

República Dominicana  
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Escuela de Medicina  
Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter  
Residencia de Oncología Médica

DETERMINACIÓN DEL GEN RAS COMO FACTOR PRONÓSTICO Y  
PREDICTIVO EN CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO EN EL INSTITUTO  
DE ONCOLOGÍA DR. HERIBERTO PIETER, ENERO 2019 - DICIEMBRE 2021



Tesis de posgrado para optar por el título de especialista en:  
**Oncología Médica**

Sustentante:

Sui Lanni María Ceballo Sang

Asesores:

Dra. Juana Espinal (clínico)

Dr. William Duke (metodológico)

Los conceptos emitidos en la presente tesis de posgrado son de la exclusiva responsabilidad de la sustentante del mismo.

Distrito Nacional: 2022

## CONTENIDO

Agradecimientos	
Resumen	
Abstract	
I. Introducción	1
I.1. Antecedentes	2
I.2. Justificación	5
II. Planteamiento del problema	6
III. Objetivos	9
III.1. General	9
III.2. Específicos	9
IV. Marco teórico	10
IV.1. Cáncer colorrectal y oncogén RAS	10
IV.1.1. Historia	10
IV.1.2. Definición	11
IV.1.3. Epidemiología	12
IV.1.4. Etiología	13
IV.1.5. Factores de riesgo	15
IV.1.6. Factores protectores	21
IV.1.7. Fisiopatología	25
IV.1.8. Anatomía patológica	29
IV.1.9. Factores moleculares	31
IV.1.10. Manifestaciones clínicas	34
IV.1.11. Diagnóstico	36
IV.1.12. Diagnóstico diferencial	39
IV.1.13. Estadíaje	41
IV.1.14. Tratamiento	47
IV.1.15. Pronóstico	61
V. Hipótesis	63
VI. Operacionalización de las variables	64

VII. Material y métodos	65
VII.1. Tipo de estudio	65
VII.2. Área de estudio	65
VII.3. Universo	65
VII.4. Muestra	66
VII.5. Criterio	66
VII.5.1. De inclusión	66
VII.5.2. De exclusión	66
VII. 6. Instrumento de recolección de datos	66
VII. 7. Procedimiento	67
VII.8. Tabulación	67
VII.9. Análisis	67
VII.10. Aspectos éticos	67
VIII. Resultados	69
IX. Discusión	92
X. Conclusiones	95
XI. Recomendaciones	96
XII. Referencias	97
XIII. Anexos	110
XIII.1. Cronograma	110
XIII.2. Instrumento de recolección de datos	111
XIII.3. Evaluación	112

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, quien siempre ha sido mi guía, mi fortaleza, quien nunca me ha abandonado en la persecución de mis sueños y me ha abierto cada una de las puertas hasta lograr todas mis metas. A mi familia, por ese apoyo incondicional, porque siempre creyeron en mi y en que podría lograr todo lo que me propusiera. A mis maestros, quienes han participado directamente en mi proceso de formación, por sentar las bases en mi para ser la profesional que soy hoy en día. A mis amigos y colegas, por las risas y buenos momentos vividos durante estos años que han facilitado el caminar en este trayecto.

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar el gen RAS como factor pronóstico y predictivo en cáncer colorrectal metastásico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter durante el período enero 2019- diciembre 2021.

**Método:** Se realizó un estudio de tipo descriptivo, de corte transversal y de fuente retrospectiva de información. Se revisaron un total de 210 expedientes, de los cuales a 103 se les realizó determinación del gen RAS, y de estos 67 cumplían con los criterios de inclusión y exclusión

**Resultados:** Los tumores en colon izquierdo se presentaron en el 62.7 por ciento de los pacientes, siendo el recto la localización anatómica más frecuente. La mutación de KRAS se presentó en el 43.3 por ciento, afectando con mayor frecuencia al codón 12. No hubo diferencias en la frecuencia de mutaciones según la lateralidad del tumor. El adenocarcinoma fue el tipo histológico más predominante en el 82 por ciento de los casos. El grado histológico más frecuente fue el moderadamente diferenciado en el 92.5 por ciento. El estadio IV fue el estadio clínico inicial que se presentó con mayor frecuencia en el 56.7 por ciento. El 43.3 por ciento habían presentado enfermedad recurrente, apareciendo con mayor frecuencia en tumores KRAS mutado. Las metástasis múltiples se observaron en el 58.6 por ciento de los tumores KRAS mutados, siendo el hígado y pulmón las localizaciones más frecuentes. El 86.6 por ciento recibió quimioterapia en primera línea basada en oxaliplatino. El anticuerpo monoclonal más utilizado fue el bevacizumab en el 80.6 por ciento de los casos. La supervivencia libre de progresión a un año fue del 24 por ciento, con una mediana de 7 meses para los tumores *wild-type* y de 8 meses para los KRAS mutado. La supervivencia global a 2 años fue del 35.8%, con una mediana de 20 meses.

**Conclusión:** Los tumores KRAS mutados se relacionaron con un mayor riesgo de enfermedad recurrente, mayor presencia de metástasis múltiples y por tanto un peor pronóstico. El valor predictivo del gen RAS frente a las terapias anti-EGFR no pudo ser evaluado, ya que sólo 3 pacientes recibieron cetuximab.

Palabras clave: cáncer colorrectal, gen RAS, KRAS, valor pronóstico, valor predictivo, supervivencia.

## **ABSTRACT**

**Objective:** To determine the RAS gene as a prognostic and predictive factor in metastatic colorectal cancer at the Dr. Heriberto Pieter Oncology Institute during the period January 2019-December 2021.

**Method:** A descriptive, cross-sectional study with a retrospective source of information was carried out in order to determine the mutational status of the RAS gene and its prognostic and predictive value. A total of 210 files were reviewed, of which 103 underwent determination of the RAS gene, and of these 67 met the inclusion and exclusion criteria.

**Results:** Tumors in the left colon occurred in 62.7 percent of the patients, with the rectum being the most frequent anatomical location. KRAS mutations were present in 43.3 percent of the tumors, affecting codon 12 most frequently. There were no differences in the frequency of mutations according to the laterality of the tumor. Adenocarcinoma was the most predominant histological type in 82 percent of cases. The most frequent histological grade was moderately differentiated in 92.5 percent. Stage IV was the initial clinical stage that occurred most frequently in 56.7 percent of cases. 43.3 percent of patients had recurrent disease, most frequently presenting in mutated KRAS tumors. Multiple metastases were observed in 58.6 percent of mutated KRAS tumors, with the liver and lung being the most frequent locations. 86.6 percent of patients received oxaliplatin-based first-line chemotherapy. The most used monoclonal antibody was bevacizumab in 80.6% of cases. Progression-free survival at one year was 24 percent, with a median of 7 months for wild-type tumors and 8 months for mutated KRAS. Overall survival at 2 years was 35.8%, with a median of 20 months.

**Conclusion:** KRAS mutations were associated with a higher risk of recurrent disease, a higher presence of multiple metastases and therefore a worse prognosis. The predictive value of the RAS gene against anti-EGFR therapies could not be evaluated, since only 3 patients received cetuximab.

**Keywords:** colorectal cancer, RAS gene, KRAS, prognostic value, predictive value, survival.

## I. INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal es la tercera neoplasia más frecuente a nivel mundial y representa la segunda principal causa de muerte por cáncer. Se estimaba que para el 2020 se producirían más de 1,9 millones de casos nuevos de cáncer colorrectal y 935,000 muertes, lo que representa aproximadamente uno de cada 10 casos y muertes por cáncer.<sup>1</sup>

Del 20 al 25 por ciento de los pacientes con cáncer colorrectal tienen enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico inicial. La mediana del tiempo de supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico que presentan metástasis a distancia no resecable es de aproximadamente cinco meses con la mejor terapia de soporte.<sup>2</sup> Con los agentes de quimioterapia convencionales y agentes biológicos descubiertos en las últimas dos décadas, la supervivencia general a cinco años es de alrededor del 14 por ciento.<sup>3</sup>

La familia de genes RAS se encuentra entre los genes relacionados con el cáncer más estudiados y mejor caracterizados. De las tres isoformas RAS humanas, KRAS es el gen alterado con mayor frecuencia, con mutaciones que ocurren en el 17 a 25 por ciento de todos los cánceres.<sup>4</sup> En particular, aproximadamente entre el 30 y el 40 por ciento de los cánceres de colon albergan una mutación KRAS y estos se han asociado con una peor supervivencia y una mayor agresividad del tumor.<sup>5</sup>

La caracterización molecular de los pacientes con cáncer colorrectal es de gran utilidad en el manejo clínico de la enfermedad, ya que proporciona información importante sobre la respuesta de los pacientes a determinados tratamientos antineoplásicos, lo que permite la selección de la terapia más eficaz para cada individuo y, con esto, aumentar su tasa de supervivencia. En el caso específico del gen KRAS, este se considera un biomarcador importante para predecir la reacción a terapias anti-EGFR. Los pacientes con cáncer colorrectal metastásico sin mutaciones en el KRAS, tienen una mejor respuesta terapéutica con anticuerpos monoclonales anti-EGFR, como el panitumumab o cetuximab, en tanto que los pacientes que presentan un KRAS mutado son resistentes a estas terapias.<sup>6</sup>

La presente investigación busca conocer cuál el estado mutacional del gen RAS en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter y establecer su relación como factor pronóstico, así como de respuesta a las terapias dirigidas al receptor del factor de crecimiento epidérmico. Esto permitirá la elección del tratamiento oncológico más eficaz según el perfil molecular del tumor y, con ello, mejorar la tasa de supervivencia de los pacientes.

### I.1. Antecedentes

Ucar G, Ergun Y, Aktürk-Esen S, Acikgoz Y, Dirikoc M, Esen Y, *et al*, publicaron un estudio en el 2020 sobre el valor pronóstico y predictivo del número de mutaciones de KRAS en el cáncer colorrectal metastásico. Para el estudio, se evaluaron 425 pacientes con cáncer colorrectal. La mutación KRAS fue positiva en 191 pacientes (45 %), de los cuales 171 pacientes (90 %) tenían mutaciones únicas y 20 pacientes (10 %) tenían mutaciones múltiples. La mediana de edad de todos los pacientes mutados fue de 56 años y el 54 por ciento eran hombres. El 37 por ciento estaban localizados en recto, el 35 por ciento en colon izquierdo y el 28 por ciento restante en colon derecho. El 85 por ciento presentó diferenciación de buena a moderada y un 15 por ciento eran pobremente diferenciados. Las metástasis múltiples se evidenciaron en el 33 por ciento de los pacientes con mutaciones únicas, siendo las más frecuentes en hígado (68 %), pulmón (26 %) y peritoneo (27 %). Los niveles de CEA fueron <5mg/dl en 34 por ciento y >5mg/dl en 66 por ciento. El régimen de quimioterapia de primera línea se basó en oxaliplatino en el 65 por ciento e irinotecán en el 35 por ciento, y sólo el 50 por ciento recibió bevacizumab en primera línea. Hubo mutaciones en el exón 2 en el 92 por ciento, mutaciones en el exón 3 en el 4 por ciento y mutaciones en el exón 4 en el 4 por ciento de los 171 pacientes con una sola mutación. Las mutaciones en el codón 12 se evidenciaron en el 76 por ciento de los pacientes con mutaciones en el exón 2. Las 3 mutaciones de aminoácidos más comunes en el grupo de mutación única fueron G12D (30 %), G12V (22 %) y G13D (19 %). La



mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 12,8 meses para pacientes con múltiples mutaciones, mientras que fue de 8,8 meses para pacientes con mutaciones únicas ( $p = 0,05$ ). La mediana de supervivencia global (SG) de todos los pacientes fue de 24,7 meses. La mediana de SG fue significativamente mayor en pacientes con múltiples mutaciones que en pacientes con una sola mutación. La mediana de SG en pacientes con mutaciones múltiples fue de 40,7 meses, mientras que fue de 22,7 meses para pacientes con mutaciones únicas ( $p = 0,01$ ).<sup>3</sup>

Franklin Aldecoa en el 2020, publicó un estudio sobre la supervivencia global del cáncer colorrectal metastásico en Lima Metropolitana y la relación con el estado mutacional del gen KRAS. Se incluyeron un total de 320 pacientes, la mediana de la edad fue de 64 y 63 años en los pacientes con *KRAS* mutado y no mutado, respectivamente. El sexo predominante fue el sexo masculino tanto en pacientes *KRAS* mutados como no mutados, con un 59 y 52 por ciento respectivamente. El sitio del origen no se pudo determinar en el 10,6 por ciento y se catalogó como carcinomatosis peritoneal, un 20,3 por ciento correspondió a colon ascendente, 10 por ciento a colon transverso, 34,7 por ciento a colon descendente y sigmoides, y en 27,2 por ciento a recto. El 70,93 por ciento de los pacientes no tenían mutación del gen frente al 29,07 por ciento que sí lo tuvieron. El 60 por ciento presentaron metástasis al momento del diagnóstico, lo cual fue independiente del estado mutacional. Los pacientes con mutación del exón 2 del gen *KRAS* tuvieron una mediana de supervivencia global de 25,2 meses frente a 21,3 meses en aquellos *KRAS* no mutados.<sup>7</sup>

Un análisis de supervivencia final del estudio FIRE3 fue presentado en noviembre 2020 por Heinemann V, Von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Kaiser F, Al-Batran SE, *et al.* cuyo objetivo era determinar si el cetuximab mejoraba la respuesta y la supervivencia frente a bevacizumab entre los pacientes con respuesta evaluable que reciben FOLFIRI de primera línea para el cáncer colorrectal metastásico con Ras de tipo salvaje y el efecto según el lado del tumor primario. La mediana de SG en la población con Ras tipo salvaje fue de 31 frente a 26 meses en los grupos de cetuximab y bevacizumab, respectivamente (HR

0,76,  $P = 0,012$ ). En la población por protocolo, los resultados favorecieron a cetuximab en tasas de respuesta objetiva (77 % frente a 65 %,  $P = 0,014$ ) y mediana de SG (33 frente a 26 meses, HR 0,75,  $P = 0,011$ ), mientras que la SLP fue comparable entre los grupos. La ventaja de cetuximab sobre bevacizumab ocurrió solo en pacientes con tumores primarios del lado izquierdo.<sup>8</sup>

Por su parte, Liang L, Tian J, Yu Y, Wang Z, Peng K, Liu R, *et al* (2018), realizaron un análisis de la relación entre las mutaciones de RAS y el pronóstico de la resección del tumor primario en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Desde enero de 2011 hasta junio de 2014, se inscribieron 421 pacientes con cáncer colorrectal metastásico que fueron diagnosticados y tratados por primera vez en el Departamento de Oncología Médica del Hospital Zhongshan. 282 casos se sometieron a resección del tumor primario (PTR) y 139 casos tenían el tumor primario intacto (IPT). La tasa de mutación de RAS fue del 53,8 por ciento (KRAS 42,8 % y NRAS 10,9 %). Con una mediana de tiempo de seguimiento de 46,5 meses, el tiempo de supervivencia general para los que albergaban wtRAS o mtRAS fue de 28,0 frente a 22,0 meses ( $p = 0,043$ ) en el grupo PTR y fue de 21,6 frente a 17,8 meses ( $p = 0,071$ ) en los grupos IPT. El tiempo de supervivencia libre de progresión de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico que tenían wtRAS o mtRAS experimentaron PTR o IPT fue de 10,8 frente a 7,9 meses ( $p = 0,032$ ), 8,5 frente a 6,8 meses ( $p = 0,095$ ) respectivamente.<sup>2</sup>

Awad H, Abu-Shanab A, Hammad N, Atallah A y Abdulattif M publicaron un estudio también en el 2018 sobre las características demográficas de los pacientes con carcinoma colorrectal en el Hospital Universitario Jordán, según 14 años de experiencia, y encontraron que la proporción hombre/mujer fue de 1.5:1 y el 97.4 por ciento fueron adenocarcinomas. El número promedio acumulado de casos diagnosticados se duplicó de 44.8 entre 2003 y 2007 a 82.9 de 2008 a 2016. El promedio anual acumulado aumentó a partir del 2008. Los modelos de pronóstico previeron un aumento adicional en el cáncer colorrectal. La edad media fue de 60,5 años y la mediana de 62,0. La mitad de los casos presentados en una etapa avanzada (TNM etapa III o IV).<sup>9</sup>

Romero A, Orlandi W y González JC (2016), en su estudio «Cáncer colorrectal: características de la expresión del oncogén K-RAS» en 35 pacientes que acudieron a la consulta de Gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas, observaron que el 57,14 por ciento fueron del sexo masculino y 42,86 por ciento del femenino, con edad media de  $57 \pm 17$  años; el 100 por ciento de la muestra por histología correspondió a adenocarcinoma, predominando el tipo moderadamente diferenciado (40 %) seguido del bien diferenciado (37,1 %) y poco diferenciado (22,9 %). En relación a las características de la muestra según localización del tumor hubo mayor afectación en el colon izquierdo (68,6 %) que en el derecho, estando representado en un 40 por ciento en el colon sigmoidees y 28,6 por ciento en el descendente. El 80 por ciento no presentó mutación del K-ras mientras que 20 por ciento sí, de los cuales el 85,71 por ciento reportó mutación en el codón 12 específicamente G12D y 14,28 por ciento en el codón 13, G13D; y el 14,28 por ciento en el codón 13; en el 57,14 por ciento la mutación estuvo en el colon izquierdo y el 28,5 por ciento correspondieron al colon derecho.<sup>10</sup>

## 1.2 Justificación

La determinación del gen RAS como factor pronóstico y predictivo en cáncer colorrectal ha sido evaluada en numerosos estudios a nivel mundial, mas no en la población dominicana y el impacto que éste podría tener al momento de la elección terapéutica en nuestros pacientes. En este estudio se pretende determinar el estado mutacional del gen RAS en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico, la localización del tumor, el estadio clínico al momento de presentación, los regímenes de quimioterapia utilizados, si se acompañaron de anticuerpo monoclonal y de qué tipo, y finalmente calcular la supervivencia libre de progresión tanto en pacientes mutados como no mutados. Esto nos permitirá establecer si la realidad de nuestros pacientes dominicanos va acorde con lo señalado en la literatura a nivel mundial, el beneficio en supervivencia que estamos ofreciendo con la elección de las diferentes terapias antineoplásicas y,

con ello, hacer las recomendaciones de lugar para una selección del tratamiento oncológico más efectivo basado en la evidencia disponible.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer colorrectal es una causa frecuente de morbimortalidad a nivel mundial. Aproximadamente el 20 al 25 por ciento de todos los cánceres de colon recién diagnosticados son metastásicos al momento de la presentación y otro 20 por ciento van a desarrollar enfermedad metastásica después de un tratamiento potencialmente curativo de la enfermedad localizada.<sup>2</sup>

El objetivo principal del tratamiento en la fase metastásica es mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia. Los grandes avances en la quimioterapia sistémica han ampliado las opciones terapéuticas para estos pacientes y han mejorado la mediana de supervivencia de menos de un año en la era de la fluoropirimidina como agente único, a más de 30 meses en los que reciben tratamiento multimodal como parte de una atención continua que incorpora terapias de primera línea y posteriores.<sup>8</sup>

Las mutaciones activadoras en el gen RAS (más comúnmente KRAS, pero también NRAS) se detectan en aproximadamente el 40 al 45 por ciento de los cánceres colorrectales metastásicos. Una encuesta de centros de patología en toda Europa observó que la prevalencia de mutaciones RAS era mayor en los tumores del lado derecho que en los tumores del lado izquierdo (54,6 % frente a 46,4 %, respectivamente). También se ha demostrado que los pacientes con tumores de colon del lado derecho tienen peor pronóstico y se ha planteado la hipótesis de que las diferencias genéticas en el tumor pueden explicar estos hallazgos.<sup>5</sup>

La selección de la combinación óptima y la secuenciación van a depender del perfil molecular inicial del tumor. Los anticuerpos monoclonales anti-EGFR (cetuximab, panitumumab) sólo se deben prescribir para pacientes cuyos tumores son de tipo RAS salvaje, ya que las mutaciones activadoras en RAS que resultan en la activación constitutiva de la vía RAS-RAF-ERK, inducen resistencia a la terapia anti-EGFR. De ahí la importancia de determinar el estado de mutación del gen RAS para identificar los pacientes que podrían beneficiarse de estrategias dirigidas al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

De todo lo expresado surge la siguiente interrogante: ¿Es el estado mutacional del gen RAS un factor pronóstico y predictivo en cáncer colorrectal metastásico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter durante el período enero 2019 - diciembre 2021?

### **III. OBJETIVOS**

#### III.1. General

-Determinar el gen RAS como factor pronóstico y predictivo en cáncer colorrectal metastásico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter durante el período enero 2019- diciembre 2021.

#### III.2. Específicos:

- Establecer el tipo y grado histológico más frecuentes.
- Identificar la localización del tumor en pacientes mutados como no mutados.
- Definir el estadio clínico al momento de presentación y quienes recurrieron con mayor frecuencia según el estado mutacional.
- Definir los regímenes de tratamiento recibidos, si recibieron anticuerpo monoclonal y de qué tipo.
- Investigar la supervivencia libre de progresión a 1 año tanto en pacientes mutados como no mutados.

## IV. MARCO TEÓRICO

### IV.1 Cáncer colorrectal y oncogén RAS

El cáncer colorrectal es la tercera neoplasia más frecuente a nivel mundial y representa la segunda principal causa de muerte por cáncer.<sup>1</sup> Varias mutaciones están involucradas en el desarrollo del cáncer colorrectal. Las mutaciones del sarcoma de rata (RAS) se encuentran en hasta el 50 por ciento de los cánceres colorrectal esporádicos y en el 50 por ciento de los adenomas colónicos mayores de 1 cm. De las tres isoformas RAS humanas, KRAS es el gen alterado con mayor frecuencia, con mutaciones que ocurren en 17 por ciento a 25 por ciento de todos los cánceres. En particular, aproximadamente entre el 30 por ciento y el 40 por ciento de los cánceres de colon albergan una mutación KRAS. Las mutaciones de KRAS en los cánceres de colon se han asociado con una peor supervivencia y una mayor agresividad del tumor, además, conducen a la resistencia a estrategias de tratamiento seleccionadas.<sup>3</sup>

#### IV.1.1 Historia

Los dos primeros genes RAS, HRAS y KRAS, se identificaron en 1975 a partir de estudios de dos virus causantes de cáncer, el virus del sarcoma de Harvey y el virus del sarcoma de Kirsten, por Scolnick et al. en los Institutos Nacionales de Salud (NIH). El análogo humano de este gen se descubrió posteriormente en 1982 y ha sido intensamente estudiado e implicado en la patogénesis de muchos cánceres. De los tres genes RAS humanos conocidos, KRAS se muta con mayor frecuencia en el cáncer. Varios informes han investigado la importancia de mutaciones puntuales específicas de KRAS que normalmente involucran los codones 12, 13, 59 o 61. Casi el 97 % de todas las mutaciones de KRAS están localizadas en los codones 12 o 13. Las mutaciones puntuales en el codón 12 son las mutaciones de KRAS más comunes en el cáncer colorrectal.<sup>4</sup>

En 1988, Vogelstein propuso por primera vez un modelo para una secuencia de eventos genéticos que conducen al desarrollo del cáncer colorrectal. En este modelo, las mutaciones puntuales en KRAS se describieron como un



evento temprano en la patogenia del cáncer colorrectal. De hecho, las mutaciones de KRAS se demostraron en el 50 % de los adenomas y se describieron como una alteración genética clave necesaria para la progresión del adenoma a cáncer colorrectal. Por lo tanto, muchos han planteado la hipótesis de que el desarrollo de la mutación KRAS es un papel importante en el proceso de varios pasos temprano en la carcinogénesis. Dado que solo entre el 30 % y el 50 % de los cánceres colorrectales tienen mutaciones de KRAS, se ha especulado que la detección de la mutación de KRAS puede presagiar un peor pronóstico. Desafortunadamente, los informes han sido contradictorios sobre el valor pronóstico de las mutaciones de KRAS. Ha habido discrepancias en estos informes debido a las inconsistencias en la definición del pronóstico. Por lo tanto, el objetivo principal del Kirsten Ras In Colorrectal Cancer Collaborative Group (RASCAL) fue determinar definitivamente si la presencia de una mutación KRAS tiene importancia pronóstica. Andreyev aclaró en el estudio RASCAL la asociación de mutaciones específicas de KRAS con los resultados de los pacientes y las características del tumor. Este estudio incluyó datos primarios de 2721 pacientes con cáncer colorrectal de 22 grupos de investigación en 13 países diferentes. En sus análisis multivariados, la presencia de la mutación KRAS se asoció significativamente con un peor pronóstico.<sup>4</sup>

Las mutaciones de KRAS también se han asociado con un comportamiento metastásico más rápido y agresivo de las metástasis hepáticas colorrectales. Nash et al. observaron que tanto la mutación de KRAS como la alta expresión de KI-67 se asociaron con metástasis hepáticas múltiples, intervalo de tiempo más corto para su detección; y con pobre supervivencia después de la resección de colon. Además, la mutación KRAS se asoció de forma independiente con una supervivencia deficiente después de la resección hepática. Santini et al. también mostró que las mutaciones KRAS C12V se asociaron con mayor frecuencia con metástasis hepáticas.<sup>4</sup>

#### IV.1.2 Definición

RAS es el nombre dado a una familia de genes relacionados que codifican una clase de proteínas unidas a la membrana de 21 kD que se unen a nucleótidos de guanina y tienen actividad GTPasa intrínseca. El gen KRAS codifica una proteína de 188 aminoácidos que tiene una actividad catalítica inherente. La modificación posterior a la traducción de esta proteína facilita su localización en la membrana celular. Normalmente, las proteínas RAS existen en un estado inactivo en cualquier célula dada. Todos los miembros de la familia RAS se activan cuando un receptor transmembrana cercano que se une a su ligando correspondiente. La cascada de señales intracelulares posterior implica factores de intercambio de guanina que facilitan la activación de ras reemplazando el GDP inactivo con GTP. Una vez activado, RAS conduce a la activación aguas abajo de una amplia variedad de efectores, incluidas la serina/treonina quinasas, las proteínas activadoras de GTPasa (GAP), la fosfoinositida 3-quinasa (PI3K) y los GEF. RAS se desactiva cuando la molécula de GTP se convierte de nuevo en una molécula de GDP. Si KRAS está mutado, permanece en el estado GTP. Por lo tanto, KRAS permanece en un estado unido a GTP constitutivo y, por lo tanto, se pierde la regulación de las funciones posteriores. Por ejemplo, la activación desregulada unida a GTP de la proteína KRAS derivada de mutantes conduce a un crecimiento celular aguas abajo no regulado.<sup>4</sup>

#### IV.1.3 Epidemiología

El cáncer colorrectal es la tercera neoplasia más frecuente a nivel mundial y representa la segunda principal causa de muerte por cáncer. Se estimaba que para el 2020 se producirían más de 1,9 millones de casos nuevos de cáncer colorrectal y 935,000 muertes, lo que representa aproximadamente uno de cada 10 casos y muertes por cáncer. Las tasas de incidencia son aproximadamente cuatro veces más altas en los países desarrollados en comparación con los países en desarrollo y este aumento probablemente refleje cambios en los factores del estilo de vida y la dieta, tales como una mayor ingesta de alimentos de origen animal y un estilo de vida más sedentario.<sup>1</sup>

La incidencia regional de cáncer colorrectal varía más de 10 veces a nivel mundial. Australia y Nueva Zelanda, Europa y América del Norte ocupan las tasas de incidencia más altas y las tasas más bajas se encuentran en África y Asia Central y del Sur. Estas discrepancias geográficas pueden atribuirse a las diferencias en las exposiciones dietéticas y ambientales que se imponen sobre un fondo de susceptibilidad determinada genéticamente.<sup>11</sup>

El bajo estatus socioeconómico también se asocia con un mayor riesgo para el desarrollo de cáncer colorrectal. Se piensa que factores modificables, como la inactividad física, la dieta poco saludable, el fumar y la obesidad, representan una proporción sustancial de la disparidad socioeconómica en el riesgo de cáncer de colon de nueva aparición.<sup>12</sup>

La edad es un factor de riesgo importante para el desarrollo de cáncer de colon esporádico. El mismo es poco común antes de los 40 años y su incidencia comienza a aumentar sustancialmente entre las edades de 40 y 50 años. Algunos registros informan una incidencia creciente de cáncer de colon incluso entre los adultos jóvenes de 20 a 39 años de edad, aunque la incidencia absoluta en este grupo de edad sigue siendo muy inferior a la de los adultos de 50 años o más.<sup>13</sup>

La literatura actual apunta que más del 86 por ciento de los pacientes diagnosticados menores de 50 años son sintomáticos en el momento del diagnóstico, tienen una etapa más avanzada y resultados más precarios. Se estima que el 35 por ciento de los cánceres de adultos jóvenes en Estados Unidos, están asociados con los síndromes de cáncer de colon hereditarios conocidos.<sup>14</sup>

En los Estados Unidos, la incidencia de cáncer colorrectal es aproximadamente un 25 por ciento más alta en los hombres que en las mujeres y aproximadamente un 20 por ciento más alta en los afroamericanos que en los blancos. Esta incidencia es mayor en pacientes con afecciones hereditarias específicas que los predisponen al desarrollo de cáncer de colon.<sup>15</sup>

#### IV.1.4 Etiología

Las mutaciones en genes específicos pueden llevar al inicio del cáncer de colon, como sucede en otros tipos de cáncer. Esas mutaciones pueden surgir en oncogenes, genes supresores de tumores y genes relacionados con los mecanismos de reparación del ADN. Según el origen de la mutación, los carcinomas colorrectales se pueden clasificar como esporádicos, hereditarios y familiares. Las mutaciones puntuales, que aparecen durante la vida, no se asocian con síndromes hereditarios y sólo afectan a células individuales y sus descendientes. Los cánceres derivados de mutaciones puntuales se designan cánceres esporádicos y representan el 70% de todos los cánceres de colon. La biología molecular del cáncer esporádico es heterogénea ya que las mutaciones pueden dirigirse a distintos genes. A pesar de esto, aproximadamente el 70 por ciento de los casos de cáncer de colon siguen una sucesión específica de mutaciones que luego se traducen en una sucesión morfológica específica, iniciando con la formación de un adenoma y terminando en el estado de carcinoma. La primera mutación ocurre en la poliposis adenomatosa (APC), un gen supresor de tumores, que desencadena la formación de adenomas no malignos, también llamados pólipos. Aproximadamente el 15 por ciento de esos adenomas son promovidos al estado de carcinoma dentro de un período de diez años. Esta mutación APC es seguida por mutaciones en el KRAS, TP53 y, finalmente, DCC.<sup>16</sup>

Los cánceres hereditarios constituyen sólo el cinco por ciento de todos los casos de cáncer colorrectal. Esos cánceres son originados por mutaciones hereditarias que afectan a uno de los alelos del gen mutado, lo que significa que una mutación puntual en el otro alelo desencadenará la aparición de la célula tumoral y, posteriormente, el carcinoma. Con la finalidad de crear una clasificación más precisa de los cánceres hereditarios, se han establecido dos grupos: polipósicos y no polipósicos. La variante de poliposis implica especialmente la poliposis adenomatosa familiar (FAP), que se caracteriza por la formación de múltiples pólipos potencialmente malignos en el colon. En contraste, el cáncer colorrectal hereditario no polipósico (HNPCC) se relaciona con mutaciones en los mecanismos de reparación del ADN. La principal causa de HNPCC es el síndrome

de Lynch, que se produce por mutaciones hereditarias en uno de los alelos que codifican proteínas reparadoras de ADN como MSH2, MLH1, MLH6, PMS1 y PMS2. El síndrome de Lynch se puede encontrar en el dos al tres por ciento de todos los casos de cáncer colorrectal, y por lo tanto es el síndrome más común en el grupo HNPCC. El cáncer colorrectal familiar representa alrededor del 25 por ciento de todos los casos y también es causado por mutaciones hereditarias, aunque no se clasifican como cánceres hereditarios per se, ya que no se pueden incluir en ninguna variante de cáncer hereditario.<sup>16</sup>

#### IV.1.5 Factores de riesgo

Tanto los factores ambientales como genéticos pueden aumentar la probabilidad de desarrollar cáncer de colon. Aunque la susceptibilidad heredada es la que produce un aumento en el riesgo más notable, la mayoría de los cánceres de colon son esporádicos y no familiares.<sup>17</sup>

Factores que actualmente influyen en las recomendaciones de detección

- FAP: la poliposis adenomatosa familiar y sus variantes (síndrome de Gardner, síndrome de Turcot y poliposis adenomatosa familiar atenuada [AFAP]) representan menos del uno por ciento de los cánceres colorrectales. Se caracteriza por la aparición de numerosos adenomas colónicos durante la infancia. Los síntomas aparecen a una edad promedio de aproximadamente 16 años y el cáncer de colon se presenta en el 90 por ciento de los individuos no tratados antes de los 45 años. Es causada por mutaciones de la línea germinal en el gen de la poliposis adenomatosa (APC) que se encuentra en el cromosoma 5.<sup>17</sup>
- Poliposis asociada a MUTYH (MAP): es un síndrome autosómico recesivo que se produce por mutaciones en la línea germinal bialélica en el homólogo del gen de reparación de escisión de base (MUTYH). El fenotipo de MAP es variable, pero puede presentarse con un fenotipo de poliposis y típicamente con menos de 500 adenomas.<sup>18</sup>

- Síndrome de Lynch: es un síndrome autosómico dominante, más común que la FAP y que representa aproximadamente el 3 por ciento de todos los adenocarcinomas de colon. Se puede sospechar sobre la base de un historial familiar fuerte de cáncer de colon, endometrio y otros tipos de cáncer. En este síndrome hay un defecto en uno de los genes de reparación de desapareamientos de ADN (MMR), más comúnmente hMLH1, hMSH2, hMSH6 o hPMS2. Los tumores colorrectales se caracterizan por una edad temprana de inicio y predominio de tumores del lado derecho. La edad media en el diagnóstico inicial de cáncer es de aproximadamente 48 años, y algunos pacientes se presentan en sus 20 años. El 70 por ciento de las primeras lesiones se presentan proximales a la flexión esplénica, y aproximadamente el 10 por ciento tendrá cánceres sincrónicos o metacrónicos. El carcinoma de endometrio puede ocurrir en hasta en el 60 por ciento de las féminas portadoras de mutaciones. Otros sitios con mayor riesgo de formación de neoplasias incluyen el ovario, el estómago, el intestino delgado, el sistema hepatobiliar, el cerebro y la pelvis renal o el uréter, y posiblemente la mama y la próstata.<sup>19</sup>
- Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario: la mayoría de estos pacientes tienen mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2. Tienen un patrón de herencia autosómico dominante; susceptibilidad notablemente mayor a los cánceres de mama y de ovario, con una aparición especialmente temprana del cáncer de mama; y una mayor incidencia de tumores de otros órganos, como las trompas de Falopio, la próstata, la mama masculina y el páncreas. Un metaanálisis de 18 estudios de cohorte y de casos y controles sugirió que los portadores de BRCA1 tienen un mayor riesgo de cáncer colorrectal. Se recomienda iniciar una colonoscopia a los 45 años en portadores de BRCA1 y repetir cada cinco años (o más frecuentemente si se identifican pólipos o si hay antecedentes familiares de CCR).<sup>20</sup>
- Antecedentes personales o familiares de CCR esporádicos o pólipos adenomatosos: en pacientes sometidos a resección de un solo cáncer

colorrectal, los cánceres primarios metacrónicos se desarrollan en 1,5 a 3 por ciento de los pacientes en los primeros cinco años después de la operación. Los antecedentes personales de pólipos adenomatosos grandes (> 1 cm) y pólipos con histología vellosa o tubulovellosa o con displasia de alto grado también aumentan el riesgo de CCR, especialmente si son múltiples. Tener un único familiar de primer grado afectado (padres, hermanos o hijos) con CCR aumenta el riesgo aproximadamente dos veces más que el de la población general. El riesgo aumenta aún más si hay dos cánceres de colon en el primero o uno primero y uno o más de primer o segundo grado en ambos lados de la familia tienen cáncer de colon, o si el caso índice se diagnostica por debajo de los 50 años de edad. Los pacientes que tienen un miembro de la familia con un pólipo colónico adenomatoso también pueden tener un mayor riesgo de adenomas o cáncer de colon.<sup>21</sup>

- Enfermedad inflamatoria intestinal: Existe una asociación bien documentada entre la colitis ulcerosa crónica y la neoplasia de colon, siendo la extensión, la duración y la actividad de la enfermedad los determinantes principales. La pancolitis confiere un aumento en el riesgo de 5 a 15 veces, mientras que la enfermedad que se limita al lado izquierdo del colon se asocia con un riesgo relativo de aproximadamente tres veces. El aumento en el riesgo de cáncer de colon comienza aproximadamente de 8 a 10 años después del diagnóstico inicial de pancolitis, y de 15 a 20 años para la colitis limitada al colon izquierdo. La probabilidad de desarrollar cáncer aumenta con la duración de la enfermedad y en aquellos con inflamación activa; en la cuarta década de la enfermedad llega a 30 por ciento en pacientes con pancolitis. En la enfermedad de Crohn, aunque hay muchos menos datos, parece que la pancolitis debida a la misma, se asocia con un riesgo relativo similar de neoplasia de colon como la colitis ulcerosa extensa, aunque los datos son menos consistentes.<sup>22</sup>
- Radiación abdominopélvica: los sobrevivientes de cáncer que recibieron radiación abdominopélvica tienen un mayor riesgo de desarrollar neoplasias

gastrointestinales posteriores, principalmente cáncer de colon. Los lineamientos del Children's Oncology Group aconsejan la colonoscopia cada cinco años para los sobrevivientes de cáncer infantil que recibieron irradiación abdominal, pélvica, de columna o de todo el cuerpo, y la detección comienza cinco años después de la radiación o a los 30 años.<sup>23</sup>

- Fibrosis quística: en un metaanálisis, la tasa de incidencia estandarizada agrupada fue de 10,91, IC del 95%: 8.42-14.11, y fue de dos a cinco veces mayor después del trasplante de pulmón. La Fundación de Fibrosis Quística ha desarrollado pautas para el cribado de CCR en adultos con fibrosis quística.<sup>24</sup>

Factores que pueden influir en las recomendaciones de detección

- Raza y género: los afroamericanos tienen las tasas más elevadas de cáncer colorrectal de todos los grupos étnicos en los Estados Unidos. La mortalidad por cáncer colorrectal es aproximadamente un 20 por ciento más alta en los afroamericanos que en los blancos. Aunado a esto, se producen a una edad más temprana y hay una mayor frecuencia de cáncer colorrectal menores de 50 años en los afroamericanos. Tienden a tener una distribución más proximal tanto de los tumores como los adenomas en los afroamericanos. Aún no está claro si estas diferencias raciales son biológicas o si se deben a que los afroamericanos tienen tasas más bajas de acceso a la detección y a la realización de polipectomía en los Estados Unidos. El Colegio Americano de Gastroenterología y la Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal recomiendan que la prueba de CRC comience a los 45 años en afroamericanos y que la colonoscopia sea la prueba de detección de elección. La mortalidad por cáncer de colon es aproximadamente un 25 por ciento mayor en los hombres que en las mujeres, y tanto los adenomas como los cánceres de colon aparentan tener una distribución más proximal en mujeres, especialmente en posmenopáusicas.<sup>25</sup>
- Acromegalia: existe una mayor frecuencia de adenomas de colon y cáncer colorrectal en pacientes con acromegalia, especialmente en aquellos que



tienen enfermedad no controlada. Las directrices del Grupo de consenso de acromegalia recomiendan la realización de colonoscopia para la detección temprana y el tratamiento de los pólipos colónicos premalignos en el momento del diagnóstico.<sup>29</sup>

- Trasplante renal: el trasplante renal, en asociación con la inmunosupresión a largo plazo, se ha relacionado con un mayor riesgo de cáncer colorrectal. De forma general, las tasas de cáncer en los pacientes que reciben un trasplante de riñón son similares a las de las personas no trasplantadas de 20 a 30 años de edad. Sin embargo, muchos receptores de trasplante renal tienen comorbilidades que deben participar en las decisiones de detección de cáncer de colon.<sup>27</sup>

#### Factores de riesgo que no alteran las recomendaciones de detección

- Obesidad: se considera la obesidad como un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer colorrectal. En una revisión sistemática y un metaanálisis de los datos de 13 estudios se encontró que el aumento de peso entre la edad adulta temprana y la mediana edad se asoció con un aumento ligero pero significativo en el riesgo de cáncer de colon. La relación de riesgo para el aumento de peso entre la mediana edad y la edad adulta mayor fue menor, pero aún estadísticamente significativa. El riesgo fue mayor para aquellos en la categoría de mayor aumento de peso. La obesidad también se relaciona con un aumento en la probabilidad de morir por cáncer de colon.<sup>28</sup>
- Diabetes mellitus y resistencia a la insulina: La diabetes mellitus se asocia con un riesgo elevado de desarrollar cáncer de colon. Un metaanálisis de 14 estudios estimó que el riesgo de cáncer de colon entre las personas diabéticas era aproximadamente un 38 por ciento más alto que en las no diabéticas, y para el cáncer de recto fue 20 por ciento más alto. Las asociaciones persistieron cuando el análisis se limitó a estudios que controlaban el tabaquismo, la obesidad y la actividad física. Una posible explicación que relaciona la diabetes con el cáncer colorrectal es la hiperinsulinemia, debido a que la insulina es un factor de crecimiento

importante para las células de la mucosa del colon y esta estimula las células tumorales del colon. Además de aumentar el riesgo de la enfermedad, la diabetes también puede influir en el pronóstico entre los pacientes con cáncer de colon.<sup>29</sup>

- Carne roja y procesada: aunque no existen datos completamente consistentes, el consumo a largo plazo de carnes rojas o procesadas parece estar asociado con un mayor riesgo de cáncer colorrectal, en particular para los tumores del lado izquierdo. La cocción a alta temperatura, ha sido implicada como una contribución al riesgo, probablemente por la producción de hidrocarburos poliaromáticos y otros carcinógenos producidos a partir de proteínas en el proceso de carbonización. La carne roja magra parece estar asociada con menos riesgo. Un metaanálisis de 10 estudios de cohortes informó una relación dosis-respuesta estadísticamente significativa entre el consumo de carne y el riesgo de cáncer colorrectal con un riesgo 17% mayor cuando se ingieren 100 g por día de carne roja, y un aumento del 18% en riesgo cuando se ingieren 50 g por día de carne procesada. Se clasifican las carnes procesadas (embutidos, tocino, jamón, carne seca, carne en conserva y otras carnes ahumadas, saladas, fermentadas o curadas) como carcinógenos del grupo 1, situando estos alimentos en la misma categoría de riesgo para el cáncer que el asbesto, los cigarrillos y el alcohol. Existen pruebas limitadas en los seres humanos de la carcinogenicidad del consumo de carne roja (carne de res, cerdo, ternera, cordero, caballo, cabra) por lo que se clasifican estos alimentos como carcinógenos del grupo 2A (probablemente asociados).<sup>30</sup>
- Tabaco: fumar cigarrillos se ha asociado con un aumento tanto en la incidencia como la mortalidad por cáncer colorrectal. Un metaanálisis de 106 estudios observacionales estimó que el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal aumentó entre los fumadores de cigarrillos en comparación con los que nunca fumaron. El riesgo de muerte por cáncer de colon también se incrementó entre los fumadores. Tanto para la incidencia como para la

mortalidad, la asociación fue más fuerte para el cáncer de recto que el colon. El tabaco también es un factor de riesgo para prácticamente todos los tipos de pólipos colónicos. En el caso de los pólipos adenomatosos, el riesgo es particularmente alto para los adenomas más avanzados, es decir, pólipos más grandes y con características severamente displásicas. Fumar también es un factor de riesgo para los pólipos serrados del colon, incluidos los que son hiperplásicos y los que tienen displasia, y puede aumentar el riesgo de cáncer colorrectal en pacientes con síndrome de Lynch.<sup>31</sup>

- Alcohol: se ha observado una asociación entre el consumo de alcohol y un mayor riesgo de cáncer colorrectal en varios estudios. Un metaanálisis de 27 estudios de cohortes y 34 casos y controles concluyó que, en comparación con los que nunca tomaron alcohol, hubo un aumento significativo en el riesgo de cáncer de colon para bebedores moderados (dos a tres bebidas por día) y bebedores pesados ( $\geq 4$  bebidas por día), pero no en bebedores ligeros ( $\leq 1$  bebida por día). El riesgo elevado puede estar relacionado con la interferencia de la absorción de folato por el alcohol y la disminución de su ingesta. El consumo excesivo de alcohol es un factor de riesgo establecido y potencialmente modificable para otras neoplasias malignas además del cáncer colorrectal, además complica el tratamiento y los resultados del tratamiento al contribuir a hospitalizaciones más largas, recuperación prolongada, mayores costos de atención médica y mayor mortalidad general y relacionada con el cáncer.<sup>32</sup>
- Uso de la terapia de privación de andrógenos: en un estudio de 107,859 hombres de 67 años o más con cáncer de próstata que se incluyeron en la base de datos vinculada de Vigilancia, Epidemiología e Informe de Resultados Finales (SEER)/Medicare se encontró que la terapia de privación de andrógenos a largo plazo puede aumentar el riesgo de cáncer colorrectal. Los hombres que recibieron tratamiento con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) u orquiectomía tuvieron un mayor riesgo de desarrollar cáncer de colon, y el riesgo aumentó con una mayor duración de la terapia de privación androgénica. Comparado con

ninguna terapia, el cociente de riesgo para cáncer de colon asociado con un agonista de la GnRH durante 25 meses o más fue de 1.31, y para la orquiectomía fue de 1.37. La resistencia a la insulina como consecuencia de la ADT se ha sugerido como un posible mecanismo contribuyente.<sup>33</sup>

- Colecistectomía: Existen algunos informes que describen una relación entre la colecistectomía y el cáncer de colon en el lado derecho. En un estudio de 278,460 pacientes a los que se les dio seguimiento hasta 33 años después de la cirugía, los que se habían sometido a una colecistectomía tuvieron un riesgo ligeramente mayor de cáncer de colon en el lado derecho, pero no más cánceres de colon izquierdo. Varios metaanálisis han confirmado esta asociación con los cánceres de colon proximales, aunque también se han informado datos discordantes. Se piensa que el mecanismo pudiera estar relacionado con alteraciones en la composición de los ácidos biliares en el colon después de que se realiza la colecistectomía.<sup>34</sup>

Otros factores de riesgo:

- La presencia de cardiopatía coronaria se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer colorrectal y de adenomas avanzados.
- Las anastomosis ureterocólicas después de una cirugía extensa de vejiga se relacionan con un mayor riesgo de neoplasia en las proximidades del estoma uretérico.
- Las mujeres jóvenes (50 años o menos) con cáncer de endometrio tienen una probabilidad de cuatro a cinco veces mayor de desarrollar cáncer colorrectal (particularmente cánceres del lado derecho) que el resto de la población general.
- Varios agentes bacterianos y virales (*S. bovis*, *Helicobacter pylori*, virus JC, virus del papiloma humano, *Fusobacterium*, colonización del intestino por cepas patógenas de *E. coli* y disminución de la diversidad del microbioma bacteriano intestinal) son propuestos como factores de riesgo para cáncer colorrectal.<sup>35</sup>

#### IV.1.6 Factores protectores

Existen una gran cantidad de factores que se han asociado con una disminución del riesgo de cáncer de colon según algunos estudios, como son la actividad física regular, una variedad de factores dietéticos, el uso regular de aspirina o medicamentos antiinflamatorios no esteroides y terapia de reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas.

- Actividad física: según datos observacionales sustanciales, la actividad física regular, ya sea ocupacional o de ocio, está asociada con la protección contra el cáncer colorrectal. En un metaanálisis de 21 estudios, se observó una reducción significativa del 27 por ciento en el riesgo de cáncer de colon proximal al comparar a los individuos más activos frente a los menos activos y una reducción del 26 por ciento para el cáncer de colon distal. El mecanismo por el cual se crea una asociación protectora de la actividad física no se conoce y no se han informado ensayos de intervención de la actividad física para la prevención del cáncer de colon.<sup>36</sup>
- Dieta: varios estudios epidemiológicos han encontrado una asociación entre la ingesta de una dieta rica en frutas y verduras y la protección contra el cáncer de colon. El riesgo relativo de cáncer colorrectal es de aproximadamente 0,5 en comparación con los grupos con la ingesta más alta que con los más bajos. En un estudio de cohorte prospectivo que combinó sujetos del Estudio de salud de enfermeras (88,764 mujeres) y el Estudio de seguimiento de profesionales de la salud (47,325 hombres), no hubo una asociación significativa entre el consumo de frutas, verduras o la combinación en la incidencia de cáncer de colon o recto, independientemente del uso de suplementos vitamínicos o los hábitos de fumar. Un análisis agrupado de catorce estudios de cohortes, incluido el estudio anterior, concluyó que comer más de 800 g de frutas y verduras diariamente, en comparación con menos de 200 g, disminuía el riesgo de cáncer distal, pero no de proximal. La mayor parte de la reducción del riesgo se atribuyó al aumento de la ingesta por encima de un valor umbral de 100 g/día, con relativamente poco beneficio asociado con niveles más

altos de ingesta. En comparación con los no vegetarianos, los patrones dietéticos vegetarianos también han tenido un riesgo significativamente menor de cáncer de colon, siendo el efecto mayor entre los pesco-vegetarianos.<sup>37</sup>

- Fibra: El grado en que la fibra dietética protege contra el desarrollo de adenomas o cáncer colorrectal es incierto, ya que los resultados de los estudios epidemiológicos y ensayos aleatorios son discordantes. En el estudio *Nurses' Health*, no se halló ninguna relación entre la ingesta de fibra y el riesgo de cáncer colorrectal o adenomas. De igual forma, en el estudio *Women's Health Initiative Trial* no se observó ningún efecto protector de llevar una dieta baja en grasas y con mayor contenido de fibra y un aumento de la intervención dietética de frutas y verduras en la incidencia de cáncer de colon. Por otro lado, un metaanálisis financiado por el *World Cancer Research Fund* encontró que por cada 10 g/día de aumento en el consumo de fibra de los granos (no así de la fibra a base de leguminosas y frutas), había una reducción significativa en el riesgo de cáncer de colon en un 10 por ciento.<sup>38</sup>
- Almidón resistente: se refiere a aquellas formas de almidón que salen de la digestión en el intestino delgado y pasan al colon, donde se fermentan con la producción de ácidos grasos de cadena corta. El butirato, que es uno de estos ácidos grasos, tiene propiedades antineoplásicas en el colon, por lo que se están realizando ensayos para identificar formas de almidón resistente que sean capaces de administrar niveles más altos de butirato en el colon.<sup>39</sup>
- Ácido fólico y folato: El folato inhibe la patogénesis del cáncer en varios tejidos, incluido el colon, sin embargo, no está claro si el folato y el ácido fólico tienen un papel en la prevención del cáncer colorrectal. Por el contrario, también se ha incrementado la posibilidad de que la suplementación con ácido fólico aumente el riesgo de cáncer de colon. En un estudio realizado, la ingesta de folato total a largo y corto plazo se asoció con un menor riesgo de adenomas colorrectales, con una fuerte

asociación con la ingesta de cuatro a ocho años antes del diagnóstico, lo cual sugiere que la suplementación con ácido fólico podría ser beneficiosa en la etapa pre-adenoma, pero no más allá. En contraste con estos datos, al menos dos ensayos controlados con pacientes con adenomas de colon encontraron que la suplementación con ácido fólico no redujo el riesgo de adenomas recurrentes y que, por el contrario, se asoció con mayor riesgo de tener tres o más adenomas.<sup>40</sup>

#### IV.1.7 Fisiopatología

Los factores ambientales y genéticos que causan el cáncer colorrectal lo hacen al promover la adquisición de conductas distintivas del cáncer en las células epiteliales de colon. Estos rasgos distintivos del cáncer se adquieren a través de la acumulación progresiva de alteraciones genéticas y epigenéticas que activan los oncogenes e inactivan los genes supresores de tumores. La pérdida de estabilidad genómica y epigenómica se ha observado en la mayoría de las lesiones neoplásicas tempranas en el colon (focos de criptas aberrantes, adenomas y pólipos serrados) y es probablemente un evento molecular y patofisiológico central en el inicio y la formación del carcinoma colorrectal.<sup>41</sup>

En el colon, la evolución de las células epiteliales normales a adenocarcinoma sigue una progresión de cambios histológicos y epigenéticos y genéticos concurrentes. La gran mayoría de los cánceres surgen de un pólipo que comienza con una cripta aberrante, que luego evoluciona a un adenoma temprano (<1 cm de tamaño, con histología tubular o tubulovellosa). El adenoma luego progresa a un adenoma avanzado (> 1 cm de tamaño con o sin histología vellosa) antes de finalmente convertirse en un cáncer colorrectal. Este proceso es impulsado por la acumulación de mutaciones y alteraciones epigenéticas y tarda entre 10 y 15 años en producirse, pero puede progresar más rápidamente como es el caso de los pacientes con síndrome de Lynch. Aunque la histología de los adenomas tubulares convencionales es bastante homogénea, la biología molecular de estos pólipos es heterogénea, lo que podría explicar por qué algunos

adenomas progresan a cáncer colorrectal (aproximadamente el 10% de los pólipos) y otros no.<sup>41</sup>

De 5 a 10 años atrás, se pensaba que los pólipos adenomatosos tubulares y tubulovelloso eran las únicas lesiones capaces de progresar hacia el cáncer, pero se ha demostrado que algunos cánceres colorrectales evolucionan a partir de un subconjunto de pólipos llamados pólipos serrados sésiles, que representan del 5 al 10% de todos los pólipos. Estos pólipos serrados se originan por eventos moleculares e histológicos que son distintos de los adenomas tubulares y se clasifican en tres tipos: pólipos hiperplásicos, adenomas serrados sésiles y adenomas serrados tradicionales. Los pólipos serrados sésiles tienen el potencial de transformarse en cánceres colorrectales a través de la secuencia: pólipo hiperplásico a pólipo serrado sésil a adenocarcinoma. Además, los pólipos serrados que surgen en el colon derecho (que incluyen el ciego, el colon ascendente y el colon transversal) comúnmente muestran inestabilidad microsatelital y una forma de inestabilidad epigenética caracterizada por una metilación aberrante excesiva del ADN de la isla CpG, denominada fenotipo metilante de la isla CpG (CIMP). Por el contrario, los pólipos que surgen en el colon izquierdo (colon descendente, el colon sigmoide y el recto) suelen tener estabilidad microsatelital, pero con frecuencia presentan mutaciones en KRAS y un subconjunto de estos pólipos tiene una forma atenuada del CIMP.<sup>41</sup>

Debido a las diferencias moleculares en los pólipos y los cánceres en los que evolucionan, se ha propuesto un sistema de clasificación para el cáncer colorrectal, con cuatro subgrupos de diferentes características moleculares: hipermutable-inestabilidad microsatelital, hipermutable-estabilidad microsatelital, estable microsatelital o cromosoma inestable y cáncer CIMP. La frecuencia de mutaciones específicas puede variar dramáticamente entre las subclases moleculares. Algunas mutaciones, como las de APC y SMAD 4, son comunes entre todos los subgrupos moleculares, lo que sugiere un papel central en el desarrollo del cáncer colorrectal en general, mientras que otras están restringidas a un subgrupo, como es el caso del BRAF en los cánceres CIMP.<sup>42</sup>



Las alteraciones más comunes que se observan en el cáncer colorrectal incluyen las de APC, catenina-beta1 (CTNNB1), KRAS, BRAF, SMAD4, factor 2 de crecimiento transformante-receptor beta (TGFBR2), TP53, fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa subunidad catalítica alfa (PIK3CA), dominio interactivo rico en AT 1A (ARID1A), SRY (región determinante del sexo Y) caja 9 (SOX9), familia con similitud de secuencia 123B (FAM123B) y ERBB2, que promueven carcinogénesis al aturdir la función de las vías de señalización clave, incluyendo la Wnt B-catenina, factor de crecimiento epidérmico (EGF), fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y por las vías de señalización del TGF- $\beta$ , o por que afectan a los genes que regulan los comportamientos centrales de las células, como la reparación y proliferación del ADN. Además de las mutaciones genéticas, las alteraciones epigenéticas ocurren comúnmente en pólipos y cánceres colorrectales y parecen cooperar con mutaciones genéticas para conducir el pólipo a la progresión del cáncer.<sup>43</sup>

#### Oncogenes

Los oncogenes son homólogos de genes celulares normales que participan en las vías de crecimiento celular y la regulación del ciclo celular. Un cambio mutacional en un oncogén conduce a la activación constitutiva del gen, que luego da como resultado una proliferación celular descontrolada. Debido a que se activa la función normal del gen, se denominan mutaciones de ganancia de función. Entre los oncogenes implicados en el cáncer colorrectal esporádico se encuentran RAS, SRC, MYC y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2; antes llamado HER2/neu o ERBB-2); el más importante es RAS.<sup>44</sup>

El oncogén RAS existe en tres variantes celulares, HRAS, KRAS y NRAS. Aunque los tres oncogenes, cuando mutan, tienen la capacidad de transformar células normales, KRAS es el que muta con más frecuencia en el cáncer colorrectal humano. La importancia de RAS para la carcinogénesis colorrectal se destaca por el hallazgo de que las células en las que se ha eliminado o reemplazado un gen RAS mutado pierden su capacidad para formar tumores en ratones desnudos. Los oncogenes RAS codifican una familia de pequeñas proteínas con homología con las proteínas G que regulan la transducción de

señales celulares al actuar como un interruptor unidireccional para la transmisión de señales de crecimiento extracelular al núcleo. Estas proteínas normalmente ciclan entre un estado unido a guanosina difosfato (GDP) inactivo y un estado unido a guanosina trifosfato (GTP) activo. Las mutaciones de RAS, típicamente mutaciones puntuales, dejan la proteína resistente a la hidrólisis de GTP por GTPasa, lo que da como resultado una proteína unida a GTP constitutivamente activa y un estímulo de crecimiento continuo. Los datos de modelos animales sugieren que las mutaciones de RAS pueden contribuir a la carcinogénesis colorrectal al activar las células madre del cáncer que ya han sido activadas por mutaciones en la poliposis coli adenomatosa (APC).<sup>44</sup>

Las mutaciones de RAS se encuentran en hasta el 50 por ciento de los cánceres colorrectales esporádicos y el 50 por ciento de los adenomas colónicos mayores de 1 cm; rara vez se ven en adenomas más pequeños. Al menos dos informes sugieren que son más frecuentes en los cánceres de colon proximal que en los cánceres primarios colorrectales más distales. KRAS también se ha implicado en el proceso de invasión tumoral y metástasis. La falta de mutaciones en los adenomas más pequeños sugiere que las mutaciones de RAS se adquieren durante la progresión posterior del adenoma. Sin embargo, las mutaciones de RAS no se limitan a las lesiones colónicas displásicas. Hasta el 100 por ciento de los focos de criptas aberrantes no displásicas (ACF, que se cree que es el primer intermedio entre la mucosa colónica normal y el pólipo adenomatoso) y el 25 por ciento de los pólipos hiperplásicos tienen mutaciones RAS, pero su significado no está claro.<sup>44</sup>

La identificación de mutaciones RAS en el CCR tiene una relevancia clínica potencial tanto para la detección como para la terapia:

- La detección de mutaciones de RAS en materia fecal es un método de cribado potencialmente sensible para el diagnóstico precoz del cáncer colorrectal. La detección de mutaciones de KRAS, en combinación con áreas promotoras de BMP3 y NDRG4 aberrantemente metiladas, beta-actina y una prueba de hemoglobina en heces se incluyen en las pruebas

actuales de ADN en heces de múltiples objetivos para el cáncer de colon (*Cologuard*).

- La modificación postraducciona de la proteína RAS por parte de la enzima farnesil transferasa es necesaria para la activación, un hecho que se ha aprovechado con fines terapéuticos. El potencial terapéutico de los agentes que se dirigen a la vía de transducción de señales RAS (como inhibidores de la farnesil transferasa) se está explorando en pacientes con cáncer colorrectal cuyos tumores contienen mutaciones RAS.
- La presencia de una mutación RAS en el CCR se asocia significativamente con la ausencia de respuesta a los agentes que se dirigen al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), como cetuximab.<sup>44</sup>

#### IV.1.8 Anatomía Patológica

La gran mayoría de los tumores de colon son carcinomas. Otros tipos histológicos como neoplasias neuroendocrinas, hamartomas, tumores mesenquimales y linfomas son relativamente inusuales. De los carcinomas, más del 90 por ciento son adenocarcinomas. Algunas variantes morfológicas tienen importancia pronóstica. En el caso de los cánceres de anillo de sello, estos son un subtipo de adenocarcinoma agresivo con un pronóstico desfavorable en general, mientras que el subtipo medular, que a menudo se asocia con la reparación deficiente del desajuste (MMR) de las proteínas, tiene un pronóstico relativamente favorable.<sup>45</sup>

- Adenocarcinoma: El adenocarcinoma no especificado de otra manera puede clasificarse adicionalmente por el grado histológico de diferenciación, que tiene en cuenta el grado glándulas bien formadas. La formación de glándulas está presente en mayor o menor grado en tumores bien diferenciados y moderadamente diferenciados, respectivamente. Por el contrario, los adenocarcinomas poco diferenciados o no diferenciados (tumores de grado alto) no forman estructuras glandulares bien definidas, que consisten predominantemente en láminas sólidas o cordones de

células infiltrantes, a menudo con marcada atipia celular, pleomorfismo y una alta tasa mitótica.<sup>45</sup>

- Adenocarcinoma mucinoso: Muchos tumores producen mucina, que puede permanecer dentro de las células o ser secretada. La mucina extracelular se diseca a través de la pared del tumor, ayudando a su extensión local. Los tumores que producen cantidades abundantes de mucina extracelular (es decir, mucina que comprende  $\geq 50$  por ciento de la masa tumoral) se clasifican como carcinomas mucinosos. Este tipo histológico representa aproximadamente del 11 al 17 por ciento de todos los cánceres de colon. Los carcinomas mucinosos tienen predilección por el lado derecho del colon y pueden tener poca capacidad de respuesta a la quimiorradioterapia tanto neoadyuvante como adyuvante, aunque esto es controvertido.<sup>45</sup>
- Carcinoma de células en anillo de sello: En algunos carcinomas que no forman glándulas, la mucina intracelular puede ser una característica dominante que desplaza los núcleos de células tumorales hacia los lados. Cuando el 50% del tumor está formado por células de este tipo, se clasifica como un carcinoma de células en anillo de sello. Representan solo del 1 al 2 por ciento de todos los cánceres de colon, pero los carcinomas de anillo de sello son variantes agresivas, con una propensión a la propagación intramural extensa y la carcinomatosis peritoneal.<sup>45</sup>
- Carcinoma adenosescamoso: son cánceres que contienen áreas de diferenciación escamosa, en particular los que surgen en el colon distal. Estos tumores raros representan entre el 0,05 y el 0,2 por ciento de todas las neoplasias malignas colorrectales y se asocian con una mayor mortalidad en comparación con el adenocarcinoma.<sup>45</sup>
- Tumores neuroendocrinos: Cerca del 10 por ciento de los cánceres de colon, en particular los tumores poco diferenciados, contienen focos de diferenciación neuroendocrina. Los que no forman glándulas con predominio de la diferenciación neuroendocrina se clasifican como tumores neuroendocrinos (carcinoides) bien diferenciados, que tienen un pronóstico

más favorable que los adenocarcinomas, y carcinomas neuroendocrinos poco diferenciados, que tienen un pronóstico desfavorable en general.<sup>45</sup>

#### IV.1.9 Factores moleculares

Se ha estudiado el valor pronóstico de una amplia variedad de marcadores moleculares prometedores y potencialmente aplicables clínicamente en el cáncer colorrectal. Hasta la fecha, el único factor que se utiliza de forma rutinaria para la toma de decisiones en la atención clínica es la deficiencia de MMR. Otro marcador se utiliza por su capacidad predictiva (las mutaciones en RAS predicen la falta de eficacia de los agentes dirigidos contra el EGFR), y un tercer marcador (las mutaciones en BRAF) tiene una potencial utilidad como factor pronóstico y predictivo. Una guía actualizada sobre biomarcadores moleculares para la evaluación del cáncer colorrectal de la American Society for Clinical Pathology (ASCP)/CAP/Association for Molecular Pathology (AMP)/ASCO recomienda lo siguiente:<sup>46</sup>

- Los médicos deben solicitar pruebas de estado de MMR en pacientes con CCR para la estratificación pronóstica y/o para la identificación de pacientes con alto riesgo de síndrome de Lynch.
- Los pacientes con carcinoma colorrectal que se consideren para la terapia anti-EGFR deben someterse a pruebas de mutación RAS, incluidos los codones 12 y 13 de KRAS y NRAS del exón 2; 59 y 61 del exón 3; y 117 y 146 del exón 4 (prueba RAS expandida o extendida).
- Se debe realizar un análisis mutacional BRAF V600 en tumores dMMR con pérdida de MLH1 para evaluar el riesgo de síndrome de Lynch. La presencia de una mutación BRAF favorece fuertemente un tumor esporádico, pero la ausencia de una mutación BRAF no excluye el riesgo de síndrome de Lynch.

No hay pruebas suficientes para recomendar el uso del estado mutacional BRAF c.1799 p.V600 como biomarcador molecular predictivo de la respuesta a los inhibidores anti-EGFRE. En apoyo de la falta de una recomendación, el comité citó

resultados contradictorios de dos metaanálisis que abordaron el beneficio de la terapia anti-EGFR en pacientes con cáncer colorrectal de Ras tipo salvaje, pero con mutación BRAF. Sin embargo, esta es un área controvertida. La clasificación de estadificación TNM más reciente (octava edición, 2017) considera que las mutaciones BRAF tienen importancia tanto pronóstica (evidencia de nivel 1) como predictiva (evidencia de nivel 1).<sup>47</sup>

#### -Deficiencia de reparación de errores de emparejamiento

Las mutaciones en uno de varios genes MMR del ADN se encuentran en el síndrome de Lynch (cáncer colorrectal hereditario sin poliposis [HNPCC]) y en 15 a 20 por ciento de los cánceres de colon esporádicos. La firma genética característica de los tumores dMMR es un alto número de errores de replicación del ADN (RER+) y altos niveles de MSI del ADN, definidos como inestabilidad en  $\geq 30$  por ciento de los loci de microsatélites. El término MSI se refiere a la expansión o contracción de secuencias cortas de ADN repetidas que son causadas por la inserción o eliminación de unidades repetidas. Entre los pacientes con cáncer colorrectal localizados, los tumores que son dMMR (MSI-H) se asocian con una supervivencia más prolongada que los tumores competentes en MMR (pMMR) que tienen baja inestabilidad de microsatélites (MSI-L; es decir, muestran inestabilidad en menos 30 a 40 por ciento de loci microsatélites) o son microsatélites estables (MSS), tanto en casos relacionados con Lynch como esporádicos, a pesar de que a menudo se diferencian mal. El mejor pronóstico de los tumores dMMR en la etapa temprana de la enfermedad puede estar limitado a las personas que carecen de una mutación BRAF V600E. La influencia pronóstica de la MSI es menos clara en pacientes con cáncer colorrectal metastásico, una población en la que la prevalencia de la enfermedad MSI-H es baja (aproximadamente el 3,5 por ciento). Al menos un informe sugiere una influencia adversa de MSI en el pronóstico en este entorno, un hallazgo atribuido, al menos en parte, a la mayor frecuencia de mutaciones BRAF en esta población. Además del mejor pronóstico que brinda la presencia de deficiencia de MMR en un tumor individual, la mayor parte de los datos disponibles respaldan que la quimioterapia adyuvante basada en fluorouracilo es menos beneficiosa para los pacientes con

tumores MSI-H (dMMR). La deficiencia de MMR también identifica a los pacientes que podrían beneficiarse de la inmunoterapia con inhibidores de puntos de control inmunitarios en el contexto de una enfermedad avanzada.<sup>48</sup>

#### -RAS y BRAF

Las mutaciones de RAS y BRAF tienen valor pronóstico y predictivo en el cáncer colorrectal metastásico.

- Las mutaciones de KRAS que involucran el codón 12 o 13 se pueden identificar en el 12 al 75 por ciento de los tumores; se han asociado de forma independiente con un peor pronóstico en la mayoría de estudios (aunque no en todos). Una posible explicación es que diferentes mutaciones dentro del gen pueden ejercer influencias pronósticas dispares. Como ejemplo, el estudio multicéntrico RASCAL evaluó la importancia pronóstica de las mutaciones en el codón 12 o 13 en 2721 pacientes de 13 países. En el análisis multivariante, solo las mutaciones del codón 12 se asociaron de forma independiente con un mayor riesgo de recurrencia y muerte. Sin embargo, en un análisis posterior que se amplió para incluir 4268 pacientes y 12 posibles mutaciones dentro de los codones 12 y 13, solo una mutación específica en el codón 12, encontrada en el 9 por ciento de la cohorte, se asoció significativamente con un resultado adverso y solo en pacientes con enfermedad con ganglios positivos. Aunque hay menos información disponible, las mutaciones de NRAS también se asocian con un pronóstico inferior. La activación de la cascada de señalización de EGFR es una vía bien descrita que conduce a la carcinogénesis de colon. Las mutaciones dentro de los oncogenes RAS y BRAF ubicados aguas abajo de EGFR dentro de esta vía conducen a su activación constitutiva, incluso si el EGFR está bloqueado. En consecuencia, los tumores con KRAS y NRAS mutados no responden a la terapia anti-EGFR.<sup>49</sup>
- Las mutaciones activadoras de BRAF, la mayoría de las cuales ocurren en el codón 600 (V600E), ocurren en menos del 10 por ciento de los cánceres colorrectales esporádicos (pero están especialmente asociados con el tabaquismo) y son un fuerte marcador de pronóstico negativo tanto para

tumores en etapa temprana como avanzados/recurrentes en tumores no MSI-H. Para los tumores MSI-H, en los que se producen la mayoría de las mutaciones de BRAF, la presencia de una mutación no tiene el mismo significado pronóstico adverso. Los datos disponibles también respaldan la opinión de que las mutaciones BRAF V600E confieren resistencia a la terapia anti-EGFR. Se sabe menos acerca de las mutaciones BRAF que ocurren fuera del codón 600. En un informe en el que 9643 pacientes con cáncer colorrectal metastásico se sometieron a secuenciación de próxima generación, hubo 208 con mutaciones BRAF no V600 (2.2 por ciento del total y representando el 22 por ciento [una quinta parte] de todas las mutaciones BRAF). En comparación con las mutaciones BRAF V600E, los cánceres que albergaban una mutación BRAF no V600 surgieron en personas más jóvenes (58 frente a 68 años), se encontraron con menos frecuencia en mujeres (46 frente a 65 por ciento) y con menor frecuencia fueron de alto grado (13 frente a 64 por ciento) o del lado derecho (36 versus 81 por ciento). Además, los pacientes cuyos tumores tenían una mutación BRAF no V600 también tuvieron una mediana de supervivencia general significativamente mejor en comparación con las mutaciones BRAF V600E y el cáncer colorrectal metastásico BRAF de tipo salvaje (61 frente a 11 frente a 43 meses, respectivamente). No hay datos que aborden el valor predictivo de las mutaciones BRAF distintas de V600 para la respuesta a los agentes anti-EGFR.<sup>49</sup>

#### IV.1.10 Manifestaciones clínicas

Los pacientes con cáncer colorrectal pueden presentarse de tres formas: con síntomas y signos sospechosos, individuos asintomáticos descubiertos mediante la detección de rutina o ingreso de emergencia con obstrucción intestinal, peritonitis o una hemorragia gastrointestinal aguda. La mayoría de los pacientes con cáncer de colon en etapa temprana son asintomáticos y se diagnostican como resultado de la prueba de detección. Los síntomas



generalmente se deben al crecimiento del tumor en el lumen o las estructuras adyacentes y, por tanto, la presentación sintomática generalmente refleja un tumor relativamente avanzado.<sup>50</sup>

#### -Síntomas del tumor local

Los síntomas y signos típicos asociados con el cáncer de colon incluyen hematoquecia o melena, dolor abdominal, anemia por déficit de hierro inexplicable o un cambio en los hábitos intestinales. Los síntomas de presentación menos habituales incluyen distensión abdominal, náuseas y vómitos, los cuales pueden ser indicadores de obstrucción. En una cohorte retrospectiva de pacientes remitidos a una clínica ambulatoria de cirugía colorrectal durante un período de 22 años, los 1626 pacientes diagnosticados con cáncer de intestino presentaron: cambio en los hábitos intestinales (74 por ciento), sangrado rectal en combinación con cambios en los hábitos intestinales (51 por ciento de todos los cánceres y 71 por ciento de los que presentan sangrado rectal), masa rectal (24.5 por ciento) o masa abdominal (12.5 por ciento), anemia por deficiencia de hierro (9.6 por ciento) y dolor abdominal como un síntoma único (3.8 por ciento).<sup>51</sup>

En series más actuales, la anemia oculta parece más común que un cambio en los hábitos intestinales. En una recopilación de los síntomas y hallazgos más frecuentes que llevaron a la colonoscopia diagnóstica en una serie de 388 pacientes consecutivos diagnosticados con cáncer colorrectal entre 2011 y 2014, se observó sangrado rectal (37 por ciento) dolor abdominal (34 por ciento), anemia (23 por ciento). Seis pacientes (1,9 por ciento) tuvieron actividad hipermetabólica colónica incidental detectada en una tomografía por emisión de positrones / tomografía computarizada (PET / TC) realizada por otra razón y solo cuatro individuos (1.3 por ciento) se sometieron a una colonoscopia diagnóstica debido a un cambio en los hábitos intestinales (diarrea).<sup>50</sup>

- Manifestaciones clínicas según la ubicación del tumor:
  - Cambio en los hábitos intestinales es un síntoma de presentación más común para los tumores del lado izquierdo que del lado derecho. Esto porque el contenido fecal es líquido en el colon proximal y el calibre de

la luz es más grande, por lo que es menos probable que los tumores de esta área se asocien con síntomas obstructivos.

- La hematoquecia se produce más a menudo por un tumor en el rectosigmoides que por el cáncer de colon del lado derecho.
- La anemia por déficit de hierro por pérdida de sangre no reconocida es más común en los tumores del lado derecho. Los tumores de colon ascendente y cecal tienen una pérdida media diaria de sangre cuatro veces mayor (unos 9 ml/día) que los tumores en otros lugares del colon.
- El dolor abdominal puede producirse por tumores que surgen en todos los sitios; puede ser causada por una obstrucción parcial, diseminación peritoneal o perforación intestinal que conlleva a una peritonitis generalizada.<sup>52</sup>

#### -Síntomas enfermedad metastásica

El 20 por ciento de los pacientes en los Estados Unidos tienen enfermedad metastásica a distancia en el momento del diagnóstico. El cáncer de colon se puede diseminar tanto por diseminación linfática y hematogena, así como por vías contiguas y transperitoneales. Los lugares de metástasis más comunes son los ganglios linfáticos regionales, el hígado, los pulmones y el peritoneo, por lo que los pacientes pueden presentar signos o síntomas relacionados con cualquiera de estas áreas. La presencia de dolor en el cuadrante superior derecho, distensión abdominal, saciedad temprana, adenopatía supraclavicular o nódulos periumbilicales, son síntomas que generalmente sugieren una enfermedad avanzada y a menudo metastásica. El primer sitio de diseminación hematogena suele ser el hígado, seguido de los pulmones, los huesos y otros sitios, incluido el cerebro.<sup>53</sup>

#### IV.1.11 Diagnóstico

Cuando se sospecha un cáncer de colon, se puede proceder a realizar una colonoscopia, enema de bario o colonografía por tomografía computarizada, sin embargo, hay que tomar en cuenta que se necesita un examen de tejido para

establecer el diagnóstico, lo cual generalmente se lleva a cabo a través de la colonoscopia.

- Colonoscopia: es la prueba diagnóstica más precisa y versátil para el diagnóstico de cáncer colorrectal, ya que permite localizar lesiones y tomar biopsia en todo el intestino grueso, detectar neoplasias sincrónicas y extirpar pólipos. Los cánceres sincrónicos, definidos como dos o más tumores primarios distintos diagnosticados dentro de los seis meses de un cáncer de colon inicial, separados por el intestino normal, y no debido a la extensión directa o la metástasis, ocurren en 3 a 5 por ciento de los pacientes. La presencia de los mismos debe aumentar la sospecha clínica de síndrome de Lynch o poliposis asociada a MUTYH. La gran mayoría de los cánceres de colon y recto se observan como masas endoluminales que surgen de la mucosa y sobresalen hacia la luz, que pueden ser exofíticas o polipoideas. Se puede observar sangrado con lesiones que son friables, necróticas o ulceradas. Una pequeña cantidad de las lesiones neoplásicas no son polipoides y son relativamente planas o deprimidas y en un estudio realizado, estas lesiones tuvieron una mayor asociación con el carcinoma que las lesiones polipoides. Los cánceres que surgen de los adenomas no polipoides o planos son más difíciles de observar colonoscópicamente, sin embargo, la colonoscopia tiene una sensibilidad superior en estos casos que el enema de bario o la tomografía computarizada.<sup>54</sup> Para las lesiones endoscópicamente visibles, los métodos para el muestreo de tejidos incluyen biopsias, cepillados y polipectomía. Entre los pacientes asintomáticos, las tasas de fallos en manos de operadores experimentados varían de 2 a 6 por ciento, y los cánceres faltantes son con mayor frecuencia en el lado derecho del colon. Si una obstrucción maligna impide una colonoscopia completa antes de la operación, se debe examinar todo el colon residual poco después de la cirugía. En ausencia de una obstrucción, donde la colonoscopia está incompleta por otras causas, las opciones adicionales incluyen colonografía por TC o Pill Cam colon 2, una cápsula de videoendoscopia inalámbrica de colon aprobada para el

cribado de carcinoma colorrectal, aunque su uso en pacientes que tienen síntomas sugestivos es controvertido.<sup>55</sup>

- Sigmoidoscopia flexible: en los últimos años se ha observado un aumento gradual hacia los cánceres de colon proximales o del lado derecho, con una mayor incidencia en los primarios cecales. Por esta razón y por la alta frecuencia de tumores sincrónicos, la sigmoidoscopia flexible generalmente no se considera un estudio diagnóstico adecuado para un paciente con sospecha de un cáncer colorrectal, a menos que se sienta una masa palpable en el recto, aunque en estos casos, aún será necesaria una colonoscopia completa para evaluar el resto del colon en busca de pólipos y cánceres sincrónicos.<sup>56</sup>
- Colonografía por TC: también llamada colonoscopia virtual o CT, facilita una perspectiva endoluminal simulada por una computadora del colon distendido lleno de aire. Requiere una preparación intestinal mecánica similar a la que se necesita para el enema de bario, ya que las heces pueden simular pólipos. Se utiliza en pacientes con colonoscopia incompleta y como prueba diagnóstica inicial en pacientes con síntomas sugestivos de cáncer de colon. La colonografía por TC es útil para la detección de cáncer colorrectal y puede proporcionar un diagnóstico radiográfico, sin embargo, puede denominar como masas a heces en un colon poco distendido o mal preparado; también carece de la capacidad para realizar una biopsia o extirpar pólipos. Debe limitarse a pacientes que pueden expulsar flatos y que pueden tolerar la preparación oral. Para los pacientes clínicamente obstruidos, la TC abdominal con protocolo gastrointestinal es una buena alternativa a la colonografía por TC. Los resultados anormales con la colonografía por TC deben ser seguidos por una colonoscopia para el diagnóstico de escisión y tejido, o en caso de lesiones más pequeñas, vigilancia adicional con colonografía por TC.<sup>57</sup>
- PILLCAM 2: es una cápsula de colon que se utiliza para la detección de cáncer colorrectal. En los Estados Unidos, está aprobado para su uso en pacientes que se han realizado una colonoscopia incompleta.
- Marcadores tumorales: una variedad de marcadores séricos se ha asociado con el cáncer colorrectal, en particular con el antígeno carcinoembrionario

(CEA). Sin embargo, todos estos marcadores, incluido el CEA, tienen una capacidad de diagnóstico baja para detectar el cáncer colorrectal primario debido a una superposición significativa con la enfermedad benigna y una sensibilidad baja para la enfermedad en etapa temprana.<sup>58</sup> Un metaanálisis concluyó que la sensibilidad combinada de CEA para el diagnóstico de cáncer colorrectal fue solo del 46 por ciento y la especificidad fue del 89 por ciento.<sup>59</sup> Las causas no relacionadas con el cáncer de un CEA elevado incluyen gastritis, enfermedad de úlcera péptica, diverticulitis, enfermedad hepática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes y cualquier estado inflamatorio agudo o crónico. También los niveles de CEA son significativamente más altos en los fumadores de cigarrillos que en los no fumadores, por lo que el CEA sérico ni ningún otro marcador, incluido el CA 19-9, deben usarse como prueba de detección o diagnóstico de cáncer de colon.<sup>60</sup> Los niveles de CEA tienen valor en el seguimiento de los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal:

- Los pacientes con CEA en suero preoperatorio > 5 ng / ml tienen un peor pronóstico, que aquellos con niveles más bajos, aunque algunos datos sugieren que el CEA preoperatorio elevado que se normaliza después de la resección no es un indicador de mal pronóstico.
- Los niveles elevados de CEA preoperatorios que no se normalizan después de la resección quirúrgica implican la presencia de una enfermedad persistente y la necesidad de una evaluación adicional. Un aumento en el nivel de CEA después de la resección quirúrgica implica una enfermedad recurrente y debe impulsar el seguimiento de las imágenes radiológicas.<sup>61</sup>

#### IV.1.12 Diagnóstico diferencial

Los signos y síntomas asociados con el cáncer colorrectal son inespecíficos y el diagnóstico diferencial, particularmente entre los pacientes que presentan dolor abdominal y sangrado rectal, es amplio. Muchas afecciones causan signos o

síntomas similares a los de los adenocarcinomas colorectales, incluidas otras neoplasias malignas y lesiones benignas como hemorroides, diverticulitis, infección o enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>62</sup>

El diagnóstico diferencial de una masa colónica vista en estudios radiográficos o endoscópicos incluye varios trastornos benignos y malignos, cuya diferenciación generalmente requiere biopsia y evaluación histológica. En particular, las neoplasias malignas raras distintas de los adenocarcinomas que son primarias del intestino grueso incluyen sarcoma de Kaposi (KS), tumores del estroma gastrointestinal, linfomas, tumores carcinoides (neuroendocrinos bien diferenciados) y metástasis de otros cánceres primarios.<sup>62</sup>

- El sarcoma de Kaposi diseminado puede afectar al colon, particularmente en pacientes con sida, manifestándose como máculas o nódulos violáceos característicos.
- El linfoma no Hodgkin primario del intestino grueso surge con mayor frecuencia en el ciego, el colon derecho o el recto y, por lo general, se presenta en una etapa avanzada en adultos. El linfoma colónico suele aparecer como una gran masa solitaria, aunque pueden producirse múltiples lesiones polipoides o afectación difusa.
- Los tumores carcinoides colónicos se encuentran con mayor frecuencia en el apéndice, el recto y el ciego, y tienden a desarrollarse a una edad más temprana que los adenocarcinomas de colon. Los carcinoides apendiculares y rectales, la mayoría de los cuales miden menos de 2 cm, aparecen como nódulos submucosos y tienden a ser indolentes. Por el contrario, los tumores carcinoides colónicos primarios pueden presentarse como grandes lesiones en forma de corazón de manzana, que pueden ser clínicamente agresivas y metastatizar.
- Los tumores del estroma gastrointestinal se desarrollan en la pared del tracto gastrointestinal a partir de las células intersticiales de Cajal. Otros tumores murales que se derivan del músculo liso incluyen un espectro de características histológicas que van desde crecimiento lento con actividad mitótica baja (clasificados como leiomiomas) hasta tumores de crecimiento

más rápido con actividad mitótica muy alta (designados como leiomiomas).

- Las metástasis de otros cánceres primarios, con mayor frecuencia cáncer de ovario, pueden simular una neoplasia maligna primaria del intestino grueso.<sup>62</sup>

#### IV.1.13 Estadíaaje

##### Sistema de clasificación por etapas TNM

El sistema de clasificación por etapas para el cáncer colorrectal es el sistema de clasificación por tumores, ganglios y metástasis (TNM) del Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC)/Unión para el Control Internacional del Cáncer (UICC). La revisión más reciente (octava edición, 2017) contiene algunos cambios: la etapa M1c se ha introducido para reflejar la carcinomatosis peritoneal como un factor de mal pronóstico, y las micrometástasis nodales (agrupaciones de tumores > 0,2 mm de diámetro) ahora se califican como positivas, dado los resultados de un metaanálisis que demuestra un mal pronóstico en estos pacientes.<sup>63</sup>

La estadificación clínica preoperatoria se realiza mediante la realización del examen físico (con especial atención para evaluar si hay presencia de ascitis, hepatomegalia y linfadenopatía, y posible fijación de un tumor del recto), tomografía computarizada del abdomen y la pelvis e imágenes del tórax. Aunque frecuentemente se obtienen antes de la operación, las enzimas hepáticas pueden ser normales en el contexto de pequeñas metástasis hepáticas y no son un marcador confiable para la exclusión de la afectación hepática. La anomalía de la prueba hepática más común asociada con las metástasis hepáticas es una elevación del nivel de fosfatasa alcalina sérica.<sup>64</sup>

##### T- Tumor primario

TX: no se puede evaluar el tumor primario.

T0: no hay evidencia de tumor primario.

Tis: carcinoma in situ, carcinoma intramucoso (afectación de la lámina propia sin extensión a través de la mucosa muscular).

T1: el tumor invade la submucosa (a través de la mucosa muscular, pero no a la muscular propia).

T2: el tumor invade la musculatura propia.

T3: el tumor invade a través de la musculatura propia en los tejidos pericólorectales

T4: tumor invade directamente otros órganos o estructuras.

T4a: el tumor invade a través del peritoneo visceral.

T4b: el tumor invade directamente o se adhiere a otros órganos o estructuras adyacentes.

#### N-Ganglios linfáticos regionales

NX: no se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.

N0: sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales.

N1: metástasis en 1-3 ganglios linfáticos regionales.

N1a: metástasis en 1 ganglio linfático regional.

N1b: metástasis en 2-3 ganglios linfáticos regionales.

N1c: no hay ganglios linfáticos regionales positivos, pero hay depósitos de tumores en los tejidos subserosa, mesenterio o pericólico o perirrectal/mesorectal no peritoneal.

N2: metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales.

N2a: metástasis en 4-6 ganglios linfáticos regionales.

N2b: metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales.

#### M - Metástasis a distancia

M0: sin metástasis a distancia por imagen.

M1: metástasis a distancia.

M1a: metástasis confinada a 1 órgano o sitio sin metástasis peritoneal.

M1b: se identifica metástasis en 2 o más órganos sin metástasis peritoneal.

M1c: la metástasis a la superficie peritoneal con o sin afectación de otros órganos.<sup>63</sup>



### Agrupación por etapas

Stage 0:	Tis	N0	M0
Stage I:	T1 - T2	N0	M0
Stage IIA:	T3	N0	M0
Stage IIB:	T4a	N0	M0
Stage IIC:	T4b	N0	M0
Stage IIIA:	T1 - T2	N1 / N1c	M0
	T1	N2a	M0
Stage IIIB:	T3 - T4a	N1 / N1c	M0
	T2 - T3	N2a	M0
	T1 - T2	N2b	M0
Stage IIIC:	T4a	N2a	M0
	T3 - T4a	N2b	M0
	T4b	N1 - N2	M0
Stage IVA:	any T	any N	M1a
Stage IVB:	any T	any N	M1b
Stage IVC:	any T	any N	M1c

Fuente: Jessup JM, Goldberg RM, Aware EA. Colon y Recto. En: AJCC Cancer Staging Manual, 8th, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.251.

### Evaluación de estadificación clínica

La estadificación clínica preoperatoria se logra mejor mediante un examen físico (con especial atención a la ascitis, la hepatomegalia y la linfadenopatía, y la posible fijación de los cánceres de recto); tomografía computarizada del tórax, el abdomen y la pelvis; y resonancia magnética nuclear (RMN) de la pelvis para el cáncer de recto.

- Tomografía computarizada

En los Estados Unidos y en otros lugares, la práctica estándar en la mayoría de las instituciones es que todos los pacientes con cáncer colorrectal en estadio II, III o IV se sometan a una tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis, ya sea antes o después de la resección, un enfoque respaldado por la Red Nacional Integral del Cáncer. En general, es preferible obtener estos escaneos antes de la cirugía, en lugar de después, ya que los resultados del escaneo ocasionalmente cambiarán la planificación quirúrgica.

Abdomen y pelvis: en pacientes con cáncer colorrectal recién diagnosticado, las tomografías computarizadas abdominales y pélvicas preoperatorias pueden demostrar extensión regional del tumor, metástasis regionales linfáticas y a distancia, y complicaciones relacionadas con el tumor (obstrucción, perforación, formación de fístulas).<sup>65</sup> La sensibilidad de la TC para detectar metástasis a distancia es mayor (75 a 87 por ciento) que para detectar afectación ganglionar (45 a 73 por ciento) o la profundidad de la invasión transmural (aproximadamente 50 por ciento). La sensibilidad de la TC para la detección de ganglios linfáticos malignos es mayor para los cánceres rectales que para los de colon; se supone que la adenopatía perirrectal es maligna, ya que la adenopatía benigna normalmente no se observa en esta área en ausencia de un proceso inflamatorio demostrable (proctitis, fístula, absceso perirrectal). Sin embargo, la resonancia magnética pélvica proporciona una mejor evaluación del tumor clínico y el estadio ganglionar, así como la proximidad del tumor al margen de resección circunferencial, y se considera el estándar de oro para la estadificación del cáncer de recto.<sup>66</sup>

La TC no es una prueba diagnóstica fiable para tumores de bajo volumen en las superficies peritoneales. La sensibilidad de la TC para detectar implantes peritoneales depende de la ubicación y el tamaño de los implantes. En un estudio, la sensibilidad de la TC para nódulos <0,5 cm fue del 11 % y fue solo del 37 % para implantes de 0,5 a 5 cm.<sup>67</sup>

El hallazgo de metástasis hepáticas en los estudios preoperatorios puede no alterar necesariamente el abordaje quirúrgico del tumor primario, particularmente en pacientes sintomáticos de su tumor primario (sangrado,

obstrucción inminente). En pacientes con cuatro o menos lesiones hepáticas, la resección puede ser curativa, con tasas de supervivencia sin recaída a cinco años del 24 al 38 por ciento. Aunque la mayoría de los cirujanos recomiendan la resección del tumor primario y las metástasis hepáticas sincrónicas en dos operaciones diferentes, algunos abordan ambos sitios al mismo tiempo.<sup>68</sup>

Tórax: el beneficio clínico de la estadificación clínica de rutina con TC de tórax también es controvertido. Al menos en teoría, las imágenes del tórax podrían ser más valiosas para el cáncer de recto, ya que el drenaje venoso de la parte inferior del recto se realiza a través de las venas hemorroidales hacia la vena cava, sin pasar por el hígado, y las metástasis pulmonares pueden ser más comunes.<sup>69</sup>

El principal problema es el hallazgo frecuente de lesiones indeterminadas (10 a 30 por ciento), que se suman a la complejidad clínica (es decir, si se debe realizar un estudio de diagnóstico preoperatorio adicional), pero rara vez son malignas (7 a 20 por ciento). Una revisión sistemática de 12 estudios que incluyeron 5873 pacientes sometidos a estadificación por cáncer colorrectal recién diagnosticado encontró que 732 (9 por ciento) tenían nódulos pulmonares indeterminados en la TC de tórax preoperatoria. De estos, 80 (11 por ciento) resultaron ser metástasis colorrectales en el seguimiento. En general, la presencia de metástasis ganglionares regionales en el momento de la resección, múltiples cantidades de nódulos pulmonares indeterminados, tamaño  $\geq 5$  mm, cáncer rectal en comparación con cáncer de colon, ubicación parenquimatosa versus subpleural del nódulo y metástasis a distancia en otros lugares se asociaron significativamente con malignidad, mientras que la calcificación se asoció a una etiología benigna. En general, el riesgo de malignidad para la mayoría de los pacientes con nódulos pulmonares indeterminados (aproximadamente el 1 por ciento) parece lo suficientemente bajo como para que no sea necesario un estudio de diagnóstico preoperatorio adicional.<sup>70</sup>

Resonancia magnética del hígado: la resonancia magnética del hígado con contraste puede identificar más lesiones hepáticas que las que se visualizan con la TC y es particularmente valiosa en pacientes con cambios de hígado graso de

fondo.<sup>71</sup> Un metaanálisis concluyó que la RM es el estudio de imagen de primera línea preferido para evaluar las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal en pacientes que no han recibido tratamiento previamente. Sin embargo, los escáneres de TC de nueva generación y el uso de imágenes de fase triple durante la administración de contraste han mejorado la sensibilidad de la TC para la detección de metástasis hepáticas. En la práctica actual, la resonancia magnética del hígado generalmente se reserva para pacientes que tienen hallazgos sospechosos, pero no definitivos en la tomografía computarizada, particularmente si se necesita una mejor definición de la carga de enfermedad hepática para tomar decisiones sobre una posible resección hepática.<sup>72</sup>

Tomografías por emisión de positrones: las tomografías por emisión de positrones (PET) con o sin TC integrada (PET/CT) no parecen agregar información significativa a las tomografías computarizadas para la estadificación preoperatoria de rutina del cáncer colorrectal.<sup>73</sup> El papel establecido de la PET en pacientes con cáncer colorrectal como complemento de otras modalidades de imágenes se describe en los siguientes entornos:

- Localización de sitios de recurrencia de la enfermedad en pacientes que tienen un nivel sérico de CEA en aumento y una evaluación por imágenes convencional no diagnóstica después del tratamiento primario. En este contexto, la PET puede localizar potencialmente una enfermedad oculta, lo que permite la selección de pacientes que pueden beneficiarse de una laparotomía explorador.<sup>74</sup>
- Evaluación de pacientes que se cree que son candidatos actuales o futuros para la resección de metástasis hepáticas aisladas de CCR. El uso rutinario de PET antes del intento de resección reduce el número de laparotomías no terapéuticas, pero el impacto sobre los resultados a largo plazo es incierto.<sup>75</sup>

Un punto importante es que la quimioterapia reciente puede alterar la sensibilidad de la PET para la detección de metástasis hepáticas colorrectales, efecto que se cree relacionado con la disminución de la actividad metabólica celular del tumor. Sin embargo, generalmente, el beneficio de una PET es detectar

metástasis extrahepáticas en pacientes considerados candidatos a resección hepática y, en esta situación, es apropiado obtener una PET antes del inicio de la quimioterapia.

#### IV.1.14 Tratamiento

##### Enfermedad Localizada

##### -Cirugía

Aproximadamente el 80 por ciento de los cánceres se localizan en la pared del colon y/o en los ganglios regionales. La cirugía es la única modalidad curativa para el cáncer de colon localizado. El objetivo de la cirugía del cáncer invasivo es la extirpación completa del tumor, el pedículo vascular principal y la cuenca de drenaje linfático del segmento colónico afectado.<sup>76</sup>

Antes de realizar la cirugía es importante estar informado sobre todo el colon para descartar que haya cánceres sincrónicos, que ocurren en aproximadamente el 4% de los pacientes. Si la endoscopia preoperatoria no pudo ser completada debido a una obstrucción del colon por el tumor, la visualización del colon debe completarse antes de la cirugía mediante colonografía por TC, o la endoscopia debe realizarse en los 3 meses después del proceso quirúrgico.<sup>77</sup>

La colectomía asistida por laparoscopia, en lugar de la colectomía abierta, se prefiere para pacientes con cánceres de colon no obstruidos, no perforados, no localmente avanzados que no se han sometido a una cirugía abdominal extensa previa. En manos experimentadas, los pacientes adecuadamente seleccionados tienen resultados oncológicos comparables, morbilidad y mortalidad perioperatorias comparables y una recuperación más rápida con la cirugía laparoscópica en comparación con la cirugía abierta. Las contraindicaciones para el abordaje laparoscópico son obesidad, cirugías abdominales previas y que la enfermedad se encuentre en una etapa avanzada. Hay informes de que la cirugía robótica se ha realizado de forma segura para el cáncer de colon, pero no hay ensayos aleatorios que comparen este enfoque con la cirugía colónica laparoscópica o abierta.<sup>78</sup>

La restauración de la continuidad intestinal mediante una anastomosis primaria se puede lograr en la mayoría de los pacientes que se someten a una colectomía sin complicaciones. Sin embargo, una colostomía o ileostomía de derivación proximal temporal puede ser necesaria en casos de peritonitis difusa o perforación libre si el paciente es médicamente inestable o, a veces, por un cáncer de colon obstructivo del lado izquierdo, aunque esto es controvertido. Las complicaciones de los estomas son múltiples e incómodas para el paciente, dentro de las cuales están prolapso, retracción, obstrucción, dermatitis, fuga, hernia paraestomal y fuga anastomótica después del cierre del estoma. Una vez realizada la cirugía, si el margen alrededor de la muestra está libre de células cancerosas tanto en el cáncer de colon como en el recto, la cirugía se considera de alta calidad. La extracción y evaluación de los ganglios linfáticos también se utiliza para determinar si la resección mesocólica o mesorectal fue adecuada. La extracción de 12 ganglios linfáticos se considera el valor de corte necesario para proveer una estadificación histopatológica adecuada.<sup>77</sup>

Manejo del carcinoma en un pólipo: la mayoría de los cánceres de colon surgen de pólipos (adenomas). Los adenomas benignos, así como aquellos con displasia grave o carcinoma in situ (sin evidencia de cáncer invasivo, definido como invasión de la submucosa), pueden tratarse de manera efectiva solo mediante la extracción endoscópica (polipectomía), siempre que los márgenes de resección estén libres de cáncer. La resección endoscópica también es una alternativa razonable a la cirugía radical para los cánceres de colon seleccionados en etapa temprana de riesgo favorable que surgen en un pólipo.<sup>79</sup>

La presencia de cualquiera de los siguientes factores debe llevar a considerar la cirugía radical, ya que indican un mayor riesgo de cáncer residual y/o metástasis ganglionares:

Para pólipos pediculados y no pediculados (sésiles):

- Histología pobremente diferenciada
- Invasión linfovascular o perineural
- Tumor en ciernes (focos de células cancerosas aisladas o un grupo de cinco o menos células cancerosas en el margen invasivo del pólipo).

- Cáncer en el margen de resección o profundidad de invasión submucosa  $\geq 1$  mm.<sup>80</sup>

Lesiones primarias localmente avanzadas

-Resección multivisceral

La resección multivisceral es una opción adecuada para los cánceres de colon primarios potencialmente resecables localmente avanzados (es decir, adheridos a órganos adyacentes o que los invaden).

-Enfoques neoadyuvantes

Para los pacientes con cáncer de colon localmente avanzado, el tratamiento neoadyuvante está asociado con varias ventajas, al menos teóricas; estos incluyen la administración temprana de una terapia sistémica eficaz que podría reducir el impacto posterior de las micrometástasis, la reducción del tamaño del tumor primario para mejorar la probabilidad de márgenes quirúrgicos negativos y un mejor cumplimiento de la terapia sistémica. Sin embargo, aunque los verdaderos beneficios de este enfoque están comenzando a surgir de los ensayos clínicos, no hay consenso sobre qué pacientes, si es que hay alguno, son adecuados para la terapia neoadyuvante. En general, los pacientes con enfermedad potencialmente resecable que se anticipa que tendrán márgenes negativos deben someterse a resección, en lugar de quimioterapia o quimiorradioterapia inicial, si son candidatos quirúrgicos.<sup>80</sup>

Los pacientes que pueden ser apropiados para la terapia neoadyuvante incluyen aquellos con cáncer de colon localmente irresecable, aquellos cuyos márgenes de resección se consideran potencialmente comprometidos o aquellos que son médicamente inoperables. Esta posición es consistente con las pautas basadas en el consenso de la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, que en 2016 incluyó la quimioterapia neoadyuvante como una opción de tratamiento para pacientes con enfermedad de ganglios voluminosos o cáncer de colon clínico T4b. También son coherentes con las directrices actualizadas sobre el tratamiento del cáncer de colon de la Sociedad Americana de Cirujanos de Colon y Recto.<sup>80</sup> Un problema importante sin resolver es la identificación preoperatoria de pacientes con tumores extensos localmente avanzados que es

poco probable que sean susceptibles de una resección completa (R0) con cirugía inicial.

La quimiorradioterapia neoadyuvante (preoperatoria) con o sin quimioterapia, en lugar de la cirugía inicial, es un enfoque aceptado para el cáncer de recto localmente avanzado que está respaldado por datos de ensayos aleatorios. Cada vez más, los enfoques de "terapia neoadyuvante total" se utilizan en la práctica clínica, que utilizan toda la quimioterapia sistémica planificada más quimiorradioterapia en el entorno preoperatorio para maximizar el número de pacientes que reciben quimioterapia en el contexto de la resección curativa y reducir el estadio del cáncer de recto.<sup>81</sup>

En cuanto a la inmunoterapia, sabemos que, en el contexto de la enfermedad metastásica, el hallazgo de dMMR identifica a los pacientes que podrían responder a la inmunoterapia con inhibidores de puntos de control inmunitarios. Pequeños estudios de fase II han producido resultados alentadores con inmunoterapia neoadyuvante inicial en el cáncer de colon dMMR, pero en la actualidad se desconocen los agentes exactos y la duración de la terapia.<sup>82</sup>

#### -Tratamiento adyuvante

La tasa de curación por cirugía sola para los cánceres de colon T3, T4a, T4b y N0M0 es alta y solo aproximadamente el 5% de los pacientes se benefician de recibir adyuvancia con quimioterapia. A pesar de esto, las pautas aprobadas por las sociedades europeas y japonesas recomiendan considerar el uso de terapia adyuvante en casos de alto riesgo como son tumores poco diferenciados, cuando se extirpan menos de 12 ganglios linfáticos, en casos con invasión de tumores vasculares, linfáticos o perineurales, cuando hay casos de obstrucción o tumores perforados o tumores con estadio pT4. Por el contrario, el tratamiento adyuvante es estándar para los tumores en estadio III de la UICC (cualquier T, N1-2 (3 o más nodos positivos), M0).<sup>41</sup>

Se utiliza una combinación de 5-fluorouracilo (por vía oral, como en el caso del protocolo CAPOX, o por vía intravenosa como en el protocolo FOLFOX4) más oxaliplatino. En la actualidad no existen datos que confirmen que agregar terapias dirigidas (como los anticuerpos monoclonales específicos para el receptor del



factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)) mejore el resultado para estos pacientes en el entorno adyuvante. Los datos de los análisis agrupados sugieren que los pacientes de más de 70 años de edad podrían no beneficiarse profundamente de las combinaciones de quimioterapia basadas en oxaliplatino en la adyuvancia. Estos pacientes pueden beneficiarse de la quimioterapia con fluoropirimidina, similar a los pacientes más jóvenes.<sup>41</sup>

- Enfermedad en estadio III: para los pacientes que se han sometido a una resección potencialmente curativa de un cáncer de colon, el objetivo de la quimioterapia posoperatoria (adyuvante) es erradicar las micrometástasis, reduciendo así la probabilidad de recurrencia de la enfermedad y aumentando la tasa de curación. Los beneficios de la quimioterapia adyuvante se han demostrado más claramente en pacientes con enfermedad en estadio III (ganglio positivo), que tienen una reducción de aproximadamente el 30 % en el riesgo de recurrencia de la enfermedad y una reducción del 22 al 32 % en la mortalidad con la quimioterapia moderna.<sup>83</sup>

La mayoría de los tratamientos involucran una combinación de varios medicamentos de quimioterapia orales o intravenosos en un orden específico en días específicos. Para los pacientes con cáncer de colon con ganglios positivos, generalmente se recomienda un ciclo de quimioterapia que contiene oxaliplatino para la mayoría de los pacientes, aunque los beneficios del oxaliplatino son controvertidos en los adultos mayores.<sup>84</sup>

La duración óptima de la quimioterapia que contiene oxaliplatino está evolucionando. Seis meses de terapia ha sido el enfoque estándar, pero la neuropatía acumulativa y limitante de la dosis asociada con el oxaliplatino ha despertado interés en una duración más corta de la terapia. Los resultados de la colaboración *International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy* (IDEA) (seis ensayos aleatorios de seis meses versus tres meses de terapia adyuvante basada en oxaliplatino) sugieren que, dada la pequeña pérdida prevista del beneficio absoluto de supervivencia libre de

enfermedad (diferencia absoluta del 0,9 por ciento en tres años) y las tasas significativamente más bajas de neuropatía por oxaliplatino observadas en el análisis de colaboración IDEA, la terapia adyuvante puede limitarse a tres meses de terapia con capecitabina más oxaliplatino en pacientes con enfermedad de bajo riesgo (T1-3N1), lo que constituye aproximadamente 60 por ciento de todos los cánceres de colon en etapa III. Por otro lado, para aquellos con cánceres de mayor riesgo (T4 o N2), se pueden preferir seis meses de terapia.<sup>85</sup>

- Enfermedad en estadio II: entre los pacientes con enfermedad con ganglios resecados negativos (estadio II), los beneficios de la quimioterapia son controvertidos, al igual que el beneficio relativo de un régimen basado en oxaliplatino en comparación con un régimen sin oxaliplatino. Las decisiones de tratamiento deben ser individualizadas. Las pautas de los expertos sugieren que los riesgos y los beneficios estimados de la quimioterapia adyuvante se analicen con los pacientes que tienen cáncer de colon con ganglios resecados negativos de mayor riesgo. Entre los aspectos que deben tenerse en cuenta al evaluar el riesgo de recurrencia y el beneficio estimado de los regímenes de quimioterapia específicos se encuentran la presencia de características clinicopatológicas de alto riesgo (etapa T4), menos de 12 ganglios en la pieza quirúrgica, perforación /tumor obstruido, histología pobremente diferenciada, invasión linfovascular o perineural), estado de enzimas reparadoras de desajustes, evaluación de comorbilidades y expectativa de vida anticipada, y dado el pronóstico relativamente bueno de la enfermedad en estadio II, los riesgos potenciales asociados con el tratamiento.<sup>82</sup>

Si se elige la quimioterapia adyuvante, la mayoría de los pacientes reciben una fluoropirimidina sola, a menos que tengan un tumor con reparación deficiente de errores de emparejamiento/niveles altos de inestabilidad de microsatélites, en cuyo caso las fluoropirimidinas adyuvantes solas son ineficaces.<sup>87</sup> Para los pacientes que reciben un régimen de terapia adyuvante no basado en oxaliplatino (es decir, una

fluoropirimidina sola), el enfoque estándar sigue siendo seis meses de terapia adyuvante. En general, los pacientes adultos mayores se benefician tanto de la quimioterapia adyuvante basada en FU como las personas más jóvenes, aunque se usa con menos frecuencia en adultos mayores y las tasas de toxicidad relacionada con el tratamiento pueden ser más altas. El papel del oxaliplatino como componente de la terapia adyuvante en pacientes adultos mayores es controvertido.

### Enfermedad Metastásica

La mayoría de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico (mCRC, por sus siglas en inglés) no se pueden curar, aunque un subgrupo de pacientes con enfermedad metastásica aislada en el hígado o los pulmones, recurrencia local o enfermedad intraabdominal limitada son potencialmente curables con cirugía. Para otros pacientes con mCRC, el tratamiento es paliativo y generalmente consiste en quimioterapia sistémica.

#### -Opciones de quimioterapia

Durante décadas, el fluorouracilo (FU) fue el único agente activo para el cáncer colorrectal avanzado. Esto ha cambiado notablemente desde el año 2000, con la aprobación del irinotecán; oxaliplatino; tres anticuerpos monoclonales humanizados (MoAb) que se dirigen al factor de crecimiento endotelial vascular (bevacizumab), el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF; ramucirumab) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (cetuximab y panitumumab); aflibercept intravenoso, una proteína de fusión recombinante totalmente humanizada que consta de porciones de unión a VEGF de los receptores 1 y 2 de VEGF humano fusionadas con la porción Fc de inmunoglobulina humana G1; regorafenib, un inhibidor activo por vía oral de cinasas angiogénicas (incluidos los receptores 1 a 3 de VEGF), estromales y oncogénicas; trifluridina-tipiracilo (TAS-102), un agente citotóxico oral que consiste en el análogo de nucleósido trifluridina (un antimetabolito citotóxico que inhibe la timidilato sintetasa y, después de modificarse dentro de las células tumorales, se incorpora al ácido desoxirribonucleico (ADN) causando roturas de cadenas); y tipiracilo, un potente inhibidor de la timidina fosforilasa, que inhibe el metabolismo

de la trifluridina y también tiene propiedades antiangiogénicas. Además, también están disponibles otras fluoropirimidinas activas por vía oral (capecitabina, S-1, tegafur-uracilo [UFT]).<sup>41</sup>

La quimioterapia de elección para el tratamiento de primera línea de la enfermedad metastásica suele ser una combinación de 5-fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino (protocolo FOLFOX) o irinotecán (protocolo FOLFIRI). El 5-fluorouracilo en el régimen de FOLFOX se puede cambiar por capecitabina, pero la combinación de capecitabina con irinotecán es mucho más tóxica que FOLFIRI. Han demostrado ser eficaces los regímenes de quimioterapia con dobletes (dos agentes quimioterapéuticos) y tripletes (tres agentes quimioterapéuticos) que consisten en 5-fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino e irinotecán (el protocolo FOLFOXIRI). En comparación con el uso de la fluoropirimidina como agente único, la quimioterapia de combinación logra tener un mejor control del crecimiento tumoral. Sin embargo, en los pacientes ancianos y frágiles, en especial, pueden beneficiarse de recibir una secuencia de quimioterapia con fluoropirimidina de agente único inicial o fluoropirimidina combinada con terapia dirigida a VEGF-A como es el bevacizumab.<sup>88</sup>

#### -Biomarcadores predictivos

Cada vez más, la expresión de biomarcadores está impulsando la toma de decisiones terapéuticas en oncología, incluso en mCRC:

- Entre los pacientes con mCRC, el estado de mutación de RAS permite la selección de individuos que podrían beneficiarse de estrategias dirigidas al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Los anticuerpos monoclonales anti-EGFR (cetuximab, panitumumab) solo se deben prescribir para pacientes cuyos tumores son de tipo RAS salvaje. Es poco probable que los pacientes con tumores con mutaciones en BRAF respondan a los anticuerpos anti-EGFR solos, pero en algunos casos se observan respuestas con la adición de un inhibidor de BRAF (un enfoque que generalmente se usa para líneas de terapia posteriores).
- Se debe considerar la terapia inicial con un inhibidor del punto de control inmunitario para las personas cuyos tumores tienen reparación deficiente

de errores de emparejamiento (dMMR)/niveles altos de inestabilidad de microsatélites (MSI-H).

- Lamentablemente, hasta el momento no existen marcadores biológicos o moleculares aceptados de respuesta a bevacizumab, ramucirumab, aflibercept, regorafenib o agentes citotóxicos como fluoropirimidinas, oxaliplatino, irinotecán o trifluridina-tipiracilo, aunque estas son áreas activas de investigación.

#### Agentes dirigidos al EGFR

Se restringe el uso de la terapia con anticuerpos monoclonales anti-EGFR a aquellos pacientes cuyos tumores carecen de mutaciones después de la prueba RAS extendida, y en aquellos que carecen de una mutación BRAF V600E (excepto cuando se usa en combinación con un inhibidor de BRAF para la segunda o tercera línea de terapia).

Mutaciones RAS: las mutaciones activadoras en RAS (más comúnmente KRAS, pero también NRAS), que dan como resultado la activación constitutiva de la vía RAS-RAF-ERK, inducen resistencia a la terapia anti-EGFR. Las mutaciones activadoras en KRAS o, con menos frecuencia, en NRAS se detectan en aproximadamente el 40 al 45 por ciento de los CCRm, con una buena concordancia entre las metástasis distantes primarias y sincrónicas (pero no las metástasis en los ganglios linfáticos). La tasa de resultados discordantes en la evaluación de la mutación RAS cuando se analizan tumores primarios versus recurrentes puede ser más alta (20 % en un informe) y, en algunos entornos, la rebiopsia de metástasis para el análisis de la mutación RAS (o ensayo de ADN tumoral circulante [ctDNA]) puede estar justificado.<sup>89</sup>

En los Estados Unidos y en otros lugares, panitumumab y cetuximab se aprobaron originalmente solo para pacientes sin mutaciones detectables de RAS. En mCRC, las mutaciones RAS más comunes están en KRAS, y las mutaciones se encuentran principalmente en el exón 2 (codones 12, 13). Sin embargo, no está claro si todas las mutaciones de KRAS en el exón 2 (particularmente la mutación G13D) confieren resistencia a los agentes dirigidos contra EGFR; los datos, incluidos dos metaanálisis diferentes sobre este tema, son contradictorios.<sup>90</sup>

Prueba extendida de RAS: KRAS de tipo salvaje en el exón 2 no garantiza el beneficio de los agentes dirigidos al EGFR, ya que incluso en estas cohortes, las tasas de respuesta a cualquiera de los fármacos son del 40 % o menos. La resistencia a las terapias anti-EGFR también está mediada por mutaciones de menor frecuencia en KRAS fuera del exón 2 y en NRAS y la exclusión de pacientes con todas las mutaciones de RAS identifica una población que tiene más probabilidades de beneficiarse de un agente anti-EGFR.<sup>91</sup>

En el ensayo aleatorizado Panitumumab en combinación con quimioterapia para el cáncer colorrectal metastásico para determinar la eficacia (PRIME), en el que 1183 pacientes con CCRm no tratado previamente se asignaron al azar a FOLFOX (oxaliplatino más leucovorina y terapia de infusión a corto plazo de fluorouracilo [FU]) con o sin panitumumab, 108 pacientes (17 por ciento) sin mutaciones en el exón 2 de KRAS tenían otras mutaciones en los exones 3 y 4 de KRAS y en los exones 2, 3 y 4 de NRAS.<sup>92</sup> Estas mutaciones adicionales predijeron una falta de respuesta a panitumumab y, de hecho, su presencia se asoció con una supervivencia general y libre de progresión inferior en pacientes que recibieron panitumumab más FOLFOX en comparación con FOLFOX solo.

Una opinión clínica provisional del año 2015 de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO, por sus siglas en inglés) recomendó que todos los pacientes que son candidatos para la terapia anti-EGFR deben someterse a pruebas de detección de mutaciones en los exones 2 (codones 12 y 13) de KRAS y NRAS, 3 (codones 59 y 61), y 4 (codones 117 y 146), y si se encuentran esas mutaciones, la terapia anti-EGFR no es útil.<sup>93</sup> Las directrices de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés) también exigen pruebas exhaustivas para detectar mutaciones en los exones 2, 3 y 4 de KRAS y NRAS en pacientes que se están considerando para un agente anti-EGFR.

#### Biopsia de tejido versus biopsia líquida

Si bien el tejido tumoral sigue siendo el "estándar de oro" para el análisis genético en pacientes con cáncer, el ctDNA puede detectarse y cuantificarse en la sangre de pacientes con cáncer y usarse para detectar alteraciones genéticas

específicas del tumor, incluidas las mutaciones RAS. La concordancia general entre el estado mutacional del RAS tumoral y plasmático (una suma de verdaderos positivos y verdaderos negativos) es del 82 al 93 por ciento en algunos informes, aunque otros informan tasas más bajas (64 a 78 por ciento), especialmente en ciertos sitios metastásicos, incluidos el pulmón y el peritoneo. Un metaanálisis de 21 estudios que evaluaron la eficacia del ctDNA para la detección de mutaciones de KRAS concluyó que las tasas de sensibilidad y especificidad eran del 67 (95 % IC 55-78) y del 96 (95 % IC 95-98) por ciento, respectivamente.<sup>94</sup>

Una revisión conjunta del año 2018 realizada por ASCO y el Colegio de Patólogos Estadounidenses concluyó que la evidencia muestra discordancia entre los resultados de los ensayos de ctDNA y la genotipificación de muestras tumorales, y apoya la genotipificación del tejido tumoral para confirmar los resultados de las pruebas de ctDNA. Esta es un área de investigación activa y es probable que evolucione en los próximos años.

#### BRAF

BRAF es un componente de la vía de señalización RAS-RAF-MAPK. Las mutaciones activadoras, que son mutuamente excluyentes con las mutaciones de KRAS, se encuentran en aproximadamente del 5 al 12 por ciento de los mCRC. Las mutaciones BRAF (la mayoría de las cuales son mutaciones V600E) se han asociado constantemente con un mal pronóstico en general. La evidencia respalda cada vez más la opinión de que la respuesta a los agentes dirigidos a EGFR (ya sea solos o en combinación con quimioterapia) es poco probable en pacientes cuyos tumores albergan mutaciones BRAF V600E, incluso si son de tipo salvaje RAS.<sup>95</sup>

Inmunoterapia con inhibidores de puntos de control y reparación de errores de emparejamiento

Aproximadamente del 3,5 al 6,5 por ciento de los cánceres colorrectales en etapa IV tienen enzimas dMMR, cuya huella biológica es MSI-H. Los cánceres con dMMR/MSI-H parecen ser excepcionalmente susceptibles a los inhibidores del punto de control inmunitario. Para los pacientes con mCRC no operable que es deficiente en la reparación de errores de coincidencia de ADN, se sugiere la

monoterapia de primera línea con pembrolizumab en lugar de la quimioterapia citotóxica (Grado 2B). Otras opciones para la terapia con inhibidores del punto de control inmunitario incluyen nivolumab con o sin ipilimumab. Si se elige la inmunoterapia inicial, se debe seguir de cerca a los pacientes durante las primeras 10 semanas para evaluar la respuesta. Para los pacientes con una carga tumoral alta, también es razonable considerar la quimioterapia inicial, ya sea sola o con pembrolizumab, para mitigar este riesgo de enfermedad progresiva primaria. Se desconoce si la combinación de quimioterapia e inmunoterapia es superior a la inmunoterapia sola y actualmente es el foco de los ensayos de fase III.<sup>96</sup>

#### Agentes dirigidos a HER2

Aproximadamente del 3 al 5 por ciento de los cánceres colorrectales tienen amplificación del oncogén del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) o sobreexpresan su producto proteico, HER2. Los datos acumulados brindan apoyo de prueba de principio para el beneficio potencial de las terapias dirigidas a HER2 (como trastuzumab más pertuzumab o lapatinib, fam-trastuzumab deruxtecan) en estos pacientes, y la terapia dirigida a HER2 representa un tratamiento estándar para el mCRC con sobreexpresión de HER2 después del fracaso de la quimioterapia convencional.<sup>97</sup>

#### -Agente anti-EGFR versus bevacizumab y la influencia de la lateralidad del tumor

Para pacientes con tumores del lado derecho (es decir, proximales al ángulo esplénico) sin contraindicación para bevacizumab, se sugiere bevacizumab en lugar de un agente anti-EGFR para el tratamiento inicial de mCRC, incluso si son RAS y BRAF de tipo salvaje. Los pacientes con tumores del lado derecho RAS y BRAF de tipo natural que tienen una contraindicación para el uso de bevacizumab (como sangrado activo, antecedentes de tromboembolismo arterial en los 6 a 12 meses previos al tratamiento, metástasis cerebrales hemorrágicas no tratadas) debe tratarse con quimioterapia sola sin un agente biológico.<sup>98</sup>

Para los pacientes con mCRC y un tumor primario del lado izquierdo (es decir, ubicado en o distal al ángulo esplénico) que no tienen mutaciones en RAS o BRAF V600E, la decisión es más complicada y la elección entre bevacizumab y cetuximab/ panitumumab depende de valores y preferencias; el tiempo medio de



supervivencia potencialmente más largo debe sopesarse frente al mayor riesgo de toxicidad, especialmente exantema. Por lo tanto, un paciente con un tumor en el lado izquierdo que valore relativamente más evitar la erupción cutánea podría elegir razonablemente bevacizumab, aunque el resultado de supervivencia podría ser ligeramente inferior.<sup>98</sup> Para la mayoría de los pacientes con CCRm y un tumor primario del lado derecho que son candidatos para bevacizumab, se sugiere bevacizumab en lugar de cetuximab o panitumumab junto con la quimioterapia de primera línea. Este enfoque es coherente con las directrices de la NCCN y la ESMO.

Una pregunta clínica importante sin respuesta ha sido el beneficio relativo de comenzar con bevacizumab versus un agente anti-EGFR como el agente biológico inicial que se agregará a la columna vertebral de la quimioterapia para RAS y BRAF de tipo salvaje mCRC. La acumulación de datos sugiere que el sitio del tumor primario podría predecir el beneficio de las terapias dirigidas a EGFR en estos pacientes:

- En el ensayo FIRE-3, 735 pacientes con CCRm sin tratamiento previo fueron asignados aleatoriamente a FOLFIRI con bevacizumab o cetuximab. En un informe de 400 pacientes con tumores que eran de tipo salvaje tanto para KRAS como para NRAS, las tasas de respuesta objetiva, el criterio principal de valoración del estudio, fueron significativamente más altas con cetuximab (72 frente a 56 por ciento). La mediana de supervivencia global fue significativamente mayor con cetuximab (33 frente a 25 meses), pero la mediana de SLP fue casi idéntica (10,3 frente a 10,2 meses). En un análisis posterior, el beneficio de cetuximab sobre bevacizumab se limitó a aquellos pacientes con un tumor primario del lado izquierdo (mediana de supervivencia global de 38 frente a 28 meses), mientras que, para los tumores del lado derecho, bevacizumab fue mejor (mediana de supervivencia global de 23 frente a 18,3). meses).<sup>99</sup>
- Se observó un resultado similar en un análisis retrospectivo de CALGB/SWOG 80405, que probó cetuximab inicial versus bevacizumab en combinación con FOLFIRI o FOLFOX en pacientes con tumores KRAS

exón 2 de tipo salvaje. Para todo el grupo, la mediana de supervivencia general fue similar (30 frente a 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 (mediana de 29 frente a 13 meses).<sup>100</sup>

- Estos hallazgos se confirmaron en un metaanálisis posterior de estos dos ensayos y un tercer ensayo aleatorizado de fase II de FOLFOX más panitumumab o bevacizumab. Los pacientes con tumores colorrectales del lado izquierdo de tipo RAS salvaje tuvieron un beneficio de supervivencia significativamente mayor con el tratamiento anti-EGFR en comparación con el tratamiento anti-VEGF cuando se agregó a la quimioterapia estándar (HR 0,71, IC del 95 %: 0,58 a 0,85). Por el contrario, para los pacientes con tumores del lado derecho, hubo una tendencia hacia una supervivencia más prolongada con la terapia basada en bevacizumab (HR 1,3, IC del 95 %: 0,979-1,74).<sup>101</sup>

#### Duración de la terapia inicial

La duración óptima de la quimioterapia inicial para el CCRm no resecable es controvertida. La decisión de permitir pausas en el tratamiento para los pacientes que responden debe individualizarse y basarse en el régimen que se usa, la tolerancia y la respuesta a la quimioterapia, el volumen y la ubicación de la enfermedad, la sintomatología y la preferencia del paciente. Para muchos pacientes con enfermedad que responde a la quimioterapia que no tienen una enfermedad voluminosa o gravemente sintomática, la terapia intermitente en lugar de continua puede mitigar la toxicidad relacionada con el tratamiento y no parece tener un impacto adverso en la supervivencia general.

Para la mayoría de los pacientes que responden a un régimen inicial basado en oxaliplatino, se sugiere suspender el oxaliplatino antes de la aparición

de neurotoxicidad grave (generalmente después de tres o cuatro meses de terapia) mientras continúan los otros agentes en el régimen (Grado 2C). El oxaliplatino continuo es una alternativa razonable para los pacientes que tienen una respuesta continua y sin neuropatía clínicamente significativa.<sup>102</sup>

Una interrupción completa del tratamiento también es una opción válida, especialmente si se observa una respuesta clínica completa o para aquellos con enfermedad metastásica de volumen pequeño que tienen una respuesta parcial o enfermedad estable al ciclo inicial de quimioterapia. La toma de decisiones también debe considerar la preferencia del paciente. En tales casos, se recomienda un seguimiento estrecho con evaluación del tumor a intervalos de dos meses y la reanudación temprana de la quimioterapia ante el primer signo de progresión.<sup>102</sup>

Las ventajas del tratamiento intermitente con regímenes basados en irinotecán son menos claras y, para la mayoría de los pacientes, se continua el tratamiento mientras continúen la tolerabilidad y la reducción del tumor. El tratamiento intermitente con o sin bevacizumab de mantenimiento es una opción para los pacientes que responden y desean interrumpir el tratamiento.<sup>103</sup>

#### Evaluación de la respuesta

La respuesta a la quimioterapia generalmente se evalúa mediante un análisis periódico de los niveles de antígeno carcinoembrionario (CEA) en suero, si inicialmente están elevados, y una evaluación radiográfica a intervalos. Aunque los niveles persistentemente elevados de CEA están altamente correlacionados con la progresión de la enfermedad, se deben obtener estudios confirmatorios radiológicos antes de un cambio en la estrategia terapéutica, con la notable excepción de la carcinomatosis peritoneal confirmada que no es medible radiográficamente.<sup>104</sup>

#### IV.1.15 Pronóstico

El indicador más importante del resultado después de la resección del cáncer de colon es el estadio patológico en el momento de la presentación. Para

pacientes individuales, se ha desarrollado un nomograma posoperatorio que permite predecir el riesgo de recurrencia del cáncer de colon en función de factores clinicopatológicos y de si se administró o no quimioterapia adyuvante. El nomograma, que aún no se ha validado de forma independiente, está disponible en línea. Es una de las dos herramientas de pronóstico aprobadas para su uso en pacientes con cáncer de colon por el AJCC y cumple con todos los criterios de calidad.<sup>105</sup>

La mayoría de las estimaciones de pronóstico disponibles utilizan la supervivencia a cinco años como punto final dado que la mayoría de las recurrencias se desarrollan dentro de este período de tiempo. En los datos derivados de la base de datos ACCENT de 20 800 pacientes que se sometieron a quimioterapia adyuvante para el cáncer de colon en estadio II o III, las tasas de recurrencia después de cinco años nunca superaron el 1,5 % anual, y después de ocho años, fueron del 0,5 % anual.<sup>106</sup>

En un estudio de más de 83,000 sobrevivientes de cáncer de colon derivado de la base de datos SEER, a medida que el tiempo de vida aumentó a cinco años después del diagnóstico, la probabilidad de supervivencia condicional específica de la enfermedad a cinco años fue  $\geq 80$  por ciento para todas las etapas de la enfermedad excepto la etapa IV (48 por ciento).<sup>107</sup>

El pronóstico para los pacientes con cáncer colorrectal avanzado (metastásico) es muy variable y depende de muchos factores, incluidos la edad y el estado funcional, el sitio y la cantidad de metástasis, factores moleculares como mutaciones en RAS o BRAF y reparación defectuosa del ADN/inestabilidad de microsatélites (MSI), elegibilidad para cirugía o quimioterapia adicional y ubicación del tumor.<sup>106</sup>

## **V. HIPÓTESIS**

La mutación del gen RAS es un factor de mal pronóstico y predictivo de pobre respuesta a las terapias dirigidas al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en el cáncer colorrectal metastásico.

## VI. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Concepto	Indicador	Escala
Cáncer colorrectal metastásico	Tumor maligno originado en el colon y que se ha esparcido a otros órganos.	Sí No	Nominal
Gen Ras	Familia de genes que elaboran proteínas involucradas en las vías de señalización celular que controlan el crecimiento y la muerte celular.	Wild-type KRAS mutado NRAS mutado	Nominal
Localización del tumor	Determinación del lugar donde se encuentra dicho tumor.	Ciego Colon ascendente Colon transverso Colon descendente Colon sigmoides Recto	Ordinal
Tipo histológico	Patrón morfológico de las células del tejido estudiado.	Adenocarcinoma Adenocarcinoma mucinoso Células en anillo de sello Otros	Nominal
Grado histológico	Nivel de diferenciación de las células del tumor respecto a las sanas.	Bien diferenciado Moderadamente diferenciado Pobrementemente diferenciado	Ordinal
Estadio clínico	Grado de diseminación del cáncer en el cuerpo.	I II III IV	Numérica
Regímenes de tratamiento	Quimioterapia y/o anticuerpo monoclonal administrado para tratar el cáncer colorrectal metastásico.	Oxaliplatino Irinotecan Cetuximab Bevacizumab	Nominal
Supervivencia libre de progresión a 1 año	Tiempo transcurrido desde el momento de inicio del tratamiento hasta la progresión o muerte.	%	De razón

## VII. MATERIAL Y MÉTODOS

### VII.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, de corte transversal y de fuente retrospectiva de información.

### VII.2. Área de estudio

El estudio tuvo lugar en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter, ubicado en la avenida Dr. Bernardo Correa y Cidrón #1, Zona Universitaria, Distrito Nacional, Santo Domingo, cuyos límites geográficos son:

- Norte: Avenida Paula III
- Sur: Avenida Dr. Bernardo Correa y Cidrón
- Este: Avenida Santo Tomás de Aquino
- Oeste: Calle Cristóbal de Llerenas

El estudio se realizó en este hospital ya que el mismo se dedica exclusivamente a ofrecer servicios de oncología y al mismo asiste un gran volumen de pacientes oncológicos.



### VII.3. Universo

El universo estuvo representado por 210 pacientes a los que se les realizó pruebas moleculares en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter, en el periodo de enero 2019-diciembre 2021.

#### VII.4. Muestra

La muestra estuvo compuesta por 103 pacientes a los que se les realizó determinación del gen RAS en el periodo de enero 2019-diciembre 2021, de los cuales 67 cumplieron los criterios de inclusión y exclusión.

#### VII.5. Criterios

##### VII.5.1. De inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Diagnóstico histopatológico confirmado de cáncer colorrectal.
- Enfermedad metastásica o recurrente metastásica.
- Haber recibido tratamiento para enfermedad metastásica.

##### VII.5.2. De exclusión

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes sin expediente clínico.
- Enfermedad temprana o localmente avanzada.

#### VII.6. Instrumento de recolección de datos

Se elaboró un instrumento de recolección de datos que contiene 12 preguntas de las cuales una es abierta y 11 son cerradas (Ver anexo IX.2 Instrumento de recolección de datos).



### VII.7. Procedimiento

Luego de buscar la información pertinente para sustentar los datos bibliográficos para la realización del anteproyecto, tras la aprobación del mismo, se procedió a solicitar un permiso al Departamento de Enseñanza para acceder al registro de biología molecular del Departamento de Patología en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter. Se revisaron un total de 210 expedientes, de los cuales a 103 se les realizó determinación del gen RAS, y de estos se seleccionaron 67 que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión. Después de extraer la información necesaria para satisfacer las inquietudes planteadas en los objetivos, se procedió a tabular dichos datos y crear los gráficos. Se realizó la discusión, se sacaron las conclusiones y finalmente se hicieron las recomendaciones correspondientes según los datos que arrojó la investigación.

### VII.8. Tabulación

La información fue tabulada, computarizada e ilustrada en cuadros y gráficos para mejor interpretación y análisis de ésta, utilizando medidas estadísticas apropiadas, tales como porcentajes.

### VII.9. Análisis

Los datos obtenidos durante la investigación fueron analizados en frecuencia simple.

### VII.10. Aspectos éticos

El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki<sup>108</sup> y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).<sup>109</sup> El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para el mismo fueron sometidos a la revisión del Comité de Ética de la

Universidad, a través de la Escuela de Medicina y de la coordinación de la Unidad de Investigación de la Universidad, así como a la Unidad de enseñanza del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, cuya aprobación fue el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

El estudio implicó el manejo de datos identificatorios ofrecidos por personal que labora en el centro de salud (departamento de patología). Los mismos fueron manejados con suma cautela, e introducidos en las bases de datos creadas con esta información y protegidas por una clave asignada y manejada únicamente por la investigadora.

Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de los pacientes contenida en los expedientes clínicos fue protegida en todo momento, manejándose los datos que potencialmente podían identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento.

Finalmente, toda información incluida en el texto de la presente tesis, tomada en otros autores, fue justificada por su llamada correspondiente.

## VIII. RESULTADOS

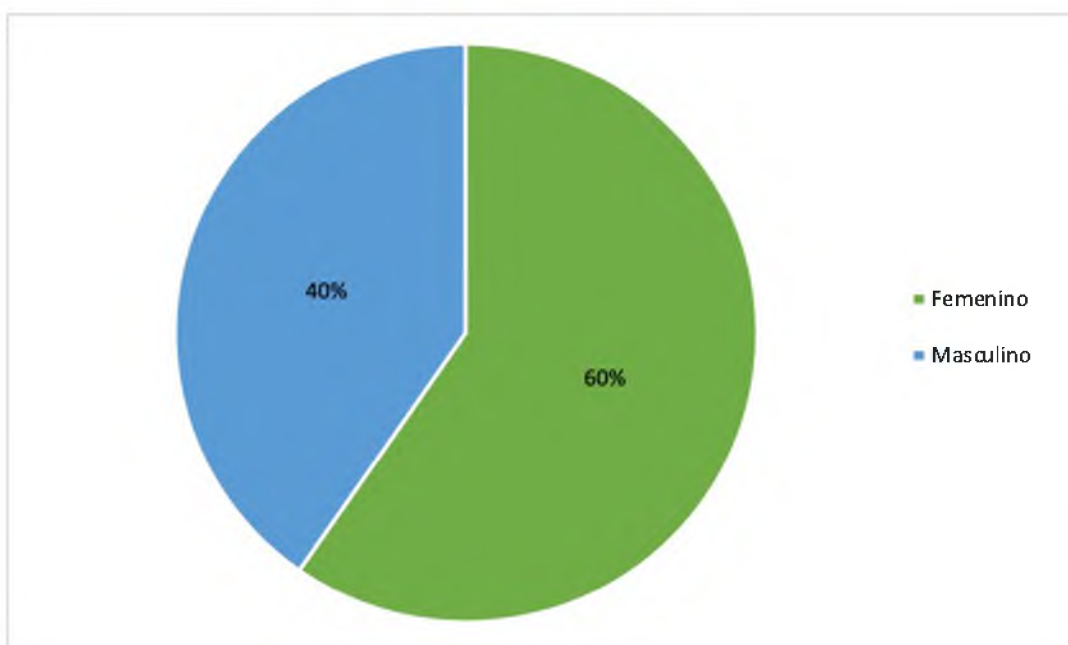
Tabla 1. Distribución por sexo de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a los que se les realizó determinación del gen RAS en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, en el periodo de enero 2019-diciembre 2021.

Sexo	Frecuencia	%
Femenino	40	59.7
Masculino	27	40.3
Total	67	100

Fuente: Expedientes clínicos

El 59.7 por ciento de los pacientes incluidos en el estudio pertenecen al sexo femenino, frente a 40.3 por ciento que pertenecen al sexo masculino (ver gráfico 1).

Gráfico 1. Distribución por sexo de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a los que se les realizó determinación del gen RAS en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, en el periodo de enero 2019-diciembre 2021.



Fuente: Tabla 1

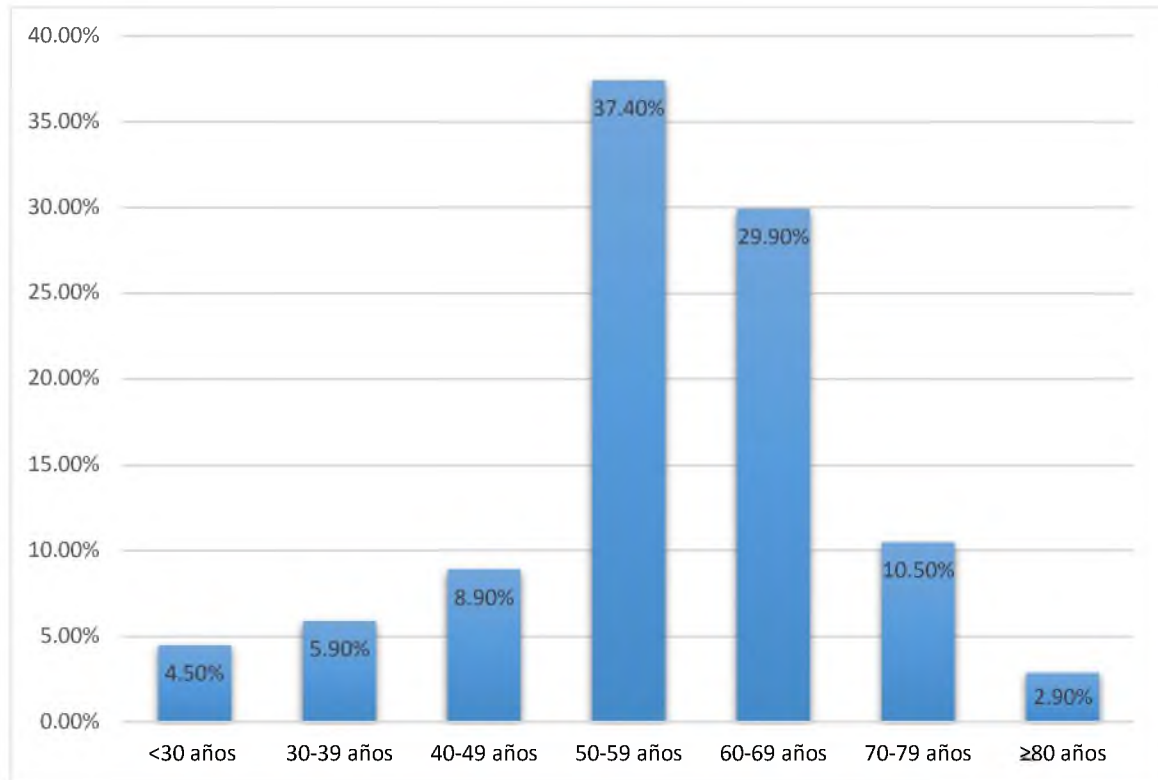
Tabla 2. Distribución por edad de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a los que se les realizó determinación del gen RAS en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, en el periodo de enero 2019-diciembre 2021.

<b>Edad</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
<b>&lt;30 años</b>	3	4.5
<b>30-39 años</b>	4	5.9
<b>40-49 años</b>	6	8.9
<b>50-59 años</b>	25	37.4
<b>60-69 años</b>	20	29.9
<b>70-79 años</b>	7	10.5
<b>≥80 años</b>	2	2.9
<b>Total</b>	67	100

Fuente: Expedientes clínicos

El rango de edad más afectado se encontró entre los 50 a 59 años en un 37.4 por ciento, seguido de los comprendidos entre 60 a 69 años en un 29.9 por ciento. El rango de edad menos afectado comprendió los pacientes mayores de 80 años en apenas un 2.9 por ciento y llama la atención el 19 por ciento de pacientes menores de 50 años (ver gráfico 2).

Gráfico 2. Distribución por edad de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a los que se les realizó determinación del gen RAS en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, en el periodo de enero 2019-diciembre 2021.



Fuente: Tabla 2

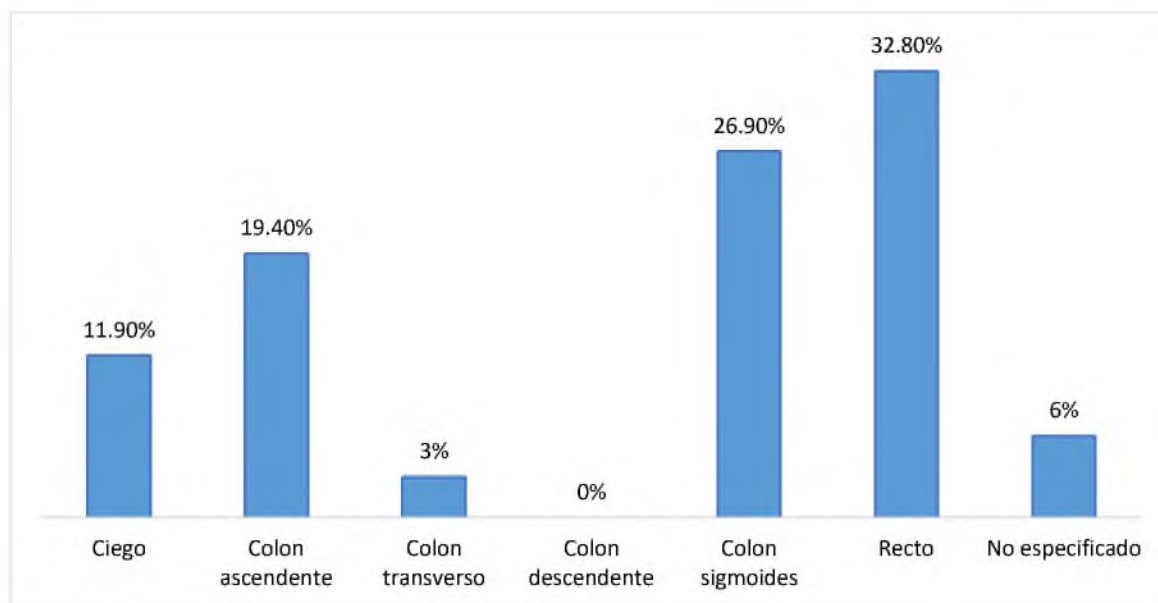
Tabla 3. Localización más frecuente del tumor primario en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a los que se les realizó determinación del gen RAS en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, en el periodo de enero 2019-diciembre 2021.

<b>Localización</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
<b>Ciego</b>	8	11.9
<b>Colon ascendente</b>	13	19.4
<b>Colon transverso</b>	2	3
<b>Colon descendente</b>	0	0
<b>Colon sigmoides</b>	18	26.9
<b>Recto</b>	22	32.8
<b>No especificado</b>	4	6
<b>Total</b>	67	100

Fuente: Expedientes clínicos

La localización más frecuente del tumor primario correspondió al recto en un 32.8 por ciento, seguido del colon sigmoides en un 26.9 por ciento. La localización menos frecuente fue el colon descendente donde no se registró tumor (ver gráfico 3).

Gráfico 3. Localización más frecuente del tumor primario en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a los que se les realizó determinación del gen RAS en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, en el periodo de enero 2019-diciembre 2021.



Fuente: Tabla 3

Tabla 4. Distribución según la lateralidad del tumor primario en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a los que se les realizó determinación del gen RAS en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, en el periodo de enero 2019-diciembre 2021.

Lateralidad	Frecuencia	%
Colon derecho	25	37.3
Colon izquierdo	42	62.7
<b>Total</b>	<b>67</b>	<b>100</b>

Fuente: Expedientes clínicos

En cuanto a lateralidad del tumor primario, el 62.7 por ciento eran tumores de colon izquierdo, frente al 37.3 por ciento que correspondían a colon derecho (ver gráfico 4).

Gráfico 4. Distribución según la lateralidad del tumor primario en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a los que se les realizó determinación del gen RAS en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, en el periodo de enero 2019-diciembre 2021.



Fuente: Tabla 4

Tabla 5. Distribución según estado mutacional de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a los que se les realizó determinación del gen RAS en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, en el periodo de enero 2019-diciembre 2021.

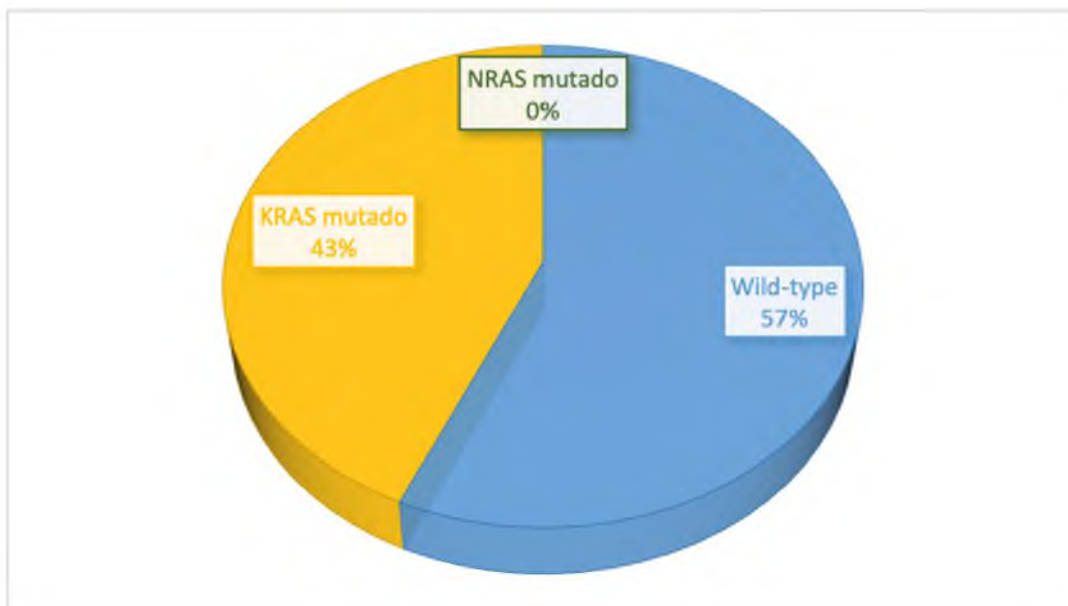
Estado mutacional	Frecuencia	%
<i>Wild-type</i>	38	56.7
<b>KRAS mutado</b>	29	43.3
<b>NRAS mutado</b>	0	0
<b>Total</b>	67	100

Fuente: Expedientes clínicos

El 56.7 por ciento de los pacientes albergaban tumores de tipo *Wild-type* y el 43.3 por ciento albergaban tumores KRAS mutado. No hubo mutación en el NRAS (ver gráfico 5).



Gráfico 5. Distribución según estado mutacional de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a los que se les realizó determinación del gen RAS en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, en el periodo de enero 2019-diciembre 2021.



Fuente: Tabla 5

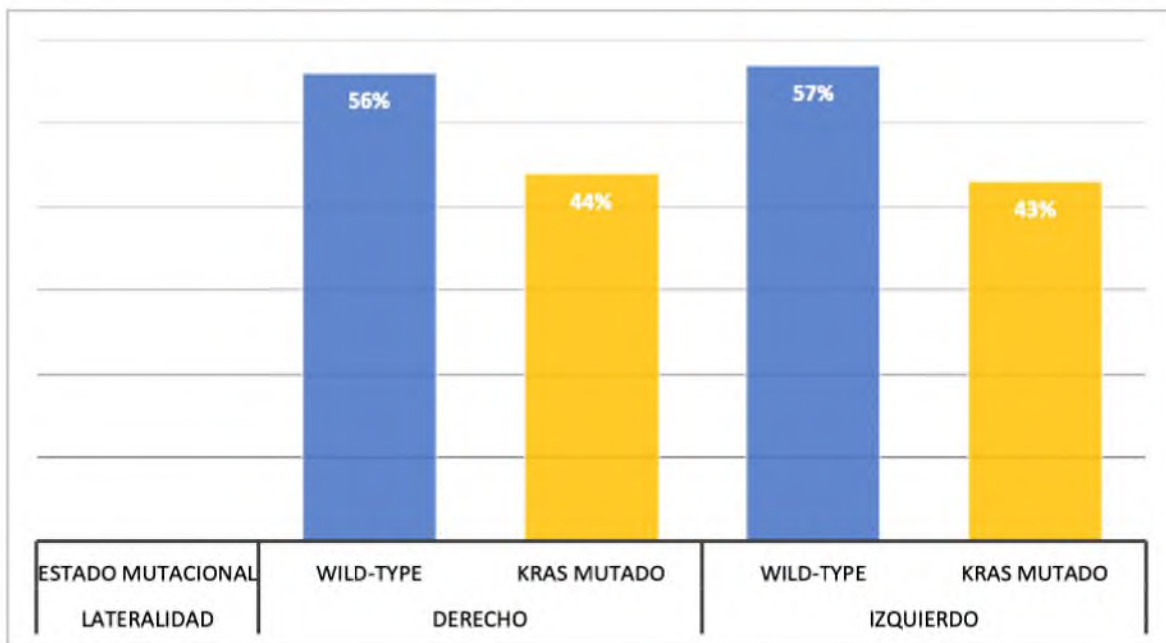
Tabla 6. Distribución del estado mutacional según la lateralidad del tumor primario en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a los que se les realizó determinación del gen RAS en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, en el periodo de enero 2019-diciembre 2021.

Lateralidad	Estado mutacional	Frecuencia	%
Colon derecho	Wild-type	14	56
	KRAS mutado	11	44
	Total	25	100
Colon izquierdo	Wild-type	24	57
	KRAS mutado	18	43
	Total	42	100

Fuente: Expedientes clínicos

Los tumores wild-type se presentaron el 56 por ciento en colon derecho, frente al 57 por ciento en colon izquierdo, mientras que, los tumores KRAS mutados se presentaron el 44 por ciento en colon derecho, frente al 43 por ciento en colon izquierdo (ver gráfico 6).

Gráfico 6. Distribución del estado mutacional según la lateralidad del tumor primario en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a los que se les realizó determinación del gen RAS en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, en el periodo de enero 2019-diciembre 2021.



Fuente: Tabla 6

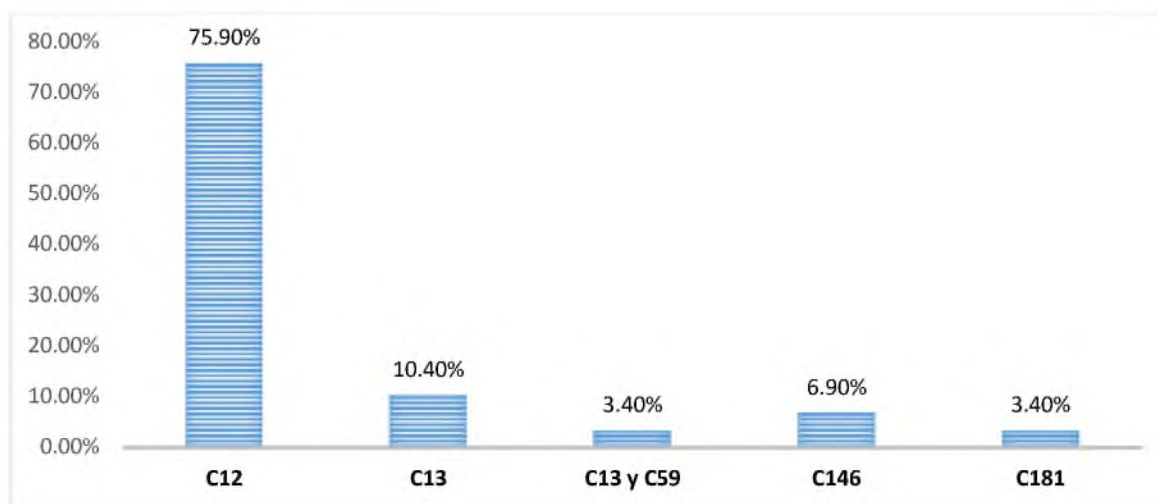
Tabla 7. Distribución según el codón afectado en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico KRAS mutado a los que se les realizó determinación del gen RAS en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, en el periodo de enero 2019-diciembre 2021.

Codón	Frecuencia	%
<b>C12</b>	22	75.9
<b>C13</b>	3	10.4
<b>C13 y C59</b>	1	3.4
<b>C146</b>	2	6.9
<b>C181</b>	1	3.4
<b>Total</b>	29	100

Fuente: Expedientes clínicos

El codón afectado con mayor frecuencia correspondió al codón 12 en un 75.9 por ciento, seguido del codón 13, y los menos afectados fueron los codones 59 y 181 que se presentaron en un 3.4 por ciento cada uno.

Gráfico 7. Distribución según el codón afectado en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico KRAS mutado a los que se les realizó determinación del gen RAS en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, en el periodo de enero 2019-diciembre 2021.



Fuente: Tabla

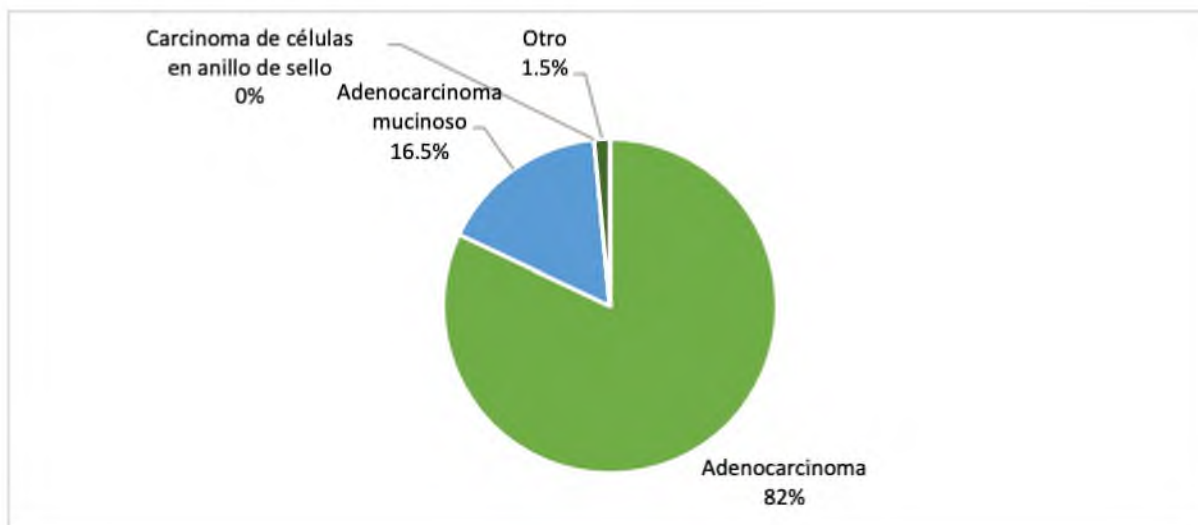
Tabla 8. Distribución según el tipo histológico en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a los que se les realizó determinación del gen RAS en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, en el periodo de enero 2019-diciembre 2021.

Tipo histológico	Frecuencia	%
<b>Adenocarcinoma</b>	55	82
<b>Adenocarcinoma mucinoso</b>	11	16.5
<b>Carcinoma de células en anillo de sello</b>	0	0
<b>Otro</b>	1	1.5
<b>Total</b>	67	100

Fuente: Expedientes clínicos

El tipo histológico adenocarcinoma fue el más predominante en el 82 por ciento de los casos, seguido del adenocarcinoma mucinoso en el 16.5 por ciento (ver gráfico 8).

Gráfico 8. Distribución según el tipo histológico en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a los que se les realizó determinación del gen RAS en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, en el periodo de enero 2019-diciembre 2021.



Fuente: Tabla 8

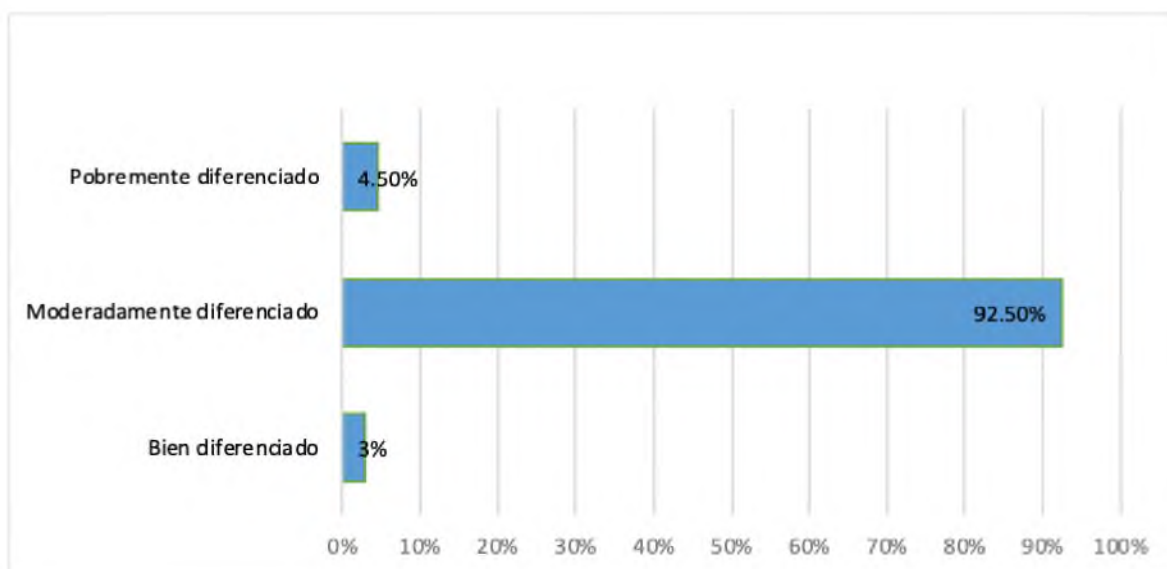
Tabla 9. Distribución según el grado histológico en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a los que se les realizó determinación del gen RAS en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, en el periodo de enero 2019-diciembre 2021.

<b>Grado histológico</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
Bien diferenciado	2	3
Moderadamente diferenciado	62	92.5
Pobremente diferenciado	3	4.5
Total	67	100

Fuente: Expedientes clínicos

El grado histológico más frecuente fue el moderadamente diferenciado en el 92.5 por ciento de los casos y el menos frecuente fue el bien diferenciado en un 3 por ciento (ver gráfico 9).

Gráfico 9. Distribución según el grado histológico en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a los que se les realizó determinación del gen RAS en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, en el periodo de enero 2019-diciembre 2021.



Fuente: Tabla 9

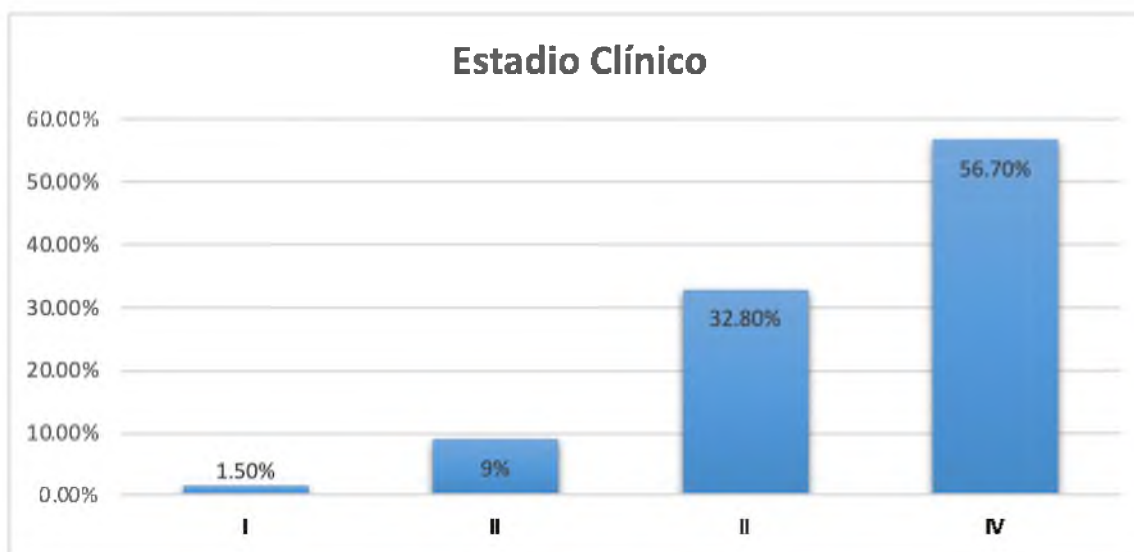
Tabla 10. Distribución según el estadio clínico inicial en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a los que se les realizó determinación del gen RAS en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, en el periodo de enero 2019-diciembre 2021.

Estadio clínico	Frecuencia	%
I	1	1.5
II	6	9
II	22	32.8
IV	38	56.7
<b>Total</b>	<b>67</b>	<b>100</b>

Fuente: Expedientes clínicos

El estadio clínico inicial más frecuente fue el estadio IV en un 56.7 por ciento y el menos frecuente fue el estadio I en el 1.5 por ciento (ver gráfico 10).

Gráfico 10. Distribución según el estadio clínico inicial en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a los que se les realizó determinación del gen RAS en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, en el periodo de enero 2019-diciembre 2021.



Fuente: Tabla 10

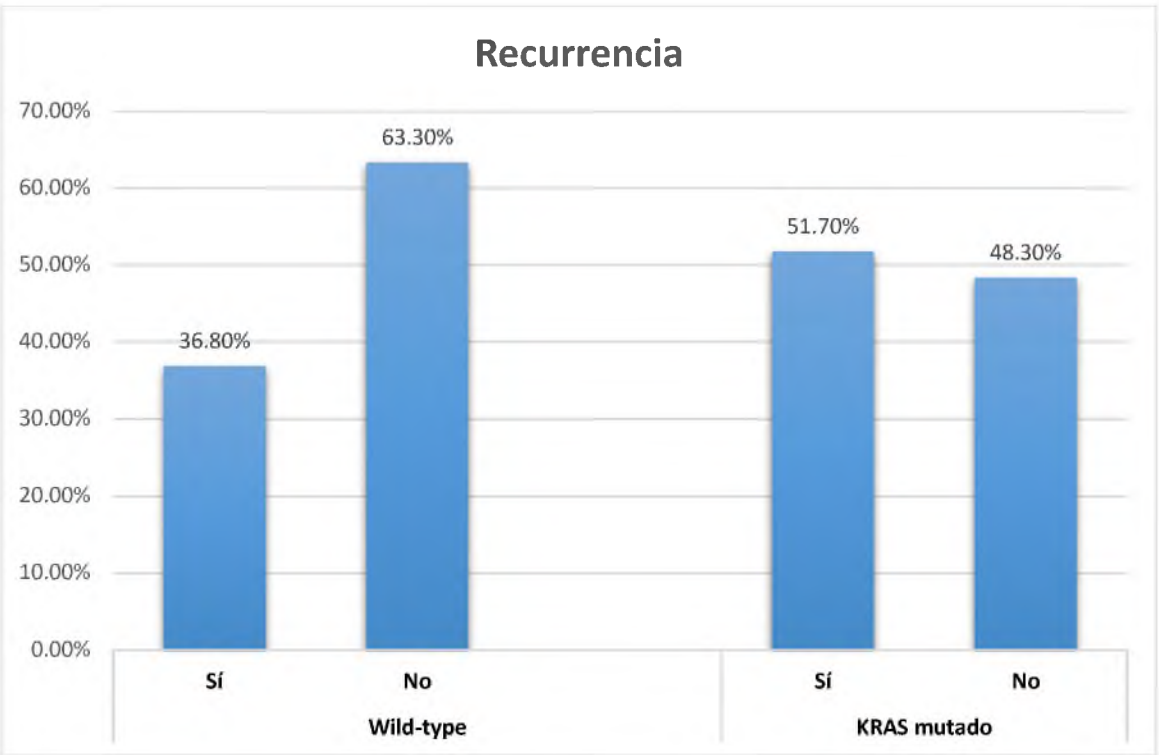
Tabla 11. Distribución de los pacientes que recurrieron según el estado mutacional en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a los que se les realizó determinación del gen RAS en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, en el periodo de enero 2019-diciembre 2021.

Estado mutacional	Recurrencia	Frecuencia	%
	<b>Total recurrencias</b>	<b>29</b>	<b>43.3</b>
<b>Wild-type</b>	Sí	14	36.8
	No	24	63.3
	Total	38	100
<b>KRAS mutado</b>	Sí	15	51.7
	No	14	48.3
	Total	29	100

Fuente: Expedientes clínicos

El 43.3 por ciento de los pacientes del estudio habían presentado enfermedad recurrente. Según el estado mutacional, los tumores que más frecuentemente recurrieron fueron los tumores KRAS mutado en el 51.7 por ciento, frente al 36.8 por ciento de los tumores *wild-type* (ver gráfico 11).

Gráfico 11. Distribución de los pacientes que recurrieron según el estado mutacional en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a los que se les realizó determinación del gen RAS en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, en el periodo de enero 2019-diciembre 2021.



Fuente: Tabla 11



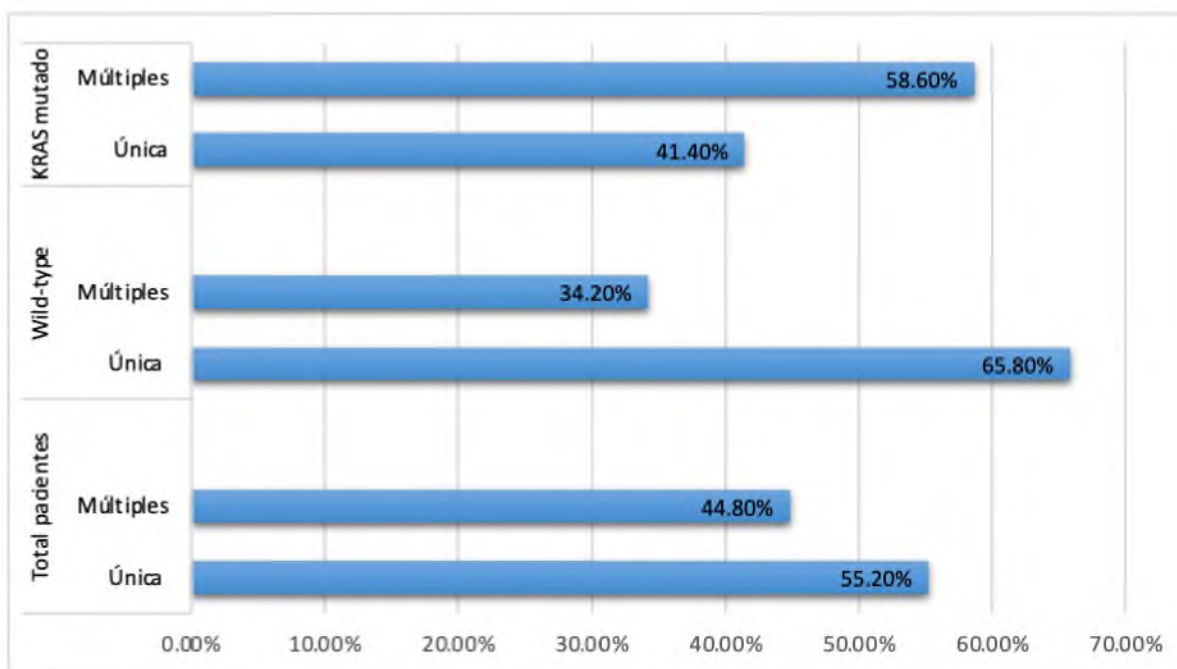
Tabla 12. Distribución del número de metástasis según el estado mutacional en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a los que se les realizó determinación del gen RAS en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, en el periodo de enero 2019-diciembre 2021.

<b>Estado mutacional</b>	<b>Metástasis</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
<b>Todos</b>	<b>Única</b>	37	55.2
	<b>Múltiples</b>	30	44.8
	<b>Total</b>	67	100
<b>Wild-type</b>	Única	25	65.8
	Múltiples	13	34.2
	Total	38	100
<b>KRAS mutado</b>	Única	12	41.4
	Múltiples	17	58.6
	Total	29	100

Fuente: Expedientes clínicos

El 55.2 por ciento de los pacientes tenían enfermedad metastásica única, frente al 44.8 por ciento que tenían metástasis múltiples. Las metástasis múltiples fueron más frecuentes en los tumores KRAS mutados en el 58.6 por ciento de los casos, frente a 34.2 por ciento en los tumores wild-type (ver gráfico 12).

Gráfico 12. Distribución del número de metástasis según el estado mutacional en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a los que se les realizó determinación del gen RAS en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, en el periodo de enero 2019-diciembre 2021.



Fuente: Tabla 12

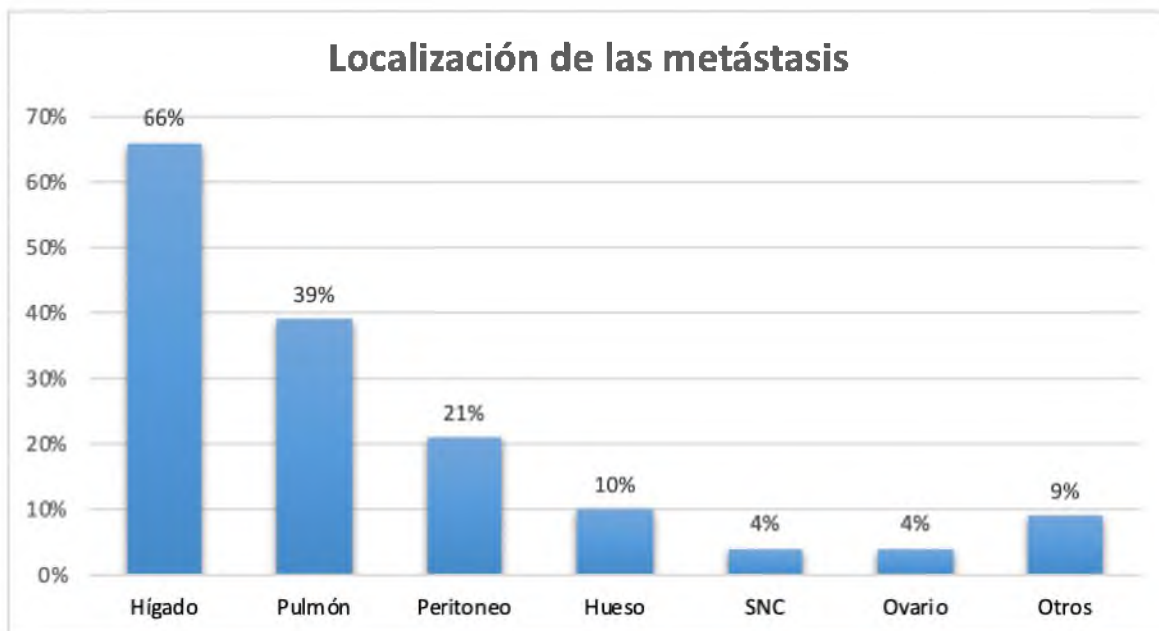
Tabla 13. Distribución de la localización de las metástasis en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a los que se les realizó determinación del gen RAS en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, en el periodo de enero 2019-diciembre 2021.

Localización	Frecuencia	%
Hígado	44	66
Pulmón	26	39
Peritoneo	14	21
Hueso	7	10
SNC	3	4
Ovario	3	4
Otros	6	9

Fuente: Expedientes clínicos

El lugar más frecuente de metástasis fue el hígado en el 66 por ciento de los casos, seguido del pulmón en el 39 por ciento. Los menos frecuentes fueron ovario y SNC que se presentaron en un 4 por ciento de los casos cada uno (ver gráfico 13).

Gráfico 13. Distribución de la localización de las metástasis en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a los que se les realizó determinación del gen RAS en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, en el periodo de enero 2019-diciembre 2021.



Fuente: Tabla 13

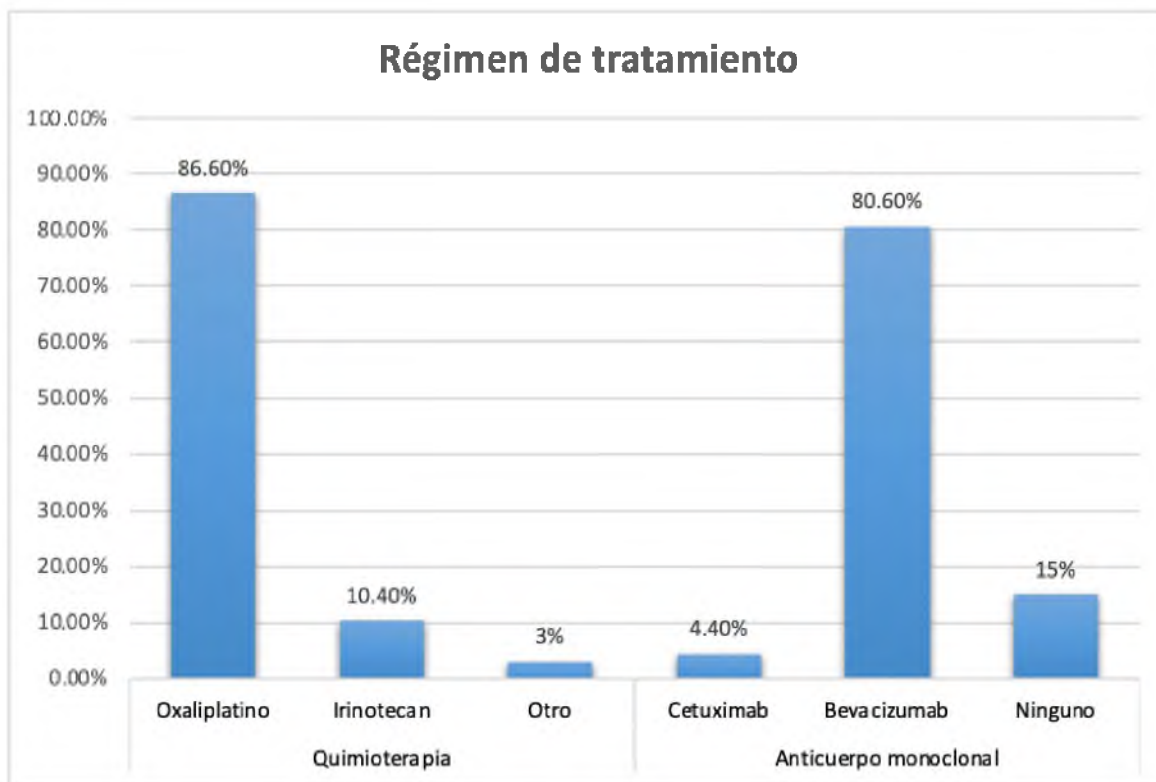
Tabla 14. Distribución del régimen de tratamiento en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a los que se les realizó determinación del gen RAS en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, en el periodo de enero 2019-diciembre 2021.

	<b>Régimen</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
<b>Quimioterapia</b>	Oxaliplatino	58	86.6
	Irinotecan	7	10.4
	Otro	2	3
	Total	67	100
<b>Anticuerpo monoclonal</b>	Cetuximab	3	4.4
	Bevacizumab	54	80.6
	Ninguno	10	15
	Total	67	100

Fuente: Expedientes clínicos

En cuanto al régimen de tratamiento, el 86.6 por ciento de los pacientes recibieron quimioterapia basada en oxaliplatino en primera línea. El anticuerpo monoclonal más utilizado fue el bevacizumab en el 80.6 por ciento de los casos y solo un 4.4 por ciento recibió cetuximab (ver gráfico 14).

Gráfico 14. Distribución del régimen de tratamiento en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a los que se les realizó determinación del gen RAS en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, en el periodo de enero 2019-diciembre 2021.



Fuente: Tabla 14

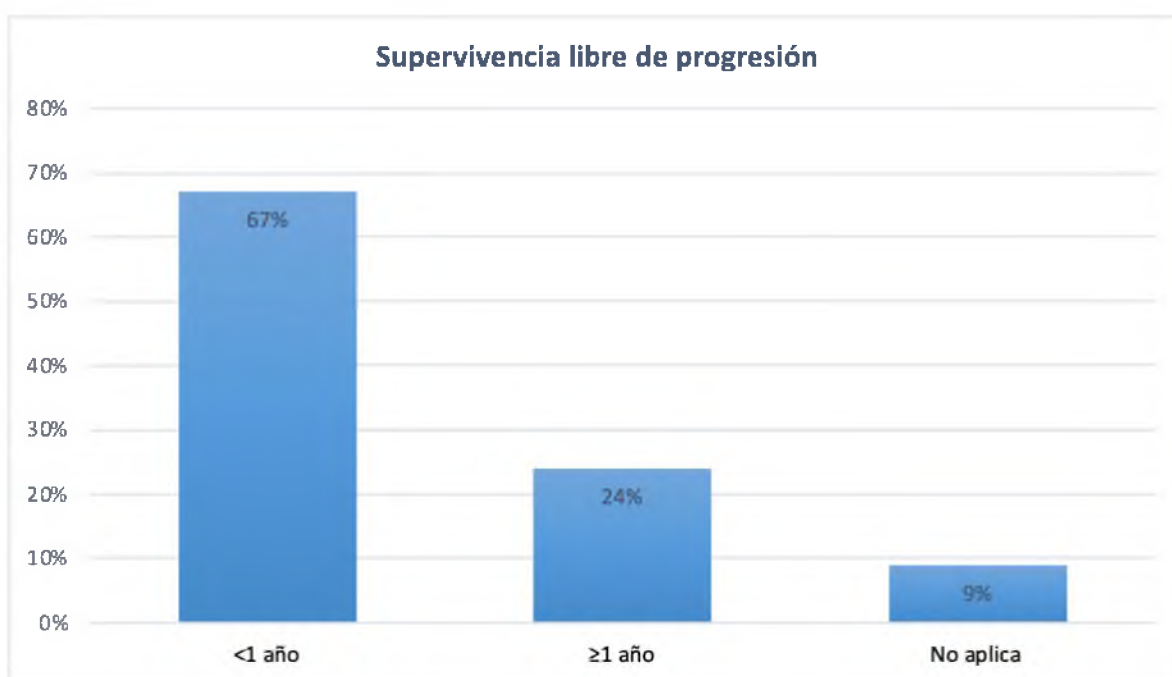
Tabla 15. Supervivencia libre de progresión a un año en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a los que se les realizó determinación del gen RAS en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, en el periodo de enero 2019-diciembre 2021.

Progresión	Frecuencia	%
<1 año	45	67
≥1 año	16	24
No aplica	6	9
<b>Total</b>	<b>67</b>	<b>100</b>

Fuente: Expedientes clínicos

El 67 por ciento de los pacientes habían progresado antes del año de haber iniciado tratamiento y sólo el 24 por ciento se mantenían libres de progresión al año. No se incluyeron 6 pacientes (9%) los cuales no habían progresado ni habían cumplido 1 año de haber iniciado tratamiento (ver gráfico 15). La mediana en meses fue de 7.

Gráfico 15. Supervivencia libre de progresión a un año en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a los que se les realizó determinación del gen RAS en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, en el periodo de enero 2019-diciembre 2021.



Fuente: Tabla 15

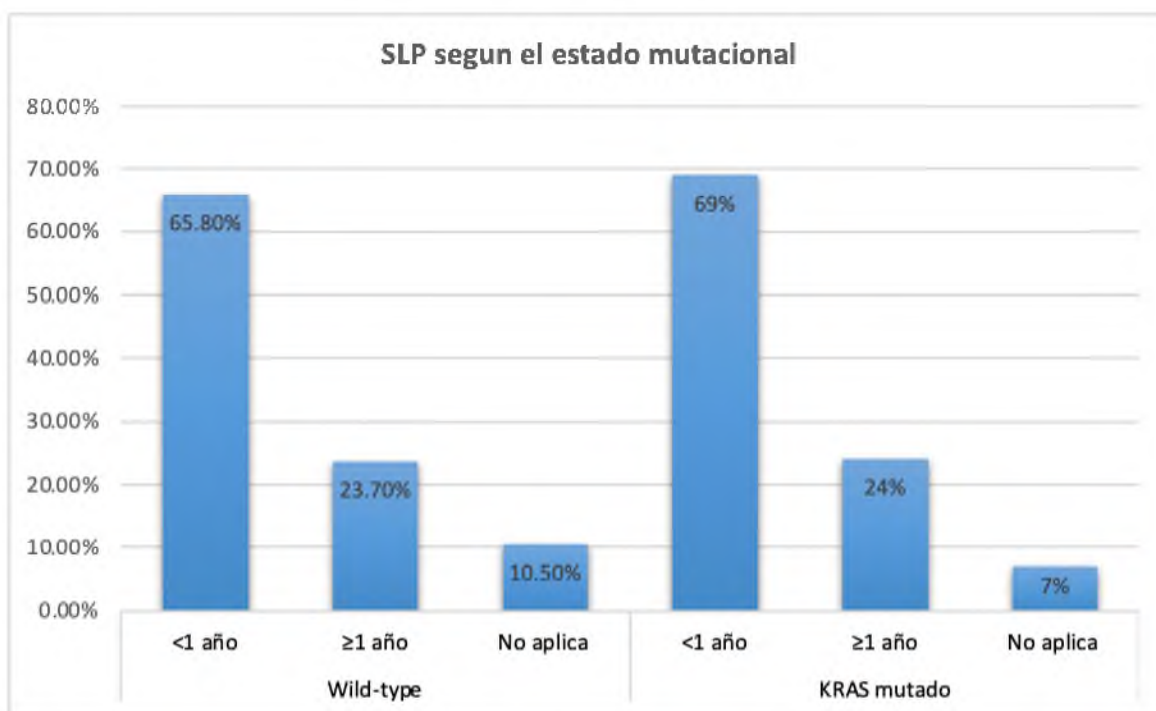
Tabla 16. Supervivencia libre de progresión (SLP) a un año según el estado mutacional en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a los que se les realizó determinación del gen RAS en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, en el periodo de enero 2019-diciembre 2021.

Estado mutacional	Progresión	Frecuencia	%
<b>Wild-type</b>	<1 año	25	65.8
	≥1 año	9	23.7
	No aplica	4	10.5
	Total	38	100
<b>KRAS mutado</b>	<1 año	20	69
	≥1 año	7	24
	No aplica	2	7
	Total	29	100

Fuente: Expedientes clínicos

En cuanto a la SLP según el estado mutacional, el 65.8 por ciento de los pacientes con tumores wild-type habían progresado en menos de 1 año, frente al 69 por ciento de los tumores KRAS mutado (ver gráfico 16). La mediana fue de 7 meses para los pacientes *wild-type* y de 8 meses para los KRAS mutado.

Gráfico 16. Supervivencia libre de progresión (SLP) a un año según el estado mutacional en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a los que se les realizó determinación del gen RAS en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, en el periodo de enero 2019-diciembre 2021.



Fuente: Tabla 16

Tabla 17. Supervivencia global (SG) a dos años en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a los que se les realizó determinación del gen RAS en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, en el periodo de enero 2019-diciembre 2021.

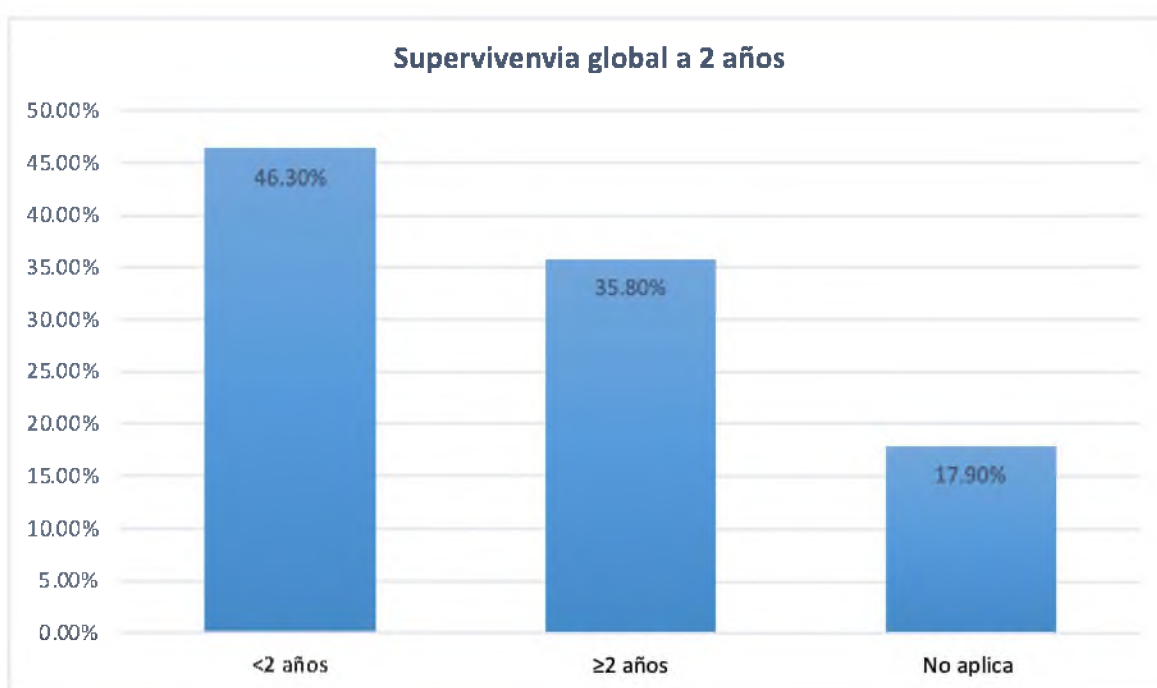
Muerte	Frecuencia	%
<2 años	31	46.3
≥2 años	24	35.8
No aplica	12	17.9
<b>Total</b>	<b>67</b>	<b>100</b>

Fuente: Expedientes clínicos



El 46.3% de los pacientes habían fallecido antes de 2 años y sólo el 35.8% se mantenían vivos (ver gráfico 17), con una mediana de 20 meses.

Gráfico 17. Supervivencia global (SG) a dos años en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a los que se les realizó determinación del gen RAS en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, en el periodo de enero 2019-diciembre 2021.



Fuente: Tabla 17

## IX. DISCUSION

En los 67 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, la localización más frecuente del tumor primario correspondió al recto en un 32.8 por ciento, seguido del colon sigmoides en un 26.9 por ciento. Según el lado afectado, si era derecho o izquierdo, el 62.7 por ciento eran tumores de colon izquierdo frente al 37.3 por ciento que correspondían a colon derecho. Esto concuerda con el estudio publicado por Ucar G, Ergun Y, Aktürk-Esen S, Acikgoz Y, Dirikoc M, Esen Y, *et al* en el 2020, en el cual el 37 por ciento de los tumores estaban localizados en recto, el 35 por ciento en colon izquierdo y el 28 por ciento restante en colon derecho<sup>3</sup>. También concuerda con Romero A, Orlandi W y González JC (2016), en su estudio «Cáncer colorrectal: características de la expresión del oncogen K-RAS» donde hubo mayor afectación en el colon izquierdo (68,6 %).<sup>10</sup>

En cuanto al estado mutacional, el 56.7 por ciento de los pacientes albergaban tumores de tipo *Wild-type*, frente al 43.3 por ciento que albergaban tumores KRAS mutado. Los tumores KRAS mutados se presentaron el 44 por ciento en colon derecho, frente al 43 por ciento en colon izquierdo. El codón afectado con mayor frecuencia correspondió al codón 12 en un 75.9 por ciento, seguido del codón 13. Esto se correlaciona con el análisis presentado por Liang L, Tian J, Yu Y, Wang Z, Peng K, Liu R, *et al* (2018), donde la tasa de mutación de KRAS fue del 42,8 por ciento<sup>2</sup>, pero difiere con un estudio realizado en el Hospital Universitario de Caracas por Romero A, Orlandi W y González JC (2016), donde sólo el 20 por ciento presentó mutación de KRAS. También en este estudio el 85,71 por ciento reportó mutación en el codón 12 y 14,28 por ciento en el codón 13, de las cuales el 57,14 por ciento se localizaron en el colon izquierdo y el 28,5 por ciento en colon derecho,<sup>10</sup> lo cual concuerda con esta investigación.<sup>10</sup>

En cuanto al tipo histológico y el grado de diferenciación, en el estudio realizado por Romero A, Orlandi W y González JC (2016), el 100 por ciento de la muestra por histología correspondió a adenocarcinoma, predominando el tipo moderadamente diferenciado (40 %).<sup>10</sup> Esto se correlaciona con lo presentado en esta investigación donde el adenocarcinoma fue el tipo histológico más predominante en el 98.5 por ciento de los casos, más difiere en cuanto al grado de

diferenciación, donde los tumores moderadamente diferenciados representan el 92.5 por ciento de los casos.

El estadio clínico inicial más frecuente fue el estadio IV en el 56.7 por ciento de los casos. Esto concuerda con estudio publicado en Perú por Franklin Aldecoa en el 2020, «Supervivencia global del cáncer colorrectal metastásico en Lima Metropolitana y la relación con el estado mutacional del gen KRAS», donde el 60 por ciento de los pacientes presentaron metástasis al momento del diagnóstico.<sup>7</sup>

El 55.2 por ciento de los pacientes presentaron enfermedad metastásica única, frente al 44.8 por ciento que tenían metástasis múltiples. Las metástasis múltiples fueron más frecuentes en los tumores KRAS mutados en el 58.6 por ciento de los casos, siendo el lugar más frecuente el hígado en el 66 por ciento, seguido del pulmón en el 39 por ciento. Esto contrasta con lo presentado por Ucar G, Ergun Y, Aktürk-Esen S, Acikgoz Y, Dirikoc M, Esen Y, *et al*, en su estudio en el 2020 sobre el valor pronóstico y predictivo del número de mutaciones de KRAS en el cáncer colorrectal metastásico, donde las metástasis múltiples se evidenciaron en sólo el 33 por ciento de los pacientes mutados, más concuerda en que los lugares de metástasis más frecuentes son el hígado (68 %) y pulmón (26 %).<sup>3</sup>

Ucar G, Ergun Y, Aktürk-Esen S, Acikgoz Y, Dirikoc M, Esen Y, *et al* (2020), en su estudio publicaron que el régimen de quimioterapia de primera línea se basó en oxaliplatino en el 65 por ciento e irinotecán en el 35 por ciento, y que sólo el 50 por ciento de los pacientes recibió bevacizumab en primera línea.<sup>3</sup> Esto difiere a lo observado en esta investigación donde el 86.6 por ciento de los pacientes recibieron quimioterapia basada en oxaliplatino en primera línea y el 80.6 por ciento recibió bevacizumab.<sup>3</sup>

En cuanto a la supervivencia libre de progresión, el 67 por ciento de los pacientes habían progresado antes del año de haber iniciado tratamiento y sólo el 24 por ciento se mantenían libres de progresión al año, con una mediana de 7 meses. Esto contrasta con los resultados presentados por Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, Tabernero J, Van Cutsem E, Beier F, *et al*, en el ensayo FIRE-3 en el 2017, donde la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 10 meses.<sup>99</sup>

El valor predictivo del gen RAS frente a las a las terapias dirigidas al

receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) no pudo ser evaluado, ya que sólo 3 pacientes recibieron cetuximab y, por lo tanto, no hay datos suficientes para sustentar una discusión.

## X. CONCLUSIONES

1. El 59.7 por ciento de los pacientes incluidos en el estudio pertenecen al sexo femenino.
2. El rango de edad más afectado se encontró entre los 50 a 59 años en un 37.4 por ciento.
3. Los tumores en colon izquierdo se presentaron en el 62.7 por ciento de los pacientes, siendo el recto la localización anatómica más frecuente.
4. Las mutaciones de KRAS se presentaron en el 43.3 por ciento de los tumores, afectando con mayor frecuencia al codón 12. No hubo diferencias en la frecuencia de mutaciones según la lateralidad del tumor.
5. El adenocarcinoma fue el tipo histológico más predominante en el 82 por ciento de los casos.
6. El grado histológico más frecuente fue el moderadamente diferenciado en el 92.5 por ciento.
7. El estadio IV fue el estadio clínico inicial que se presentó con mayor frecuencia en un 56.7 por ciento de los casos.
8. El 43.3 por ciento de los pacientes habían presentado enfermedad recurrente, presentándose con mayor frecuencia en tumores KRAS mutado.
9. El 55.2 por ciento de los pacientes tenían enfermedad metastásica única.
10. Las metástasis múltiples se observaron en el 58.6 por ciento de los tumores KRAS mutados, siendo el hígado y pulmón las localizaciones más frecuentes.
11. El 86.6 por ciento de los pacientes recibieron quimioterapia en primera línea basada en oxaliplatino.
12. El anticuerpo monoclonal más utilizado fue el bevacizumab en el 80.6 por ciento de los casos.
13. La supervivencia libre de progresión a un año fue del 24 por ciento, con una mediana de 7 meses para los tumores *wild-type* y de 8 meses para los KRAS mutado.
14. La supervivencia global a 2 años fue del 35.8%, con una mediana de 20 meses.

## **XI. RECOMENDACIONES**

1. Realizar determinación del gen RAS o prueba de RAS extendido a todos los pacientes con cáncer colorrectal metastásico, ya que se ha demostrado su utilidad como factor pronóstico y predictivo de respuesta.
2. Evitar realizar la determinación del gen RAS en el contexto de enfermedad local o localmente avanzada y limitarla para casos seleccionados, ya que se ha visto una variabilidad de hasta un 20% más de mutaciones al momento de la recurrencia.
3. Esperar el reporte de la prueba de RAS extendido antes de hacer la elección del anticuerpo monoclonal y así determinar qué pacientes pudiesen beneficiarse de otras terapias.
4. Implementar un mayor uso de terapias dirigidas al receptor del factor de crecimiento epidérmico, especialmente en pacientes con tumores de colon izquierdo no mutados ya que, aunque no se ha evidenciado diferencias en cuanto a supervivencia libre de progresión, sí se ha demostrado un beneficio en supervivencia global cuando se elige en primera línea la combinación con un anti- EGFR.
5. Además de la prueba de RAS extendido, existen otros biomarcadores predictivos de suma utilidad que deben realizarse antes de hacer la decisión terapéutica como son el estado microsatelital, MMR, estado de BRAF y HER2, por lo que mejorar el acceso a estas pruebas es de vital importancia.

## XII. REFERENCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209- 249.
2. Liang L, Tian J, Yu Y, Wang Z, Peng K, Liu R, *et al.* An Analysis of Relationship Between RAS Mutations and Prognosis of Primary Tumour Resection for Metastatic Colorectal Cancer Patients. *Cell Physiol Biochem* 2018; 50:768-782.
3. Ucar G, Ergun Y, Aktürk-Esen S, Acikgoz Y, Dirikoc M, Esen Y, Bal Ö, Uncu D. Prognostic and predictive value of KRAS mutation number in metastatic colorectal cancer. *Medicine*: September 25, 2020; 99(39) - p e22407.
4. Arrington A, Heinrich E, Lee W, Duldulao M, Patel S, Sanchez J, *et al.* Prognostic and predictive roles of KRAS mutation in colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 2012; 13:12153-12168.
5. Bylsma LC, Gillezeau C, Garawin TA, Kelsh MA, Fryzek JP, Sangaré L, Lowe KA. Prevalence of RAS and BRAF mutations in metastatic colorectal cancer patients by tumor sidedness: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med* 2020 Feb; 9(3):1044-1057.
6. Afanador C, Palacio K, Isaza L, Ahumada E, Ocampo C, Muñetón C. Caracterización molecular de pacientes con cáncer colorrectal. *Biomédica* 2022; 42:154-71.
7. Aldecoa, Franklin. Supervivencia global del cáncer colorrectal metastásico en Lima Metropolitana: relación con el estado mutacional del gen KRAS. *Acta Médica Peruana* 2020; 37(2):122-129.
8. Heinemann V, Von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Kaiser F, Al-Batran SE, *et al.* FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab for advanced colorectal cancer: final survival and per-protocol analysis of FIRE-3, a randomised clinical trial. *Br J Cancer* 2021; 124: 587–594.
9. Awad H, Abu-Shanab A, Hammad N, Atallah A, Abdulattif M, Demographic features of patients with colorectal carcinoma based on 14 years of

- experience at Jordan University Hospital. *Ann Saudi Med* 2018 Nov-Dec; 38(6):427-432.
10. Romero A, Orlandi W, González JC. Cáncer Colorectal: características de la expresión del oncogen K-ras. *Gen* 2016 Jun; 70(2):048-053.
  11. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C. Global, regional and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncology* 2017; 3:524.
  12. Doubeni CA, Laiyemo AO, Major JM. Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer: an analysis of more than a half million adults in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Cancer* 2012; 118:3636.
  13. Siegel R, Fedewa S, Anderson W. Colorectal cancer incidence patterns in the United States, 1974-2013. *Journal of the National Cancer Institute* 2017; 109.
  14. Mork M, You Y, Ying J. High Prevalence of Hereditary Cancer Syndromes in adolescents and young adults with colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33(31):3544.
  15. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2010; 60:277.
  16. Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla A, Cerrada E, Rodriguez M. Colorectal carcinoma: A general overview and future perspectives in colorectal cancer. *Internal Journal of Molecular Sciences* 2017 Jan; 18(1):197.
  17. Chan A, Giovannucci E. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010; 138(6):2029.
  18. Sieber O, Lipton L, Crabtree M. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germline mutations in MYH. *New England Journal of Medicine* 2003; 348:791.



19. Jenkins M, Dowty J, Ait D, Mathews J, Hopper J, Drouet Youenn, et al. Short-term risk of colorectal cancer in individuals with lynch syndrome: a meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33:326.
20. Phelan C, Iqbal J, Lynch H, Lubinski J, Gronwald J, Moller P, et al. Incidence of colorectal cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from a follow-up study. *British Journal of Cancer* 2014; 110:530.
21. Tuohy T, Rowe K, Mineau G, Pimentel R, Burt R, Samadder J. Risk of colorectal cancer and adenomas in the families of patients with adenomas: a population-based study in Utah. *Cancer* 2014; 120:35.
22. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami H. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *New England Journal of Medicine* 1990; 323:1228.
23. Nottage K, McFarlane J, Krasin MJ, Li C, Srivastava D, Robinson L, Hudson M. Secondary colorectal carcinoma after childhood cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30:2552.
24. Yamada A, Komaki Y, Komaki F, Micic D, Zullo S, Sakuraba A. Risk of gastrointestinal cancers in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncology* 2018; 19:758.
25. Cash B, Banerjee S, Anderson M, Menachem T, Decker A, Fanelli R, et al. Ethnic issues in endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy* 2010; 71:1108.
26. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman A, Kleinberg D, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009; 94:1509.
27. Webster A, Craig J, Simpson J, Jones MP, Chapman JR. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients. *American Journal of Transplantation* 2007; 7:2140.
28. Lauby-Secretan B, Scocciati C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *New England Journal of Medicine* 2016; 375:794.

29. Ma Y, Yang W, Song M, Smith-Warner S, Yang J, Li Y, Ma W, *et al.* Type 2 diabetes and risk of colorectal cancer in two large U.S. prospective cohorts. *British Journal of Cancer* 2018; 119:1436.
30. Bouvard V, Loomis D, Guyton K, Grosse Y, Ghissassi F, Bebrahim-Tallaa L, *et al.* Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncology* 2015.
31. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels A, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:2765.
32. LoConte N, Brewster A, Kaur J, Merrill J, Alberg A. Alcohol and Cancer: A Statement of the American Society of Clinical Oncology. *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36:83.
33. Gillessen S, Templeton A, Marra G, Kuo YF, Valtorta E, Shahinian V. Risk of colorectal cancer in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Journal of National Cancer Institute* 2010; 102:1760.
34. Lagergren J, Ye W, Ekblom A. Intestinal cancer after cholecystectomy: is bile involved in carcinogenesis? *Gastroenterology* 2001; 121:542.
35. Burnett-Hartman A, Newcomb P, Potter J. Infectious agents and colorectal cancer: a review of *Helicobacter pylori*, *Streptococcus bovis*, JC virus, and human papillomavirus. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2008; 17:2970.
36. Boyle T, Keegel T, Bull F, Heyworth J, Fritschi L. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *Journal of National Cancer Institute* 2012; 104:1548.
37. Lee J, Chan A. Fruit, vegetables, and folate: cultivating the evidence for cancer prevention. *Gastroenterology* 2011; 141:16.
38. Kyrø C, Olsen A, Landberg R, Skeie G, Loft S, Aman P, Leenders M. Plasma alkylresorcinols, biomarkers of whole-grain wheat and rye intake, and incidence of colorectal cancer. *Journal of National Cancer Institute* 2014; 106:352.
39. Mathers J, Movahedi M, Macrae F, Mecklin JP, Moeslein G, Olschwang S, *et al.* Long-term effect of resistant starch on cancer risk in carriers of

- hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet Oncology* 2012; 13:1242.
40. Lee J, Willett W, Fuchs C, Smith-Warner S, Ma J, Giovannucci E. Folate intake and risk of colorectal cancer and adenoma: modification by time. *American Journal of Clinical Nutrition* 2011; 93:817.
  41. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Nov 5;1:15065.
  42. Bettington M. The serrated pathway to colorectal carcinoma: current concepts and challenges. *Histopathology*. 2013; 62:367–86.
  43. Grady WM, Pritchard CC. Molecular alterations and biomarkers in colorectal cancer. *Toxicology & Pathology*. 2014; 42:124–39.
  44. Moon BS, Jeong WJ, Park J, Kim TI, Min S, Choi KY. Role of oncogenic K-Ras in cancer stem cell activation by aberrant Wnt/ $\beta$ -catenin signaling. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Feb;106(2):djt373.
  45. Marzouk O, Schofield J. Review of Histopathological and Molecular Prognostic Features in Colorectal Cancer. *Cancers* 2011 Jun; 3(2):2767–2810.
  46. Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, Grody W, Cushman-Vokoun AM, Funkhouser WK, et al. Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer: Guideline from the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2017;35(13):1453.
  47. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2015 Jun;112(12):1888-94.
  48. Taieb J, Shi Q, Pederson L, Alberts S, Wolmark N, Van Cutsem E, et al. Prognosis of microsatellite instability and/or mismatch repair deficiency stage III colon cancer patients after disease recurrence following adjuvant

- treatment: results of an ACCENT pooled analysis of seven studies. *Ann Oncol.* 2019;30(9):1466.
49. Taieb J, Le Malicot K, Shi Q, Penault Lorca F, Bouché O, Tabernero J, *et al.* Prognostic Value of BRAF and KRAS Mutations in MSI and MSS Stage III Colon Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(5).
  50. Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS. Colorectal cancer initial diagnosis: screening colonoscopy, diagnostic colonoscopy, or emergent surgery, and tumor stage and size at initial presentation. *Clin Colorectal Cancer* 2016; 15:67.
  51. Thompson MR, O'Leary DP, Flashman K. Clinical assessment to determine the risk of bowel cancer using symptoms, age, mass and Iron deficiency anaemia (SAMI). *British Journal of Surgery* 2017; 104:1393.
  52. Goodman D, Irvin TT. Delay in the diagnosis and prognosis of carcinoma of the right colon. *British Journal of Surgery* 1993; 80:1327.
  53. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer Journal for Clinicians* 2016; 66:7.
  54. Soetikno RM, Kaltenbach T, Rouse RV, Park W, Maheshwari A, Sato T, *et al.* Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults. *JAMA* 2008; 299:1027.
  55. Stoffel EM, Erichsen R, Frøslev T, Pedersen L, Vyberg M, Koeppe E, *et al.* Clinical and Molecular Characteristics of Post-Colonoscopy Colorectal Cancer: A Population-based Study. *Gastroenterology* 2016; 151:870.
  56. Atkin W, Dadswell E, Wooldrage K. Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2013; 381:1194.
  57. Pullens HJ, Van MS, Laheij RJ, Vleggaar F, Siersema P. CT-colonography after incomplete colonoscopy: what is the diagnostic yield? *Diseases of the Colon and Rectum* 2013; 56:593.
  58. Palmqvist R, Engarås B, Lindmark G, Hallmans G, Tavelin B, Nilsson O, *et al.* Prediagnostic levels of carcinoembryonic antigen and CA 242 in

- colorectal cancer: a matched case-control study. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(11):1538.
59. Liu Z, Zhang Y, Niu Y, Li K, Liu X, Chen H, et al. A systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic serum biomarkers of colorectal cancer. *PLoS One*. 2014;9(8):e103910.
60. Sajid KM, Parveen R, Durr-e-Sabih , Chaouachi K, Naeem A, Mahmood R, et al. Carcinoembryonic antigen (CEA) levels in hookah smokers, cigarette smokers and non-smokers. *J Pak Med Assoc*. 2007;57(12):595.
61. Konishi T, Shimada Y, Hsu M, Tufts L, Jimenez-Rodriguez R, Cercek A, *et al*. Association of Preoperative and Postoperative Serum Carcinoembryonic Antigen and Colon Cancer Outcome. *JAMA Oncology* 2018; 4:309.
62. Macrae F, Parikh A, Ricciardi R. Clinical presentation, diagnosis and staging of colorectal cancer. UpToDate [publicación periódica en línea] 2022. Se consigue en [https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-staging-of-colorectal-cancer?search=colon-cancer&topicRef=2606&source=see\\_link-H109741268](https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-staging-of-colorectal-cancer?search=colon-cancer&topicRef=2606&source=see_link-H109741268)
63. Jessup JM, Goldberg RM, Aware EA. Colon y Recto. En: *AJCC Cancer Staging Manual, 8th*, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.251. Corregido en 4ª impresión, 2018.
64. Sloothaak DA, Sahami S, van der Zaag-Loonen HJ, et al. The prognostic value of micrometastases and isolated tumour cells in histologically negative lymph nodes of patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology* 2014; 40:263.
65. Horton KM, Abrams RA, Fishman EK. Spiral CT of colon cancer: imaging features and role in management. *Radiographics* 2000; 20(2):419.
66. Nerad E, Lahaye MJ, Maas M, Nelemans P, Bakers FC, Beets GL, et al. Diagnostic accuracy of CT for local staging of colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2016; 207(5):984. Epub 2016 Aug 4.

67. Koh JL, Yan TD, Glenn D, Morris DL. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16(2):327. Epub 2008 Dec 3.
68. Milsom JW, Jerby BL, Kessler H, Hale JC, Herts BR, O'Malley CM. Prospective, blinded comparison of laparoscopic ultrasonography vs. contrast-enhanced computerized tomography for liver assessment in patients undergoing colorectal carcinoma surgery. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(1):44.
69. Kirke R, Rajesh A, Verma R, Bankart MJ. Rectal cancer: incidence of pulmonary metastases on thoracic CT and correlation with T staging. *J Comput Assist Tomogr* 2007; 31(4):569.
70. Nordholm-Carstensen A, Wille-Jørgensen PA, Jørgensen LN, Harling H. Indeterminate pulmonary nodules at colorectal cancer staging: a systematic review of predictive parameters for malignancy. *Ann Surg Onco*. 2013 Nov; 20(12):4022-30. Epub 2013 Jun 28.
71. Sahani D, Bajwa MA, Andrabi Y, Bajpai S, Cusack JC. Current status of imaging and emerging techniques to evaluate liver metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg* 2014 May; 259(5):861-72.
72. Niekel M, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* 2010; 257(3):674. Epub 2010 Sep 9.
73. Nahas C, Akhurst T, Yeung H, Leibold T, Riedel E, Markowitz A, *et al*. Positron emission tomography detection of distant metastatic or synchronous disease in patients with locally advanced rectal cancer receiving preoperative chemoradiation. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(3):704. Epub 2007 Sep 20.
74. Flamen P, Hoekstra OS, Homans F, Van Cutsem E, Maes A, Stroobants S, *et al*. Unexplained rising carcinoembryonic antigen (CEA) in the postoperative surveillance of colorectal cancer: the utility of positron emission tomography (PET). *Eur J Cancer* 2001; 37(7):862.

75. Serrano PE, Gu CS, Moulton CA, Husien M, Jalink D, Martel G, et al. Effect of PET-CT on disease recurrence and management in patients with potentially resectable colorectal cancer liver metastases. Long-term results of a randomized controlled trial. *J Surg Oncol* 2020; 121(6):1001. Epub 2020 Feb 7.
76. Vogel J, Felder S, Bhama A, Hawkins AT, Langenfeld J, Shaffer V, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Colon Cancer. *Dis Colon Rectum* 2022; 65(2):148.
77. Quirke P, West NP, Nagtegaal ID. EURECCA consensus conference highlights about colorectal cancer clinical management: the pathologists expert review. *Virchows Arch* 2014; 464:129–34.
78. Jayne D, Thorpe H, Copeland J, Quirke P, Brown J, Guillou P. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2010; 97(11):1638.
79. Shaukat A, Kaltenbach T, Dominitz J, Robertson D, Anderson J, Cruise M, et al. Endoscopic Recognition and Management Strategies for Malignant Colorectal Polyps: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2020; 159(5):1916. Epub 2020 Nov 4.
80. Vogel J, Felder S, Bhama A, Hawkins A, Langenfeld S, Shaffer V, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Colon Cancer. *Dis Colon Rectum* 2022; 65(2):148.
81. Hawkins A, Ford M, Geiger T, Hopkins M, Kachnic L, Muldoon R, et al. Neoadjuvant radiation for clinical T4 colon cancer: A potential improvement to overall survival. *Surgery* 2019; 165(2):469. Epub 2018 Jul 14.
82. Chalabi M, Fanchi L, Dijkstra K, Van den Berg J, Aalbers A, Sikorska K, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. *Nat Med* 2020; 26(4):566. Epub 2020 Apr 6.

83. Sargent D, Sobrero A, Grothey A, O'Connell M, Buyse M, Andre T, *et al.* Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2009; 27(6):872. Epub 2009 Jan 5.
84. Kahn K, Adams J, Weeks J, Chrischilles E, Schrag D, Ayanian J, *et al.* Adjuvant chemotherapy use and adverse events among older patients with stage III colon cancer. *JAMA* 2010; 303(11):1037.
85. Grothey A, Sobrero A, Shields A, Yoshino T, Paul J, Taieb J, *et al.* Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(13):1177.
86. Quah H, Chou J, Gonen M, Shia J, Schrag D, Landmann R, *et al.* Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum* 2008; 51(5):503.
87. Tougeron D, Mouillet G, Trouilloud I, Lecomte T, Coriat R, Aparicio T, *et al.* Efficacy of adjuvant chemotherapy in colon cancer with microsatellite instability: A large multicenter AGEO Study. *J Natl Cancer Inst* 2016 Jul; 108(7).
88. Koopman M, Antonini N, Douma J, Wals J, Honkoop A, Erdkamp F, *et al.* Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370(9582):135.
89. Dahabreh I, Terasawa T, Castaldi P, Trikalinos T. Systematic review: Anti-epidermal growth factor receptor treatment effect modification by KRAS mutations in advanced colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2011; 154(1):37.
90. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS, *et al.* Meta-analysis comparing the efficacy of anti-EGFR monoclonal antibody therapy between KRAS G13D and other KRAS mutant metastatic colorectal cancer tumours. *Eur J Cancer* 2016 Mar; 55:122-30. Epub 2016 Jan 23.
91. Sorich M, Wiese M, Rowland A, Kichenadasse G, McKinnon R, Karapetis C. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival



- benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Oncol* 2015 Jan; 26(1):13-21. Epub 2014 Aug 12.
92. Douillard J, Oliner K, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, *et al.* Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013 Sep; 369(11):1023-34.
93. Allegra CJ, Rumble RB, Hamilton SR, Mangu PB, Roach N, Hantel A, *et al.* Extended RAS Gene Mutation Testing in Metastatic Colorectal Carcinoma to Predict Response to Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody Therapy: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion Update 2015. *J Clin Oncol* 2016; 34(2):179. Epub 2015 Oct 5.
94. Hao YX, Fu Q, Guo YY, Ye M, Zhao HX, Wang Q, *et al.* Effectiveness of circulating tumor DNA for detection of KRAS gene mutations in colorectal cancer patients: a meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2017; 10:945. Epub 2017 Feb 16.
95. Cohen R, Liu H, Fiskum J, Adams R, Chibaudel B, Maughan T, *et al.* BRAF V600E Mutation in First-Line Metastatic Colorectal Cancer: An Analysis of Individual Patient Data From the ARCAD Database. *J Natl Cancer Inst* 2021; 113(10):1386.
96. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, *et al.* Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383(23):2207.
97. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, Bencardino K, Lonardi S, Bergamo F, *et al.* Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(6):738.
98. Loree JM, Pereira AAL, Lam M, Willauer AN, Raghav K, Dasari A, *et al.* Classifying Colorectal Cancer by Tumor Location Rather than Sidedness Highlights a Continuum in Mutation Profiles and Consensus Molecular Subtypes. *Clin Cancer Res* 2018; 24(5):1062. Epub 2017 Nov 27.

99. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, Tabernero J, Van Cutsem E, Beier 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.
100. Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F. Impact of primary tumor location on overall survival and progression-free survival in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol* 2016; 34S:ASCO #3504.
101. Rivera F, Karthaus M, Hecht JR, Sevilla I, Forget F, Fasola G, *et al.* Final analysis of the randomised PEAK trial: overall survival and tumour responses during first-line treatment with mFOLFOX6 plus either panitumumab or bevacizumab in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis* 2017; 32(8):1179. Epub 2017 Apr 19.
102. Sonbol MB, Mountjoy LJ, Firwana B, Liu AJ, Almader-Douglas D, Mody K, *et al.* The Role of Maintenance Strategies in Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol* 2020; 6(3):e194489. Epub 2020 Mar 12.
103. Labianca R, Sobrero A, Isa L, Cortesi E, Barni S, Nicoletta D, *et al.* Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomised 'GISCAD' trial. *Ann Oncol* 2011; 22(5):1236. Epub 2010 Nov 15.
104. Iwanicki-Caron I, Di Fiore F, Roque I, Astruc E, Stetiu M, Duclos A, *et al.* Usefulness of the serum carcinoembryonic antigen kinetic for chemotherapy monitoring in patients with unresectable metastasis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(22):3681.
105. Jessup JM, Goldberg RM, Asare EA. Colon and Rectum. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.251.
106. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(19):1420.

107. Chang G, Hu C, Eng C, Skibber J, Rodriguez-Bigas M. Practical application of a calculator for conditional survival in colon cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(35):5938.
108. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209- 249.
109. Liang L, Tian J, Yu Y, Wang Z, Peng K, Liu R, *et al.* An Analysis of Relationship Between RAS Mutations and Prognosis of Primary Tumour Resection for Metastatic Colorectal Cancer Patients. *Cell Physiol Biochem* 2018; 50:768-782.

### XIII. ANEXOS

#### XIII.1. Cronograma

Variables	Tiempo: 2021	
Selección del tema	2021	Octubre
Búsqueda de referencias		Noviembre
Elaboración del anteproyecto		Diciembre
Sometimiento y aprobación	2022	Enero
Revisión de los expedientes clínicos		Febrero
Tabulación y análisis de la información		Marzo
Redacción del informe		Abril
Revisión del informe		Mayo
Encuadernación		Junio
Presentación		Julio

**XIII.2 Instrumento de recolección de datos**

Determinación del gen Ras como factor pronóstico y predictivo en cáncer colorrectal metastásico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, enero 2019 - diciembre 2021.

1. **Cáncer colorrectal metastásico**
  - a. Sí \_\_\_\_\_
  - b. No \_\_\_\_\_
2. **Sexo**
  - a. Femenino \_\_\_\_\_
  - b. Masculino \_\_\_\_\_
3. **Edad**
  - a. <30 años \_\_\_\_\_
  - b. 30-39 años \_\_\_\_\_
  - c. 40-49 años \_\_\_\_\_
  - d. 50-59 años \_\_\_\_\_
  - e. 60-69 años \_\_\_\_\_
  - f. 70-79 años \_\_\_\_\_
  - g. ≥80 años \_\_\_\_\_
4. **Localización del tumor**
  - a. Ciego
  - b. Colon ascendente
  - c. Colon transverso
  - d. Colon descendente
  - e. Colon sigmoideas
  - f. Recto
  - g. No especificado
    - \*Derecho \_\_\_\_\_
    - \*Izquierdo \_\_\_\_\_
5. **Estado mutacional gen Ras**
  - a. Wildtype
  - b. KRAS mutado \_\_\_\_\_
  - c. NRAS mutado \_\_\_\_\_
6. **Tipo histológico**
  - a. Adenocarcinoma
  - b. Adenocarcinoma mucinoso
  - c. Carcinoma de células en anillo de sello
  - d. Otro: \_\_\_\_\_
7. **Grado histológico**
  - a. Bien diferenciado
  - b. Moderadamente diferenciado
  - c. Pobremente diferenciado
8. **Estadio clínico inicial**
  - a. I
  - b. II
  - c. III
  - d. IV
  - e. No clasificable
    - Recurrencia: Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
9. **Metástasis**
  - a. Única
  - b. Múltiples
  - Especifique: \_\_\_\_\_
10. **Régimen de tratamiento**
  - a. Quimioterapia basada en
    - i. Oxaliplatino
    - ii. Irinotecan
    - iii. Otro
  - b. Anticuerpo monoclonal
    - i. Cetuximab
    - ii. Bevacizumab
    - iii. Ninguno
11. **Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la progresión**
  - a. < 1 año
  - b. > 1 año
  - c. No aplica
    - Meses: \_\_\_\_\_
12. **Tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico hasta la muerte**
  - a. < 2 años
  - b. > 2 años
  - c. No aplica
    - Meses: \_\_\_\_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_