



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
ESCUELA DE POSGRADO

**ADENOCARCINOMA
COLORRECTAL METASTÁSICO
CON ESTUDIO MUTACIONAL DEL
GEN K-RAS (MUTADO VERSUS NO
MUTADO) EN EL EXÓN 2 (CODONES
12 Y 13), EN EL PERÚ: ANÁLISIS DE
LOS RESULTADOS CON
DIFERENTES TIPOS DE
TRATAMIENTO.**

**TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRO EN MEDICINA**

FRANKLIN A. ALDECOA BEDOYA

LIMA ó PERÚ

2017

ASESOR

Dr. Henry Gómez Moreno

DEDICATORIA

A mi familia, mis maestros y mis amigos.

AGRADECIMIENTO

A todas las personas que de una u otra manera influyeron en mi formación profesional, personal y humana.

TABLA DE CONTENIDOS

	Pag.
INTRODUCCION	1
CAPITULO I: Planteamiento de la Investigación	3
1.1 Planteamiento del Problema	3
1.2 Marco Teórico	3
1.3 Justificación del estudio	7
1.4 Objetivos	7
1.4.1 Objetivo Primarios	7
1.4.2 Objetivos Secundarios	8
CAPITULO II: Metodología de la Investigación	9
2.1 Diseño del estudio	9
2.2 Población	10
2.3 Criterios de Inclusión	10
2.4 Criterios de Exclusión	10
2.5 Muestra	10
2.6 Procedimientos y Técnicas:	11
2.7 Consideraciones éticas	11
2.8 Plan de Análisis	12
CAPITULO III: RESULTADOS	
3.1 Presentación de Resultados	13

CAPITULO IV: DISCUSION	29
4.1 Discusión de los resultados	29
CAPITULO V: CONCLUSIONES	35
CAPITULO VI. RECOMENDACIONES	37
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	39

VIII. ANEXOS

Anexo 1

Instituciones participantes del estudio y población de pacientes con CCRm

Anexo 2

1. Características clínicas de los pacientes:
2. Sitios de metástasis
3. Histología y grados de diferenciación
4. Modalidad de tratamiento
5. Esquemas de régimen de quimioterapia.

Anexo 3. GLOSARIO DE TÉRMINOS

INDICE DE TABLAS

Tabla N°1. Características clínicas de pacientes CCRm y K-ras mutados y no mutados	14
--	----

Tabla N°2 Supervivencia global del CCRm según las características clínicas y estado mutacional del exón 2 del gen K-ras. 18

Tabla N°3. Evaluación del régimen de quimioterapia con o sin anticuerpos monoclonales, recibidos por los pacientes con CCRm y estado K-ras. 28

Tabla N°4. Comparación de los estudios clínicos con regímenes de quimioterapia con y sin anticuerpos monoclonales, en CCRm y estado K-ras. 33

INDICE DE GRAFICOS

GRAFICO N°1. Supervivencia global de pacientes con CCRm con el exón 2 del gen K-ras mutado versus no mutado 17

GRAFICO N°2. Supervivencia global de pacientes con CCRm con las diferentes alternativas terapéuticas 21

GRAFICO N°3. Supervivencia global de pacientes con CCRm con K-ras mutado versus no mutado con las diferentes alternativas terapéuticas 22

GRAFICO N°4. Evaluación de la supervivencia global de los pacientes con CCRm que recibieron tratamiento quimioterapia versus anticuerpos monoclonales (con o sin quimioterapia), como primera línea de tratamiento 24

GRAFICO N°5. Evaluación de la supervivencia global de los pacientes con CCRm y estado mutacional del gen K-ras que recibieron tratamiento con quimioterapia versus anticuerpos monoclonales (con o sin quimioterapia), en 1ra línea. 26

RESUMEN

Generalidades. El estado mutacional del gen K-ras en cáncer colorrectal metastásico (CCRm), define grupos de pacientes con factores pronósticos y predictivos negativos.

Métodos. Se analizaron historias clínicas de pacientes con CCRm (enero 2010 - diciembre 2013), cuyos tumores tuvieron evaluación del estado mutacional del exón 2, gen K-ras (n=320). Objetivos principales: supervivencia global con K-ras mutado versus no mutado, supervivencia global según características clínicas y estado mutacional del gen K-ras, y supervivencia global con las diferentes alternativas terapéuticas (independiente y asociada al estado mutacional del gen K-ras).

Resultados. Hubo 227 pacientes (70.93%) con K-ras no mutado y 93 (29.07%) con K-ras mutado. La supervivencia global de pacientes con CCRm y K-ras mutado fue mayor que los no mutados (HR: 0.73; IC 95% 0.55 ó 0.98; p=0.037). Pacientes sometidos a metastasectomía tuvieron mayor supervivencia que los tratados con quimioterapia, con o sin anticuerpos monoclonales: 46.8 (IC 95%: 35.9-57.6) versus 18.8 meses (IC 95%: 17.0-20.6) [p<0.001]. La supervivencia global de los que recibieron quimioterapia en primera línea de tratamiento fue 18.1 meses versus anticuerpos monoclonales 24.2 meses (p=0.024).

Conclusiones. La población con CCRm estudiada, tiene un comportamiento diferente a lo encontrado en la literatura mundial.

Palabras Claves: Cáncer colorrectal, gen K-ras, mutación, exón 2

Background. The mutation status of K-ras gene in metastatic colorectal cancer (mCRC) defines patient groups with predictive and prognostic factors.

Methods. Information from 320 patients with metastatic colorectal cancer was analyzed (January 2010 - December 2013), whose tumors were evaluated for the K-ras gene, exon 2 mutational status. The primary endpoints were: overall survival in the K-ras mutated versus wild type population, overall survival based in clinical characteristics and mutational state and overall survival with different therapeutic alternatives (Independent and associated with K-ras mutational state).

Results. Patients with K-ras wild type were 227 (70.93%); patients with K-ras mutated, 93 (29.07%). Overall survival of patients with mCRC and K-ras mutated was greater than wild type (HR: 0.73, 95% CI: 0.55 - 0.98, $p = 0.037$). Patients who underwent metastasectomy had longer survival than those treated with chemotherapy, with or without monoclonal antibodies: 46.8 months (95% CI: 35.9-57.6) versus 18.8 months (95% CI: 17.0-20.6) [$p < 0.001$]. The overall survival of those patients receiving chemotherapy in first treatment line was 18.1 months compared to monoclonal antibodies which was 24.2 months ($p = 0.024$).

Conclusions. Population with mCRC studied, had a different behavior from that published in world literature. Key words: Colorectal cancer, K-ras gene, mutation, exon 2.

INTRODUCCIÓN

En el Perú, el cáncer colorrectal no es el tumor más prevalente en el contexto gastro-intestinal; sin embargo, si se revisa la tasa de prevalencia de cáncer en los diferentes registros de cáncer del país, se evidencia un aumento importante del cáncer de colon y recto, que permite predecir que en algunos años desplazará al cáncer de estómago de su actual primer lugar. También es conocido que un importante porcentaje de pacientes llega al diagnóstico en estado metastásico y otro tanto con estadios menores que progresan en algún momento hacia enfermedad avanzada. Actualmente, la terapia sistémica paliativa es la modalidad que se emplea con más frecuencia en enfermos con cáncer colorrectal metastásico (CCRm). En el Perú, más de la mitad de los casos con diagnóstico de CCRm, se enfrenta a la necesidad de una terapia sistémica para controlar la enfermedad avanzada. El objetivo del tratamiento en estos pacientes es brindar paliación sintomática y extender la supervivencia al máximo posible. Las investigaciones preclínicas y clínicas de los últimos años, han conducido al conocimiento e identificación de nuevas modalidades terapéuticas que interfieren algunas vías de señales celulares, que median el crecimiento, desarrollo y diseminación de los tumores sólidos. Éstos incluyen vías de transducción y del ciclo celular, así como varios componentes de angiogénesis, lo que ha dado como resultado la incorporación de algunas moléculas de quimioterapia y tratamientos blanco selectivos, que conjuntamente con los esquemas de quimioterapia, han logrado incrementar las respuestas y la supervivencia del CCRm. Posterior al ingreso de estas nuevas modalidades terapéuticas, también se ha buscado con gran intensidad, factores predictivos que pudieran indicar, qué pacientes podrían

responder mejor a este tipo de terapias (factores predictivos positivos) o, por el contrario, qué pacientes no se beneficiarían con alguna de estos tratamientos (factores predictivos negativos).

Uno de los biomarcadores que se ha usado más en los últimos años, ha sido la búsqueda de mutaciones en el exón 2 del gen K-ras en CCRm, para definir un grupo de pacientes que no se beneficiaría de un tratamiento específico con anticuerpos monoclonales que bloquea el Receptor del Factor de Crecimiento Epidermal (EGFR), y que se comporta como un factor predictivo negativo. Sin embargo, en el Perú ésta evaluación en los tumores de los pacientes con CCRm, ha sido realizado básicamente para estudiar el comportamiento epidemiológico de estos tumores, más que para tomar la decisión de usar algún tratamiento en particular. No existen estudios nacionales que hayan evaluado a los pacientes con determinado estado del gen K-ras en el contexto de su tratamiento y sus resultados terapéuticos, por tanto, el propósito de este estudio es evaluar la relación entre el estado mutacional del K-ras y los resultados de la supervivencia de los pacientes con CCRm. ¿Por qué es importante esta evaluación?, es una pregunta cuya respuesta informará si estos factores genéticos, sumados al contexto clínico, serán de ayuda en la toma de decisiones respecto al tratamiento del CCRm (factor predictivo) y brindará ayuda para evaluar el comportamiento de la enfermedad al margen del tratamiento (factor pronóstico).

CAPITULO I

Planteamiento de la Investigación

1.1 Planteamiento del Problema

En la presente investigación, se analiza el comportamiento de la expresión del exón 2 del gen K-ras, en los pacientes con CCRm (no mutado versus mutado), en relación al tratamiento que recibieron para su enfermedad avanzada. ¿Existen realmente diferencias en los resultados clínicos entre los pacientes con CCRm, con K-ras mutado versus no mutado? ¿Existe diferencia en los resultados cuando se proporciona o no tratamiento, se realiza cirugía selectiva (metastasectomía) cuando el caso está indicado, si se usa quimioterapia sola o con medicamentos biológicos asociados, en los pacientes con CCR metastásico con K-ras mutado frente a los no mutados?

1.2 Marco Teórico

Cáncer colorrectal (CCR) es uno de los cánceres más predominantes en el mundo; es el tercer cáncer más común en hombres (746.000 casos, el 10,0% del total) y la segunda en mujeres (614.000 casos, un 9,2% del total). Casi el 55% de los casos ocurren en las regiones más desarrolladas¹. En el Perú y de acuerdo al último reporte del Registro de Lima Metropolitana 2010-2012, hubo una tasa de incidencia estandarizada de CCR de 14.43 casos por 100,000 habitantes y representó el 6.7% de todas las neoplasias malignas vistas en este período, con una pequeña predominancia del sexo femenino (53.5%)². Alrededor de 75% de los casos nuevos se presentan en forma esporádica; en el 15 al 20% de los casos

existen antecedentes familiares de carcinoma colorrectal. El CCR se presenta, en orden de frecuencia, en la región recto-sigmoidea (55%), ciego (13%), colon transverso (11%), colon ascendente (9%) y colon descendente (6%)³. La metástasis a distancia se diagnostica en aproximadamente el 20% de los pacientes en el momento del diagnóstico⁴, y un 25-35% desarrolla metástasis metacrónica durante el curso de la enfermedad⁵.

Uno de los receptores más importantes que se encuentra sobre-expresado en las células del CCRm es el Receptor del Factor de Crecimiento Epitelial (EGFR), el cual se asocia a una pobre evolución clínica; se ha identificado que hasta 90% de los tumores metastásicos del CCR muestra sobre-expresión de EGFR^{6,7}. EGFR es una glicoproteína monomérica transmembrana codificada por el oncogén *erb-B1* y se expresa tanto en células epiteliales del tejido sano como en células cancerosas. La activación del EGFR está inducida por la unión de sus ligandos naturales: Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) o el Factor de Crecimiento Tumoral (TGF), lo cual provoca una homodimerización o heterodimerización con otros receptores miembros de la familia del EGFR. La dimerización se acompaña de la autofosforilación y subsecuente fosforilación de los sustratos citoplasmáticos que han de continuar la transmisión de la señal⁸. Existen actualmente anticuerpos monoclonales que bloquean el EGFR, logrando un efecto antitumoral gracias a que cuentan con una afinidad más potente que el ligando natural al dominio extracelular del EGFR. Dicha unión se acompaña de una estimulación negativa de la expresión de EGFR, bloqueando múltiples vías de señalización que incluyen, las vías Ras-Raf-Map, fosfatidilinositol-3-cinasa, Akt, las cinasas JAK/STAT y proteincinasa C, entre otras. La tumorigénesis se bloquea por diversos

mecanismos de acción a través del arresto celular en G1, por activación de moléculas pro-apoptóticas, inhibición de angiogénesis y regulación negativa de la expresión de VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular)⁹. Una de las proteínas más importantes dentro de las señales provocadas por la activación del EGFR es la proteína K-ras, ésta es producto del gen más frecuentemente mutado dentro las vías de señales a partir del EGFR, por lo que se le consideró como un candidato a ser un biomarcador molecular para la terapia anti-EGFR.

El oncogén RAS tiene un papel bien establecido en el crecimiento y la regulación de células, su producto proteico afecta a muchas funciones celulares incluyendo la proliferación, apoptosis, migración y diferenciación celular¹⁰. Las mutaciones de los genes RAS son encontradas en aproximadamente 30% de todos los cánceres humanos, de tal forma que es uno de los genes más mutados en esta enfermedad¹¹.

El gen K-ras fue identificado inicialmente en un sarcoma inducido por un virus (Sarcoma de Kirsten). K-ras, es una proteína de 21 kDa por lo cual es también llamada proteína p21 y es miembro de la superfamilia de proteínas RAS; su gen está localizado en el cromosoma humano 12¹²⁻¹⁴. K-ras está involucrado en señales transducción intracelular y es la principal responsable de la activación celular a partir del EGFR. Las mutaciones en el K-ras han sido encontradas en cerca del 35%-45% de cáncer colorrectal, y los codones 12 y 13, dentro del exón 2, son los puntos más frecuentes de estas mutaciones (casi el 95% de todas las mutaciones)¹⁵⁻¹⁹. El año 2006, por primera vez el valor predictivo del K-ras fue validado en un estudio de Lièvre y cols. En este estudio, los pacientes con CCRm y el gen K-ras mutado mostraron no tener respuesta frente a cetuximab y tuvieron una supervivencia global peor en comparación con aquellos que tenían K-ras no

mutado o nativo²⁰. Más adelante, no sólo cetuximab sino panitumumab demostró ser efectivo en pacientes con CCRm y K-ras no mutado. La publicación de dos estudios grandes, fase III, multicéntricos, randomizados, demostraron inequívocamente el valor predictivo del K-ras en la terapia anti-EGFR, cuando se combinó quimioterapia [5-fluorouracilo, leucovorina e irinotecan (FOLFIRI) o 5-fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino (FOLFOX)], con los anticuerpos anti-EGFR (cetuximab y panitumumab); los pacientes con tumores K-ras nativo, tuvieron mejor tasa de respuesta y supervivencia libre de progresión o supervivencia global, al margen de la línea de tratamiento empleada, en comparación con los pacientes que tenían CCRm en los cuales el K-ras estaba mutado^{16,21}. Una mejor comprensión de este gen, así como de sus interacciones con otros genes y mutaciones, ha revelado recientemente su potencial pronóstico y valor predictivo de la agresividad del tumor, así como los resultados del tratamiento en el paciente¹⁰.

En el Perú la búsqueda de mutaciones en el gen K-ras (exón 2), en CCR metastásico comenzó en la segunda mitad del año 2008 y continuó hasta finales del año 2013, debido a que, en setiembre de 2013, dentro del contexto de la Reunión de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO 2013) fue presentado un sub-análisis del estudio FIRE-3, estudio que comparaba el tratamiento con el esquema FOLFIRI más cetuximab versus FOLFIRI más bevacizumab como primera línea de tratamiento en pacientes con tumores K-ras no mutado (German AIO study KRK-0306)²², y se demostró que la extensión de la búsqueda de mutaciones en otros codones que no fueran el 2 en el gen K-ras y la búsqueda de mutaciones en los otros genes Ras, como N-ras, excluía más

pacientes que no se beneficiaban de una terapia anti EGFR. En un meta-análisis de nueve estudios clínicos randomizados, que evaluaron los anticuerpos anti-EGFR en CCRm, se encontró que aproximadamente un 20% de tumores no mutados en el exón 2 del gen K-ras, tenían otras mutaciones Ras, fuera de este exón²³.

1.3 Justificación del estudio

En los últimos años, se ha conseguido información relevante con la evaluación del estado mutacional del gen K-ras en los pacientes con CCRm, con respecto al uso de anticuerpos monoclonales anti-EGFR; sin embargo, en el Perú por diversos motivos que no son foco de esta investigación, se han usado escasamente. La evaluación de éste biomarcador en estudios que involucren factores de la realidad de salud del país, serán importantes para tomar decisiones basadas en los resultados; al menos, observaciones preliminares que a futuro permitan protocolos de tratamiento sobre una base mucho más racional y en el contexto de las nuevas moléculas. Si lo anterior se acompaña de estudios fármaco-económicos se tendrá herramientas fundamentales para evaluar hasta qué límite se puede involucrar tratamientos con medicamentos biológicos, selectivos, dirigidos contra proteínas específicas sobre-expresadas en el tumor, como en el caso del CCRm con expresión de K-ras (exón 2).

1.4 Objetivos

1.4.1 Objetivo Primarios:

- Supervivencia global de: pacientes con CCRm con K-ras mutado versus no mutado.

- Supervivencia global de: pacientes con CCRm según las características clínicas y estado mutacional del exón 2 del gen K-ras.
- Supervivencia global de: pacientes con CCRm con las diferentes alternativas terapéuticas.
- Supervivencia global de: pacientes con CCRm con las diferentes alternativas terapéuticas asociadas al estado mutacional del K-ras.

1.4.2 Objetivos Secundarios

- Evaluación de la secuencia de tratamiento con quimioterapia (N° de líneas de tratamiento y secuencia de regímenes de quimioterapia) en la supervivencia global de los pacientes con CCR metastásico

CAPITULO II

METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

2.1 Diseño del estudio:

Estudio multicéntrico observacional de análisis cuantitativo, longitudinal y retrospectivo.

2.2 Población:

Entre enero del año 2010 y diciembre de 2013 (4 años), se efectuaron en el Perú la mayor parte de estudios de la mutación en el exón 2 del gen K-ras en tumores de pacientes con cáncer colorrectal, en algunos laboratorios de diagnóstico de biología molecular; por esa razón, se decidió hacer la búsqueda de historias clínicas que tuvieran este biomarcador, en los principales Hospitales de cáncer de Lima, Arequipa, Chiclayo y Trujillo. Se trabajó con algunos médicos de los Servicios de Oncología Médica y el área de Estadística para recuperar la información respectiva. Por razones logísticas, no fue posible obtener las historias clínicas de los principales centros con atención en cáncer de Chiclayo y Trujillo: sin embargo, se obtuvo la información respectiva en los siguientes centros médicos: EsSalud: Hospital Edgardo Rebagliati, Guillermo Almenara en Lima y Carlos Alberto Seguin en Arequipa; Hospitales del Ministerio de Salud: Instituto de Enfermedades Neoplásicas (INEN); Hospital Militar y de la Fuerza Aérea del Perú (FAP), Clínicas Privadas de Lima Metropolitana. Del total potencial se encontraron y revisaron 540 historias clínicas de pacientes con CCRm con evaluación del estado mutacional del exón 2 del gen K-ras (540 de un potencial total de aproximadamente 700 pacientes en el Perú: 77%).

2.3 Criterios de Inclusión:

Conseguir la Historia Clínica de pacientes con CCR metastásico cuyos tumores hubieran sido estudiados para la mutación del gen K-ras.

1. La historia clínica debe contener la siguiente información: datos clínicos completos en relación al tumor, fecha de diagnóstico histológico confirmado, confirmación del test K-ras en las muestras, fechas de inicio de tratamiento, tipos de tratamiento, tiempo de tratamiento (N° de ciclos en caso de quimioterapia o tratamiento biológico), evolución clínica a través del tiempo.
2. Tiempo de seguimiento de al menos 3 meses, excepto cuando hubo progresión o muerte del paciente, por causas relacionadas al cáncer.

2.4 Criterios de Exclusión:

1. No hallazgo de la historia clínica correspondiente.
2. Historia clínica con información incompleta o diagnóstico de CCR no metastásico o con información histológica o del K-ras dudosa.
3. Pérdida de seguimiento del paciente antes de los 3 meses del diagnóstico, por otras razones que no fueran la progresión de la enfermedad o muerte por causa directa del tumor.

2.5 Muestra:

Del total de historias clínicas revisadas con estudio del exón 2 del gen K-ras, 419/540 correspondieron a pacientes con cáncer colorrectal metastásico (77.6%).

De los 419 casos encontrados, 320 cumplieron con los criterios de inclusión

correspondientes (320/419: 76.4%). Por lo tanto, hubo 121 pacientes que tuvieron CCR no metastásico en su mayor parte y un grupo menor otras neoplasias como cáncer de pulmón u otros cánceres gastro-intestinales. De los pacientes con CCRm, hubo 99 casos que no cumplieron los criterios de inclusión (la mayor parte por información limitada de la historia clínica). Por tanto, la población de evaluación final en el presente estudio fue de 320 pacientes con CCRm y estudio mutacional del gen K-ras en el exón 2 (Ver Anexo N° 1, en la parte final de este documento).

2.6 Procedimientos y Técnicas:

El 99% de los resultados impresos en la historia clínica respectiva, correspondieron al Laboratorio del Centro Peruano de Diagnóstico Molecular (San Isidro, Lima-Perú), donde se estudiaron las mutaciones del exón 2 (codones 12 y 13) del oncogén K-ras mediante los métodos de secuenciación y PCR tiempo real. Se consideraron para la evaluación del estado mutacional del gen K-ras, las siguientes técnicas moleculares: Secuenciación directa (Método de Sanger o Pirosecuenciación), PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) cuantitativa en tiempo real, técnicas de enriquecimiento del alelo mutado, análisis de polimorfismos de fragmentos de restricción con PCR y HRM (High Resolution Melting).

2.7 Consideraciones éticas:

El proyecto de investigación fue presentado al Comité Institucional de Ética de la Universidad Cayetano Heredia para su evaluación. El proyecto fue aprobado una vez solucionadas todas las observaciones pertinentes. La información clínica fue

codificada en un banco de datos de identidades de tal forma que los nombres de los pacientes no aparecen directamente. La codificación y manejo de esta data es responsabilidad directa del Investigador Principal, quien es el único que ha obtenido y guardado los datos en forma separada, de la forma más conveniente (en una sola computadora personal, con claves de seguridad conocidas sólo por el Investigador Principal).

2.8 Plan de análisis:

Las evaluaciones estadísticas han incluido tabulaciones descriptivas para caracterizar la población de estudio (medidas de resumen numérico y métodos gráficos). La supervivencia global se ha determinado desde la fecha de diagnóstico de la metástasis hasta la fecha de fallecimiento o fecha de último control. Las curvas de supervivencia han sido estimadas mediante el método de Kaplan-Meier; las comparaciones de las curvas de supervivencia se realizaron mediante el Test de Long Rank o Breslow. Para fines de interpretación se estimó la mediana de supervivencia, así como el $\hat{\text{Hazard Ratio}}$ y sus intervalos de confianza al 95%. Toda la evaluación estadística se realizó a un nivel de significancia de 5%. Las evaluaciones estadísticas se realizaron mediante el programa SPSS (Versión 23).

CAPITULO III

RESULTADOS

3.1 Presentación de Resultados

Las características clínicas, modalidades de tratamiento y regímenes de quimioterapia, con o sin anticuerpos monoclonales de la población total de este estudio, independientemente del estado mutacional del gen K-ras, pueden verse en el Anexo N° 2.

Se evaluaron 320 pacientes con CCRm y estudio del estado mutacional del exón 2 del gen K-ras. Los pacientes fueron divididos en dos grupos de acuerdo al estado mutacional del gen: 227 pacientes (70.93%) con K-ras no mutado o nativo y 93 (29.07%) con K-ras mutado. Las diferencias de las características clínicas de los pacientes, en ambos grupos, no fueron estadísticamente significativas. La mediana de la edad del total de participantes fue 63 años (rango: 15 a 90 años), la mediana de edad fue 64 y 63 años en los pacientes con K-ras mutado y no mutado, respectivamente; del total, 251 pacientes provinieron de Lima (78.43%) y 68 de provincias (21.25%). Respecto al sitio del origen del CCR, no se pudo determinar en 34 casos (10.6%), por carcinomatosis en la mayoría; estuvo en colon ascendente en 65 casos (20.3%); en colon transversal en 23 casos (10.0%); colon descendente incluyendo sigmoides en 111 casos (34.7%); y en recto en 87 casos (27.2%). La diferencia de las características clínicas entre las poblaciones con K-ras mutado versus no mutado no fue significativa [Tabla 1].

TABLA 1. Características clínicas de pacientes CCRm y K-ras mutados y no mutados

	Mutado		No mutado		p	Total
	n	%	n	%		
Total de Pacientes	93	29.07	227	70.93		320
Edad (en años)						
<60	33	35.5	101	44.5		134
>60	60	64.5	126	55.5	0.174	186
Sexo						
Femenino	38	40.9	108	47.6		146
Masculino	55	59.1	119	52.4	0.331	174
PS ECOG						
0-1	84	90.3	200	88.1		284
2	9	9.7	27	11.9	0.708	36
Origen del CCRm						
Colon	58	62.4	142	62.6		200
Recto	21	22.6	66	29.1	0.482	87
Metástasis inicial						
No	37	39.8	91	40.1		128
Si	56	60.2	136	59.9	1.000	192
Carcinomatosis						
No	73	78.5	192	84.6		265
Si	19	20.4	35	15.4	0.335	54
Metástasis hígado						
No	44	47.3	87	38.3		131
Si	48	51.6	140	61.7	0.151	188
Metástasis pulmón						
No	70	75.3	152	67.0		222
Si	22	23.7	75	33.0	0.141	97
Grado de diferenciación						
Bien	12	19.0	23	13.7		35
Moderado	41	65.1	127	75.6		168
Pobre	10	15.9	18	10.7		28
Desconocido	30	-	59	-	0.277	89
Tratamiento Previo						
No Tto previo	56	61.5	116	52.5		172
Neoadyuvante	8	8.8	25	11.3		33
Adyuvante	27	29.7	80	36.2		107
ND	2	-	6	-	0.342	8

ECOG: Estado funcional del paciente de acuerdo a la escala de la European Clinical Oncology Group

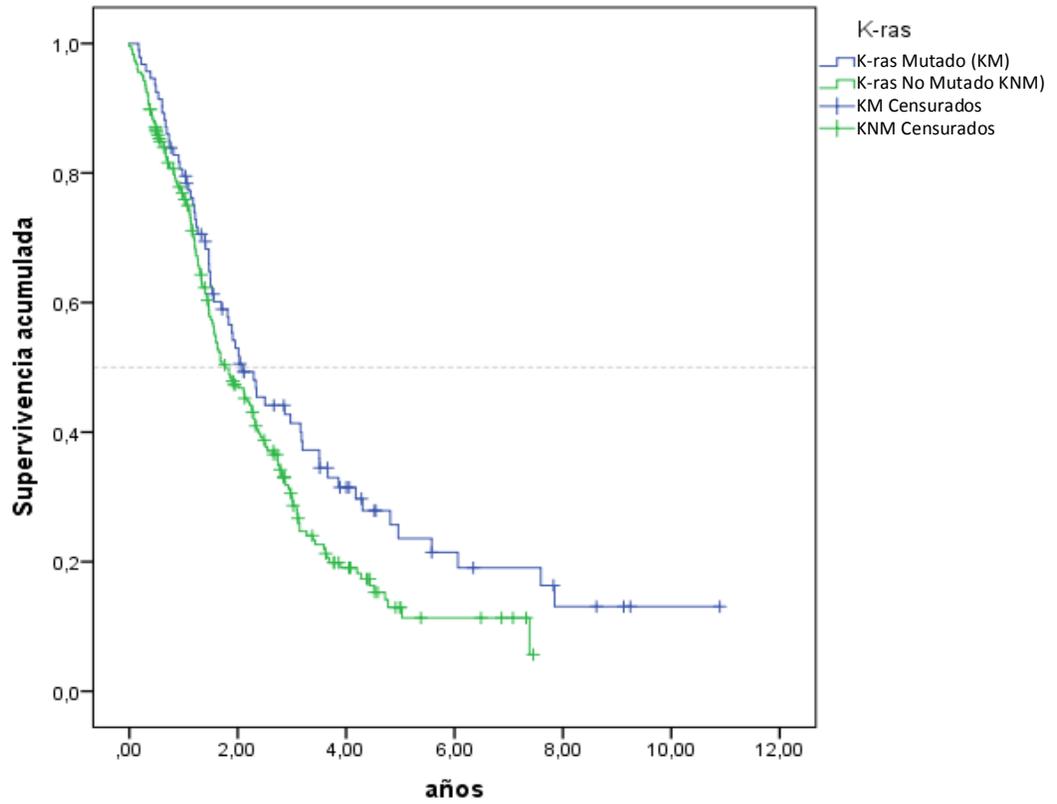
Supervivencia global de pacientes con CCRm con K-ras mutado versus no mutado. Se evaluó la supervivencia global de los pacientes en base al estado mutacional del exón 2 del gen K-ras, al margen del tratamiento al cual fueron sometidos. Los pacientes con CCRm y con mutación del exón 2 del gen K-ras tuvieron una mediana de supervivencia global de 25.2 meses, versus aquellos con K-ras no mutado: 21.3 meses; la tasa de supervivencia a 2 y 5 años, también fue mayor para el grupo con K-ras mutado (53.0% y 23.6%) versus aquellos con K-ras no mutados (47.3% y 12.9%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (HR: 0.73; IC 95% 0.55 ó 0.98; p = 0.037). [Gráfico N° 1].

Supervivencia global del CCRm según las características clínicas y estado mutacional del exón 2 del gen K-ras. Llama la atención una mayor tasa de supervivencia de las mujeres con respecto a los varones; sin embargo, la diferencia en otros parámetros como el estado funcional del paciente, cáncer en lado derecho y transversal versus el lado izquierdo, ausencia de metástasis inicial versus metástasis al diagnóstico, presencia de carcinomatosis y el grado de diferenciación, son congruentes con lo reportado en la literatura mundial. La mediana de supervivencia y la tasa de supervivencia a 5 años de cada característica clínica, en casi todos los casos favorece a los pacientes con CCRm con expresión del exón 2 del gen K-ras mutado, incluso en varios de los grupos, con significancia estadística, lo cual explica el comportamiento de la curva de supervivencia global entre pacientes con CCRm con K-ras mutados versus no mutado. [Tabla N° 2].

Supervivencia global de pacientes con CCRm con las diferentes alternativas terapéuticas. Se evaluó básicamente 3 grupos bien diferenciados desde el punto

de vista histórico en cuanto a las respuestas al tratamiento y la supervivencia global, de esa forma, se podría en el futuro, comparar cada grupo en relación al estado mutacional del K-ras. Se agrupó a los pacientes de acuerdo a la modalidad terapéutica recibida: A) aquellos pacientes que, por sus condiciones, solo recibieron tratamiento de soporte [n=17]; B) aquellos que tuvieron la posibilidad de resección quirúrgica de las metástasis (metastasectomía), con o sin tratamiento neoadyuvante, adyuvante o ambos [n=76]; y C) aquellos que tuvieron tratamiento con quimioterapia asociada o no a una terapia biológica con anticuerpos monoclonales, pero que no fueron metastasectomizados [n=227]; La mediana y las tasas de supervivencia global a 2 y 5 años fueron muy diferentes en los 3 grupos: A) la mediana de supervivencia global para los pacientes con CCRm y tratamiento de soporte fue de 4.2 meses (IC 95%: 3.0-5.4) y no hubo sobrevivientes después de los 2 años; B) aquellos pacientes que tuvieron cirugía a las metástasis con o sin tratamiento

GRAFICO N°1. Supervivencia global de pacientes con CCRm con el exón 2 del gen K-ras mutado versus no mutado



K-ras	Mediana (IC95%)			Tasa		HR (IC95%)	p Évalor
	Valor	Límite inferior	Límite superior	2 años	5 años		
Mutado (n=93)	25.2	18.3	32.0	53.0	23.6	0.73 (0.55 . 0.98)	0.037
No mutado (n=227)	21.3	16.6	25.9	47.3	12.9		

TABLA 2. Supervivencia global del CCRm según las características clínicas y estado mutacional del exón 2 del gen K-ras.

	Mutado			No mutado			p	Total
	n	Mediana (meses)	Tasa a 5 años	n	Mediana (meses)	Tasa a 5 años		
Edad (en años)								
<60	33	27.6	21.4	101	25.2	18.2	0.303	134
>60	60	24.0	26.0	126	19.2	8.6	0.113*	186
			p = 0.94*			p = 0.50*		
Sexo								
Femenino	38	36.0	37.3	108	25.2	15.0	0.023	146
Masculino	55	21.6	15.2	119	20.4	10.6	0.419	174
			p = 0.01			p = 0.46*		
ECOG								
0-1	84	27.6	24.2	200	25.2	14.7	0.135	284
2-3	9	22.8	16.7	27	4.2	0.0	0.033	36
			p = 0.34*			p < 0.001		
Sitio°								
Colon derecho	22	17.6	22.2	42	18.4	13.4	0.864*	64
Colon transverso	5			18	16.8	25.6	-	23
Colon izquierdo	31	34.4	31.9	80	26.7	7.1	0.028	111
Recto	21	21.6	7.6	66	21.3	17.4	0.885*	87
			p = 0.137			p = 0.790		
Metástasis al inicio								
No	37	38.4	25.5	91	27.6	22.2	0.065*	128
Si	56	21.6	21.8	136	19.2	7.5	0.516*	192
			p = 0.01*			p = 0.02*		
Carcinomatosis°°								
No	73	27.6	24.0	192	25.2	15.2	0.071	265
Si	19	16.8	20.1	35	13.2	3.2	0.073	54
			p = 0.04*			p < 0.001		
Mts hígado°°								
No	44	27.6	27.1	87	19.2	8.2	0.029	131
Si	48	24.0	21.1	140	25.2	14.7	0.280	188
			p = 0.69*			p = 0.14*		
Mts pulmón°°								
No	70	24.0	22.5	152	21.6	13.2	0.268*	222
Si	22	44.4	21.1	75	21.6	12.0	0.076*	97
			p = 0.13*			p = 0.37*		
Grado de diferenciación								
BD + MD	53	28.2	29.8	150	20.2	15.7	0.031	203
PD	10	17.9	31.1	18	7.9	0.0	0.102*	28
Desconocido	30			59				89
			p = 0.28*			p = 0.001*		

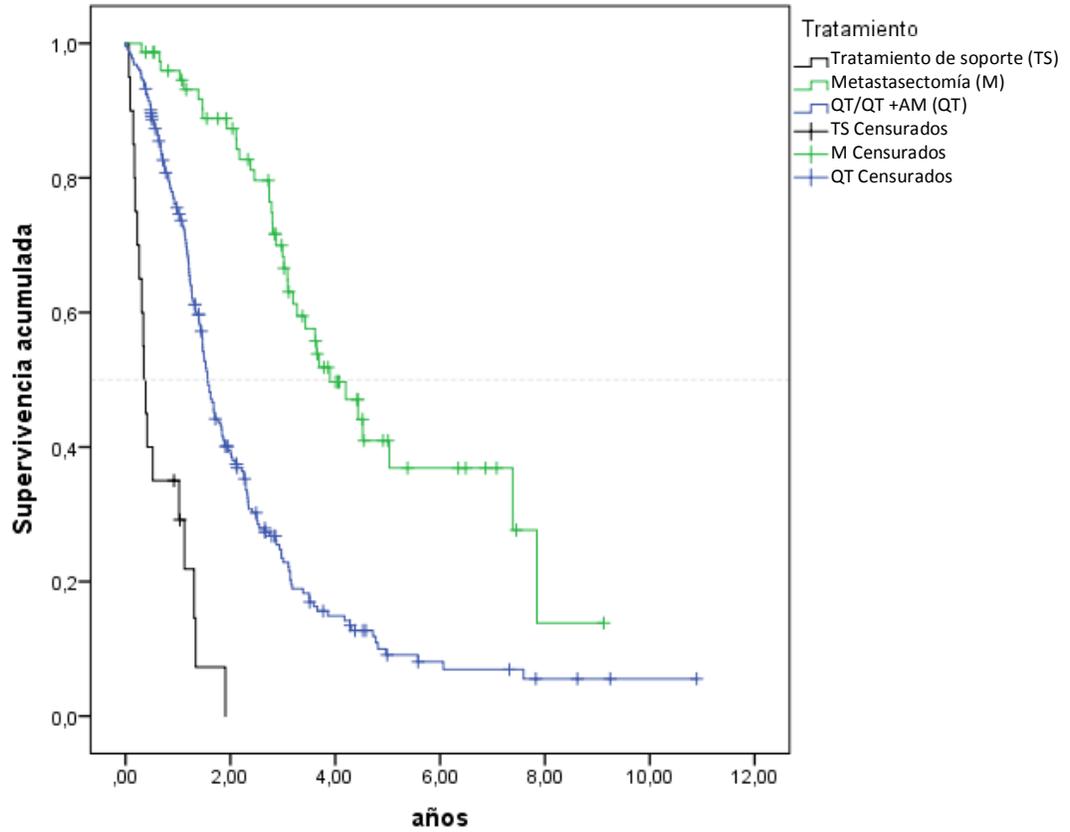
*Test de Breslow °No se consideró carcinomatosis °° Hubo un caso no determinado; ECOG: Estado funcional del paciente de acuerdo a la escala de la European Clinical Oncology Group; BD: bien diferenciado; MD: medianamente diferenciado; PD: pobremente diferenciado.

complementario, tuvieron una mediana de supervivencia global de 46.8 meses (IC 95%: 35.9-57.6); C) la mediana de supervivencia global para aquellos pacientes con CCRm, que recibieron algún tipo de tratamiento con quimioterapia con o sin terapia biológica, pero que no fueron sometidos a metastasectomía, fue 18.8 meses (IC 95%: 17.0-20.6). Las tasas de supervivencia a 2 y 5 años fueron: 87.3 y 12.9 meses para aquellos que fueron metastasectomizados y 39.6 y 9.1 para los pacientes con tratamiento quimioterápico (con o sin terapia biológica), la diferencia en estos dos grupos fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$). [Gráfico N° 2].

Supervivencia global de pacientes con CCRm con K-ras mutado versus no mutado con las diferentes alternativas terapéuticas. Dado que el número de pacientes evaluados con CCRm, que sólo recibieron terapia de soporte fue muy pequeño (21 pacientes), básicamente se evaluó los pacientes con CCRm que tuvieron tratamiento con quimioterapia (con o sin tratamiento biológico) y aquellos sometidos a metastasectomía, en relación al estado mutacional del exón 2 del gen K-ras. Dentro del primer grupo, hubo una mejor mediana de supervivencia en los pacientes con K-ras mutado: 23.4 meses (IC 95%: 17.2-29.7), versus aquellos con K-ras no mutado: 18.1 meses (IC 95%: 15.9-20.3), una diferencia no significativa. Los pacientes con metastasectomía y K-ras mutado, tuvieron mejor mediana de supervivencia: 94.2 meses (IC 95%: 13.6-174.7) que el grupo con K-ras no mutado: 44.4 meses (IC 95%: 34.5-54.2), la tasa de supervivencia a 2 y 5 años fue mayor en los pacientes sometidos a metastasectomía con K-ras mutado vs no mutado (48.7% versus 35.0% y 16.6% versus 4.2%; $p = 0.005$). [Gráfico N° 3].

Evaluación de la supervivencia global de los pacientes con CCRm que recibieron tratamiento con quimioterapia versus anticuerpos monoclonales (con o sin quimioterapia). Se evaluó la mediana de supervivencia global entre aquellos pacientes que habían recibido sólo quimioterapia en la primera línea de tratamiento para CCRm (n= 213) versus aquellos que recibieron tratamiento con anticuerpos monoclonales con o sin quimioterapia (n=74). La mediana de supervivencia global fue de 18.1 meses (IC 95%: 16.5-19.7) para el grupo que recibió quimioterapia versus 24.2 meses (IC 95%:18.1-30.3) para los pacientes que recibieron anticuerpos monoclonales; la tasa de supervivencia a 2 años fue mayor en los que recibieron anticuerpos monoclonales (50.2% versus 35.8%), la diferencia fue estadísticamente significativa (p: 0.024). [Gráfico N° 4]. Cuando se evaluó el estado mutacional de los pacientes con CCRm en este mismo contexto, se encontró que los pacientes con K-ras mutado, tanto en aquellos que recibieron quimioterapia sola, como aquellos que recibieron terapia con anticuerpos monoclonales, tuvieron una mejor mediana

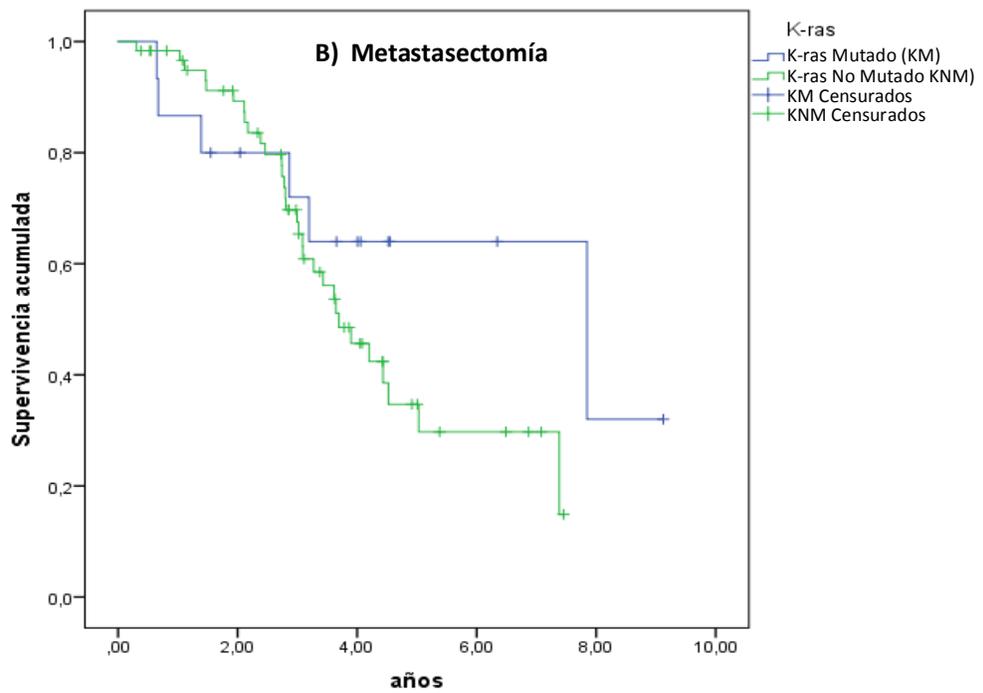
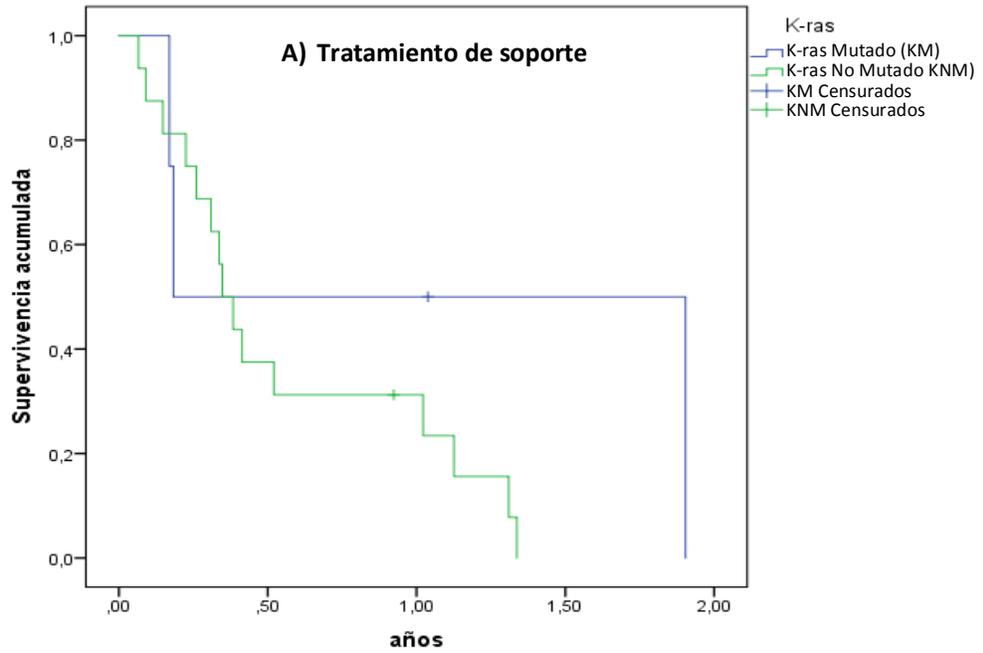
GRAFICO N°2. Supervivencia global de pacientes con CCRm con las diferentes alternativas terapéuticas

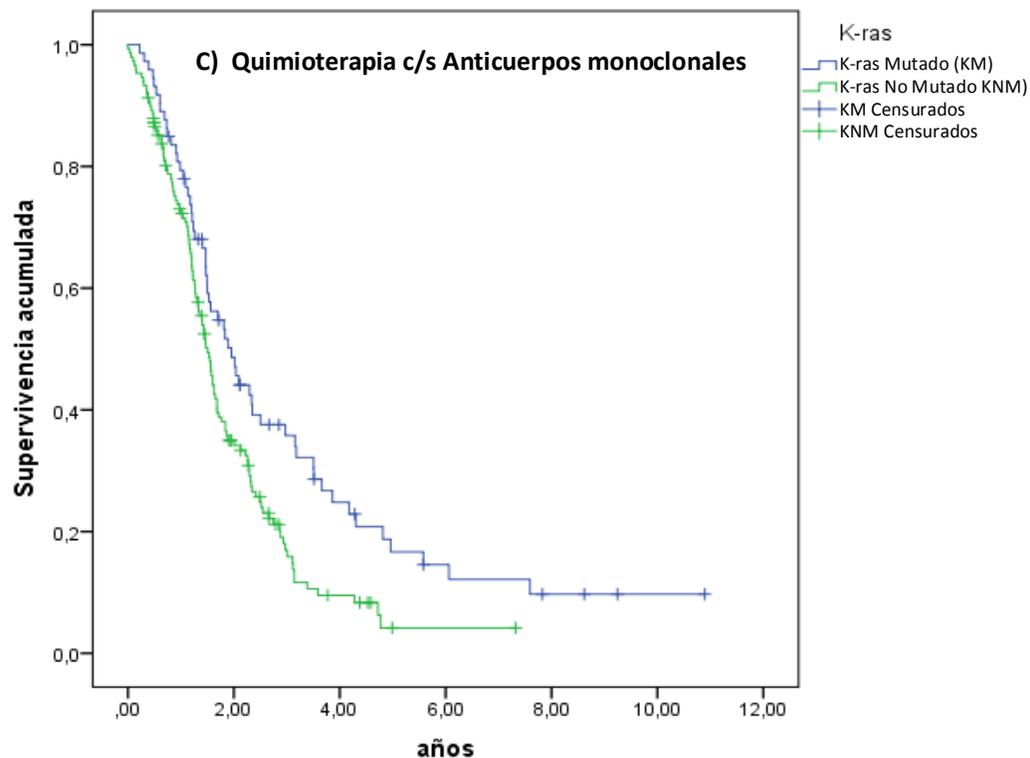


Tratamiento	Mediana (IC 95%)			Tasa		p -valor
	Estimado	Límite inferior	Límite superior	2 años	5 años	
A) Soporte (n= 21)	4.2	3.0	5.4	0	-	<0.001
B) Metastasectomía (n= 76)	46.8	35.9	57.6	87.3	12.9	
C) Qt /Qt + AM (n= 223)	18.8	17.0	20.6	39.6	9.1	

Qt/Qt =AM: Quimioterapia sola o con anticuerpos monoclonales

GRAFICO N°3. Supervivencia global de pacientes con CCRm con K-ras mutado versus no mutado con las diferentes alternativas terapéuticas

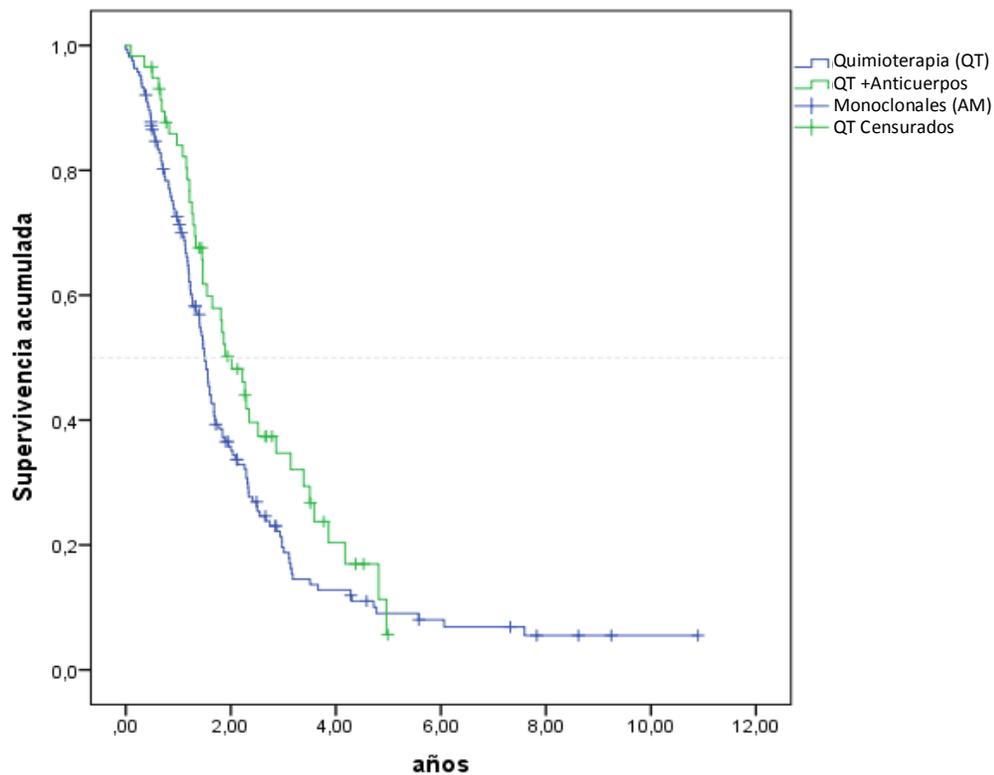




	Mediana (IC95%)			Tasa		p -valor
	Estimado	Límite inferior	Límite superior	2 años	5 años	
A) Soporte (n=21):						
Mutado (n=4)	2.2	-	-	NE	NE	NE
No mutado (n=17)	4.2	3.1	5.3	0	0	
B) Metastasectomía (n=76):						
Mutado (n=15)	94.2	13.6	174.7	80.0	64.0	0.653
No mutado (n=61)	44.4	34.5	54.2	89.3	34.7	
C) Qt / Qt + AM (n=223):						
Mutado (n=73)	23.4	17.2	29.7	48.7	16.6	0.005
No mutado (n=150)	18.1	15.9	20.3	35.0	4.2	

Qt/Qt +AM: Quimioterapia sola o con anticuerpos monoclonales

GRAFICO N°4. Evaluación de la supervivencia global de los pacientes con CCRm que recibieron tratamiento quimioterapia versus anticuerpos monoclonales (con o sin quimioterapia), como primera línea de tratamiento



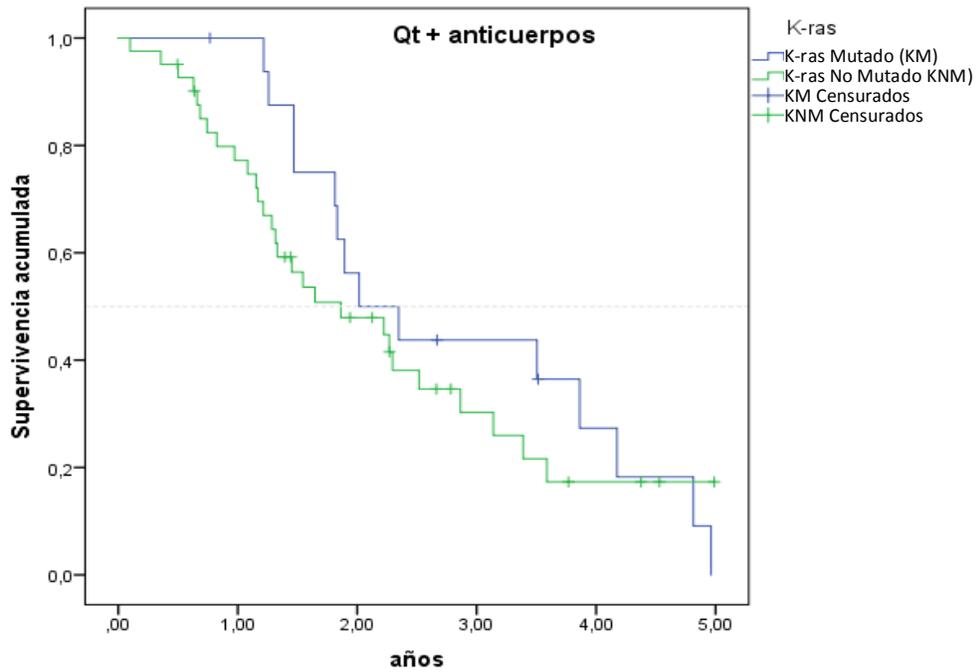
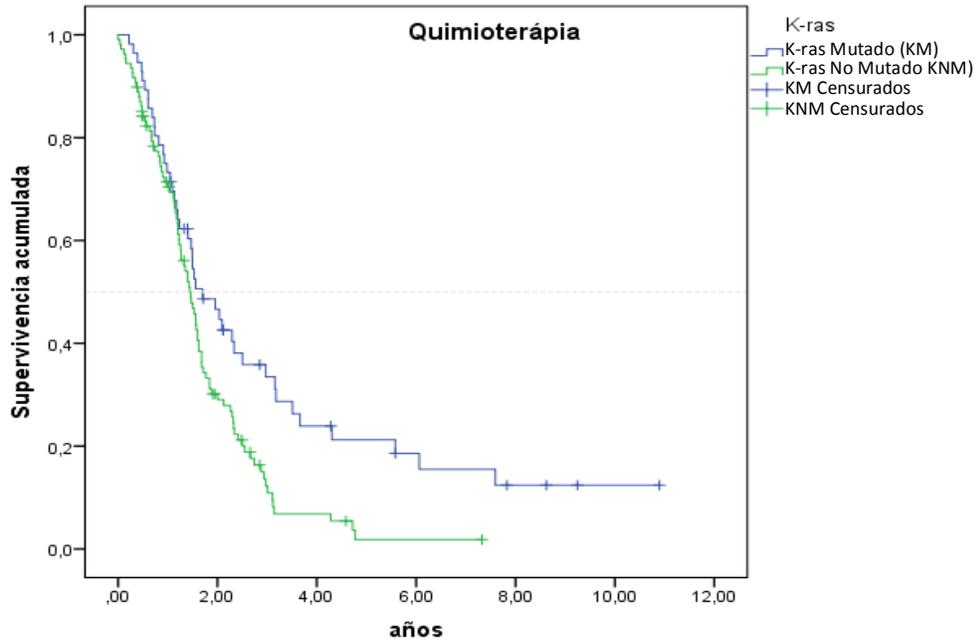
	Mediana			Tasa		HR (IC95%)	p -valor
	Estimado	Límite inferior	Límite superior	2 años	5 años		
Quimioterapia (n=213)	18.1	16.5	19.7	35.8	9.0	0.72 (0.51-0.92)	0.024
Qt + AM (n=74)	24.2	18.1	30.3	50.2	5.7		

Qt + AM: Quimioterapia con anticuerpos monoclonales

de supervivencia, que aquellos que tuvieron el K-ras no mutado; la diferencia fue significativa, cuando se evaluó la supervivencia a 2 y 5 años (mutados: 56.3% y 21.2%, versus no mutados: 30.1% y 1.8%) en aquellos pacientes que usaron quimioterapia sola ($p = 0.005$). [Gráfico N° 5].

Evaluación del régimen de quimioterapia con o sin anticuerpos monoclonales, recibidos por los pacientes con CCRm y estado mutacional del K-ras. Hubo 287 pacientes (89.6% del total general de los pacientes evaluados), que recibieron algún tratamiento sistémico como primera línea para CCRm; cerca del 65% recibió quimioterapia con el régimen Folfox y 23% pacientes recibieron Folfiri; 74 pacientes recibieron anticuerpos monoclonales asociados o no a un tratamiento con quimioterapia (aproximadamente 26% de todos los que recibieron tratamiento sistémico), en fracciones prácticamente similares para cetuximab y bevacizumab. Solo 52.8 del total de pacientes que inicialmente recibió una primera línea de tratamiento, llegó a recibir una segunda línea, con quimioterapia (con o sin anticuerpos monoclonales). No hubo diferencias significativas entre los pacientes con CCRm con expresión del exón 2 del gen K-ras mutado y no mutado. [Tabla N° 3].

GRAFICO N°5. Evaluación de la supervivencia global de los pacientes con CCRm y estado mutacional del gen K-ras que recibieron tratamiento con quimioterapia versus anticuerpos monoclonales (con o sin quimioterapia), en 1ra línea.



	Mediana			Tasa		p -valor
	Estimado	Límite inferior	Límite superior	2 años	5 años	
Qt (n=213):						
Mutado (n=67)	20.4	13.0	27.8	46.6	21.2	0.005
No mutado (n=146)	17.3	14.7	20.0	30.1	1.8	
Qt + AM (n=74):						
Mutado (n=19)	24.2	13.5	34.9	56.3	0.0	0.114
No mutado (n=55)	22.4	9.7	35.0	47.9	17.3	

Qt + AM: Quimioterapia con anticuerpos monoclonales

Tabla N°3. Evaluación del régimen de quimioterapia con o sin anticuerpos monoclonales, recibidos por los pacientes con CCRm y estado K-ras.

	Mutado		No mutado		p	Total
	n	%	n	%		
Régimen de 1ra línea	86		201		NE	287
Folfiri	11	12.8	30	14.9		41
Folfox	50	58.1	103	51.2		153
Folfiri + anticuerpo	3	3.5	16	8.0		19
Folfox + anticuerpo	13	15.1	29	14.4		42
Otros + anticuerpo	3	3.5	10	5.0		13
Otras quimioterapias	6	7.0	13	6.5		19
Régimen de 2da línea	49		120		NE	169
Folfiri	19	38.8	41	34.2		60
Folfox	4	8.2	10	8.3		14
Folfiri + anticuerpo	5	10.2	22	18.3		27
Folfox + anticuerpo	1	2.0	2	1.7		3
Otros + anticuerpo	5	10.2	17	14.2		22
Otras quimioterapias	15	30.6	28	23.3		43
Anticuerpos en 1ra línea	19		55		<0.001	74
Cetuximab	2	10.5	34	61.8		36
Bevacizumab	17	89.5	21	38.2		38
Anticuerpos en 2da línea	11		41		0.325	52
Cetuximab	2	18.2	16	40.0		18
Bevacizumab	9	81.8	24	60.0		33
Panitumumab	-		1	-		1

CAPITULO IV

DISCUSION

4.1 Discusión de los resultados

La mutación del exón 2 del gen K-ras en CCRm se ha encontrado entre el 35% a 45% de los pacientes que ingresaron a diferentes estudios, sobre todo en Europa y EEUU¹⁵⁻¹⁹. En Asia, se ha identificado una tasa más baja de mutación del gen K-ras a nivel del exón 2, así en Taiwan se encontró 26.5% de K-ras mutado²⁴. En la población elegida para este estudio, el porcentaje de pacientes con CCRm con el exón 2 del gen K-ras mutado fue de 29.07%, una prevalencia entre las tasas de Asia y el mundo occidental; sin embargo, en un reporte del año 2011 en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas²⁵, se encontró una tasa de mutación del exón 2 del gen K-ras en CCR de 16.7%, bastante más baja a la encontrada en esta serie. Un estudio similar en Venezuela encontró una tasa de mutación del K-ras de 23.33%²⁶, en Argentina de 28%²⁷ y en Brasil, con la serie más grande de toda Latinoamérica (8.234 pacientes con CCRm) de 31.9%, con pocas variaciones por áreas geográficas²⁸. El país que más ha publicado al respecto en Latinoamérica, es Chile, sin embargo, los reportes tienen una amplia variación ya que se ha encontrado una tasa de mutación del exón 2 del gen K-ras, en CCR de 27 a 42%²⁹⁻³¹. En el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia se encontró una tasa de mutación más alta: > 50%³². Las diversas variaciones pueden ser debidas a diferentes factores de tipo racial, cultural, genético, etc; sin embargo, la diferencia en la tasa de mutación del gen K-ras, puede ser el resultado de muchos otros aspectos tales como el tejido de la biopsia, el porcentaje de células tumorales en la

muestra, la calidad del ADN extraído, y sobre todo los métodos de ensayo empleados para evaluar la mutación genética correspondiente³³.

Con respecto a la supervivencia global de pacientes con CCRm con K-ras mutado versus no mutado, contrariamente a lo reportado en la literatura médica, los pacientes con CCRm con mutación del exón 2 del gen K-ras tuvieron una mediana de supervivencia global de 25.2 meses versus aquellos con K-ras no mutado: 21.3 meses, presentando una diferencia estadísticamente significativa, en la supervivencia a 2 y 5 años (p: 0.037). Respecto a la consideración del K-ras mutado como factor pronóstico negativo en CCR, ha habido muchas discrepancias con algunos investigadores que hallaron que la mutación K-ras era un factor pronóstico independiente³⁴, mientras otros mostraban lo contrario³⁵; sin embargo, *The Kirsten Ras In-Colorectal-Cancer Collaborative Group* investigó al respecto (Estudio RASCAL), e incluyó datos primarios de 2,721 pacientes con cáncer colorrectal de 22 grupos de investigación en 13 países diferentes y determinó con análisis multivariados, que la presencia de la mutación K-ras se asoció significativamente con un peor pronóstico³⁶. Por tanto, los hallazgos del presente trabajo, deberían tener alguna explicación, probablemente en relación al tratamiento que recibieron los pacientes con CCRm.

Se evaluó la supervivencia global de pacientes con CCRm con las diferentes alternativas terapéuticas que podrían explicar la diferencia hallada anteriormente. Se encontró que la mediana de supervivencia global para los pacientes con CCRm con tratamiento de soporte fue de 4.2 meses, la cual está en relación a lo que se ha demostrado en varias publicaciones que evaluaron pacientes con CCRm no resecable y que recibieron tratamiento de soporte; estos pacientes tienen mal

pronóstico y se encontró una mediana la supervivencia global (SG) de 5 meses³⁷. La mediana de supervivencia global para pacientes con CCRm, que no fueron sometidos a metastasectomía y que recibieron tratamiento con quimioterapia (con o sin terapia biológica), en el estudio, fue de 18.8 meses, porcentaje cercano a lo que se reporta en la literatura médica en pacientes con CCRm que reciben algún tipo de quimioterapia, los cuales pueden llegar a tener una supervivencia media cercana a los 20 meses. La supervivencia global media a 5 años usando quimioterapia combinada como FOLFOX, FOLFIRI ó FOLFOXIRI, pueden llegar a tener entre 5% a 10%³⁸⁻⁴¹; en la presente investigación la supervivencia a 5 años para este grupo fue de 9.1%. Los pacientes metastasectomizados con o sin tratamiento complementario, tuvieron una mediana de supervivencia global de 46.8 meses, muy cercano a lo reportado por otros autores⁴²⁻⁴⁴; la resección hepática es el tratamiento más eficaz en la consecución de supervivencia de largo plazo y ofrece la posibilidad de curación, los pacientes con resección completa de las metástasis hepáticas (R0), tienen una tasa de supervivencia media a 5 años de aproximadamente un 45% y a 10 años de 25%⁴⁵⁻⁴⁷. Basados en estos hallazgos, se correlacionó los 3 grupos de tratamiento distinto con la mutación del gen K-ras y nuevamente en los 3 grupos de tratamiento se encontró que los pacientes con CCRm con mutación del exón 2 del gen K-ras, tuvieron mayor supervivencia que su contraparte no mutada. No se ha encontrado referencias bibliográficas que apoyen hallazgos similares.

Respecto al tratamiento con quimioterapia versus anticuerpos monoclonales (con o sin quimioterapia), en la supervivencia global de los pacientes con CCR metastásico, se puede ver en la Tabla N° 4, las respuestas comparativas de este

estudio, frente a los estudios más importantes tanto con cetuximab y bevacizumab con y sin quimioterapia, respecto a la mediana de supervivencia global, tanto en la población con intención de tratamiento (ITT) independientemente del K-ras, como en la población evaluada respecto a este biomarcador.

Tabla N°4. Comparación de los estudios clínicos con regímenes de quimioterapia con y sin anticuerpos monoclonales, en CCRm y estado K-ras.

ESTUDIO	BRAZOS	REGIMEN	OS (meses)	VALOR p
OPUS-2 ¹⁷	ITT (n=337)	Folfox-4 (n=168)	18.0	0.91
		Cetuximab + Folfox (n=169)	18.3	
	K-ras wt (n=134)	Folfox-4 (n=73)	18.5	0.39
		Cetuximab + Folfox (n=61)	22.8	
	K-ras mut (n=99)	Folfox-4 (n=47)	13.4	0.20
		Cetuximab + Folfox (n=52)	17.5	
CRYSTAL ⁴⁸	ITT (n=1198)	Folfiri (n=599)	18.6	0.31
		Cetuximab + Folfiri (n=599)	19.9	
	K-ras wt (n=348)	Folfiri (n=176)	21.0	0.44
		Cetuximab + Folfiri (n=172)	24.9	
	K-ras mut (n=192)	Folfiri (n=87)	17.7	NS
		Cetuximab + Folfiri (n=105)	17.5	
AVF2107 ⁴⁹	ITT (n=813)	IFL (n=411)	15.6	0.001
		Bevacizumab + IFL (n=402)	20.3	
	K-ras wt (n=152)	IFL (n=67)	17.6	0.04
		Bevacizumab + IFL (n=85)	27.7	
	K-ras mut (n=78)	IFL (n=34)	13.6	0.26
		Bevacizumab + IFL (n=44)	19.9	
ESTUDIO ACTUAL	ITT (n=287)	QT (n=213)	18.1	0.024
		Antic. Monocl. + QT (n=74)	24.2	
	K-ras wt (n=201)	QT (n=146)	17.3	NA
		Antic. Monocl. + QT (n=55)	22.4	
	K-ras mut ((n=86)	QT (n=67)	20.4	NA
		Antic. Monocl. + QT (n=19)	24.2	

OS: Supervivencia global; ITT: Intento de tratamiento (ver glosario); K-ras wt: K-ras no mutado; K-ras mut: K- ras mutado

En todos los casos, se evidencia una mejor supervivencia a favor de las combinaciones de quimioterapia con anticuerpos monoclonales versus quimioterapia sola, aunque en la mayor parte de los casos, la relación no tuvo significancia estadística, debido al tamaño muestral, ya que estos estudios fueron retrospectivos y evaluaron *a posteriori* la mutación pertinente en las biopsias de estudios; por tanto, realizaron los estudios originales, sin tener en cuenta el estado mutacional del tumor. En el presente estudio se observa una mejor supervivencia en los pacientes que tuvieron el exón 2 del gen K-ras mutado frente al no mutado, es decir, un hallazgo *sui generis* en relación a lo que se observa en los estudios presentados en la literatura.

CAPITULO V

CONCLUSIONES

5.1 Conclusiones:

- La supervivencia global de pacientes con CCRm con K-ras mutado es significativamente mejor que aquellos no mutados. La revisión de la supervivencia por subgrupos basados en las características clínicas y estado mutacional del exón 2 del gen K-ras, confirman estos hallazgos. Son hallazgos diferentes a lo reportado en la literatura mundial
- La supervivencia global de los pacientes con CCRm es significativamente mejor cuando han sido sometidos a metastasectomía que cuando han sido tratados con quimioterapia (con o sin anticuerpos monoclonales). El grupo con peores resultados, tal cual se esperaba, es aquel que solo recibió tratamiento de soporte. Los resultados en estos grupos de pacientes, evaluados en base a la modalidad de tratamiento, son muy cercanos a los hallados en la literatura médica internacional.
- La supervivencia global por modalidad terapéutica asociada al estado mutacional del exón 2 del gen K-ras, resultó en una mejor supervivencia en el grupo mutado versus el no mutado.
- La supervivencia de los pacientes con CCRm, tratados con anticuerpos monoclonales acompañados o no con regímenes de quimioterapia, independientemente del estado mutacional del K-ras, es significativamente mejor que el uso de la quimioterapia sola.
- La supervivencia global en los pacientes que fueron tratados con quimioterapia (con o sin anticuerpos monoclonales), fue similar a la reportada en la literatura

mundial, sin embargo, cuando fueron evaluados en base al estado mutacional del gen K-ras, se encontró mejor resultado en el grupo mutado.

- Los hallazgos de este estudio, independientemente del estado mutacional del exón 2 del gen K-ras, estuvo encuadrado dentro de lo que usualmente se puede encontrar reportado en la literatura médica actualizada; los hallazgos diferentes fueron hallados cuando se dividió al grupo en aquellos pacientes mutados versus no mutados para el gen correspondiente en pacientes con CCRm.

CAPITULO VI

RECOMENDACIONES

- Los estudios para la evaluación y tratamiento, sobre todo en relación a estudios de biología molecular en cáncer, deberían estar estandarizados y los laboratorios que los procesan, estar certificados con referentes mundiales⁵⁰. Debiera establecerse una vigilancia activa a nivel de cada hospital especializado y bajo la responsabilidad de las autoridades regulatorias de salud, para que los exámenes de este tipo, sean confiables.
- El manejo del tratamiento del cáncer debería monitorearse continuamente y debería basarse en Guías de Tratamiento con niveles de evidencia suficiente que apoyen las medidas terapéuticas que se ofrezcan.
- Los protocolos de investigación de nuevas moléculas deberían alentarse, pues ayudan a evaluar in situ nuevos tratamientos y biomarcadores que en el futuro ayudarán en la toma de decisiones para actualizar las guías de tratamiento en el país.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.
2. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Registro de cáncer de Lima Metropolitana: Volumen V, Estudio de incidencia y Mortalidad 2010-2012. Editado por: Departamento de epidemiología y estadística del cáncer, 2016.
3. Muratore A, Zorzi D, Bouzari H, Amisano M, Massucco P, Sperti E, Capussotti L. Asymptomatic colorectal cancer with unresectable liver metastases: immediate colorectal resection or up-front systemic chemotherapy?. *Ann Surg Oncol* 2007;14(2):766-770.
4. Kemeny N, Fata F. Arterial, portal, or systemic chemotherapy for patients with hepatic metastasis of colorectal carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999;6(1):39-49.
5. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003;124(2):544-60.
6. Venook A. Critical evaluation of current treatments in metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2005;10(4):250-261.
7. Mayer A, Takimoto M, Fritz E, Schellander G, Kofler K, Ludwig H.. The prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen, epidermal

- growth factor receptor, and MDR gene expression in colorectal cancer. *Cancer* 1993;71(8):2454-2560.
8. Carpenter G, Cohen S. Epidermal growth factor. *J Biol Chem* 1990;265:7709-7712.
 9. Van Cutsem E. Challenges in the use of epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer. *Oncologist* 2006;11:1010-1017.
 10. Arrington AK, Heinrich EL, Lee W, Duldulao M, Patel S, Sanchez J et al. Prognostic and Predictive Roles of K-RAS Mutation in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci* 2012; 13(10):12153-12168.
 11. Adjei AA. Blocking oncogenic Ras signaling for cancer therapy. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:1062-1074.
 12. Malumbres M, Barbacid M. RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat Rev Cancer* 2003; 3(6):459-465.
 13. Tsuchida N, Uesugi S. Structure and functions of the Kirsten murine sarcoma virus genome: Molecular cloning of biologically active Kirsten murine sarcoma virus. *J Virol* 1981;38(2):720-727.
 14. Tsuchida N, Ryder T, Ohtsubo E. Nucleotide sequence of the oncogene encoding the p21 transforming protein of Kirsten murine sarcoma virus. *Science* 1982; 217(4563): 937- 939.
 15. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359(17):1757-1765. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ et al. Wild-type

- K-RAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(10):1626-1634.
16. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(5):663-671.
 17. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(31):4706-4713.
 18. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010;28(31):4697-4705.
 19. Lièvre A, Bachet JB, Le Corre D, Boige V, Landi B, Emile JF et al. K-RAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006;66(8):3992-3995.
 20. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor K-RAS and BRAF mutation status. *Clin Oncol* 2011;29(15):2011-2019.

21. Stintzing S, Modest DP, Rossius L, Lerch MM, von Weikersthal LF, Decker T et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(10):1426-1434.
22. Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2015;26(1):13-21.
23. Wu CM, Tang R, Wang JY, Changchien CR, Hsieh LL. Frequency and spectrum of K-RAS codons 12 and 13 mutations in colorectal adenocarcinomas from Taiwan. *Cancer Genet Cytogenet* 2005;158(1):55-60.
24. Egoavil CM, Montenegro P, Soto JL, Casanova L, Sanchez-Lihon J, Castillejo MI et al. Clinically important molecular features of Peruvian colorectal tumours: high prevalence of DNA mismatch repair deficiency and low incidence of K-RAS mutations. *Pathology* 2011;43(3):228-33.
25. Estrada P, Rojas-Atencio A, Zabala W, Borjas L, Soca L, Urdaneta K et al. Frecuencia y asociación clínico patológico de las mutaciones del oncogén K-ras en pacientes venezolanos con cáncer colorectal. *Invest Clin* 2009;50(1):55-63.
26. Redal MA, Perez MPI. Tipificación Molecular de K-ras en Cáncer Colorrectal Metastásico. IV Congreso de Médicos en Formación en

Oncología, 19 y 20 de noviembre de 2010, Centro de Convenciones Universidad Católica Argentina UCA, Bs. As. Poster.

27. Gil Ferreira C, Aran V, Zalberg-Renault I, Victorino AP, Salem JH, Bonamino MH et al. K-RAS mutations: variable incidences in a Brazilian cohort of 8,234 metastatic colorectal cancer patients. *BMC Gastroenterology* 2014;14:73.
28. Roa I, Sánchez T, Majlis A, Schalper K. Mutación del gen K-RAS en el cáncer de colon y recto. *Rev Med Chile* 2013;141:1166-1172.
29. Hurtado C, Wielandt AM, Zárata AJ, Kronberg U, Castro M, Yamagiwa K et al. Análisis molecular del cáncer de colon esporádico. *Rev Med Chile* 2015;143:310-319
30. Hurtado C, Encina G, Wielandt AM, Zárata AJ, Castro M, Carrillo K, Kronberg U et al. Prevalencia y características de mutaciones somáticas del gen K-RAS en pacientes chilenos con cáncer colorrectal. *Rev Med Chile* 2014;142:1407-1414.
31. Huertas SA, Carrillo S, Farfán YA, Olaya N, Barbosa Serrano G, Mesa JA et al. Detección de mutaciones en el gen K-RAS en tejido FFEP en pacientes con adenocarcinoma colorectal avanzado en el INC. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2013;17(4):187-188.
32. Tan C, Du X. K-RAS mutation testing in metastatic colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2012;18(37):5171-5180.
33. Tanaka M, Omura K, Watanabe Y, Oda Y, Nakanishi I. Prognostic factors of colorectal-cancer - K-ras mutation, overexpression of the P53-protein, and cell proliferative activity. *J. Surg. Oncol* 1994;57(1):57-64.

34. Dix BR, Robbins P, Soong R, Jenner D, House AK, Iacopetta BJ. The common molecular genetic alterations in Dukes B and C colorectal carcinomas are not short-term prognostic indicators of survival. *Int J Cancer* 1994;59(6):747-751.
35. Andreyev HJ, Norman AR, Cunningham D, Oates JR, Clarke PA. Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: The multicenter RASCAL study. *J. Natl Cancer Inst* 1998;90(9):675-684.
36. Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, Sebesta C, Depisch D. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ* 1993;306(6880):752-755.
37. Lucas AS, O'Neil BH, Goldberg RM. A decade of advances in cytotoxic chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2011;10(4):238-244.
38. Masi G, Vasile E, Loupakis F, Cupini S, Fornaro L, Baldi G et al. Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an updated analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(1):21-30.
39. Sanoff HK, Sargent DJ, Campbell ME, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK et al. Five-year data and prognostic factor analysis of oxaliplatin and irinotecan combinations for advanced colorectal cancer: N9741. *J Clin Oncol* 2008;26(35):5721-5727.
40. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and

- irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1670-1676.
41. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsri R, Schulick RD et al. Trends in longterm survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002;235(6):759-766.
42. Jonas S, Thelen A, Benckert C, Spinelli A, Sammain S, Neumann U et al. Extended resections of liver metastases from colorectal cancer. *World J Surg* 2007;31(3):511-521.
43. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Cancer* 1996;77(7):1254-1262.
44. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg* 1990;77(11): 1241-1246.
45. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994;343(8910):1405-1410.
46. Shah SA, Bromberg R, Coates A, Rempel E, Simunovic M, Gallinger S. Survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma in a large population. *J Am Coll Surg* 2007;205(5):676-683.

47. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A et al. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2009;360(14):1408-1417.
48. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335-2342.
49. Hernández-Losa J, Sanz J, Landolfi S, López-Ríos F, Palacios J, Bautista MD et al. Recomendaciones para la determinación de mutaciones de K-RAS en cáncer de colon. *Rev Esp Patol* 2012;45(2):76-85

VIII. ANEXOS

ANEXO N° 1

Instituciones participantes del estudio y población de pacientes con CCRm

HOSPITAL	N° Historias Clínicas (HC)	N° HC CCRm cumplen CI	N° HC CCRm No cumplen CI
Edgardo Rebagliati	186	117	39
Guillermo Almenara	93	44	4
C. Alberto Seguin	20	7	4
INEN	57	51	2
Hospital Militar	19	10	4
Hospital de la FAP	12	4	4
Clinicas Privadas	153	87	42
TOTAL	540	320	99

ANEXO N° 2

1. Características clínicas de los pacientes:

	n	%
Pacientes	320	
Edad		
Mediana (rango)	63 (15, 90)	
<60 años	134	41.9
>60 años	186	58.1
Desconocido	2	-
Sexo		
Femenino	146	45.6
Masculino	174	54.4
Raza		
Amarilla	4	1.3
Blanca	37	11.6
Mestiza	279	87.2
ECOG		
0	66	20.6
1	218	68.1
2	36	11.3
Sitio		
Colon derecho	65	22.6
Colon transverso	23	08.0
Colon izquierdo	111	38.7
Colon der + izquierdo	1	0.3
Recto	87	30.3
No determinado	33	-
Metástasis al inicio		
No	128	40.0
Si	192	60.0

2. Sitios de metástasis.

	n	%
Pacientes	320	
Metástasis de inicio		
No	128	40.0
Si	192	60.0
Sitios de metástasis		
Hígado	104	32.5
Pulmón	27	8.4
Hígado y pulmón	44	13.8
Carcinomatosis	53	16.6
Otros	92	28.8

3. Histología y grado de diferenciación.

	n	%
Pacientes	320	
Tipo histológico		
Adenocarcinoma	153	97.5
Mucinoso	28	18.3
Tubular	120	78.4
Papilar	4	2.6
Sin morfología	1	0.7
Carcinoma anillo de sello	4	2.5
Desconocido	163	-
Grado histológico		
G1 (BD)	35	15.2
G2 (MD)	168	72.7
G3 (PD)	28	12.1
Desconocido	89	-
Mutación de K-ras		
No	227	70.9
Si	93	29.1

BD: bien diferenciado; MD: medianamente diferenciado; PD: pobremente diferenciado.

4. Modalidad de tratamiento.

	n	%
Pacientes	320	
Cirugía al primario		
No	65	20.4
Si	253	79.6
ND	2	-
Cirugía por metástasis		
No	243	76.2
Si	76	23.8
ND	1	-
Tratamiento		
Neoadyuvante	33	10.6
Adyuvante	107	34.3
No tratamiento	172	55.1
ND	8	-
Quimioterapia de 1ra línea		
No	33	10.3
Qt	213	66.6
Qt + anticuerpos	74	23.1
Quimioterapia de 2da línea		
No	118	41.1
Qt	117	40.8
Qt + anticuerpos	52	18.1
Anticuerpos (en 1ra o 2da línea)		
No	33	10.3
Qt	192	60.0
Qt + anticuerpos	95	29.7

5. Esquemas de régimen de quimioterapia.

	n	%
Paciente	320	
Régimen de 1ra línea (n = 287)		
Folfiri	41	14.3
Folfox	153	53.3
Folfiri + anticuerpo	19	6.6
Folfox + anticuerpo	42	14.6
Otros + anticuerpo	13	4.5
Otros	19	6.6
Régimen de 2da línea (n = 169)		
Folfiri	60	35.5
Folfox	14	8.3
Fosforo + anticuerpo	27	16.0
Folfox + anticuerpo	3	1.8
Otros + anticuerpo	22	13.0
Otros	43	25.4
Anticuerpos en 1ra línea (n = 74)		
Cetuximab	36	48.6
Bevacizumab	38	51.4
Anticuerpos en 2da línea (n = 52)		
Cetuximab	18	34.6
Bevacizumab	33	63.5
Panitumumab	1	1.9

ANEXO 3

GLOSARIO DE TÉRMINOS

Angiogénesis: Formación de vasos sanguíneos. La angiogénesis tumoral es el crecimiento de vasos sanguíneos nuevos que los tumores necesitan para crecer. Esto ocurre porque el tumor descarga productos químicos y las células huésped cerca del tumor.

Anticuerpos monoclonales: Tipo de proteína producida en el laboratorio que se puede unir a sustancias del cuerpo, incluso a las células cancerosas. Hay muchas clases de anticuerpos monoclonales. Un anticuerpo monoclonal se elabora para unirse a una sola sustancia. Los anticuerpos monoclonales se usan para tratar algunos tipos de cáncer. Se pueden usar solos o para transportar medicamentos, toxinas o materiales radiactivos directamente hasta las células cancerosas.

Apoptosis: Tipo de muerte celular en la que una serie de procesos moleculares en la célula conducen a su muerte. Este es un método que el cuerpo usa para deshacerse de células innecesarias o anormales. El proceso de apoptosis puede estar bloqueado en las células cancerosas. También se llama muerte celular programada.

Bevacizumab: Medicamento que se usa solo o con otros fármacos para tratar ciertos tipos de cáncer de cuello uterino, colorrectal, de pulmón, etc. El bevacizumab se une a una proteína que se llama factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Puede prevenir la formación de nuevos vasos sanguíneos que los tumores necesitan para crecer. Es un tipo de antiangiogénico y un tipo de anticuerpo monoclonal. También se llama Avastin.

Biomarcadores: Biomarcador o marcador biológico es aquella sustancia utilizada como indicador de un estado biológico. Debe poder medirse objetivamente y ser evaluado como un indicador de un proceso biológico normal, estado patogénico o de respuesta a un tratamiento farmacológico. Por otra parte, un biomarcador genéticamente hablando hace referencia a la fracción de ADN que nos indica una característica diferencial entre dos individuos, pudiendo así realizar un cribado gracias a este. También puede ser una secuencia de ADN que causa una enfermedad en concreto o que está relacionada con susceptibilidad a padecerla.

Cetuximab: Medicamento que se usa para tratar ciertos tipos de cáncer de cabeza y cuello, y cierto tipo de cáncer colorrectal que se diseminó hacia otras partes del cuerpo. También está en estudio para el tratamiento de otros tipos de cáncer. El cetuximab se une a una proteína que se llama receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que está en la superficie de algunos tipos de células cancerosas. Eso puede impedir la formación de células cancerosas. El cetuximab es un tipo de anticuerpo monoclonal. También se llama Erbitux.

Codones: La información genética, en el ARNm, se escribe a partir de cuatro letras, que corresponden a las bases nitrogenadas (A, C, G y U), las cuales van funcionalmente agrupadas de tres en tres. Cada grupo de tres se llama codón y lo que hace es codificar un aminoácido. Cada codón porta la información para pasar la secuencia de nucleótidos del ARNm a la secuencia de aminoácidos de la proteína en el proceso de traducción.

Exón: El exón es la región de un gen que no es separada durante el proceso de corte y empalme y, por tanto, se mantienen en el ARN mensajero maduro. En los genes que codifican una proteína, son los exones los que contienen la información

para producir la proteína codificada en el gen. En estos casos, cada exón codifica una porción específica de la proteína completa, de manera que el conjunto de exones forma la región codificante del gen.

Escala ECOG: La escala ECOG es una forma práctica de medir la calidad de vida de un paciente exclusivamente con cáncer u oncológico, cuyas expectativas de vida cambian en el transcurso de meses, semanas e incluso días. Fue diseñada por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de Estados Unidos y validada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se publicó en 1982 por Oken et al. También se llama a la escala ECOG, escala WHO o Zubrod score. La principal función de esta escala es la de objetivar la calidad de vida del paciente o "performance status".

Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGF): El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por Vascular Endothelial Growth Factor) es una proteína señalizadora implicada en la vasculogénesis (formación *de novo* del sistema circulatorio embrionario) y en la angiogénesis (crecimiento de vasos sanguíneos provenientes de vasos preexistentes).

Factor predictivo: El Factor predictivo da información de la probabilidad de respuesta tumoral a un agente terapéutico o a una combinación.

Factor pronóstico: El Factor pronóstico debe proporcionar información prospectiva de la evolución del paciente y así poder guiar las decisiones terapéuticas.

Folfiri: Abreviatura de una quimioterapia combinada que se usa para tratar el cáncer colorrectal en estadio avanzado que se diseminó. También está en estudio para el tratamiento de otros tipos de cáncer. Contiene los medicamentos

leucovorina cálcica (ácido folínico), fluorouracilo y clorhidrato de irinotecán. También se llama régimen FOLFIRI.

Folfox: Abreviatura de un tipo de quimioterapia combinada que se usa en el tratamiento de cáncer colorrectal. Contiene los medicamentos leucovorina cálcica (ácido folínico), fluorouracilo y oxaliplatino. Hay varios regímenes FOLFOX diferentes, incluso FOLFOX-4, FOLFOX-6, FOLFOX-6 modificado (FOLFOX-6m) y FOLFOX-7. Ellos se administran en diferentes dosis y de diferentes maneras. También se llama régimen FOLFOX.

Gen: Unidad funcional y física de la herencia que pasa de padres a hijos. Los genes son segmentos de ADN; la mayoría de los genes contienen información para elaborar una proteína específica.

Heterodimerización, Homodimerización: En bioquímica, un dímero es un complejo macro- molecular formado por dos macromoléculas, como proteínas y ácidos nucleicos, usualmente mediante enlaces no covalentes. Es un tipo de estructura cuaternaria de las proteínas. Un homodímero estaría formado por dos moléculas idénticas (proceso llamado homodimerización). Un heterodímero estaría formado por dos diferentes macromoléculas (proceso llamado heterodimerización).

Metastasectomía: Cirugía para extraer una o más metástasis (tumores formados con células que se han diseminado desde el tumor primario). Cuando se extraen todas las metástasis, se llama metastasectomía completa.

Mutación genética: En genética se denomina mutación genética, mutación molecular o mutación puntual a los cambios que alteran la secuencia de nucleótidos del ADN.

Oncogen: Gen que por su gran capacidad de mutación o transformación induce a la formación de cáncer en una célula.

Panitumumab: Es un anticuerpo monoclonal. El panitumumab se une al antígeno llamado EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) y lo bloquea. Como consecuencia la célula tumoral no recibe los mensajes bioquímicos que estimulan su propagación, y el crecimiento del tumor se enlentece, la forma de actuar es similar a la del cetuximab.

Pirosecuenciación: La pirosecuenciación es un método de secuenciación de ADN basado en la monitorización a tiempo real de la síntesis de ADN.

PCR: La reacción en cadena de la polimerasa, conocida como PCR por sus siglas en inglés (*polymerase chain reaction*), es una técnica de biología molecular. Su objetivo es obtener un gran número de copias de un fragmento de ADN particular, partiendo de un mínimo; en teoría basta partir de una única copia de ese fragmento original, o molde.

Quimioterapia: La quimioterapia es el uso de fármacos para destruir las células cancerosas. Actúa evitando que las células cancerosas crezcan y se dividan en más células. Debido a que las células cancerosas en general crecen y se dividen más rápido que las células sanas, la quimioterapia las destruye más rápido que a la mayoría de las células sanas.

Ras: Las proteínas Ras junto con el gen que lleva el mismo nombre, son un conjunto de interruptores-reguladores moleculares muy importantes en una gran variedad de rutas de transmisión de señales celulares que controlan diferentes fenómenos: integridad del citoesqueleto; proliferación, diferenciación, adhesión y migración celular y la apoptosis. Tanto el gen como las proteínas RAS

relacionadas, a menudo están alterados en los tumores malignos, provocando un aumento en la capacidad de invasión y metástasis, y una disminución de la apoptosis.

Receptor del Factor de Crecimiento Epidermal (EGFR): El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, ErbB-1 o HER1 en el ser humano) es el receptor celular de la superficie de la célula de los miembros de la familia del factor de crecimiento epidérmico. Las mutaciones que afectan a la expresión o actividad del EGFR pueden provocar cáncer.

Secuenciación: La secuenciación del ADN es un conjunto de métodos y técnicas bioquímicas cuya finalidad es la determinación del orden de los nucleótidos (A, C, G y T) en un oligonucleótido de ADN.

Supervivencia global: Periodo que transcurre desde la administración del tratamiento en estudio hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente.

Terapia biológica: La terapia biológica usa organismos vivos, sustancias procedentes de organismos vivos o versiones producidas en el laboratorio de tales sustancias para tratar enfermedades. Algunas terapias biológicas para el cáncer usan vacunas o bacterias para estimular el sistema inmunitario del cuerpo para que actúe contra las células cancerosas. Estos tipos de terapia biológica, los cuales algunas veces se llaman colectivamente "inmunoterapia" o "terapia modificadora de la respuesta biológica", no se apuntan directamente a las células cancerosas. Otras terapias biológicas, como los anticuerpos o segmentos de material genético (ARN o ADN), sí se apuntan directamente a células cancerosas.

Tratamiento adyuvante: Tratamiento adicional para el cáncer que se administra después del tratamiento primario para disminuir el riesgo de que el cáncer vuelva. La terapia adyuvante puede incluir quimioterapia, radioterapia, terapia con hormonas, terapia dirigida o terapia biológica.

Tratamiento de soporte: Tratamiento sintomático es precisamente el que se da al paciente para quitar únicamente los síntomas de la enfermedad que padece, no lo cura.

Tratamiento neoadyuvante: Tratamiento que se administra como primer paso para reducir el tamaño del tumor antes del tratamiento principal que generalmente consiste en cirugía. Entre los ejemplos de terapia adyuvante están la quimioterapia, la radioterapia y la terapia hormonal. Es un tipo de terapia de inducción.

Vías de transducción celular: La transducción de señal ocurre cuando una molécula de señalización de fluido extracelular activa un receptor de superficie de la célula. A su vez, este receptor altera moléculas intracelulares creando una respuesta.

Vías Ras-Raf-Map: Las vías de la MAP cinasas, MAP quinasas, vía MAPK/ERK o vía MAPK (de las siglas en inglés Mitogen-Activated Protein Kinases, o proteína quinasas activadas por mitógenos) es una ruta de transducción de señal de células de eucariotas que se sitúa corriente abajo de los receptores tirosín quinasas así como la mayoría de receptores para citocina.