

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
Departament de Medicina

**IMPACTE DE LES MUTACIONS DEL GEN KRAS EN
PACIENTS AFECTES DE CÀNCER COLORECTAL
METASTÀTIC I LA SEVA RELACIÓ AMB ELS
TRACTAMENTS BIOLÒGICS ASSOCIATS A LA
QUIMIOTERÀPIA**

TREBALL DE FI DE MÀSTER
EN INVESTIGACIÓ CLÍNICA APLICADA EN CIÈNCIES DE LA SALUT

Convocatòria Juny de 2013

Autora: Montse Pàmpols i Felip

Directors:

Carles Pericay Pijaume
Xavier Calvet Calvo

CERTIFICAT DELS CO-DIRECTORS DEL TREBALL DE FI DE MÀSTER

INVESTIGACIÓ CLÍNICA APLICADA EN CIÈNCIES DE LA SALUT

El Dr. Carles Pericay Pijaume, adjunt del Servei d'Oncologia Mèdica de la Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí de Sabadell,

i

El Dr. Xavier Calvet Calvo, adjunt del Servei de Digestiu de la Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí de Sabadell,

FAN CONSTAR,

que el treball titulat "IMPACTE DE LES MUTACIONS DEL GEN KRAS EN PACIENTS AFECTES DE CÀNCER COLORECTAL METASTÀTIC I LA SEVA RELACIÓ AMB ELS TRACTAMENTS BIOLÒGICS ASSOCIATS A LA QUIMIOTERÀPIA " ha estat realitzat sota la nostra co-direcció per la llicenciada, Montse Pàmpols Felip, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball de recerca dins del mòdul "TREBALL DE FI DE MÀSTER", corresponent al Màster Oficial "INVESTIGACIÓ CLÍNICA APLICADA EN CIÈNCIES DE LA SALUT" a la convocatòria de Juny de 2013

Carles Pericay Pijaume

Xavier Calvet Calvo

Sabadell, Juny de dos mil tretze

ÍNDEX:

	Acrònims	1
	Resum	2
1	INTRODUCCIÓ	3
1.1	Epidemiologia	3
1.2	Diagnòstic i Estadiatge	4
1.3	Biologia molecular	6
1.3.1	Generalitats	6
1.3.2	Vies de senyalització	7
1.3.2.1	Via de senyalització de EGFR i Família RAS	7
1.3.2.2	Via de senyalització de VEGF.....	9
1.4	Tractament	10
1.4.1	Cirurgia	10
1.4.3	Radioteràpia	10
1.4.3	Quimioteràpia	11
1.4.3.1	Tractament adjuvant del càncer de colon	11
1.4.3.2	Tractament del càncer de colon avançat.....	12
1.4.3.2.1	Primera línia de tractament.....	14
1.4.3.2.1.1	Teràpia anti-VEGF	14
1.4.3.2.1.2	Teràpia anti-EGFR	15
1.4.3.2.2	Segona línia de tractament	16
1.5.3	Tercera i posteriors línies de tractament.....	17
2	HIPÒTESIS.....	18
3	OBJECTIUS	19
4	MATERIAL I MÈTODES	20
4.1	Anàlisi de l'estat mutacional de KRAS	21
4.2	Anàlisi estadístic	21
5	RESULTATS	23

5.1	Població	23
5.2	Tractament amb Quimioteràpia	24
5.3	Resposta a la Quimioteràpia	24
5.3.1	Resposta Global	24
5.3.2.	Resposta en funció de l'estat mutacional de KRAS	25
5.3.2.1	Pacients amb estat mutacional natural	25
5.3.2.2	Pacients amb estat mutacional mutat	25
5.4	Supervivència Lliure de Progressió a primera línia de tractament	25
5.4.1	Supervivència Lliure de progressió	25
5.4.2.1	SLP en funció de l'estat mutacional de KRAS	26
5.4.2.2	SLP en funció del règim de Quimioteràpia administrada	26
5.4.2.2.1	SLP en funció del règim de Quimioteràpia administrada amb estat KRAS natural	26
5.4.2.2.2	SLP en funció del règim de Quimioteràpia administrada amb estat KRAS mutat	27
5.5	Supervivència Global	28
5.5.1	Supervivència Global total	28
5.5.2	SG en funció de l'estat mutacional de KRAS	28
6	DISCUSSIÓ	29
7	CONCLUSIONS	31
8	ANNEX	32
9	REFERÈNCIES	33
10	AGRAÏMENTS	39

ACRÒNIMS:

CCR	Càncer colorectal
CCRm	Càncer colorectal metastàtic
TC	Tomografia computaritzada
RM	Ressonància magnètica
UICC	International Union Against Cancer
EGFR	Receptor del factor de creixement epidèrmic
VEGF	Factor de creixement de l'endoteli vascular
RT	Radioteràpia
QT	Quimioteràpia
5FU	5-Fluorouracil
LV	Leucovorin / Àcid Folínic
TME	Escissió Total del Mesorecte
CPT11	Irinotecan
CEA	Antigen carcinoembrionari
LEV	Levamisol
LV	Leucovorin
HR	Hazard Ratio
SLP	Supervivència lliure de progressió
SG	Supervivència Global
RC	Resposta completa
RP	Resposta Parcial
ME	Malaltia estable
PM	Progressió malaltia
SPPS	Statistical Package for the Social Sciences
IC	Intèrval de confiança

RESUM:

El càncer colorectal és un dels càncers més comuns i amb major prevalença, presentant una supervivència als 5 anys per sota del 20% sense tractament.

Existeixen estudis que demostren que les mutacions en k-ras, present en el 40-50% de càncers colorectals, s'han convertit en marcadors de pronòstic i en factors predictius de manca de resposta a fàrmacs biològics com Cetuximab® o Panitumumab®.

Hem analitzat la mutació de KRAS en la nostra sèrie de 60 pacients afectes de càncer colorectal metastàtic candidats a primera línia de tractament. Aquesta mutació estava present en un 41.6%. En el moment del diagnòstic, presentaven malaltia metastàtica sincrònica el 56.6%. De tots ells, un 51.6% va rebre una combinació de quimioteràpia i anticòs monoclonal. En quant a la resposta obtinguda, el control de malaltia va arribar fins el 86.7% en el global de la sèrie.

La supervivència lliure de progressió en la nostra sèrie va ser de 11.74 mesos. En pacients amb KRAS natural va ser de 12,59 mesos vs 11.25 mesos en pacients amb KRAS mutat sense observar diferències estadísticament significatives ($p=0.958$). No es van observar diferències significatives en funció del règim de quimioteràpia administrada, independentment de l'estat de KRAS.

La supervivència global va ser de 32,16 mesos. En pacients amb KRAS natural va ser de 32,59 mesos vs. 28 mesos en pacients amb KRAS mutat sense observar diferències estadísticament significatives ($p=0.915$).

La limitació que significa un número petit de pacients, dins una sèrie assistencial, ens ha de fer ser cautelosos en quant a la valoració dels resultats .

1. INTRODUCCIÓ:

1.1 EPIDEMIOLOGIA:

El càncer colorectal (CCR) té una incidència a nivell mundial de 1.2 milions de casos anuals i més de 600.000 morts. La incidència més elevada s'observa en països desenvolupats (quasi 20 vegades superior respecte països en vies de desenvolupament).

En el nostre entorn, el CCR és la segona neoplàsia maligna diagnosticada amb més freqüència a Catalunya, representant el 14,6% i el 15,1% de tots els tumors malignes diagnosticats en els homes i en les dones, respectivament (2). En el cas d'Europa, el diagnòstic de CCR correspon al 12,8% de tots els casos incidents de neoplàsia en homes, i al 13,25% dels casos incidents en dones, segons dades del 2004 (3). En ambdós contextos, el CCR és la tercera neoplàsia més diagnosticada en els homes (per darrere del càncer de pulmó i de pròstata) i la segona en el cas de les dones (després del càncer de mama).

En termes de mortalitat, el CCR constitueix la segona causa de mort per càncer en els països desenvolupats. Segons dades del 2004 d'incidència i mortalitat per càncer a Europa, el CCR va ser la segona causa de mort tant en els homes (10,7% de totes les morts per càncer) com en les dones (13,4% de les morts relacionades amb el càncer) (3). Malgrat aquestes xifres, la mortalitat per CCR ha disminuït en els últims 30 anys, gràcies a la implementació de millores terapèutiques així com a l'establiment de programes de diagnòstic precoç.

El pronòstic final depèn de l'extensió de la malaltia. La taxa de supervivència a cinc anys en estadis primerencs (malaltia localitzada) es troba al voltant del 90%, però disminueix a aproximadament el 60 - 65% després de la disseminació als òrgans adjacents o nòduls limfàtics i és del voltant del 5-8% després de la disseminació a zones distants (2).

Encara que les taxes de mortalitat han anat descendint a causa de la millora de les opcions de tractament i la detecció precoç, un cop la malaltia presenti metàstasi (disseminació a altres òrgans) la supervivència mitjana global amb tractament és d'uns 24 mesos (4, 5, 6).

En termes globals, l'edat mitjana d'aparició està entre la sisena i setena dècades de la vida i es diagnostica més freqüentment en els homes amb una ràtio de 1,2 a 1,5, mantenint-se aquesta proporció en totes les edats (7).

En pacients amb menys de 40 anys és poc freqüent i normalment apareix en persones amb predisposició genètica o malalties de base tal com la malaltia inflamatòria intestinal (Malaltia de Crohn i Colitis Ulcerosa). També existeix un risc augmentat en aquelles persones amb malalties hereditàries, com la poliposi colònica familiar o el síndrome de Linch, tot i que més del 90% de casos de CCR són esporàdics.

El tipus histològic més freqüent en el CCR es l'adenocarcinoma, entre el 90 i 95% dels casos. El 10% restant correspon a un grup heterogeni on s'inclouen tumors epitelials (epidermoides de la unió anus-rectal i carcinomes adenoescamosos). Un altre grup poc freqüent són els tumors carcinoides, que representen aproximadament el 2% a 7% (8).

Pel que respecta a la seva localització en el moment del diagnòstic, la majoria de casos es presenten distalment, en sigma i recte (68%). De totes maneres, en els últims anys s'ha observat un augment de presentacions en còlon proximal. (9)

1.2 DIAGNÒSTIC I ESTADIATGE

El diagnòstic del CCR és bàsicament anatomopatològic, consistent en una mostra obtinguda d'una peça quirúrgica o d'una biòpsia endoscòpica. Per aquest motiu, la tècnica més habitual per al diagnòstic del tumor primari consisteix en una endoscòpia amb presa de biòpsies.

L'estadiatge ens serveix per definir l'estat de la malaltia i plantejar el tractament més adequat. El pes de l'estudi a distància del CCR recau de forma important en les proves d'imatge radiològica. Les proves habitualment realitzades són una radiografia de tòrax, una ecografia abdominal o una TC de tòrax i abdomino-pèlvic. Aquesta última tècnica és la que es recomana en la majoria de guies clíniques (10). En el cas de l'estadiatge local del càncer rectal, la ressonància magnètica (RM) i l'ecografia endorectal han demostrat augmentar la eficàcia diagnòstica.

La classificació TNM, establerta l'any 1978 per la UICC (Internacional Union Against Cancer), i modificada posteriorment, recull informació de l'extensió locoregional i a distància. Aquesta classificació ens divideix l'extensió del càncer en funció de la mida del tumor (T), l'afectació o no dels ganglis limfàtics regionals (N) i la presència o l'absència de metàstasis a distància (M).

La classificació TNM unifica els criteris terapèutics i presenta una elevada correlació pronòstica. L'any 2010 es va actualitzar aquesta classificació, per tal de determinar millor el pronòstic, quedant tal com es mostra a les taules 1-4.

Taula 1: Taula TNM: Extensió en funció de la mida del tumor (T)

Tumor Primari (T)	
T0	No hi ha prova de tumor primari.
Tis	Carcinoma in situ: intraepitelial o invasió de la lànima pròpia.
T1	El tumor invaeix la submucosa.
T2	El tumor invaeix la muscularis pròpia.
T3	El tumor invaeix a través de la muscularis pròpia fins als teixits preicolorectals.
T4a	El tumor penetra la superfície del peritoni visceral.
T4b	El tumor invaeix directament o s'adhereix a altres òrgans o estructures.

Taula 2: Taula TNM: Extensió en funció de l'afectació de ganglis limfàtics regionals (N)

Ganglis limfàtics regionals (N)	
Nx	No es poden avaluar els ganglis limfàtics regionals.
N0	No hi ha evidència de metàstasi a ganglis limfàtics regionals.
N1	Metàstasi en 1 a 3 ganglis limfàtics regionals.
N1a	Hi ha metàstasi en un gangli limfàtic regional.
N1b	Hi ha metàstasi en 2 o 3 ganglis limfàtics regionals.
N1c	Hi ha depòsits tumorals en la subserosa o en els teixits mesentèrics o pericòlics o perirectals sense evidència de metàstasi en ganglis regionals.
N2	Metàstasi en ≥ 4 ganglis limfàtics regionals.
N2a	Metàstasi en 4 -6 ganglis limfàtics regionals.
N2b	Metàstasi en ≥ 7 ganglis limfàtics regionals.

Taula 3: Taula TNM: Extensió en funció de presència o l'absència de metàstasi a distància (M)

Metàstasi a distància (M)	
M0	Absència de metàstasi a distància.
M1	Presència de metàstasi a distància
M1a	La metàstasi està confinada a un òrgan
M1b	Presència de metàstasi en més d'un òrgan o en el peritoneu.

Taula 4: Correlació entre estadis i classificació TNM

ESTADI	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1 T2	N0 N0	M0 M0
II --IIA --IIB --IIC	T3 T4a T4b	N0 N0 N0	M0 M0 M0
III --IIIA --IIIB --IIIC	T1/T2 T1 T3-T4a T2-T3 T1-T2 T4a T3-T4a T4b	N1/N1c N2a N1/N1c N2a N2b N2a N2B N1-N2	M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0
IV --IVA --IVB	Qualsevol T Qualsevol T	Qualsevol N Qualsevol N	M1a M1b

En el cas de les recidives tumorals, la TC és la tècnica més utilitzada i la que es considera d'elecció, ja siguin locals o a distància durant el seguiment, principalment per la seva eficàcia i disponibilitat. En alguns estudis recents s'ha demostrat que la RM presenta major sensibilitat que la TC en la detecció de lesions hepàtiques metastàtiques, tot i que, en la majoria dels centres, la tècnica d'imatge implantada és la TC per la seva gran disponibilitat (11-12).

1.3 BIOLOGIA MOLECULAR:

1.3.1. GENERALITATS:

El procés pel qual un tumor és capaç de formar metàstasis és seqüencial i comporta completar una sèrie d'etapes. El procés s'inicia en el moment del creixement tumoral inicial i la invasió local, es segueix de la disseminació via sanguínia, la invasió d'altres òrgans i l'establiment i creixement progressiu en l'òrgan metastàtic diana.

Segons el model proposat per Fearon i Vogelstein (1990), el càncer es desenvoluparia d'una forma ordenada, a través d'una sèrie de canvis genètics (13). A més, existeix la hipòtesi que considera l'aparició de cèl·lules tumorals amb un fenotip bioquímic diferent, alta malignitat i poder metastàtic, dins del tumor primitiu i en la seva progressió a fases avançades (14).

Entre les alteracions genètiques específiques on l'expressió molecular es relaciona amb el procés metastàtic es troba el gen K-ras (12p), present en el 40-50% dels càncers colorectals esporàdics i relacionat amb la formació d'adenomes (15). I és conegut que l'aparició de mutacions del gen K-ras disminueix la supervivència i el període lliure de malaltia en el càncer colorectal (16-18).

Per mantenir el creixement tumoral inicial, cal una aportació suficient de nutrients que es realitzarà mitjançant la formació de nous vasos sanguinis a partir dels ja existents. Aquest procés s'anomena angiogènesi (19-21).

El procés angiogènic es troba regulat per factors activadors i inhibidors, entre els quals hi ha un estat d'equilibri, que es pot alterar en condicions fisiològiques o patològiques. Les cèl·lules tumorals poden alterar aquest equilibri, ja sigui per augment dels activadors o disminució dels inhibidors, permetent la posada en marxa de l'anomenat "interruptor angiogènic" (22). Aquesta activació de l'angiogènesi ve mediada per la hipòxia tumoral (23) i per l'aparició d'oncògens i la pèrdua de gens supressors. En models experimentals, certs oncògens (v-ras, v-raf, k-ras) estimulen l'angiogènesi induint la formació del factor de creixement de l'endoteli vascular (VEGF) (24, 25) i reduint la trombospodina 1, que és un potent inhibidor de la angiogènesi (26). La pèrdua del p53 produeix una disminució de la trombospodina 1 i un augment del VEGF (27).

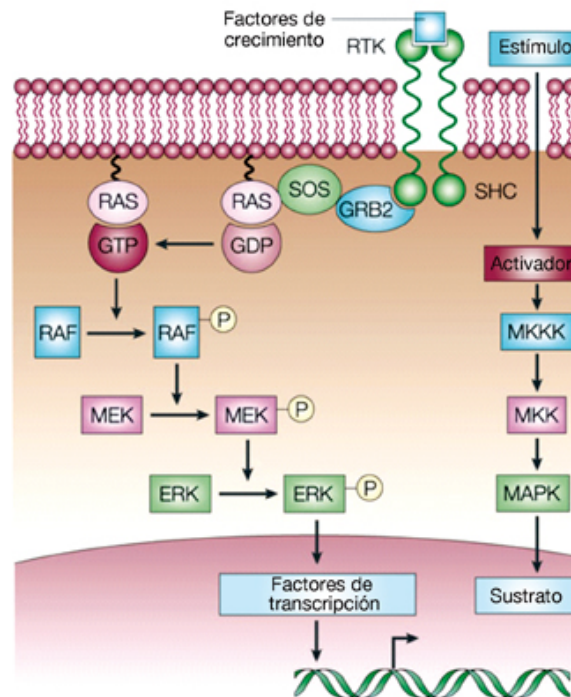
Com a regla general l'aparició d'oncògens facilitaria l'angiogènesi per augment dels activadors i la deleció del gen supressor facilitaria l'angiogènesi per disminució dels inhibidors (28). La presència d'oncògens i la pèrdua del p53 es traduiria en una desviació de les cèl·lules tumorals cap a un fenotip angiogènic (29). L'adquisició d'aquest fenotip angiogènic que té lloc en etapes primerenques del desenvolupament tumoral (22).

1.3.2 VIES DE SENYALITZACIÓ:

1.3.2.1. VIA DE SENYALITZACIÓ DE EGFR I FAMÍLIA RAS:

EGFR és una glicoproteïna transmembrana de la família HER (ErbB). Es coneix com HER1 o ErbB1 i es compon de la porció N-terminal extracel·lular i d'una porció C-terminal amb funció tirosin-kinasa intracel·lular. Aquesta es troba sobre-expressada en molts càncers, incloent entre un 70-90% el càncer de còlon metastàtic.

El procés de senyalització cel·lular es desencadena quan una molècula inductora, un factor de creixement, s'uneix al seu receptor de membrana. Això comporta que aquest receptor s'uneixi a un altre receptor de membrana (de la mateixa família) i s'activi, produint l'activació del domini intracel·lular citoplasmàtic del receptor. Aquí s'inicia una cadena de senyalització, en forma de fosforilacions de proteïnes a nivell citoplasmàtic (Ras- Raf MAPK, PI3K i AKT) i intranuclear, que acaba activant als factors de transcripció dels gens. El resultat és l'activació perpètua de la senyal anti-apoptòtica, de proliferació, d'angiogènesis, de migració i de metàstasi.



Mutacions simples en codons 12, 13 i 61 del cromosoma 12, afecten als aminoàcids que intervenen en el canvi GDP-GTP i per tant, en la senyal mitogènica intervinguda per RAS. Al 1982, es van descriure per primera vegada els 3 proto-oncògens del RAS: H-ras (cromosoma 11p 15.5), N-ras (cromosoma 1p13.2) i K-ras (cromosoma 12p 12.2). Les mutacions en KRAS són les més freqüents, el mecanisme pel qual és produeixen són transversions (substitució d'una pirimidina per una purina o viceversa) i de forma menys freqüent transicions (substitució d'una pirimidina per una pirimidina o d'una purina per una purina), sobretot en els codons 12 i 13.

La mutació provoca inactivació de l'activitat GTPasa de la proteïna del RAS, i causa acumulació de la forma activa, això activa PI3K, MAPK, comportant així transformació maligna cel·lular. Es troben sobretot en pàncrees (70-90%), colon (30-50%), pulmó (30%), cap i coll (10%) i afecten en pacients fumadors i en el subtipus histològic adenocarcinomes (30, 31) .

En el càncer de còlon, on les mutacions de KRAS es troben en un 30-50%, s'ha demostrat que fàrmacs inhibidors del EGFR (Cetuximab i Panitumumab, anticossos que competeixen amb el lligant i eviten l'activació del receptor EGFR) aporten un benefici en aquells tumors amb subtipus natural per KRAS.

1.3.2.2 VIA DE SENYALITZACIÓ DEL VEGF:

El VEGF és una glicoproteïna dimeritzada descoberta l'any 1995. Forma part d'una família que també inclou el Factor de Creixement Placentari (PIGF), el VEGF-B, el VEGF-C, el VEGF-D i el VEGF-E. La nomenclatura d'aquests membres més recents ha convertit al primer VEGF en ser descobert en VEGF-A, tot i que en general es denomina simplement VEGF (32-36)

El gen humà del VEGF s'assigna al cromosoma 6 i existeixen diferents isoformes en funció dels exons que contingui: VEGF 121, VEGF 165, VEGF 189 i VEGF 206.

L'expressió del VEGF està regulada per una gran diversitat d'estímuls, entre els quals la hipòxia, alguns factors de creixement, l'òxid nítric i algunes hormones. La seva funció dins de la cascada de l'angiogènesi és actuar de senyalitzadora, estimulants la divisió i migració de cèl·lules endotelials. També és un vasodilatador i incrementa la permeabilitat vascular.

Quan el VEGF s'uneix als seus receptors, que s'expressen constitutivament en les cèl·lules endotelials vasculars, es provoca la seva dimerització. Aquests receptors són del tipus tirosin quinasa i s'activen a través d'una fosforilació induïda per la seva dimerització.

Les principals respostes que indueix el VEGF en les cèl·lules endotelials, a través de diversos intermediaris intracel·lulars, són la promoció de la supervivència, la inducció de la proliferació i la migració cel·lular, la regulació de la permeabilitat i l'estímul de la síntesi de vasodilatadors, i la inhibició de l'apoptosi a través de l'activació de la Kinasa antiapoptòtica Akt/PKB a través de PI3K. (32-36).

En el càncer de còlon metastàtic, s'ha demostrat la sobre-expressió de VEGF en un 70-90% dels casos, conferint pitjor pronòstic i pitjor resposta al tractament amb quimioteràpia.

S'ha intentat aconseguir tractaments destinats a inhibir l'angiogènesi mitjançant el bloqueig del receptor per VEGF, inhibint així la formació de neo-vasos, i el creixement del tumor. Els primers estudis es van realitzar amb anticossos murins anti-VEGF, amb els quals s'aconseguia inhibir el creixement de xeno-injerts tumorals. No va ser fins l'any 1997 en què es van realitzar els primers estudis amb anticossos humanitzats dirigits contra VEGF (Bevacizumab, Avastin®) (37).

1.4 TRACTAMENT:

1.4.1. CIRURGIA

La cirurgia en el càncer de còlon té l'objectiu de realitzar una extirpació radical del tumor, incloent marges amplis de seguretat i ressecant també els ganglis limfàtics de drenatge tributaris de la lesió tumoral.

Les tècniques quirúrgiques utilitzades són les estàndards per a cada localització tumoral. Per als tumors de còlon dret, es realitza una hemicolectomia dreta per a aquells tumors localitzats des cec fins angle hepàtic i una hemicolectomia dreta ampliada per als tumors de còlon transvers. Per als tumors de còlon esquerre, es realitza una hemicolectomia esquerra per aquells tumors localitzats en l'angle esplènic i el còlon descendent. La sigmoidectomia i la resecció anterior alta s'utilitzen per als tumors de sigma i rectesigma. En el cas del tumors rectals es realitzar una resecció anterior baixa o una amputació abdomino-perineal (intervenció de Miles).

En el cas d'obstrucció intestinal, si cal cirurgia urgent, la tècnica més utilitzada és la de Hartmann (38). Actualment, amb la col·locació de pròtesis auto-expansibles en cas d'obstruccions agudes han permès augmentar el nombre de cirurgies electives i per tant han disminuït el nombre complicacions postoperatòries (39, 40).

1.4.2. RADIOTERÀPIA

El paper de la radioteràpia en el càncer de còlon no ha demostrat efectivitat, ocasionant una toxicitat que ha fet desistir del seu ús. En el càncer rectal, la radioteràpia és un dels tractament utilitzats en la neoadjuvència i adjuvència.

Desde l'any 1990, els pacients amb càncer de recte localment avançat es tracten de forma adjuvant. Va ser en el 2004, quan Sauer et al (41) reporten que la combinació de 5FU amb RT preoperatòria (neoadjuvant) seguit de QT adjuvant basada en 5FU reduïa les taxes de recidiva local als 5 anys (6 vs 13%) i millorava el compliment i perfil de toxicitat, comparat amb el mateix esquema administrat post cirurgia (adjuvant), però no es van observar milloria de la SG als 5 anys ni milloria en la taxa acumulada de metàstasi a distància.

En relació a la tècnica quirúrgica associada a radioteràpia, l'estudi del Dutch Colorectal Group, reporta que la RT preoperatòria de curs curt (5Gy al dia x 5 dies) millora la taxa de recaigudes locals (5 vs 11%) en pacients sotmesos a TME (escissió total del mesorecte) respecte als que només rebien tractament amb cirurgia, però tampoc aconseguixen diferències en supervivència (42).

S'ha publicat altres estudis que reporten un millor control local i reducció de l'estadiatge tumoral postquirúrgic, quan els pacients es tracten amb quimioteràpia més radioteràpia preoperatòria convencional (45-50.4Gy), però cap ha demostrat augment de supervivència global (43-44).

Fins ara, cap estudi aleatoritzat ha demostrat una superioritat del tractament preoperatori combinat amb QT/RT vs RT de curs curt (5Gy x5), però donat que aquest últim esquema no pot combinar-se de forma segura amb la QT i que la taxa de respostes complertes patològiques es menor (16% vs 1%), es recomana tractament preoperatori amb 5FU/RT(45-50.4Gy) (45).

1.4.3. QUIMIOTERÀPIA:

Els pacients que presenten un càncer de còlon amb afectació dels nòduls limfàtics són candidats a quimioteràpia adjuvant després de cirurgia inicial en l'intent de prevenir la recurrència metastàtica de la malaltia. Un cop disseminada a zones distants, el tractament consisteix essencialment en quimioteràpia pal·liativa.

Malgrat el fet que del 75% al 80% de tots els pacients amb carcinoma colorectal acudiran en un estadi on la malaltia pot ser eliminada quirúrgicament, gairebé la meitat d'aquests pacients desenvoluparan malaltia metastàtica. A més, normalment del 20% al 25% dels pacients es diagnostiquen amb malaltia metastàtica en el diagnòstic (46, 47, 48)

1.4.3.1. TRACTAMENT ADJUVANT AL CÀNCER DE CÒLON

El tractament adjuvant del càncer de còlon amb quimioteràpia és el que s'aplica al pacient sense evidència de malaltia residual després de la cirurgia amb intenció curativa. Aquest tractament incrementa l'interval lliure de malaltia i perllonga la supervivència en els tumors de còlon amb ganglis positius. (49)

El tractament adjuvant està indicat en cas d'estadiatsges III i en alguns casos d'estadis II amb alt risc de recaiguda o factors de mal pronòstic definits per característiques clinicopatològiques i tipus de cirurgia realitzada. Aquests inclouen: marges afectes, 11 o menys ganglis estudiats, T4, perforació o obstrucció intestinal, histologia pobrament diferenciada, CEA >5 pre-cirurgia, alt grau histològic o invasió perineural, limfàtica o vascular (50)

La primera evidència científica del benefici de la quimioteràpia administrada postcirurgia es va produir en 1988 (51). Des de llavors s'ha produït una important evolució amb la incorporació de nous i millors agents quimioteràpics als esquemes d'adjuvència.

La base del tractament sistèmic adjuvant és el 5Fluorouracil (FU). Els primers estudis en monoteràpia amb FU no van demostrar, durant els anys 70 i 80, benefici en termes de supervivència del tractament adjuvant respecte l'abordatge exclusivament quirúrgic d'aquests pacients (52). No és fins a principis dels anys 90, quan, gràcies als bons resultats obtinguts amb els anomenats moduladors de l'activitat del FU, levamisol

(LEV) i leucovorin (LV), que el tractament adjuvant adquireix una nova dimensió. L'efecte modulador de LEV i LV en termes d'eficàcia clínica es va comparar en dos estudis (INT-0089 (53, 54) i grup QUASAR (55), confirmant la manca de benefici de l'addició de LEV (SG a 3 anys 69,4% vs 71,5%) i demostrant que LV com a modulador era igual d'efectiu a dosis baixes que a dosis altes (SG a 3 anys 70,1% vs 71,0%).

Una de les estratègies per millorar la teràpia adjuvant, ha estat l'avaluació de la seguretat i l'eficàcia de diversos mètodes d'administració de 5FU. S'ha comparat diferents règims de QT adjuvant amb 5FU en infusió contínua respecte d'esquemes de 5FU en bolus (estudi PETACC-2), mostrant menor toxicitat i major tolerància amb el 5FU administrat en infusió, però sense detectar diferències en la supervivència (56).

En quant a l'ús de fluoropirimidines orals, l'estudi X-ACT (57), que compara l'administració de QT estàndard respecte capecitabina en monoteràpia, no observa diferències significatives (SLP de 60,8% vs 56,7% i una SG d'71,4%, vs. 68,4% per als pacients tractats amb capecitabina i 5-Fluorouracil endovenós respectivament). (58)

A finals de la dècada dels noranta, van aparèixer dues noves drogues actives enfront del càncer colorectal avançat, com són l'oxaliplatí i l'irinotecan, i van demostrar una alta activitat antitumoral, sobretot quan es combinaven amb 5FU/LV.

En adjuvència, l'oxaliplatí ha demostrat eficàcia en 3 estudis (MOSAIC, NSABP-C07 i NO16968), amb resultats positius per estadis III (59-63). L'estudi MOSAIC (Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-FU-LV in the Adjuvant treatment of Colon cancer) comparava l'esquema d'infusió de 5FU/LV de De Gramont amb el mateix esquema associat a Oxaliplatí (FOLFOX-4). En l'estudi es van incloure 2246 pacients amb estadis II i III de càncer de còlon i la SLP als 3 anys de seguiment va ser superior per la branca que contenia oxaliplatí (78,2% vs. 72,9%). Aquestes dades van permetre l'aprovació de l'esquema FOLFOX-4 com a tractament adjuvant l'any 2004. L'any 2009 es va publicar l'actualització dels resultats, on es va observar diferències significatives en SLP en els estadis III (66,4% vs. 58,9%, p: 0,005), però no en estadis II (83,7% vs. 79,9%, p: 0,258) (59, 60).

El paper de l'irinotecan en el tractament adjuvant s'ha estudiat en 3 estudis (CALGB 89803, Accord02/FFCD 9802 i PETACC-3), tots ells amb resultats negatius, sense impacte en supervivència lliure de malaltia ni global i amb un augment de toxicitat (64-67).

1.4.3.2. TRACTAMENT DEL CÀNCER DE CÒLON AVANÇAT

Els pacients amb un càncer de còlon estadi IV presenten afectació tumoral a distància, és a dir, metàstasis. La presència de metàstasis pot ser sincrònica (en el moment del diagnòstic) o metacrònica (aparició en el seguiment, després de la cirurgia del tumor primari).

És conegut el pitjor pronòstic dels tumors colorectals amb metàstasis sincròniques. A causa de la major activitat dels tractaments actuals, sembla no haver-hi diferències en el pronòstic dels pacients en què s'opera el tumor primari i aquells que es tracten sense ressecat. Encara no hi ha estudis aleatoritzats que ho confirmin, l'estudi fase II, NSABP-C10, en què 90 pacients amb un càncer de còlon no ressecat i metàstasi sincròniques van ser tractats amb FOLFOX + bevacizumab, no va observar un augment de la morbiditat (16% d'obstrucció, perforació, sagnat) deguda al tumor primari, amb una supervivència global de 19,9 mesos (68). La dada més important va ser la falta de correlació entre la resposta de les metàstasis hepàtiques i la resposta del tumor primari (Correlació de Spearman 0,44, p: 0,021). La quimioteràpia va ser eficaç en les metàstasis fins al 93% dels casos i només en el 65% en els tumors primaris (69). És important conèixer que els pacients amb metàstasis sincròniques que s'operen després d'administrar quimioteràpia, presenten uns índexs de resposta completa patològica del tumor primari i les metàstasis, només del 0,5% al 10%.

Els pacients amb metàstasis metacròniques presenten una supervivència major que els que presenten metàstasis sincròniques, encara que les dades són contradictòries i procedeixen d'estudis retrospectius. Així, en un sub-estudi de l'estudi CAIRO (Capecitabina, Irinotecan i Oxaliplatí) del Dutch Colorectal Cancer Group, no es van observar diferències en la supervivència global entre els pacients amb el tumor primari ressecat i amb metàstasi sincròniques (17,6 mesos) o metacròniques (18,5 mesos, p = 0,24) (70).

El tractament quirúrgic dels pacients amb metàstasis metacròniques dependrà del lloc d'aparició de la recurrència. Les opcions de tractament quirúrgic inclouen: resecció de les recurrències locals, resecció de metàstasis hepàtiques, radiofreqüència associada de lesions hepàtiques no resecables, resecció de metàstasis pulmonars i reseccions pal·liatives de localitzacions tumorals concretes (ganglionars, subcutànies, peritoneals, etc.). Prop del 50% de les recurrències del càncer colorectal seran al fetge. En els casos en què es consideren ressecables, la supervivència a 5 anys superarà el 25%.

Els esquemes de quimioteràpia basats en combinacions de fluorouracil, leucovorin i oxaliplatí o irinotecan (FOLFOX / FOLFIRI) en els pacients afectes de càncer colorectal metastàtic no ressecable, permeten la conversió d'aproximadament un 13% d'aquests pacients a una situació de ressecabilitat, amb unes taxes de supervivència a 5 anys que oscil·len entre un 33% i un 50% (71). L'associació de bevacizumab als esquemes de quimioteràpia estàndard, ha permès a més, augmentar el nombre de respostes patològiques completes a la quimioteràpia (72). Aquest punt és de vital importància si es té en compte que la resposta patològica es correlaciona amb l'increment de supervivència d'aquests pacients, i fins i tot s'ha proposat com a objectiu terapèutic en la resecció de les metàstasis hepàtiques de tumors primaris colorectals (73).

Quan el fàrmac associat a la quimioteràpia és cetuximab, l'estudi CELIM (Cetuximab in Neoadjuvant Treatment of Non-Resectable Colorectal Liver Metastases) ha demostrat que la taxa de ressecabilitat pot arribar al 33% dels pacients afectes de metàstasis hepàtiques úniques no resecables d'inici . A més, la determinació de Kras de manera

retrospectiva, va demostrar un significatiu augment de l'activitat en els tumors que eren K-ras wild-type (70%) enfront dels que tenien K-ras mutat (41%) (74) .

1.4.3.2.1 PRIMERA LÍNIA DE TRACTAMENT

Els pacients amb metàstasis sense opció a cirurgia són candidats a quimioteràpia. Aquest grup de pacients està format per aquells pacients que presenten afectació d'un únic òrgan de forma massiva, o de metàstasis en múltiples localitzacions de forma disseminada que impossibiliten la resecció completa de la malaltia, independentment que la malaltia es presenti de forma sincrònica o metacrònica .

Des de l'any 2000 han aparegut diversos estudis que han demostrat un augment de la supervivència global, la supervivència lliure de progressió i la taxa de respostes dels pacients tractats amb combinacions de 5FU + leucovorin i oxaliplatí o irinotecan. A l'any 2004, l'estudi del Intergroup N9741 comparava l'esquema IFL (irinotecan + 5-FU en bolus / leucovorin) amb l'esquema FOLFOX4 (oxaliplatí, 5FU en infusió contínua i leucovorin) com a primera línia de tractament per al càncer de còlon metastàtic. Aquest estudi va demostrar un augment significatiu de la supervivència lliure de progressió (mitjana, 6,9 mesos vs. 8,7 mesos, $p = 0,014$; HR = 0,74, i de la supervivència global (15,0 mesos vs. 19, 5 mesos, $p = 0,001$; HR = 0,66), a favor de l'esquema FOLFOX4 (75).

En els anys 2004 i 2005 es van presentar 2 nous estudis que avaluaven FOLFOX i FOLFIRI (irinotecan, 5FU en infusió contínua i leucovorin), demostrant que no hi havia diferències entre els dos esquemes de tractament en relació amb la SLP i la SG (76, 77). Des d'aquell moment, tots dos esquemes es van considerar equivalents per al tractament del càncer de còlon metastàtic en primera línia.

Un altre estudi rellevant va ser la comparació entre FUOX (5-FU, oxaliplatí) i CAPOX (capecitabina, oxaliplatí) a la primera línia del càncer colorectal metastàtic. Dos estudis fase III van demostrar la no inferioritat de CAPOX davant FUOX (78, 79).

1.4.3.2.1.1 TERÀPIA ANTI-VEGF:

L'ús de bevacizumab en la primera línia de càncer colorectal metastàtic ha estat avaluat en dos estudis.

En el primer, Hurwitz et al. aleatoritzar un total de 813 pacients a rebre l'esquema IFL (irinotecan, 5FU en bolus i leucovorin durant 4 setmanes cada 6 setmanes) vs. IFL més bevacizumab. El braç experimental va presentar una millora significativa de la SLP (10,6 vs. 6,2 mesos, HR = 0,54; $P < 0,001$) i la SG (20,3 vs. 15, 6 mesos, HR = 0,66 ; $P < 0,001$) (6). En el nou context en el qual les mutacions en el gen KRAS s'han convertit en marcador pronòstic del CCRm i en factor predictiu de manca de resposta als fàrmacs anti-EGFR, Hurwitz et al van avaluar, retrospectivament, l'eficàcia de BV segons l'estat del KRAS, en 230 pacients de l'estudi pivotal (80). D'acord amb els

resultats, els autors van concloure que el benefici clínic de bevacizumab associat a IFL és independent de l'estat del gen KRAS, a diferència del que s'ha observat amb els fàrmacs anti-EGFR.

En el segon estudi, l'estudi NO16966, Saltz et al. comparava 1400 pacients, 350 pacients per braç de tractament, en un esquema 2x2, a rebre tractament amb XELOX vs FOLFOX4, al seu torn, aquests esquemes amb placebo vs bevacizumab. Els resultats van ser d'equivalència en l'activitat dels esquemes XELOX vs FOLFOX4. Es va observar un augment de la SLP per als esquemes en què s'afegia bevacizumab (9,4 vs. 8,0 mesos; HR: 0,83, p: 0,0023). La SG observada va ser de 21,3 mesos vs. 19,9 mesos, HR: 0,89; p: 0,077) per als pacients que van rebre bevacizumab davant dels que no el van rebre (81).

Actualment s'està estudiant l'ús d'un nou fàrmac, l'aflibercept. En l'assaig clínic VELOUR de segona línia, s'analitzen 1.226 pacients que han progressat a un règim basat en oxaliplatí. Els pacients van ser aleatoritzats a rebre aflibercept 4 mg/kg en combinació amb FOLFIRI (n = 612) cada 2 setmanes o FOLFIRI cada 2 setmanes (n = 614) sol. Es va observar una SG mitjana significativament més llarga en el grup d'aflibercept (13,5 vs 12,06 mesos; HR = 0,817; p = 0,0032). La SLP mitjana també va ser significativament major en el grup d'aflibercept, amb un augment absolut de 2,23 mesos sobre el grup placebo (6,9 vs 4,67 mesos; HR = 0,76; p = 0,00007), el que representava aproximadament una reducció del 25% en el risc de progressió de la malaltia. (82-83).

1.4.3.2.1.2 TERÀPIA ANTI-EGFR:

Així mateix, hi ha també 2 grans estudis en primera línia de CCRM l'esquema de tractament inclou un anti-EGFR: l'estudi CRYSTAL i l'estudi PRIME.

L'estudi CRYSTAL (84) va aleatoritzar 1198 pacients a rebre FOLFIRI amb o sense cetuximab. L'estudi va demostrar un augment estadísticament significatiu de la SLP de 8,9 vs. 8,0 mesos (HR: 0,85, p: 0,048), però sense benefici en la SG (19,9 vs. 18,6 mesos, HR: 0,93, p: 0,31). La taxa de respostes també va ser superior en els pacients tractats amb cetuximab (46,9% vs. 38,7%). Quan l'any 2008 es va confirmar la manca d'efectivitat del tractament amb anticossos anti-EGFR en els pacients que presentaven un estatus del gen de K-ras mutat, es va realitzar l'estudi de les mostres tumorals dels pacients inclosos en l'estudi per reavaluar els resultats.

Amb l'anàlisi del 89% de les mostres tumorals, els resultats dels pacients amb K-ras wild-type va demostrar una SLP de 9,9 vs. 8,4 mesos (HR: 0,696, p: 0,0012), una SG de 23,5 vs. 20 mesos (HR: 0,796, p: 0,0094), i un índex de respostes de 57,3% vs. 39,7%. També es va confirmar que els pacients amb una mutació en el gen K-ras no es beneficiaven del tractament amb cetuximab. En els pacients amb el gen K-ras mutat, la SLP va ser de 7,4 mesos vs. 7,7 mesos, la SG va ser de 16,2 mesos vs. 16,7 mesos i l'índex de respostes de 31,3% vs. 36,1% (85).

L'estudi PRIME va aleatoritzar 1183 a rebre tractament de primera línia amb l'esquema FOLFOX4 +/- Panitumumab. L'estudi va analitzar el 93% de les mostres tumorals per a la determinació de l'estat mutacional del gen K-ras. Els resultats en els pacients amb un tumor K-ras wild-type per a la SLP, objectiu principal de l'estudi, van ser de 9,6 vs. 8,0 mesos (HR per progressió: 0,80, p: 0,02), i un índex de respostes del 55% vs. 48%. La supervivència global va ser de 24,4 vs. 18,8 mesos (HR per mortalitat: 0,83, p: 0,16), a favor de la combinació sense arribar a la significació. D'altra banda, es va demostrar una vegada més, que els pacients amb un estat K-ras mutat, no es beneficiaven, o fins i tot veien reduïda la seva supervivència quan s'administrava un agent anti-EGFR juntament amb l'esquema de quimioteràpia convencional. La SLP i la SG per al subgrup de K-ras mutat, van ser per l'esquema FOLFOX4 amb panitumumab vs FOLFOX4 sol, de 7,3 vs. 8,8 mesos i de 15,1 vs. 18,7 mesos respectivament (86).

1.4.3.2.2 SEGONA LÍNIA DE TRACTAMENT

En segona línia, després de progressió a oxaliplatí, irinotecan ha mostrat que millora la supervivència comparat amb 5FU en infusió contínua o amb el tractament de suport (87). També oxaliplatí ha demostrat benefici en segona línia quan s'objectiva progressió a irinotecan. Rothenberg et al compara 5-FU en infusió contínua, oxaliplatí, o FOLFOX4, obtenint una mitjana de supervivència lliure de progressió més llarga per FOLFOX4 (4,6 mesos vs. 2,7 mesos) (88).

D'altra banda, els estudis de Tournigand et al. (76) i de Collucci et al. (77) van demostrar que era equivalent administrar una primera línia d'oxaliplatí o d'irinotecan, per després continuar amb una segona línia alternativa al fàrmac administrat en la primera línia de tractament.

Amb l'aparició dels tractaments biològics, l'espectre de combinacions ha augmentat. Giantonio et al. van presentar l'estudi E3200, en què els pacients, després de la progressió d'un tractament de primera línia amb irinotecan, eren aleatoritzats a rebre FOLFOX4 amb o sense bevacizumab. Els resultats van reportar índexs de respostes de 22,7% vs 8,6% (p <0,0001). La SLP i la SG van ser significativament superiors (7,3 vs. 4,7 mesos, p <, 0001) i (12,9 vs. 10,8 mesos, p = 0,0011) pel braç amb bevacizumab (89) .

L'estudi EPIC, va aleatoritzar 1298 pacients a rebre tractament amb irinotecan en monoteràpia vs irinotecan més cetuximab en pacients que havien progressat a oxaliplatí de primera línia. No es van observar diferències significatives en la supervivència global (10,7 mesos vs. 10,0 mesos, HR: 0,975, p: 0,71), segurament degut al gran creuament de tractaments a la progressió. En canvi si hi va haver diferències significatives a favor de l'esquema que contenia cetuximab en quant a la SLP, (4,0 vs. 2,6 mesos; HR per progressió: 0,692, p = 0,0001), i a l'índex de respostes (16,4% vs. 4,2%, p: 0,0001) (90).

L'estudi de Peeters et al. va aleatoritzar 1186 pacients que havien progressat després d'una primera línia que contingués una fluoropirimidina, a rebre tractament amb

FOLFIRI vs FOLFIRI + panitumumab. Els pacients van ser avaluats fins a en un 91% per a l'estat mutacional de K-ras. En els pacients amb k-ras natural, la SLP i la SG van ser superiors en els pacients tractats al braç amb panitumumab (5,9 vs. 3,9 mesos, HR per progressió: 0,73; $p = 0,004$, i 14,5 vs. 12,5 mesos, HR per mortalitat: 0,85, $p = 0,12$). L'índex de respostes es va elevar fins al 35% enfront del 10% en els pacients sense panitumumab. Els pacients amb k-ras mutat, no es van beneficiar del tractament anti-EGFR. La SLP va ser de 5,0 vs. 4,9 mesos, HR per progressió: 0,85, $p = 0,14$ i la SG va ser de 11,8 vs. 11,1 mesos, HR per mortalitat: 0,94, $p = 0,55$ (91).

1.4.3.2.3 TERCERA I POSTERiors LÍNIES DE TRACTAMENT

En el tractament de 3a línia i posteriors del càncer colorectal metastàtic hi ha pocs estudis aleatoritzats que aportin dades per als pacients que arriben a aquesta situació de la seva malaltia.

Avui en dia, amb els nous fàrmacs biològics, que han augmentat l'índex de resposta tumoral i la supervivència lliure de progressió dels pacients tractats amb aquestes noves combinacions, s'està afermant el concepte de 3a línia i posteriors, ja sigui amb esquemes de QT associada a un agent biològic o amb aquest últim en monoteràpia.

Al gener d'aquest any s'ha publicat l'estudi CORRECT (92) on s'avalua l'eficàcia de regorafenib, un inhibidor multi-tirosin quinasa, vs la millor teràpia de suport. L'estudi inclou 1052 pacients. La SG va ser de 6,4 mesos en el grup regorafenib vs 5 mesos en el grup placebo (HR 0,77, IC 0.64 -0.94, $p = 0,0052$).

2. HIPÒTESI DE TREBALL

El càncer colorectal presenta metàstasis en un 50% de tots els casos, ja sigui en el diagnòstic o durant el seguiment. Els tractaments de quimioteràpia per al càncer colorectal metastàtic han presentat augment en la seva activitat durant els últims 10 anys. I l'addició de tractaments biològics als esquemes de quimioteràpia ha permès millorar-ne la supervivència dels pacients. Però des de l'any 2008, el coneixement de la presència de mutacions k-ras en els tumors colorectals metastàtics, ha permès detectar diferències en l'activitat dels diferents tractaments administrats als pacients.

Amb aquests coneixements, en aquests moments desconeixem quina és la seqüència de tractament més òptima per aconseguir la millor supervivència dels pacients afectes de càncer colorectal metastàtic. És per aquest motiu que creiem oportú estudiar els diferents tractaments que han realitzat els nostres pacients i poder detectar beneficis en les diferents seqüències realitzades.

3. OBJECTIUS:

- 1.- Avaluar la supervivència global dels pacients afectes de càncer colorectal metastàtic en una sèrie de pacients consecutius tractats a l'Hospital de Sabadell
- 2.- Avaluar la supervivència lliure de progressió dels pacients afectes de càncer colorectal metastàtic en una sèrie de pacients consecutius tractats a l'Hospital de Sabadell
- 3.- Avaluar la supervivència global i la supervivència lliure de progressió dels pacients segons l'estat de K-ras.
- 4.- Avaluar la resposta al tractament de quimioteràpia, de forma global i separada per estatus de K-ras.
- 5.- Avaluar variables clíniques dels pacients segons estatus de K-ras.
- 6.- Avaluar l'activitat dels diferents esquemes de tractament administrat en primera línia (RR, SLP, SG)
- 7.- Intentar definir les millors seqüències de tractament, des de la primera línia fins a la mort del pacient

4. MATERIAL I MÈTODES:

Els criteris d'inclusió van ser:

- 1.- Pacients diagnosticats d'adenocarcinoma colorectal metastàtic.
- 2.- Pacients tractats al Servei d'Oncologia Mèdica de l'Hospital de Sabadell, Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí.
- 3.- Ser candidats a un tractament de quimioteràpia de primera línia amb un esquema format per un doblet (Oxaliplatí o Irinotecan associat a una fluoropirimidina) amb o sense un tractament biològic.
- 4.- Disposar de la determinació de l'estat mutacional de K-ras.
- 5.- Poder ser seguits al Servei d'Oncologia Mèdica de l'Hospital de Sabadell, Corporació Sanitària Universitària Parc Taulí..

Les variables analitzades van ser:

- Edat: en el moment del diagnòstic
- Sexe: home o dona
- Data del diagnòstic: dia, mes i any del diagnòstic del càncer colorectal
- Data del diagnòstic de l'estadi IV: dia, mes i any del diagnòstic del càncer colorectal estadi IV
- Estadiatge: mitjançant la classificació TNM
- Localització de primari:
 - o Colon dret:
 - Cec
 - Colon ascendent
 - o Colon transvers
 - o Colon esquerre: descendent
 - o Sigma i recte-sigma
 - o Recte
- Nombre i localitzacions de metàstasis:
 - o Fetge
 - o Pulmó
 - o Peritoni
 - o Retroperitoni
 - o Combinacions:
 - Fetge + altra localització
 - Altres combinacions
- KRAS: estat mutacional (natural o mutat)
- Tipus de tractament de primera línia: Fàrmacs administrats
 - o FOLFOX
 - o FOLFIRI
 - o Qualsevol QT + Bevacizumab

- Qualsevol QT + Cetuximab
- Capecitabina
- Irinotecan
- Inici de primera línia: dia, mes i any de l'inici del tractament
- Fi de primera línia: dia, mes i any del fi del tractament
- Resecabilitat de les lesions metastàtiques
- Data de resecabilitat de les lesions metastàtiques: dia, mes i any de la cirurgia
- Tipus de Resposta al tractament de primera línia: S'utilitzaren els criteris d'avaluació de resposta RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), a partir de les imatges radiològiques per TAC.
 - Resposta Completa (RC): desaparició de totes les lesions diana.
 - Resposta Parcial (RP): reducció d'almenys un 30% de la suma dels diàmetres de les lesions diana.
 - Malaltia Estable (ME): ni la suficient reducció per considerar-ne RP ni el suficient increment com per considerar PM.
 - Progressió de la malaltia (PM): increment d'almenys un 20% en la suma dels diàmetres de les lesions diana.
 - Toxicitat secundari a tractament
 - Éxitus secundari al tractament

4.1 Anàlisi de l'estat mutacional de KRAS

L'anàlisi de la mostra tumoral dels pacients es va realitzar al Laboratori de Biologia Molecular del Servei d'Anatomia Patològica de la Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí.

Un cop obtinguda la mostra tumoral mitjançant una biòpsia, es fixa en formalina i se'n fa un bloc de parafina i laminetes amb tincions d'hematoxilina-eosina. El primer dia que la mostra arriba al laboratori es fa la recepció d'aquesta, anotant-hi la data de la recepció i assignant-hi un codi per a cada pacient. El segon dia, el patòleg confirma la histologia tumoral, seguidament selecciona i delimita la zona de la mostra millor conservada d'on farà l'estudi. El tercer dia els tècnics de laboratori fan les disseccions del bloc de parafina i la microdissecció amb làser. El quart dia, es fa l'extracció de DNA per part del biòleg. En el cinquè i sisè dia, mitjançant la tècnica PCR obtenen pel gen KRAS la mutació del 12 o 13. El dia següent la data manager reporta els resultats als investigadors

4.2 Anàlisi Estadístic:

Es realitzà un anàlisi descriptiu de les variables analitzades mitjançant estadístics per variables quantitatives: mitjana, mediana, desviacions estàndard, màxim, mínim; i qualitatives: freqüències absolutes i relatives.

El test de Fisher i la prova de Chi quadrat es va utilitzar per avaluar l'associació entre variables categòriques. Per avaluar les variables quantitatives, s'utilitzà la t de Student.

Es va realitzar l'estudi de Kaplan Meier per a la determinació de la supervivència global i de la supervivència lliure de progressió i es van realitzar els Log ranks corresponents per tal d'objectivar diferències entre els diferents grups amb els seus intervals de confiança al 95%. Es considerà significació estadística quan hi havia un valor de $p < 0.05$.

Es va definir la Supervivència Global (SG) aquell interval de temps transcorregut entre el diagnòstic de l'estadi IV i la data de l'última revisió o èxitus per qualsevol causa.

Es va definir la Supervivència Lliure de Progressió (SLP) aquell temps definit com interval entre l'inici del tractament de primera línia i la progressió tumoral.

L'anàlisi es dugué a terme utilitzant SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versió 17 per Windows.

5. RESULTATS

5.1 POBLACIÓ:

Es van incloure en l'estudi 60 pacients consecutius diagnosticats de càncer colorectal tractats en el Servei d'Oncologia Mèdica de la Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí de Sabadell. Es van seleccionar aquells pacients candidats a rebre tractament amb esquemes de quimioteràpia de combinació amb oxaliplatí o irinotecan amb fluoropirimidines.

Les característiques dels pacients s'exposen a la Taula 1. Els pacients tenien una mitjana d'edat de 61.66 anys (43-83) i el 61.6% eren homes. La localització del tumor primari en el moment del diagnòstic de la malaltia va ser: 11.6% a colon dret (cec i ascendent), 8.3% a colon transvers, 10% a colon descendent, 38.3% a recte-sigma i 31.6% a recte.

En el moment del diagnòstic, presentaven malaltia metastàtica sincrònica el 56.6%. La distribució de les localitzacions metastàtiques va ser: 45% a fetge, 11.6% a pulmó, 5% a peritoni i 5% a retroperitoni. Un 33.3% dels pacients presentava dos o més localitzacions.

En la sèrie, un 58.3% presentava estat mutacional KRAS natural i 41.6% un estat mutat. Dels 60 pacients analitzats, un 45% es va poder realitzar cirurgia de les metàstasis en el curs de tota la malaltia.

Taula 1: característiques de la població.

Edat		61.66 (43-83)
Sexe	Homes	37 (61.6%)
	Dones	23 (38.3%)
Metastàtic al Diagnòstic	Sí	34 (56.6%)
	No	26 (43.3%)
Localització del Primari	Cec i Colon Ascendent	7 (11.6%)
	Colon Transvers	5 (8.3%)
	Colon Descendent	6 (10%)
	Recte i Sigma	23 (38.3%)
	Recte	19 (31.6%)
Localització de M1	Fetge	27(45%)
	Pulmó	7(11.6%)
	Peritoni	3 (5%)
	Retroperitoni	3 (5%)
	Fetge + altres	13 (21.6%)
	Combinacions d'altres	7 (11.6%)
Estat de KRAS	Natural	35 (58.3%)
	Mutat	25 (41.6%)
Resecció de M1	Sí	27 (55%)
	No	33 (45%)

5.2 TRACTAMENT AMB QUIMIOTERÀPIA:

La mitjana de cicles administrats va ser de 9.62 (interval 1-30). Un 48.3% dels pacients van rebre QT sola i la resta (51.6%) una combinació de quimioteràpia i anticòs monoclonal.

La distribució dels esquemes de tractament eren QT basada en 5FU en monoteràpia (6.6%), QT basada en oxaliplatí (33.3%), QT basada en irinotecan (8.3%), QT associada amb Bevacizumab (46.6%) i QT associada amb Cetuximab (5%).

5.3 RESPOSTA A LA QUIMIOTERÀPIA:

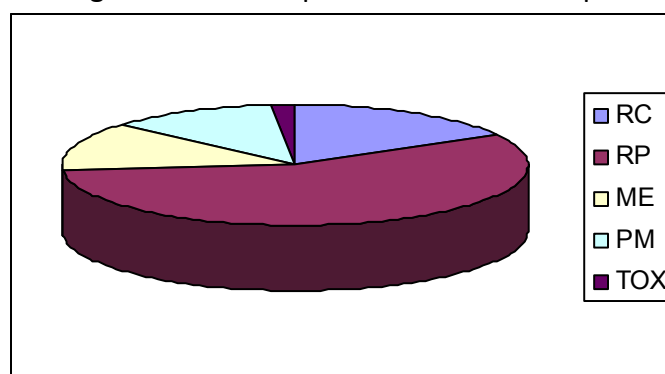
5.3.1. RESPOSTA GLOBAL:

Es de destacar que un 16.7% dels pacients van aconseguir una resposta radiològica completa. En un 56.7% la resposta parcial va ser la millor resposta aconseguida. Només un 11.6% de tots els pacients tractats van progressar en curs de tractament. En global, el control de malaltia (RC + RP + ME) va arribar fins el 86.7% i només un 11.7% van progressar en curs de tractament (taula 2 i Fig1).

Taula 2: Resposta global a la QT (nombre i percentatge)

TIPUS DE RESPOSTA	NOMBRE	PERCENTATGE
RESPOSTA COMPLERTA	10	16.7
RESPOSTA PARCIAL	34	56.7
ESTABILITZACIÓ DE MALALTIA	8	13.3
PROGRESSIÓ	7	11.7
TOXICITAT	1	1.7
ÉXITUS	0	0
TOTAL	60	100

Fig 1 Taxes de Resposta a la Quimioteràpia



5.3.2. RESPOSTA EN FUNCIÓ DE L'ESTAT MUTACIONAL DE KRAS:

5.3.2.1. PACIENTS AMB ESTAT MUTACIONAL NATURAL:

Dels 35 pacients que presentaven K-ras natural, 17 van rebre un règim de QT convencional i 18 un règim de QT associada a un agent biològic.

Les respostes al tractament van ser: un 14.3% va obtenir resposta completa, un 57.1% una resposta parcial, un 8.7% una estabilització de la malaltia i un 17.1% van progressar (Taula 3)

5.3.2.2. PACIENTS AMB ESTAT MUTACIONAL MUTAT:

Dels 25 pacients que presentaven K-ras mutat, 12 van rebre un règim de QT convencional i 13 un règim de QT associada a un agent biològic.

Les respostes al tractament van ser: un 20% va obtenir resposta completa, un 56% una resposta parcial, un 20% una estabilització de la malaltia i un 4% van progressar (Taula 3).

Taula 3: Resposta a primera línia: global i en funció de KRAS (nombre i percentatge)

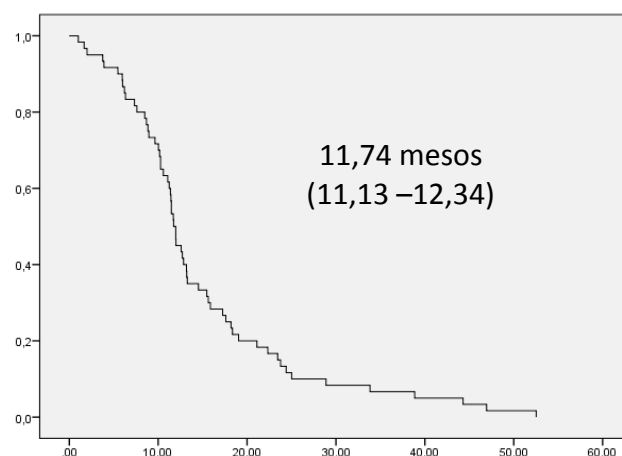
			RESPOSTA A PRIMERA LÍNIA			
			RC	RP	ME	PR
KRAS	Natural	Nombre(%)	5 (14,3)	20 (57,1)	3 (8,7)	6 (17,1)
	Mutat	Nombre (%)	5 (20,0)	14 (56,0)	5 (20,0)	1 (4,0)
Total		Nombre (%)	10 (16,7)	34 (56,7)	8 (13,3)	7 (11,7)

RC: resposta completa; RP: resposta parcial, ME: malaltia estable; PR: progressió de malaltia

5.4 SUPERVIVÈNCIA LLIURE DE PROGRESSIÓ A PRIMERA LÍNIA DE TRACTAMENT:

5.4.1. SUPERVIVÈNCIA LLIURE DE PROGRESSIÓ

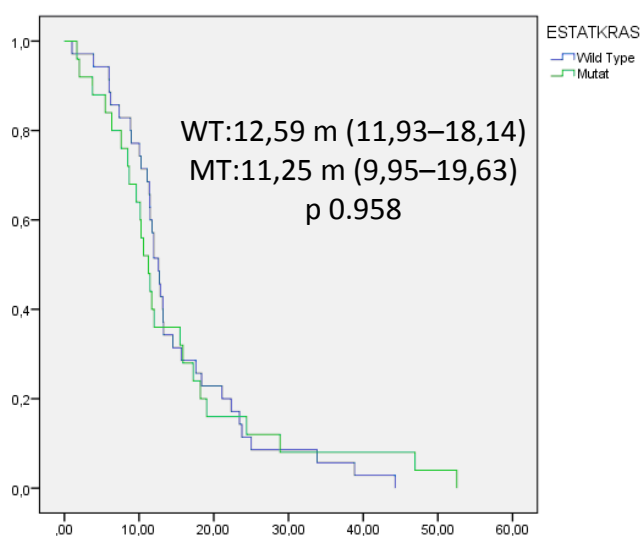
La Supervivència Lliure de Progressió (SLP) en la nostra sèrie va ser de 11.74 mesos, amb un interval de confiança del 95% (IC 95%) entre 11.13 i 12.34 mesos (Gràfic 1).



Gràfic 1: Supervivència Lliure de Progressió

5.3.2. SUPERVIVÈNCIA LLIURE DE PROGRESSIÓ EN FUNCIÓ DE L'ESTAT MUTACIONAL DE KRAS:

La SLP en pacients amb KRAS natural va ser de 12,59 mesos (IC 95% 11,93 – 18,14 mesos) i en pacients amb KRAS mutat va ser de 11,25 mesos (IC 95% 9,95 – 19,63 mesos), sense observar diferències estadísticament significatives ($p=0.958$) (Gràfic 2).



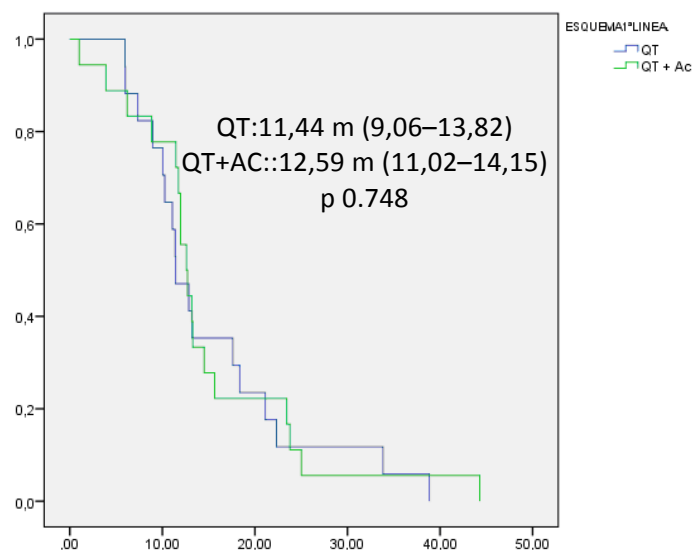
Gràfic 2: SLP en funció d'estat de KRAS

5.3.2. SUPERVIVÈNCIA LLIURE DE PROGRESSIÓ EN FUNCIÓ DEL RÈGIM DE QUIMIOTERÀPIA ADMINISTRADA:

5.3.2.1. SLP EN FUNCIÓ DEL RÈGIM DE QUIMIOTERÀPIA ADMINISTRADA AMB ESTAT KRAS NATURAL:

La SLP en pacients que reben esquemes de QT és de 11,44 mesos (IC 95% 9,06 – 13,82 mesos) i en els que reben esquemes de QT associats a anticòs és de 12,59 mesos (IC

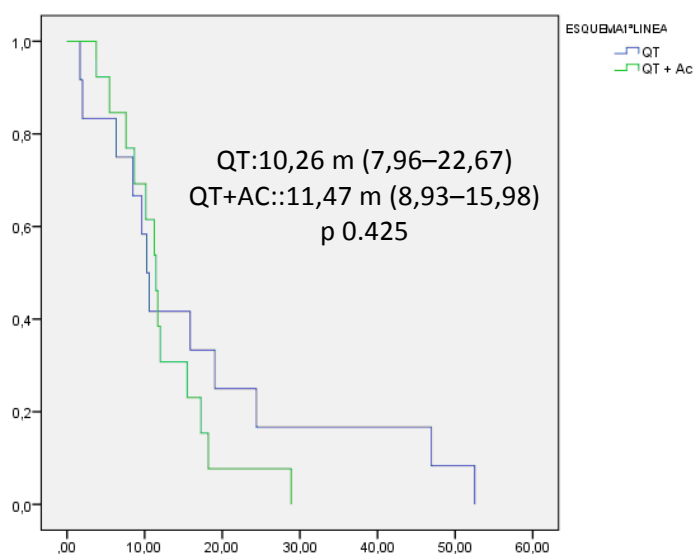
95% 11,02 – 14,15 mesos), sense observar diferències estadísticament significatives ($p=0.748$) (Gràfic 3).



Gràfic 3: SLP en KRAS natural en funció de la QT administrada

5.3.2.1. SLP EN FUNCÍO DEL RÈGIM DE QUIMIOTERÀPIA ADMINISTRADA AMB ESTAT KRAS MUTAT:

La SLP en pacients que reben esquemes de QT és de 10,26 mesos (IC 95% 7,96 – 22,67 mesos) i en els que reben esquemes de QT associats a anticòs és de 11,47 mesos (IC 95% 8,93 – 15,98 mesos), sense observar diferències estadísticament significatives ($p=0.425$) (Gràfic 4).

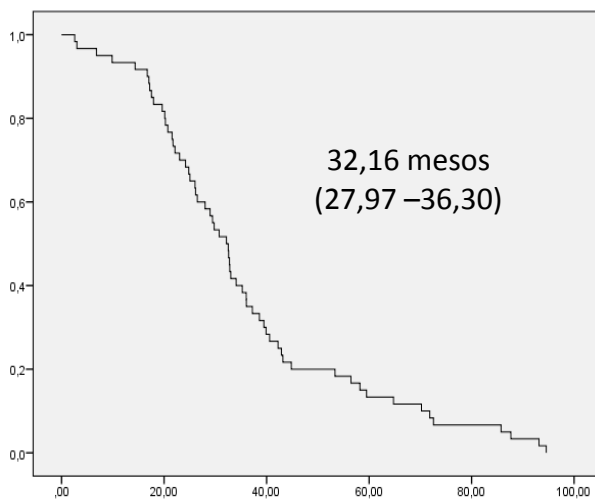


Gràfic 4: SLP en KRAS mutat en funció de la QT administrada

5.5 SUPERVIVÈNCIA GLOBAL

5.5.1. SUPERVIVÈNCIA GLOBAL TOTAL:

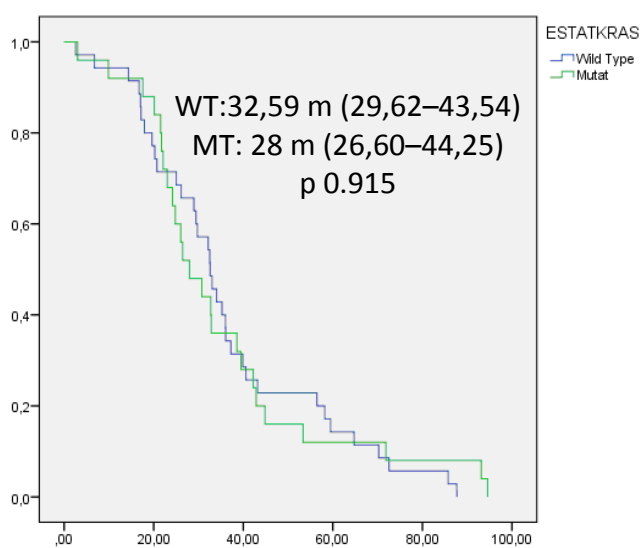
La SG en la nostra sèrie va ser de 32,16 mesos (IC 95% 27,97 – 36,30 mesos) (Gràfic 5).



Gràfic 5: Supervivència Global

5.5.2. SUPERVIVÈNCIA GLOBAL EN FUNCIÓ DE L'ESTAT MUTACIONAL DE KRAS:

La SLP en pacients amb KRAS natural va ser de 32,59 mesos (IC 95% 29,62 – 43,54 mesos) i en pacients amb KRAS mutat de 28 mesos (IC 95% 26,60 – 44,25 mesos), sense diferències estadístiques ($p=0.915$) (Gràfic 6).



Gràfic 6: SG en funció d'estat de KRAS

6. DISCUSSIÓ:

Els tractaments del càncer colorectal metastàtic (CCRm) han evolucionat notablement en els últims 10 anys des de l'addició de tractaments biològics als esquemes de QT convencionals. Això ha permès augmentar la supervivència dels pacients i obtenir un augment de les respostes de les lesions, sobretot a nivell hepàtic. En aquesta localització metastàtica, l'augment de les respostes ha fet que s'augmenti la resecabilitat(69).

Des de l'any 2008, el coneixement de la presència de la mutació de K-ras en un 30-50% de tumors colorectals, ha permès dividir els pacients afectes de CCRm en població mutada o natural. Fàrmacs antiVEGF com Bevacizumab® han demostrat eficàcia associats a tots els esquemes de quimioteràpia, independentment de l'estat de K-ras (80), mentre que els fàrmacs biològics antiEGFR com Cetuximab®, Panitumumab® només han demostrat eficàcia en pacients portadors de tumors K-ras natiu o sense mutació (85,86).

En el nostre estudi, on hem analitzat de forma prospectiva el paper de K-ras en CCR metastàtic en 60 pacients, hem observat una prevalença de la mutació similar a altres sèries publicades (69), un 41.6% (25 de 60 pacients). I més de la meitat (51.6%) de tots els pacients estudiats a la nostra sèrie, han rebut un tractament de combinació de quimioteràpia amb anticòs.

Analitzant el total de la sèrie s'ha observat que el mCCR és més freqüent en homes amb una ratio de quasi 2:1 (38.3% vs 61.6%) i la mitjana d'edat de diagnòstic és de 61.6 anys. Aquesta dada es inferior al que observem en la literatura (7), on la mitjana és de 68-70 anys, i això és degut a que tots els pacients de la nostra sèrie tenien com a criteri d'inclusió el poder ser tractats amb una combinació de quimioteràpia associat o no a un agent biològic. Això crea un biaix de selecció de pacients amb bon estat general, tributaris a rebre tractament de primera línia i per això la mitjana és similar a la que trobem ens els estudis de primera línia de tractament publicats.(84)

La distribució de les metàstasis varia segons les sèries estudiades, sense poder ser concloents a diferenciar els pacients amb presentació única i els que presenten diverses localitzacions. Entre el 30% i el 50% es localitzen al fetge com a primera localització al diagnòstic (en la nostra sèrie un 66.6% de totes les localitzacions al diagnòstic i un 45% dels que es van presentar com localització única).

Durant tota l'evolució de la malaltia s'han aconseguit taxes de resposta que permeten rescats quirúrgics de les metàstasis en més de la meitat dels nostres pacients (55%). En el total de la sèrie, amb el tractament amb QT, ja fos sola o associada amb un anticòs, vam obtenir resposta completa o parcial en un 73.3% dels pacients i una estabilització de la malaltia en un 13.3%. Això demostra taxes de control de malaltia globals del 86%.

Pel fet de voler augmentar l'activitat dels tractaments envers les metàstasis, la nostra sèrie presenta un augment de pacients amb afectació hepàtica única. Com sabem pels estudis randomitzats, afegir un agent biològic a l'esquema de QT augmenta el nombre de respostes, facilitant i augmentant el nombre de reseccions de les metàstasis hepàtiques. Es per aquest motiu que el 55% dels pacients de la nostra sèrie van poder ser sotmesos a rescats quirúrgics. Aquesta dada està molt per sobre del 33% de ressecabilitat dels pacients amb afectació única hepàtica no ressecable com l'estudi CELIM. (74)

Quan hem analitzat si algun esquema de quimioteràpia podia tenir més activitat respecte d'altres, els resultats no van ser significatius. Aquesta dada es pot explicar pel petit nombre de pacients de la nostra sèrie.

La supervivència lliure de progressió (SLP) en la nostra sèrie va ser de 11.74 mesos. Quan analitzem la SLP en funció de l'estat de KRAS, s'observa que és de 12.59 mesos en pacients amb KRAS natural, 1.3 mesos major que els pacients amb KRAS mutat, que és de 11.25 mesos, independentment del tractament de quimioteràpia rebut, sense arribar a diferències estadísticament significatives.

En els pacients que reben un tractament de quimioteràpia associat a un agent biològic, s'observa una major supervivència lliure de progressió respecte als pacients que reben un tractament de quimioteràpia sense agent biològic. En pacients amb KRAS natural, la Supervivència Lliure de Progressió augmenta 1.15 mesos quan reben un agent biològic (de 11.44 mesos a 12.59 mesos), increment similar al que s'ha observat en l'estudi CRYSTAL (de 8.4 a 9.9 mesos) i en l'estudi PRIME (de 8 a 9.6 mesos) (84,85,86). En pacients amb KRAS mutat també hem objectivat una major supervivència lliure de progressió quan reben tractament amb quimioteràpia associada amb un agent biològic (1.21 mesos: de 10.26 a 11.47). Aquestes dades concorden més amb les dades de Supervivència Lliure de Progressió que observa en l'estudi NO16966 (0.8 mesos: de 8 a 9.4 mesos) (6,81), que a les descrites per Hurwitz en l'estudi AVF2107g (4.4 mesos: de 6.2 a 10.6 mesos).

La supervivència global observada en la nostra sèrie va ser de 32.16 mesos. Analitzant en funció de KRAS observem major supervivència en pacients amb estat KRAS natural (32.59 mesos) vs mutat (28 mesos) sense objectivar diferències estadísticament significatives.

Aquestes supervivències són superiors a les que observem en la literatura (mitjanes de 24 mesos). Això es deu a que, en la nostra sèrie, els pacients estaven seleccionats a poder rebre tractaments amb quimioteràpia associada a un agent biològic, que són més actius, ja que permeten augmentar el nombre de respostes i això, a la vegada, augmenta la proporció de rescats quirúrgics de les metàstasis, com es demostra en el 55% de pacients operats de les metàstasis en la nostra sèrie.

7. CONCLUSIONS:

La limitació que significa un nombre petit de pacients, dins una sèrie assistencial, ens ha de fer ser cautelosos en quant a la valoració dels resultats. De totes les maneres, hem arribat a uns resultats que ens han permès obtenir les següents conclusions:

- 1- No hem observat diferències estadísticament significatives ni en supervivència lliure de progressió ni en la supervivència global en el grup de pacients K-ras natural o mutat, tot i que en pacients amb KRAS natural hi ha un augment no significatiu d'ambdues supervivències.
- 2- No hem observat diferències estadísticament significatives en funció del règim de quimioteràpia administrada, però tant pel subtipus K-ras mutat com pel subtipus K-ras natural, les supervivències global i lliure de progressió tenen tendència a ser majors en el subgrup de tractament que associa un anticòs.
- 3- Més de la meitat dels pacients en que s'ha associat un fàrmac biològic a la quimioteràpia, han pogut sotmetre's a una resecció de les lesions metastàsiques.
- 4- Tenim la necessitat de seguir en el temps i adjuntar a l'estudi, un nombre major de pacients, per poder obtenir resultats que serveixin per validar aquests resultats.

8. ANNEX: ESQUEMES DE QUIMIOTERÀPIA

DE GRAMONT: 5Fluorouracil 600 mg/m² en infusió contínua de 24 hores dia 1-2, 5Fluorouracil 400 mg/m² bolus dia 1-2, Àcid folínic 200 mg/m² bolus dia 1-2 cada 14 dies;

FOLFOX-4: Oxaliplatí 85 mg/m² dia 1 + 5Fluorouracil 600 mg/m² en infusió contínua de 24 hores dies 1-2, 5Fluorouracil 400 mg/m² bolus dia 1-2, Àcid folínic 200 mg/m² bolus dia 1-2 cada 14 dies;

FOLFOX-6: Oxaliplatí 100 mg/m² dia 1 + 5Fluorouracil 2400 mg/m² en infusió contínua de 46 hores, 5Fluorouracil 400 mg/m² bolus dia 1-2, Àcid folínic 200 mg/m² bolus dia 1-2 cada 14 dies;

mFOLFOX-6: Oxaliplatí 85 mg/m² dia 1 + 5Fluorouracil 2400 mg/m² en infusió contínua de 46 hores, 5Fluorouracil 400 mg/m² bolus dia 1-2, Àcid folínic 200 mg/m² bolus dia 1-2 cada 14 dies;

FOLFIRI: Irinotecan 180 mg/m² dia 1 cada 14 dies + 5Fluorouracil 600 mg/m² en infusió contínua de 24 hores dia 1-2, 400 mg/m² bolus dia 1-2, 200 mg/m² bolus dia 1-2 cada 14 dies;

MAYO: Esquema Clínica Mayo (5FU 425mg/m² + LV 20mg/m² dies 1-5 cada 4 setmanes, en 24 setmanes)

UFT+LV: UFT 300mg/m²/día + Leucovorin 90mg/dia durant 4 setmanes cada 5 setmanes, 24 setmanes.

X-ACT (CAPE): Capecitabina (1250 mg/m²/12h/14 dies cada 21 dias, en 24 setmanes.

XELOX: Oxaliplatí 130 mg/m² dia 1 + Capecitabina 1000 mg/m²/12 hores dies 1-14 cada 21 dies.

9. REFERÈNCIES:

1. Chu E. Clin Colorectal Canc. 2011; Epub. 6. GLOBOCAN 2008, Internacional Agency for Research on Cancer. Disponible en <http://globocan.iarc.fr/>
2. OncoGuia de còlon i recte:
<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/aatrm/pdf/og0303ca.pdf>
3. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. Ann Oncol 2005; 16: 481-8.
4. Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A and on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. Ann Oncol. 2010;21(Suppl 5):v93-v97
5. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, de Gramont A. FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized GERCOR Study. Journal of Clinical Oncology 2004;22(2):229-237.
6. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. The New Engl and Journal of Medicine 2004;350(23):2335-2342.
7. Borrás, J.M., et al., [Analysis of cancer incidence, survival and mortality according to the main tumoral localizations, 1985-2019: colorectal cancer]. Med Clin (Barc), 2008. 131 Suppl 1: p. 58-62.
8. DiSario, J.A., et al., Colorectal cancers of rare histologic types compared with adenocarcinomas. Dis Colon Rectum, 1994. 37(12): p. 1277-80.
9. Mensink PB, Kolman JJ, van Baarlen J, Kleibeuker JH. Change in anatomic distribution and incidence of colorectal carcinoma over a period of 15 years: clinical considerations. Dis Colon Rectum 2002;45 (10):1393-6
10. Ribes, J., et al., [Predictions of cancer incidence and mortality in Catalonia to 2015 by means of Bayesian models]. Med Clin (Barc), 2008. 131 Suppl 1: p. 32-41.
11. Burt RW, Barthel JS, Dunn JB et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Colorectal cancer screening. J Natl Compr Canc Netw 2010;8;8-61
12. Dighe S, Purkayastha S, Swift I, Tekkis PP, Darzi A, A'Hern R, Brown G. Diagnostic precision of CT in local staging of colon cancers: a metaanalysis. Clin Radiol 2010;65:708-19
13. Fearon ER, Vogelstein B A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 1990; 61: 759-767.
14. Fidler IJ, Kripke ML Metastasis results from preexisting variant cells within a malignant tumor. Science 1977; 197: 893-895.
15. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern S, Preisinger AC, Leppert M et al Genetic alterations during colorectal tumor development. N Engl J Med 1988; 319: 525-532.
16. Cerottini JP The type of K-ras mutation determines prognosis in colorectal cancer. Am J Surg 1998; 175: 198-202.
17. Tortola S, Marcuello E, González I, Reyes G, Arribas R, Aiza G et al p53 and K-ras gene mutations correlate with tumor aggressiveness but are not of routine prognostic value in colorectal cancer. J Clin Oncol 1999; 17: 1375-1381.
18. Iniesta P, De Juan C, Caldes T, Vega FJ, Massa MJ, Cerdán FJ et al Genetic abnormalities and microsatellite instability in colorectal cancer. Cancer Detect Prev 1998; 22: 383-395.
19. Folkman J Tumor angiogenesis: therapeutic implications. N Engl J Med 1971; 285: 1182-1186.

20. Folkman J What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *Natl Cancer Inst* 1990; 82: 4-6.
21. Liotta LA, Steeg PS, Stetler-Stevenson WG Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation. *Cell* 1991; 64: 327-336.
22. Hanahan D, Folkman J Patterns and emerging mechanisms of the angiogenesis switch during tumorigenesis. *Cell* 1996; 86: 353-364.
23. Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia – initiate angiogenesis. *Nature* 1992; 359: 843-845.
24. Rak J, Filmus J, Finkenzeller G, Grugel S, Marme D, Kerbel RS Oncogenes as inducers of tumor angiogenesis. *CancerMetastasisRev* 1995; 14: 699-703.
25. Rak J, Mitsuhashi Y, Bayko L, Filmus J, Shirasawa S, Sasazuki T et al Mutant ras oncogenes upregulate VEGF/VGF expression: implications for induction and inhibition of tumor angiogenesis. *Cancer Res* 1995; 55: 4575-4580.
26. Zabrenetsky V, Harns C, Steeg PS, Roberts DD Expression of the extracellular matrix molecule thrombospondin inversely correlates with malignant progression of melanoma, lung and breast carcinoma cell lines. *Int J Cancer* 1994; 59: 191-195.
27. Kieser A, Wiech HA, Bradner G, Marme D, Kolch W Mutant p53 potentiates protein kinase C induction of vascular endothelial growth factor expression. *Oncogene* 1994; 9: 936-939.
28. Mukopadhyay D, Tsiokas L, Sukhatme VP Wild-type p53 and v-src exert opposing influences on human vascular endothelial growth factor expression. *Cancer Res* 1995; 55: 6161-6165.
29. Daneron KM, Volpert OV, Tainsky MA, Bouck N Control of angiogenesis in fibroblast by p53 regulation of thrombospondin-1. *Science* 1994; 265: 1582-1587.
30. Baselga J. Determinants of Resistance to Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Agents. *J Clin Oncol* 2008; Vol 26, number 10.
31. Khosravi-far R, et al. The Ras signal transduction pathway. *CancerMet.Rev* 1994; 13: 67-89
32. Zachary I, Glikli G. Signaling transduction mechanisms mediating biological actions of the vascular endothelial growth factor family. *Cardiovasc Res* 2001;49: 568-81
33. Ferrara N, Gerber H-P, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9: 669-76
34. Takahashi H, Shibuya M. The Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)/VEGF receptor System and its role under physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond)* 2005;109:227-41
35. Roy H, Bhardwaj S, Ylä-Herttuala S. Biology of vascular endothelial growth factors. *FEBS Lett* 2006; 580:2879-87
36. Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signaling in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006;7:359-71
37. Ferrara N., Vascular endothelial growth factor as a target for anticancer therapy. *Oncologist*, 2004. 9 Suppl 1: p. 2-10.
38. McArdle, C.S. and D.J. Hole, Emergency presentation of colorectal cancer is associated with poor 5-year survival. *Br J Surg*, 2004. 91(5): p. 605-9.
39. Sebastian, S., et al., Pooled analysis of the efficacy and safety of self-expanding metal stenting in malignant colorectal obstruction. *Am J Gastroenterol*, 2004. 99(10): p. 2051-7.
40. Fregonese, D., et al., Ultraflex precision colonic stent placement as a bridge to surgery in patients with malignant colon obstruction. *Gastrointest Endosc*, 2008. 67(1): p. 68-73
41. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-40

42. Van Gijn W, Marijnen CAM, Nagtegaal ID et al. Preoperative radiotherapy with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-yr follow up of the multicentre, randomized controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011; 12:575-82
43. Gerard J-P, Conroy T, Bonnetain F, et al Preoperative radiotherapy with or without Concurrent Fluorouracil and Leucovorin in T3-4 Rectal cancer: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006;24:4620-5.
44. Bosset JF, Collette L, Calais G et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1114-23
45. Bujko K, Nowacki MP, et al. Long-Term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93:1215-23.
46. Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A and on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol*. 2010;21(Suppl 5):v93-v97
47. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, de Gramont A. FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized GERCOR Study. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22(2):229-237.
48. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *The New England Journal of Medicine* 2004;350(23):2335-2342.
49. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA*, 1990. 264(11): p. 1444-50.
50. Aranda E, Abad A, Carrato A, Cervantes A, Tabernero J, Díaz-Rubio E; TTD Group. Guides for adjuvant treatment of colon cancer. TTD group. *Clin Transl Oncol*. 2006 Feb; 8;98-102.
51. Wolmark, N., et al., Postoperative adjuvant chemotherapy or BCG for colon cancer: results from NSABP protocol C-01. *J Natl Cancer Inst*, 1988. 80(1): p. 30-6.
52. Wolpin BM, Meyerhardt JA, Mamon HJ, et al. Adjuvant treatment for colorectal cancer. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:168-85.
53. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al. Fluorouracil, leucovorin and levamisole adjuvant therapy for colon cancer: five year final report of INT-0089. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:256a (abstract).
54. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol* 2005; 23:8671-8678
55. QUASAR Collaborative group. Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial. *The Lancet* 2000; 355: 1588-1596
56. Carrato A, Köhne C, Bedenne, et al. Folinic acid modulated bolus 5-FU or infusional 5-FU for adjuvant treatment of patients of UICC stage III colon cancer: preliminary analysis of the PETACC-2- study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24:18s (suppl). Abstract 3563
57. Twelves, C., et al., Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med*, 2005. 352(26): p. 2696-704.
58. Twelves, C., et al., Capecitabine versus 5-fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results from the X-ACT trial with analysis by age and preliminary evidence of a pharmacodynamic marker of efficacy. *Ann Oncol*, 2011.
59. Andre, T., et al., Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*, 2004. 350(23): p. 2343-51.

60. Andre, T., et al., Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*, 2009. 27(19): p. 3109-16.
61. Kuebler, J.P., et al., Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol*, 2007. 25(16): p. 2198-204.
62. Schmoll, H.J., et al., Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol*, 2007. 25(1): p. 102-9.
63. Haller, D.G., et al., Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol*, 2011. 29(11): p. 1465-71.
64. Saltz, L.B., et al., Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol*, 2007. 25(23): p. 3456-61.
65. Van Cutsem, E., et al., Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol*, 2009. 27(19): p. 3117-25.
66. Ychou, M., et al., A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Ann Oncol*, 2009. 20(4): p. 674-80.
67. Papadimitriou, C.A., et al., A randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with irinotecan, leucovorin and fluorouracil versus leucovorin and fluorouracil for stage II and III colon cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study. *BMC Med*, 2011. 9: p. 10.
68. L. E. McCahill, G.A.Y., S. Sharif, N. J. Petrelli, S. Lopa, M. J. O'Connell, N. Wolmark, A phase II trial of 5-fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) chemotherapy plus bevacizumab for patients with unresectable stage IV colon cancer and a synchronous asymptomatic primary tumor: Results of NSABP C-10. *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 3527) 2010.
69. Gervaz, P., et al., Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Stage IV Colorectal Cancer: A Comparison of Histological Response in Liver Metastases, Primary Tumors, and Regional Lymph Nodes. *Ann Surg Oncol*, 2010.
70. Mekenkamp, L.J., et al., Clinicopathological features and outcome in advanced colorectal cancer patients with synchronous vs metachronous metastases. *Br J Cancer*, 2010. 103(2): p. 159-64.
71. Adam, R., et al., Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg*, 2004. 240(4): p. 644-57; discussion 657-8.
72. R. Wong, C.S., Y. Barbachano, I. Chau, J. Valle, T. Hickish, S. Mudan, A. Khan, Y.J. Chua, D. Cunningham. , BOXER: A multicentre phase II trial of capecitabine and oxaliplatin plus bevacizumab as neoadjuvant treatment for patients with liver-only metastases from colorectal cancer unsuitable for upfront resection. *European Journal of Cancer Supplements*, Vol 7 No 2, September 2009, Page 344, 2009.
73. Blazer, D.G., 3rd, et al., Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol*, 2008. 26(33): p. 5344-51.
74. Folprecht, G., et al., Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2010. 11(1): p. 38-47.

75. Goldberg, R.M., et al., A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2004. 22(1): p. 23-30.
76. Tournigand, C., et al., FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*, 2004. 22(2): p. 229-37.
77. Colucci, G., et al., Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol*, 2005. 23(22): p. 4866-75.
78. Diaz-Rubio, E., et al., Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. *J Clin Oncol*, 2007. 25(27): p. 4224-30.
79. Porschen, R., et al., Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group. *J Clin Oncol*, 2007. 25(27): p. 4217-23.
80. Hurwitz H, Yi J, Ince W et al. The clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-ras mutation status: analysis of a phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2009;14:22-8.
81. Saltz, L.B., et al., Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol*, 2008. 26(12): p. 2013-9.
82. Van Cutsem E, Tabernero J, et al. Intravenous (iv) aflibercept versus placebo in Combination with irinotecan/5-fu (Foliri) for second line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): Results of a multinational phase III trial (EFC10262- Velour). *Annals of Oncology*, 2011: 22 (Suppl 5), Abstract O-0024.
83. Tabernero J, Van Cutsem E, Lakomy R, Prausova J, Ruff P, Van Hazel G, Moiseyenko V, Ferry D, Mckendrick J. et al on the behalf of the VELOUR investigators. Results from VELOUR, a phase III study of aflibercept versus placebo in combination with FOLFIRI for the treatment of patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2011; 47(2): Abstract 6LBA.
84. Van Cutsem, E., et al., Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2009. 360(14): p. 1408-17.
85. E. Van Cutsem, P.R., C. Köhne, C. Stroh, M. Schlichting, C. Bokemeyer., A meta-analysis of the CRYSTAL and OPUS studies combining cetuximab with chemotherapy (CT) as 1st-line treatment for patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Results according to KRAS and BRAF mutation status. *European Journal of Cancer Supplements*, Vol 7 No 2, September 2009, Page 345, 2009.
86. Douillard, J.Y., 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): p. 4697-705.
87. Rougier, P., et al., Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet*, 1998. 352(9138): p. 1407-12.
88. Rothenberg, M.L., et al., Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol*, 2003. 21(11): p. 2059-69.
89. Giantonio, B.J., et al., Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from

- the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*, 2007. 25(12): p. 1539-44.
90. Sobrero, A.F., et al., EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2008. 26(14): p. 2311-9.
 91. Peeters, M., 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): p. 4706-13.
 92. Grothey A, Van Cutsem E, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013; 381 (9863): 303-12

10. AGRAÏMENTS:

Al Dr. Carles Pericay, font de coneixement en el càncer colorectal i impulsor d'aquest treball.

Al Joan Carles Oliva, per les infinites hores de paciència en les discussions estadístiques.

Al Dr. Miquel Àngel Seguí, per tots els ànims i per fer més fàcils les dificultats informàtiques.

A la resta de metges, infermeres, auxiliars i membres de l'equip d'investigadors (data managers) del Servei d'Oncologia del Hospital de Sabadell.

A la meua família, pares i germà, per suportar-me i compensar-los tants mesos de sentir a parlar d'aquest Treball de Fi de Màster .