G et al. Distal and proximal colon cancers differ in terms of molecular, pathological, and clinical features. *Annals of Oncology* 25: 1995–2001, 2014.
- (8) Roberts PJ et al. Targeting the Raf-MEK-ERK mitogen-activated protein kinase cascade for the treatment of cancer. *Oncogene* (2007) 26, 3291–3310.
- (9) Shin US, Cho SS, Moon SM, we al. Is microsatellite instability really a good prognostic factor of colorectal cancer? *Ann Coloproctol* 2014; 30: 28-34

- (10) Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3219-3226
- (11) Siraj AK, Bu R, Prabhakaran S, et al. A very low incidence of BRAF mutations in Middle Eastern colorectal carcinoma. *Mol Cancer* 2014; 13: 168
- (12) Bisht S, Ahmad F, Sawaimoon S, Bhatia S, Das BR. Molecular spectrum of KRAS, BRAF, and PIK3CA gene mutation: determination of frequency, distribution pattern in Indian colorectal carcinoma. *Med Oncol* 2014
- (13) Tran B, Kopetz S, Tie J et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2011; 117: 4623–4632.
- (14) Tveit KM, Guren T, Glimelius B et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1755–1762.
- (15) Tong JH, Lung RW, Sin FM, et al. Characterization of rare transforming KRAS mutations in sporadic colorectal cancer. *Cancer Biol Ther* 2014; 15: 768-776
- (16) Gonsalves WI, Mahoney MR, Sargent DJ, et al. Patient and tumor characteristics and BRAF and KRAS mutations in colon cancer, NCCTG/Alliance N0147. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106
- (17) Shen Y, Wang J, Han X, et al. Effectors of epidermal growth factor receptor pathway: the genetic profiling of KRAS, BRAF, PIK3CA, NRAS mutations in colorectal cancer characteristics and personalized medicine. *PLoS One* 2013; 8:e81628
- (18) Eklöf V, Wikberg ML, Edin S, et al. The prognostic role of KRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2013; 108: 2153-2163

- (19) Amado RG, Wolf M, Peeters M et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1626–1634.
- (20) Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1757–1765
- (21) Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408–1417.
- (22) Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2011–2019.
- (23) Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 663–671.
- (24) Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol* 2011; 22: 1535–1546.
- (25) Peeters M, Price TJ, Cervantes A et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4706–4713
- (26) Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A et al. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a metaanalysis of randomized, controlled trials. *Ann Oncol* 2015; 26: 13–21.

(27) Van Cutsem E, Lenz HJ, Kohne CH et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 692–700.

(28) Bokemeyer C, Kohne CH, Ciardiello F et al. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1243–1252.

(29) Douillard JY, Oliner KS, Siena S et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 1023–1034.

(30) Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1065–1075

(31). Stintzing S, Modest DP, Fischer von Weikersthal L et al. Independent radiological evaluation of objective response, early tumor shrinkage, and depth of response in FIRE-3 (AIO KKR-0306) in the final RAS evaluable population. *Ann Oncol* 2014; 25(Suppl 5): abstr LBA11.

(32) Heinemann V, Modest DP, Fischer von Weikersthal L et al. Independent radiological evaluation of objective response, early tumor shrinkage, and depth of response in FIRE-3 (AIO KKR-0306). *Ann Oncol* 2014; 25(Suppl 2): abstr O-0030.

(33) Lenz HJ, Niedzwiecki D, Innocenti F et al. CALGB/SWOG 80405: phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with expanded RAS analyses untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (mCRC). *Ann Oncol* 2014; 25(Suppl 5): abstr 501O.

(34) Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K et al. Prognostic survival associated with left-sided vs right-sided colon cancer. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016;3:211-9.

(35) Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. Impact of primary (1°) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2016;34(suppl, abstr 3504).

(36) Heinemann V, Modest DP, Fischer vonWeikersthal L. Gender and tumor location as predictors for efficacy: influence on endpoints in first-line treatment with FOLFIRI in combination with cetuximab or bevacizumab in the AIO KRK 0306 (FIRE3) trial.

(37) Ulivi P, Scarpi E, Chiadini E et al. Right- vs. Left-Sided Metastatic Colorectal Cancer: Differences in Tumor Biology and Bevacizumab Efficacy. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 1240.

(38) Moretto R, Cremolini C, Rossini D et al. Location of Primary Tumor and Benefit From Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibodies in Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer. *The Oncologist* 2016; 21: 988–994.

12. ANEXOS

12. 1. ANEXO 1: Cuaderno de recogida de datos

1. Características del paciente

- Fecha de nacimiento
- Sexo: 1- Hombre 2- Mujer
- ECOG al diagnóstico de CCRm: 0 1 2 3 4
- Comorbilidades: 0- sin comorbilidades, 1-pulmonar, 2-cardiopatía, 3-nefropatía, 4-HTA, 5-DM, 6-DLP, 7-otros, 8->2comorbilidades, 9-perdido
- Nº comorbilidades.
- Análisis al diagnóstico de enfermedad metastásica:
 - CEA:
 - Albúmina:
 - Fosfatasa alcalina:
 - LDH:
 - PCR
 - Hemoglobina
 - Leucocitos absolutos
 - Neutrófilos absolutos
 - Plaquetas

2. Características del tumor:

- Fecha de diagnóstico de CCRm
- Presentación: 1-sincrónica, 2-metacrónica
- Para los tumores metacrónicos:
 - Fecha de diagnóstico de enfermedad localizada
 - Adyuvancia previa: 0-no, 1- fluoropirimidinas, 2- fluoropirimidina + oxaliplatino, 9- perdido.
- Localización del tumor primario: 1- ángulo esplénico, 2- descendente, 3- sigma, 4- rectosigma, 5-recto, 6- ciego, 7- transverso, 8-ascendente, 9- ángulo hepático
- Grado 1, 2, 3, 9-perdido.
- KRAS: 0- nativo, 1- mutado 12, 2- mutado 13, 3- mutación desconocida, 9- perdido.
- NRAS: 0- nativo, 1-mutado, 9- perdido.

- BRAF: 0-nativo, 1-mutado, 9- perdido.
- MSI 1- si, 0- no, 9- perdido.
- Metástasis
 - Número
 - Localización: 1-hepática, 2-pulmonar, 3-peritoneal, 4-ósea, 5-ganglionar, 6-otros, 7-2 localizaciones, 8-más de 2 localizaciones. 9-perdido
 - Tamaño mayor en mm.
- Sintomatología inicial: 1-anemia, 2-alt ritmo intestinal, 3-screening, 4-obstrucción, 5-sd constitucional, 6- dolor abdominal 7-otros 9-perdido

3. Características del tratamiento:

- Número de líneas

3.1. Para primera línea

- Esquema: 1- Doblete + antiEGFR, 2- doblete + bevacizumab, 3-triplete + bevacizumab, 4-doblete, 5-triplete, 6-monoterapia, 8- monoterapia + bevacizumab, 9-sintomático 10 – no aplicable
- Fecha inicio
- Fecha progresión
- Mejor respuesta: 1- RC 2- RP 3- EE 4- PE 5 – no aplicable 9 - perdido
- Mantenimiento 0-no 1-si
- Ensayo clínico 0-no 1-si
- Supervivencia libre de progresión: fecha de progresión – fecha de inicio

3.2. Características del tratamiento radical:

- Cirugía del primario 1-Inicial 2-Urgente 3-Intervalo 0-No 9-perdido
- Cirugía metástasis 1- Secuencial 2- Inversa 0-No 3- no aplicable 9-perdido
- Tipo de cirugía metástasis: 1-hepática, 2- pulmonar, 3-peritoneal 4-más de 2 localizaciones 5-no aplicable 9-perdido
- Radioterapia 1- paliativa 2-radical 3- no

4. Estatus: 1- vivo con enfermedad, 2- exitus, 3- vivo sin enfermedad, 9-perdido.

- Fecha estatus
- Causa exitus: 1- enfermedad, 2- toxicidad, 3- otras, 4- no aplicable, 9- perdido.
- Supervivencia global: fecha de estatus - fecha de diagnóstico de CCRm.

12. 2. ANEXO 2: Consentimiento informado:

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

CONSENTIMIENTO INFORMADO DE CESIÓN DE DATOS DEMOGRÁFICOS Y DE SALUD PARA UNA BASE DE DATOS DE USO HOSPITALARIO E INVESTIGACIONAL

Investigador principal: Dr. Javier Gallego Plazas

Servicio: Oncología Médica

Persona de contacto: Dr. Javier Gallego Plazas

Teléfono de contacto: 966616250

Objetivo: El objetivo de este consentimiento es pedirle que nos permita registrar sus datos demográficos y de salud en una base de datos que tiene como objetivo ampliar el conocimiento sobre el tratamiento y evolución de los pacientes afectados de tumores del aparato digestivo. Estos datos se usarán en proyectos de investigación médica, con análisis de práctica clínica sin carácter intervencionista.

Descripción del tratamiento: Se llevará a cabo un registro de los datos relativos a su cáncer, así como del tratamiento empleado para el mismo, tanto farmacológico como quirúrgico y un seguimiento de la evolución de su enfermedad. Estos datos serán recogidos en una base de datos diseñada para tal fin y con carácter anónimo, a la que sólo tendrán acceso los investigadores involucrados en los proyectos para los que puedan ser empleados.

Beneficios del tratamiento: Los análisis derivados de este registro nos permitirán ampliar el conocimiento sobre los tumores digestivos, las actitudes terapéuticas empleadas y los beneficios de las mismas en función de las características de la enfermedad.

Riesgos del procedimiento: Este registro no conlleva ningún riesgo adicional para usted, ya que no interfiere ni modifica la actitud terapéutica que su médico vaya a adoptar en cada momento. Tampoco supone visitas adicionales ni pruebas extraordinarias. Su médico consensuará con usted las alternativas terapéuticas disponibles en el marco de la práctica clínica habitual para su enfermedad.

Alternativas de tratamiento: Su médico le informará de las alternativas posibles en cada momento y consensuará con usted las que mejor se ajusten a las características de su enfermedad de acuerdo con la práctica clínica habitual.

Confidencialidad de los datos: El tratamiento de los datos de carácter personal será tratado con respeto a su derecho a la intimidad y de forma confidencial. Este tratamiento se rige por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de carácter personal y su desarrollo a través del Real Decreto 1720/2007. El acceso a su información personal queda restringido al equipo investigador y circunscrito al Servicio de Oncología Médica del Hospital General Universitario de Elche, comprometido al deber de secreto inherente a su profesión. Los datos que se emplearán para proyectos de investigación serán recogidos en una base de datos en la que de ninguna manera se recogerá información que pueda identificarle personalmente. Se le identificará mediante un código único y de acceso limitado, únicamente su médico podrá correlacionar sus datos con su historia clínica. Toda difusión de los resultados de los análisis que se realice a posteriori nunca mostrará datos personales del paciente.

Cesión de datos a países extranjeros: En el caso en que sea conveniente la participación o puesta en común de diferentes estrategias terapéuticas con investigadores de ámbito internacional, siempre se exigirá el cumplimiento de la normativa nacional en cuanto a cesión de los datos obtenidos.

Versión 1.0 04/09/2017

CONSENTIMIENTO INFORMADO DE CESIÓN DE DATOS DEMOGRÁFICOS Y DE SALUD PARA UNA BASE DE DATOS DE USO HOSPITALARIO E INVESTIGACIONAL

Declaraciones y firmas:

D./D^a:

..... con DNI:

- DECLARO: Que he sido informado con antelación y de forma satisfactoria por el médico, del proyecto en que voy a ser incluido.
- Que conozco y asumo los riesgos y/o secuelas que pudieran derivarse de mi participación.
- Que he leído y comprendido este escrito. Estoy satisfecho con la información recibida, he formulado todas las preguntas que he creído conveniente y me han aclarado todas las dudas planteadas.
- También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto, con sólo comunicarlo al equipo médico.

Firma del médico que informa

Firma del paciente

Dr/a:

D./D^a:

Colegiado n^o

Fecha:

Fecha:

D./D^a:,
con DNI:
en calidad de a causa de
..... doy mi
consentimiento a que se le realice el procedimiento propuesto.
Firma del representante
Fecha:

Revocación del consentimiento:

D./D^a:
con DNI:

REVOCO el consentimiento anteriormente dado para la realización de este procedimiento por voluntad propia, y asumo las consecuencias derivadas de ello.

Firma del paciente

Firma del representante

Fecha

Versión 1.0 04/09/2017