



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Cáncer colorrectal metastásico, hacia un tratamiento personalizado

Francisco Javier Ochoa-Carrillo^{a,*}, Horacio Astudillo-de la Vega^b, Isabel Alvarado-Cabrero^c, Erika Ruiz-García^d, Laura Torrecillas-Torres^e y Abraham Ruiz-García^e

^a Cirugía Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, México D.F., México

^b Laboratorio de Investigación Traslacional y Terapia Celular, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional "Siglo XXI", Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México D.F., México

^c Jefatura del Servicio de Patología, Departamento de Oncología, Centro Médico Nacional "Siglo XXI", Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México D.F., México

^d Oncología Médica y Laboratorio de Medicina Traslacional, Instituto Nacional de Cancerología, México D.F., México

^e Oncología Médica, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Colorrectal; Terapia blanco; Bevacizumab; Panitumumab; Cetuximab; Terapias de conversión; Biomarcadores; México..

Resumen El cáncer colorrectal es una de las neoplasias malignas más frecuentes en el mundo. El tratamiento de las etapas avanzadas ha sufrido un cambio profundo que se ha reflejado en un efecto directo en la supervivencia global media. Esto se debe, en parte, a la introducción de nuevos tratamientos farmacológicos conocidos como "terapias blanco".

Actualmente, se dispone de agentes novedosos que están dirigidos a bloquear el crecimiento tumoral mediante la inhibición de la angiogénesis (bevacizumab) o inhibición del receptor de factor de crecimiento epidérmico (cetuximab y panitumumab).

Estas terapias han demostrado un beneficio tanto en el tratamiento de pacientes con enfermedad sistémica irreseccable, como en enfermedad oligometastásica, en donde el objetivo es ofrecer un tratamiento potencialmente curativo.

La evidencia actual ha llevado a la optimización de los recursos y al descubrimiento de factores predictivos de respuesta, como el caso de los genes de la familia RAS (K-, N-) y BRAF. Sin embargo, hay un grupo de pacientes, desde luego menor, en los que estos factores no nos ayudan a personalizar su tratamiento, ya que el crecimiento tumoral se expresa en diferentes alteraciones moleculares en cada paciente.

* Autor para correspondencia: Instituto Nacional de Cancerología. Av. San Fernando N° 22, Colonia Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, México D.F., México. Teléfono: +52 (55) 5652 9395. Correo electrónico: ochoacarrillo@prodigy.net.mx (Francisco Javier Ochoa-Carrillo).

KEYWORDS

Colorectal; Targeted therapies; Bevacizumab; Panitumumab; Cetuximab; Conversion therapy; Biomarkers; Mexico.

Metastatic colorectal cancer, towards a customized treatment

Abstract Colorectal cancer is one of the most frequent neoplasms in the world. The treatment of this disease, in the advance setting, has suffered a deep change with a direct impact on the median overall survival. This is due to, in part, the introduction of new pharmacologic treatments known as “targeted therapy”.

Currently, novel agents targeted to block tumor growth by inhibiting angiogenesis (bevacizumab) or by inhibiting the epidermal growth factor receptor (cetuximab and panitumumab) are available.

These therapies have shown a benefit in patients with systemic unresectable disease, as in those patients with oligometastatic disease, where the endpoint is offering a potentially curative treatment.

The available evidence has driven us to the optimization of the resources with the discovery of predictive factors of response, such as the RAS (K-, N-) and BRAF gene family. Nevertheless, there are still some patients, admittedly a few, who cannot be identified by means of these factors, since tumor growth is driven by other molecular alterations.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

El cáncer colorrectal es una de las neoplasias malignas más frecuentes en el mundo¹. En México, la mortalidad por esta enfermedad ha aumentado en los últimos 10 años².

Los avances en el conocimiento de la biología tumoral han llevado al descubrimiento de nuevos agentes terapéuticos dirigidos a un blanco específico, conocidos como “terapias blanco”. Actualmente, se cuenta con 3 anticuerpos monoclonales para el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico. Bevacizumab (que inhibe la angiogénesis tumoral) y los anticuerpos anti-EGFR, como cetuximab y panitumumab, de utilidad únicamente en pacientes sin mutaciones en el gen de *KRAS* y *NRAS*, el cual se encuentra en aproximadamente 60% de los pacientes³.

Estas terapias pueden ser utilizadas tanto para el tratamiento paliativo de pacientes con enfermedad metastásica múltiple como para enfermedad oligometastásica, en los cuales la quimioterapia “neoadyuvante” y la conversión a enfermedad resecable pueden brindar un objetivo potencialmente curativo⁴.

En esta revisión abarcaremos de una manera breve, el papel de las terapias blanco como tratamientos efectivos en la primera línea de cáncer colorrectal y la evidencia disponible sobre su efectividad en la quimioterapia de conversión con un enfoque que se dirige hacia una terapia personalizada, de acuerdo con los diversos biomarcadores existentes hasta el momento.

Epidemiología

El cáncer colorrectal es la tercera neoplasia maligna más frecuente en hombres y la segunda en mujeres en el mundo. Las mayores tasas de incidencia se han reportado en Australia, Nueva Zelanda, Europa y Norteamérica. En algunos países asiáticos, como Japón, ha aumentado debido a cambios en los patrones dietéticos, obesidad e incremento en el consumo de tabaco¹.

En México, el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas reportó 3,626 casos diagnosticados, 2,827 muertes en 2003, y que la frecuencia es más alta en hombres que en mujeres⁵.

De acuerdo con datos provenientes del INEGI, la mortalidad por cáncer colorrectal en México ha aumentado en los últimos 10 años: 4,056 muertes en el año 2010, en comparación con 1998, cuando se reportaron 2,386 decesos. Ello representa la sexta causa de muerte por cáncer en ambos sexos². No es claro si esto se debe al aumento en la incidencia del cáncer colorrectal o a limitantes en el registro de las causas de muerte, por todas las causas en México.

Histopatología y factores pronósticos

El tipo histológico más común del cáncer de colon es el adenocarcinoma, que representa aproximadamente del 90%-95% de todos los tumores de colon; mientras que el adenocarcinoma mucinoso o coloide representa alrededor de 17% (estos adenocarcinomas se definen por la gran cantidad de mucina extracelular retenida dentro del tumor); y sólo del 2%-4% corresponde a adenocarcinoma con células en anillo de sello. Existen otras variantes poco comunes de tumores epiteliales que incluyen los carcinomas de células escamosas (epidermoides) y carcinomas adenoescamosos, a veces llamados también adenoacantomas. Asimismo, se encuentran los carcinomas indiferenciados, que no contienen estructuras glandulares u otras características como secreciones mucosas. Otros tipos de tumores que pueden aparecer en el colon incluyen los tumores carcinoides y tumores no epiteliales como leiomiomas, neoplasias linfoides y hematopoyéticas y tumores del estroma gastrointestinal (GIST)⁶.

Pronóstico de la enfermedad avanzada o metastásica

De manera general, la supervivencia global (SG) media de los pacientes con cáncer colorrectal sin tratamiento es

de aproximadamente 5-6 meses; con tratamiento a base de 5-FU alcanza los 10-12 meses. Con el uso de dobles a base de 5-FU con oxaliplatino o irinotecán, las tasas de respuesta han incrementado cerca de 50% con SG de 18-24 meses. El pronóstico está determinado por diversos factores como etapa y biología del tumor y los relacionados con el paciente; los cuales pueden ser modificados por la intervención terapéutica. Sin embargo, existen factores predictivos que pueden ser de utilidad para decidir el mejor tratamiento, con respecto a la intensidad, selección de fármacos y combinación de tratamiento de primera línea.

- Relacionados con el tumor:
 - Carcinomatosis peritoneal sintomática.
 - Múltiples sitios de metástasis/enfermedad extensa.
- Bioquímica
 - Eficacia después del inicio del tratamiento.
 - ACE elevación y/o descenso.
- Molecular
 - Mutación de *KRAS/NRAS*.

Intención del tratamiento del cáncer colorrectal metastásico: primera línea

La selección del tratamiento dependerá siempre del objetivo. Se tomará en cuenta la presentación clínica, comportamiento de la enfermedad (sitios de metástasis, dinámica de la progresión, síntomas a paliar, marcadores moleculares o bioquímicos), factores relacionados con el paciente (comorbilidades, potencial de realizarse una resección) y los relacionados con los fármacos (toxicidades y disponibilidad de las terapias blanco).

Se ha propuesto una estratificación para los pacientes en primera línea de tratamiento, con la intención de orientar mejor el tratamiento. Se describen 4 grupos:

Grupo 0: Metástasis hepáticas o pulmonares resecables: pacientes en lo que claramente se puede realizar R0 incluso sin necesidad de QT preoperatoria.

Grupo 1: Metástasis hepáticas o pulmonares no resecables (R1 o R0). Busca la reducción tumoral con la quimioterapia de inducción, permitiendo realizar una cirugía.

Grupo 2: Tratamiento intermedio o intensivo. El objetivo es paliativo, no curativo. Sin embargo, es importante la disminución tumoral para paliación de síntomas o de complicaciones asociadas. Se utiliza un esquema de primera línea muy activo.

Grupo 3: Tratamiento no intensivo, secuencial, cuyo objetivo es el control de los síntomas, aumento en la supervivencia con la menor toxicidad posible.

Importancia del gen *KRAS* y otros biomarcadores

El cáncer colorrectal es una enfermedad heterogénea definida por diferentes mutaciones en diversos receptores de tirosina cinasa (RTC) o mutaciones de activación o de pérdida de la función en componentes corriente abajo de vías intracelulares activadas por RTCs. Por tanto, la eficacia de las terapias dirigidas está ligada a las alteraciones moleculares específicas de cada tumor⁷. El EGFR (o ERBB1/HER1) es un RTC que pertenece a la familia ERBB. Al activarse, se

activan vías de señalización corriente abajo, como son la del fosfatidil inositol 3-cinasa (PI3K)/AKT y RAS/MAP2K, también llamado ERK2/1 (fig. 1)⁸.

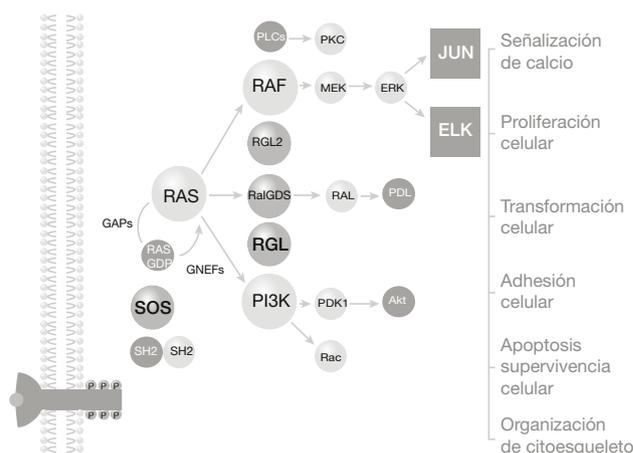
La mutación del *KRAS* fue identificada como un factor pronóstico negativo para recurrencia de la enfermedad hace ya más de una década en pacientes con cáncer colorrectal sometidos a cirugía. Los primeros indicios del efecto terapéutico de esta mutación fueron descritos en los últimos años, cuando las mutaciones en el proto-oncogén de *KRAS* fueron consideradas de pobre respuesta al tratamiento anti-EGFR para cáncer colorrectal metastásico⁹. Esto favoreció la práctica de determinar el estado del *KRAS* en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico, en donde el uso de los anticuerpos anti-EGFR como panitumumab y cetuximab reflejó un beneficio en pacientes sin mutaciones del *KRAS*^{10,11}. Ello permitió el nacimiento de la terapia personalizada en el cáncer.

Sin embargo, en los últimos años se ha identificado que tanto el grupo de pacientes con *KRAS* mutado, como el grupo de pacientes con *KRAS* no mutado, son heterogéneos de acuerdo con su pronóstico clínico.

Por un lado, se ha observado que las mutaciones del gen *KRAS* se encuentran presentes en aproximadamente 40% de los pacientes con cáncer colorrectal. Las más frecuentes se hallan en el codón 12 y 13 del *KRAS* y se han identificado como un biomarcador pronóstico negativo⁹. No obstante, las mutaciones en el codón 13 (G13D), presentes en alrededor de 8% al 20% de los tumores con *KRAS* mutado, se han relacionado -en estudios retrospectivos- con un beneficio del tratamiento con terapias anti-EGFR como cetuximab¹².

Por otro lado, se ha encontrado que mutaciones en otros genes distintos al *KRAS* pueden influir en la respuesta a anticuerpos anti-EGFR.

El *BRAF* es un miembro de la familia RAF (*BRAF*, *ARAF1* y *RAF1*), codificador de una proteína serina-treonina cinasa que es un efector corriente debajo de la proteína *KRAS* activado. Aproximadamente 15% de los cánceres colorrectales tiene mutaciones del *BRAF*. Éstas confieren mal pronóstico y el número de pacientes con tumores con *BRAF* mutado



Adaptado de Normanno, 2009⁸.

Figura 1 Señalización RAS en cáncer de colon.

disminuye conforme incrementa el número de líneas de tratamiento. La mutación más frecuente es la V600E.

Las mutaciones de *KRAS* y *BRAF* son mutuamente excluyentes, lo cual sugiere que ocurren en diferentes tipos de tumores y pueden tener distintos pronósticos. Además, las mutaciones del *BRAF* están asociadas al fenotipo metilador de islas CpG y a inestabilidad microsatélite. Ello se traduce en peor pronóstico que el *KRAS* para el cáncer colorrectal. En muchos estudios no se mostró respuesta a cetuximab o panitumumab en pacientes con mutaciones en *BRAF* en el escenario de refractariedad a la quimioterapia⁷.

En un estudio retrospectivo que evaluó la asociación de mutaciones distintas a *KRAS* en pacientes con *KRAS* no mutado tratados con quimioterapia + panitumumab, 17% tenía mutaciones en los genes *RAS* distintas a las encontradas en el exón 2 (exón 3 o 4 de los genes *KRAS* y *NRAS*) y 8% tenía mutaciones del gen *BRAF*. Los pacientes tratados con FOLFOX4 + panitumumab (que tenían mutaciones de los genes *RAS* distintas a las del exón 2) tuvieron SG y supervivencia libre de progresión inferior, en comparación con los pacientes sin mutaciones de *KRAS*. Las mutaciones de *BRAF* fueron asociadas a peor pronóstico, pero no fueron identificadas como un factor predictivo negativo¹³.

Los PI3K son una familia de cinasas lipídicas agrupadas en tres clases, con diferente estructura y preferencia de sustrato. La activación de la clase IA de PI3K es iniciada cuando un factor de crecimiento se une a un RTC que incluye miembros de la familia ERBB, entre otros. Las moléculas de la clase IA son heterodímeros compuestos por una subunidad reguladora (p85) y una catalítica (p110). La isoforma p110 está mutada en alrededor de 15%-18% de los cánceres colorrectales. Éstas pueden coexistir con mutaciones de *BRAF* y *KRAS*. Las mutaciones en el exón 20 se han asociado a una pobre respuesta a cetuximab en pacientes con *KRAS* silvestre⁷.

La señalización de PI3K es inhibida por la fosfatasa y homólogo de tensina (*PTEN*). Se ha sugerido que la pérdida de la expresión de *PTEN*, medida por inmunohistoquímica, está asociada con pérdida del beneficio de cetuximab en cáncer colorrectal. Esta pérdida de expresión puede coexistir con mutaciones en *KRAS*, *BRAF* y *PI3K*. No obstante, la pérdida de expresión de *PTEN* varía desde 19% hasta 36% y el efecto en las tasas de respuesta y en la supervivencia es contradictorio entre estudios. Además, la pérdida de la expresión de *PTEN* no es concordante entre el tejido primario y el metastásico, por lo cual este marcador aún no puede considerarse de manera confiable para análisis pronóstico⁷.

Bevacizumab

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal IgG₁ recombinante, humanizado, que neutraliza VEGF-A y previene su unión al receptor de VEGF 2, su receptor primario. Esto resulta en la inhibición de la angiogénesis tumoral y reducción de la presión intersticial intratumoral, lo cual facilita la llegada de la quimioterapia citotóxica¹⁴.

Bevacizumab ha mostrado beneficio clínico en combinaciones con fluoropirimidinas solas y combinadas con oxaliplatino o irinotecán (tabla 1)¹⁴.

El estudio fase III, realizado por Hurwitz et al. (AVF2107g) llevó a la aprobación inicial de bevacizumab en primera

línea por la FDA. Este estudio comparó un esquema de irinotecán, 5-FU bolo y leucovorin (IFL) con o sin bevacizumab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico; y mostró beneficio tanto en SG como en SLP para el grupo de bevacizumab¹⁵.

En el estudio factorial NO16966 se aleatorizó a 1,401 pacientes para recibir FOLFOX04 contra el esquema con capecitabina y oxaliplatino (CAPEOX). Ambos grupos eran aleatorizados a su vez para recibir bevacizumab o placebo. El análisis unificado de los grupos de quimioterapia + placebo, contra los grupos con bevacizumab, demostró beneficio en el objetivo primario del estudio que fue la SLP; sin embargo, no mostró beneficio para las tasas de respuesta o la SG¹⁶. Hasta el momento no se han encontrado biomarcadores predictivos para el uso de bevacizumab.

Para los pacientes no candidatos a oxaliplatino o irinotecán, la combinación de 5-FU, leucovorin o capecitabina (en combinación con bevacizumab) ha mostrado beneficio consistente en SLP y, en algunos estudios, en SG¹⁴.

El bevacizumab está relacionado con mayores tasas de sangrado, eventos tromboembólicos arteriales (por ejemplo, evento vascular cerebral, infartos del miocardio, ataque isquémico transitorio y angina), perforación gastrointestinal, alteraciones en la cicatrización e hipertensión^{17,18}.

Cetuximab

El cetuximab es un anticuerpo monoclonal IgG₁ quimérico dirigido contra el EGFR¹⁹. El estudio CRYSTAL²⁰ y el OPUS¹⁹ fueron los 2 primeros estudios aleatorizados que compararon la quimioterapia sola contra la quimioterapia con cetuximab en primera línea (tabla 1). En el estudio CRYSTAL, la combinación del esquema FOLFIRI con cetuximab resultó en SLP más prolongada y en mayores tasas de resección de metástasis. En un subanálisis se observó mayor beneficio para pacientes con *KRAS* silvestre tanto en tasas de respuesta como en SLP y SG. Sin embargo, el estudio OPUS que evaluó el esquema FOLFOX04, en combinación con cetuximab, no logró demostrar beneficio en SLP, aunque sí resultó en mejores tasas de respuesta y, al igual que en el estudio CRYSTAL, en un subanálisis, para pacientes con *KRAS* silvestre, hubo beneficio tanto en tasas de respuesta como en SLP.

El estudio COIN, de fase III, aleatorizó pacientes con cáncer colorrectal metastásico a esquema de quimioterapia basada en oxaliplatino (FOLFOX o CAPEOX), con o sin cetuximab^{21,22}. Este estudio se diseñó con una estratificación por estado del *KRAS* (silvestre o mutado) antes de la aleatorización. Se demostró beneficio del cetuximab en tasas de respuesta, pero no se cumplió el objetivo primario que era la SLP. Es por esto que se prefiere no utilizar la combinación de oxaliplatino con cetuximab.

El estudio FIRE-3²³, primer estudio fase III que compara de manera directa terapias blanco en pacientes con cáncer colorrectal metastásico en primera línea, incluyó a pacientes con la mutación *KRAS* no tratados y comparó a cetuximab + FOLFIRI con bevacizumab + FOLFIRI. Los resultados mostraron que la tasa de respuesta global favoreció el tratamiento con cetuximab en población con ITT; sin embargo, sólo alcanzó significancia estadística en pacientes evaluables para respuesta. Asimismo, la SG fue marcadamente superior ($\Delta=7.5$ meses, HR=0.70) en todos los pacientes con RAS tipo silvestre y que recibieron terapia de primera línea con

Tabla 1 Estudios fase III que evalúan el papel de las terapias blanco en primera línea de cáncer colorrectal metastásico

Estudio	Fase	QT	Terapia blanco	N (gpo exp)	Tasas respuesta (%)	SLP (m)	SG (m)
AVF2107g ¹⁴	III	IFL	Bevacizumab	402	44.8 vs. 34.8 (<i>p</i> =0.004)	10.6 vs. 6.2 (HR=0.54; <i>p</i> <0.001)	20.3 vs. 15.6 (HR=0.66; <i>p</i> <0.001)
E3200 ¹⁵	III	FOLFOX	Bevacizumab	286	22.7 vs. 8.6 <i>p</i> <0.001	7.3 vs. 4.7 (HR=0.61, <i>p</i> <0.001)	12.9 vs. 10.8 (HR=0.75; <i>p</i> =0.001)
N016966 ¹⁶	III	FOLFOX XELOX	Bevacizumab	699	47 vs. 49 (NS)	9.4 vs. 8 (HR=0.83; <i>p</i> =0.002)	21.3 vs. 19.9 (HR=0.89; <i>p</i> =0.07)
CRYSTAL ¹⁰	III	FOLFIRI	Cetuximab	599	46.9 vs. 38.7 (<i>p</i> =0.004) WT 59.3 vs. 43.2, <i>p</i> =0.03	8.9 vs. 8 (HR=0.85, <i>p</i> =0.04) WT 9.9 vs. 8.7	19.9 vs. 18.6 (HR=0.93; <i>p</i> =0.31) WT 24.9 vs. 21
OPUS ¹⁹	III	FOLFOX	Cetuximab	169 61 (WT)	46 vs. 36 (OR=1.5; <i>p</i> =0.06) WT 61 vs. 37 (OR=2.5, <i>p</i> =0.01)	7.2 vs. 7.2 (NS) WT 7.7 vs. 7.2 (HR=0.57; <i>p</i> =0.01)	NR
COIN ²²	III	FOLFOX XELOX	Cetuximab	WT 362	64 vs. 57 (OR=1.35, <i>p</i> =0.06)	8.6 vs. 8.6 (NS)	17.9 vs. 17 (NS)
PRIME ⁹	III	FOLFOX	Panitumumab	WT 325	55 vs. 48 (OR=1.35; <i>p</i> =0.06)	9.6 vs. 8 (HR=0.8; <i>p</i> =0.02)	23.9 vs. 19.7 (HR=0.83; <i>p</i> =0.07)
FIRE-3 ²³	III	FOLFIRI	Cetuximab	592	62.0 (OR=1.18; <i>p</i> =0.183)	10.0 (HR=1.06; <i>p</i> =0.547)	33.1 (HR=0.70; <i>p</i> =0.011)
			Bevacizumab	526	58.1	10.3	25.6

Gpo exp: grupo experimental; QT: quimioterapia; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; NS: no significativo; NR: no reportado; WT: *wild type*; HR: *Hazard ratio* (coeficiente de riesgo); OR: *Odds ratio* (razón de momios).

cetuximab. No se observó beneficio cuando se trató a los pacientes con tumores con *RAS* mutado con FOLFIRI + cetuximab, en comparación con FOLFIRI + bevacizumab.

Panitumumab

El panitumumab es un anticuerpo monoclonal IgG₂ humano dirigido contra el EGFR¹⁹. El estudio PRIME evaluó la eficacia de panitumumab en primera línea de cáncer colorrectal metastásico en combinación con quimioterapia a base del esquema FOLFOX, demostrando superioridad en SLP en comparación con la quimioterapia sola¹⁰. En 2013, hubo una actualización del estudio, se hizo un análisis de los biomarcadores *KRAS* (exones 3 y 4) *NRAS* (exones 2, 3 y 4) y *BRAF* (exón 15), en cada grupo de tratamiento. Se evidenció un incremento en la SG de los pacientes con *RAS* no mutado de 5.8 meses²⁴, con IC del 95% del 0.78 (0.62-0.99; *p*=0.04) y, por otro lado, se observó que las mutaciones de *BRAF* no tienen un valor predictivo sobre los inhibidores de EGFR.

Terapias de conversión

La resección ofrece posibilidad de cura en pacientes con cáncer colorrectal avanzado con metástasis aisladas hepáticas. Hay series que reportan SG a 5 años, después de la resección de entre el 24% al 58% (media de 40%)²⁵, con tasas de mortalidad generalmente menores al 5%. Mientras que con el empleo únicamente de regímenes de quimioterapia activos, a 5 años se reporta una SG del 11%²⁶.

En el pasado, la presencia de 4 o más lesiones intrahepáticas y de enfermedad bilobar se consideraban contraindicaciones para una resección hepática. Actualmente, las únicas contraindicaciones universalmente aceptadas son:

- Imposibilidad para realizar una resección R0.
- Imposibilidad para preservar un volumen hepático remanente adecuado para la vida y la función.

La quimioterapia de conversión se ha propuesto para designar el uso de quimioterapia de inducción en pacientes con metástasis hepáticas que inicialmente son irreseccables.

Los reportes muestran que entre el 12%-33% de estos pacientes pueden tener respuestas objetivas suficientes para permitir una resección completa (R0). Incluso la supervivencia a 5 años, posterior al tratamiento con quimioterapia más metastasectomía R0 de lesiones hepáticas, es similar a la obtenida cuando las lesiones hepáticas son inicialmente resecables (supervivencia a 5 años de 33%-50%)²⁷.

La primera experiencia sobre la quimioterapia de conversión en lesiones hepáticas fue presentada por Bismuth hace más de 10 años²⁸, en la que se obtuvo una tasa de conversión de lesiones hepáticas del 16% con quimioterapia basada en infusión de 5-FU/leucovorin y oxaliplatino. Asimismo, la SG a 5 años en los pacientes con lesiones hepáticas resecadas fue de 50%²⁸.

De manera general, los esquemas de combinación de 2 fármacos como FOLFOX y FOLFIRI, ofrecen elevadas tasas de respuesta como primera línea de tratamiento en CRCm: tasa de respuesta global de 54%-58%⁴.

Los tripletes (oxaliplatino/irinotecán y 5-FU) como FOLFOXIRI también han demostrado un importante aumento en las tasas de respuesta (70%); convertir lesiones hepáticas irresecables en resecables con tasas de resección de 19% y supervivencia global a 8 años de 33%. El estudio del *Gruppo Oncologico Nord Ovest* (GONO) que comparó FOLFOXIRI con FOLFIRI, demostró aumento en las resecciones R0 de las lesiones hepáticas en el grupo de FOLFOXIRI (36% vs. 12%). En el análisis multivariado, el uso de FOLFOXIRI fue un factor independiente predictivo de resección R0²⁷.

Evidencia reciente, tanto del SEER como de series multi-institucionales retrospectivas, con un total de 51,000 pacientes en 16 años (1990-2006), ha demostrado que el uso secuencial de quimioterapia y resección de lesiones hepáticas mejoran el panorama global en el CRCm²⁷.

Papel de los anticuerpos para incremento de las tasas de resección

Bevacizumab

Dos estudios son los que han dado más información sobre bevacizumab en este contexto. El estudio *first BEAT*, observacional y fase IV, donde bevacizumab fue añadido a la mejor quimioterapia escogida por el médico. En este estudio, la información quirúrgica se recolectó de manera prospectiva⁴. De 1,914 pacientes elegibles, 225 (11.2%) fueron llevados a cirugía con intento curativo y 173 (9.0%) lograron una resección. Setecientos cuatro pacientes tenían sólo lesiones hepáticas, 107 (15.2%) fueron llevados a resección y 85 (12.1%) lograron resecciones R0.

En el estudio aleatorizado más grande de bevacizumab NO16966 (n=1,400 pacientes) donde FOLFOX o XELOX + bevacizumab se compararon contra FOLFOX o XELOX sin bevacizumab, las tasas de respuesta fueron de 37%-38% vs. 36%-38% y la tasa de resección en toda la cohorte solamente incrementó 1.4% (4.9 vs. 6.3% con bevacizumab), no se logró mostrar beneficio en el subgrupo de pacientes sólo con lesiones hepáticas (11.6 vs. 12.3% con bevacizumab)^{4,29}. Pareciera que añadir bevacizumab a un esquema de quimioterapia no mejora las tasas de resección de lesiones hepáticas más que las obtenidas por la quimioterapia convencional²⁹.

Anti-EGFR

En el estudio CRYSTAL, la adición de cetuximab a FOLFIRI (pacientes con *KRAS* no mutado), demostró aumento en las tasas de respuesta de manera global (43 vs. 59%), así como aumento en las tasas de resección de las lesiones hepáticas en 7.6% (4.5 vs. 9.8%)^{29,30}. También se observó en el estudio CRYSTAL y OPUS que la reducción tumoral temprana igual o más del 20% (reducción radiológica del tamaño tumoral a las 8 semanas) en los pacientes con *KRAS* silvestre tratados con quimioterapia + cetuximab, tuvieron SLP (14.1 vs. 7.3 meses; HR=0.32; $p<0.001$); y 11.9 vs. 5.7 meses; HR=0.22; $p<0.001$) y SG (30 vs. 18.6 meses; HR=0.53; $p<0.001$); y 26 vs. 15.7 meses; HR=0.43; $p=0.006$) más largas³¹.

El estudio CELIM, fase II, evaluó el papel de cetuximab junto con FOLFOX06 o FOLFIRI en el contexto neoadyuvante³² y en 106 pacientes con lesiones hepáticas que eran irresecables. Cetuximab/FOLFOX06 o FOLFIRI lograron una tasa de respuestas de 68% y 57%, respectivamente (sin diferencia significativa) y la resección R0 se logró en 38% y 30%, respectivamente.

En el estudio PRIME, la adición de panitumumab al esquema FOLFOX demostró una mejoría en la SLP (9.6 vs. 8.0 meses; HR=0.80; $p=0.02$), pero no se reportó el porcentaje de pacientes llevados a resecciones R0⁴.

Pacientes resecados

Los estudios realizados en la actualidad no han demostrado beneficio en el empleo de las terapias blanco, posterior a la metastasectomía. Asimismo, se ha observado falta de efectividad de éstas en la adyuvancia para pacientes con cáncer colorrectal estadios clínicos II y III³³.

Hacia dónde van las terapias blanco

Actualmente, la investigación en terapias blanco en cáncer colorrectal metastásico se dirige hacia el desarrollo de nuevos agentes que inhiban la angiogénesis y que venzan la resistencia a los anticuerpos monoclonales anti-EGFR.

El aflibercept es un agente antiangiogénico que bloquea la actividad de VEGFA, VEGFB y el factor de crecimiento placentario (PIGF); además previene la unión de estos ligandos a sus receptores. Este fármaco ya ha sido probado en un estudio fase III con pacientes previamente tratados con quimioterapia y terapias blanco, y ha demostrado beneficio en la SG³⁴. El estudio OPTIMOX es un estudio fase II que valorará la eficacia de aflibercept en primera línea de tratamiento para cáncer colorrectal metastásico, que hoy en día está en fase de reclutamiento³⁵.

El regorafenib es un inhibidor multikinasa que bloquea la actividad de varias tirosin cinasas incluidas las involucradas en la angiogénesis (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, TIE2), oncogénesis (KIT, RET, RAF1, BRAF) y el microambiente tumoral (PDGFR y FGFR). En el estudio CORRECT demostró beneficio en SG en pacientes con cáncer de colon metastásico ya tratado con quimioterapia y terapia blanco³⁶. Se encuentran pendientes los resultados de un estudio fase III en primera línea de tratamiento para pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratado con quimioterapia + regorafenib³⁷.

Uno de los puntos de mayor interés en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico es el desarrollo de terapias

blanco en pacientes que desarrollan resistencia a los anticuerpos anti-EGFR. Hay diversos mecanismos moleculares que podrían estar involucrados en la resistencia a los anticuerpos monoclonales anti-EGFR, entre los cuales se han identificado cambios en el EGFR de las células tumorales (mutaciones genéticas, regulación a la baja del receptor, localización subcelular alterada) o mecanismos dependientes de EGFR (activación de vías de señalización corriente abajo: PI3K/AKT, RAS/MAP2K/MAPK, producción y expresión de VEGF). Algunas de las terapias blanco que están siendo probadas en el contexto preclínico son los inhibidores de MAP2K, BRAF, PI3K y mTOR⁷.

Debido al entrecruzamiento entre muchas de las vías de los RTC, no se espera dependencia de un gen único. Además, cuando las células del cáncer son tratadas con fármacos que bloquean una sola vía, son capaces de activar vías alternas como mecanismos de escape para vencer el bloqueo y, por tanto, la efectividad de estos fármacos. Las combinaciones de terapias blanco pueden revertir o incluso vencer la resistencia. Algunas combinaciones que están siendo probadas en investigaciones preclínicas se mencionan en la tabla 2⁷.

Conclusiones

Las terapias blanco han revolucionado el panorama global del tratamiento del cáncer colorrectal. En los últimos años, el tratamiento de la enfermedad ha sufrido grandes cambios y requiere de un grupo multidisciplinario, formado por cirujanos oncólogos, oncólogos médicos, radiólogos intervencionistas, radiooncólogos y enfermeras, para lograr un tratamiento óptimo y para que el número de pacientes con tratamientos potencialmente curables aumente³⁸.

Los avances en el tratamiento sistémico han conseguido, de manera general, una mejoría en la SG, con incremento de las medianas de supervivencia de 8 a 24 meses en los

Tabla 2 Opciones de tratamiento para tumores que albergan mutaciones genéticas específicas⁷

Possible tratamiento
<i>KRAS</i> MAP2Ki+PI3Ki o mTORi, EGFRi+MAP2Ki
<i>BRAF</i> MAP2Ki, BRAFi
<i>PIK3CA</i> PI3Ki o mTORi
<i>PTEN</i> PI3Ki o mTORi, EGFRi
<i>KRAS</i> y <i>PIK3CA</i> MAP2Ki+PI3Ki o mTORi
<i>KRAS</i> y <i>PTEN</i> MAP2Ki+PI3Ki o mTORi
<i>BRAF</i> y <i>PIK3CA</i> MAP2Ki+PI3Ki o mTORi
<i>BRAF</i> y <i>PTEN</i> MAP2Ki+PI3Ki o mTORi; BRAFi+Pi3Ki o mTORi
<i>PIK3CA</i> y <i>PTEN</i> PI3Ki o mTORi

I: inhibidor; PI3K: fosfatidilinositol 3 cinasa; mTOR: blanco mamario de rapamicina; EGFR: receptor del factor de crecimiento epitelial; *PTEN*: homólogo de fosfatasa y tensina; mutaciones específicas: *KRAS*, codones 12, 13, 61; *BRAF*, V600E y *PIK3CA*, exón 20.

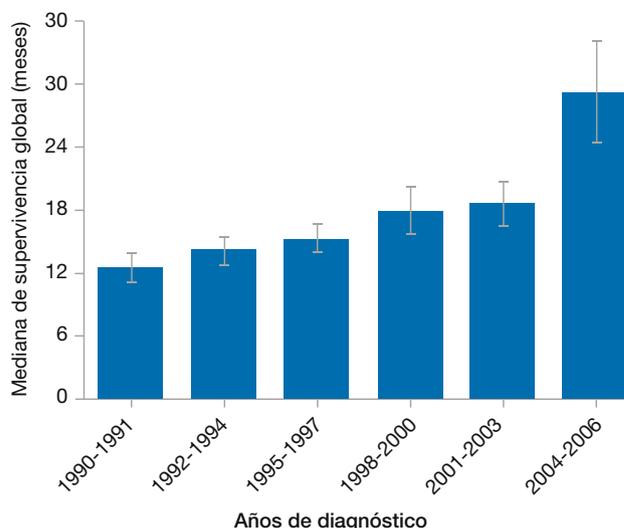


Figura 2 Supervivencia global en pacientes con cáncer colorrectal metastásico³⁸.

últimos 20 años (fig. 2). La disposición de nuevos agentes citotóxicos, el advenimiento de terapias blanco y la implementación de la medicina personalizada han sido parte imprescindible durante este proceso³⁸.

El uso de estos novedosos fármacos es una posibilidad en nuestro país; sin embargo, la universalidad de su uso aún se encuentra lejos de lo deseado, debido principalmente a su alto costo, entre otros.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Referencias

- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global Cancer Statistics. *Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
- Aldaco-Saarvide F, Pérez-Pérez P, Cervantes-Sánchez G, et al. Mortalidad por cáncer en México 2000-2010: El recuento de los daños. *GAMO* 2012;11(6):371-379.
- Consultado en enero de 2014. <http://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/colorectal/english/colon.pdf>
- Alberts S. Update on the optimal management of patients with colorectal liver metastases. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2012;84:59-70.
- Dirección General de Epidemiología, Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. Secretaría de Salud, 2003.
- Labianca R, Beretta GD, Kildani B, et al. Colon Cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2010;74:106-133.
- De Roock W, De Vriendt V, Normanno N, et al. *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA* and *PTEN* mutations: implications for targeted therapies in metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol* 2011;12:594-603.

8. Normanno N, Tejpar S, Morgillo F, et al. Implications for KRAS status and EGFR-targeted therapies in metastatic cRC. *Nat Rev Clin Oncol* 2009;6:519-527.
9. Modest DP, Stintzing S, Laubender RP, et al. Clinical characterization of patients with metastatic colorectal cancer depending on the KRAS status. *Anticancer Drugs* 2011;22:913-918.
10. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, 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;28:4697-4705.
11. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408-1417.
12. Tejpar S, Celik I, Schlichting M, et al. Association of KRAS G13D tumor mutations with outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab. *Clin Oncol* 2012;30(29):3570-3577.
13. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369:1023-1034.
14. Strickler JH, Hurwitz HI. Bevacizumab-based therapies in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *The Oncologist* 2012;17:513-524.
15. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-2342.
16. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2008;26:2013-2019.
17. Hurwitz HI, 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. *The Oncologist* 2009;14:22-28.
18. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1077-1085.
19. Consultado en enero de 2014. <http://www.clinicaloptions.com/Oncology/Live%20Events/Meeting%20Series/mCRC%20Local%20Live/Tabs/Agenda.aspx>
20. Eng C. The evolving role of monoclonal antibodies in colorectal cancer: early presumptions and impact in clinical trial development. *The Oncologist* 2010;15:73-84.
21. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:663-671.
22. Heinemann V, Stintzing S, Jung A, et al. A randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer patients. ASCO 2013 (Abstract No. LBA3506)
23. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011;377(9783):2103-2014.
24. Consultado en enero de 2014. <http://meetinglibrary.asco.org/content/115136-132>
25. Wei AC, Greig PD, Grant D, et al. Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience. *Ann Surg Oncol* 2006;13(5):668.
26. Ferrarotto R, Pathak P, Maru D, et al. Durable complete responses in metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy alone. *Clin Colorectal Cancer* 2011;10(3):178-182.
27. Power D, Kemeny N. Chemotherapy for the conversion of unresectable colorectal cancer liver metastases to resection. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2011;79:251-264.
28. Bismuth H, Adam R, Lévi F, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996;224(4):509-520.
29. Denstman F. An approach to the newly diagnosed colorectal cancer patient with synchronous stage 4 disease. *Surg Oncol Clin N Am* 2014;23:151-160.
30. Wagman LD. Importance of response to neoadjuvant therapy in patients with liver-limited mCRC when the intent is resection and/or ablation. *Clinical Colorectal Cancer* 2013;(12)4:223-232.
31. Piessevaux H, Buyse M, Schlichting M, et al. Use of early shrinkage to predict long-term outcome in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2013;31:3764-3775.
32. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumor response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomized phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:38-47.
33. Power D, Kemeny NE. Role of adjuvant therapy after resection of colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 2010;28:2300-2309.
34. Taberero J, Van Cutsem E, Lakomy R, et al. Afibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: prespecified subgroup analysis from the VELOUR trial. *Eur J Cancer* 2013; ahead of print.
35. OPTIMOX-afibercept as first-line therapy in 49 patients with unresectable metastatic colorectal cancer. A GERCOR feasibility single-arm phase II study. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01802684*. ClinicalTrials.gov. Actualizado 9 de diciembre, 2013.
36. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;381:303-312.
37. Patients with metastatic colorectal cancer treated with regorafenib or placebo after failure of standard therapy. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01103323*. ClinicalTrials.gov. Actualizado 9 de diciembre, 2013.
38. Heinemann V, Douillard J, Ducreux M, et al. Targeted therapy in metastatic colorectal cancer- An example of personalized medicine in action. *Cancer Treatment Reviews* 2013;39:592-601.