

**USO DE CETUXIMAB EN PACIENTES CON CÁNCER COLON Y
RECTO METASTÁSICO: EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE CANCEROLOGÍA EN EL PERIODO 2008 A 2014.
RESULTADOS PRELIMINARES**

Luisa Alejandra Galvis Gómez

Carlos Eduardo Bonilla González

Natallie Jurado Sanabria

David Fernando López Daza

Universidad El Bosque

Facultad de Medicina

Oncología Clínica

Instituto Nacional de Cancerología

Universidad El Bosque

Facultad de Medicina

**Uso de cetuximab en pacientes con cáncer colon y recto metastásico: experiencia en el
instituto nacional de cancerología en el periodo 2008 a 2014. Resultados preliminares**

Línea de investigación: Diagnóstico y tratamiento del cáncer en Colombia

Instituciones participantes: Instituto Nacional de Cancerología

Investigación Postgrado Oncología Clínica

Investigador Principal: Luisa Alejandra Galvis Gómez

Coinvestigadores:

Carlos Eduardo Bonilla González

Natallie Jurado Sanabria

David Fernando López Daza

Jurado: Lina Prieto

Página Aprobación

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

A mi familia por su respaldo y apoyo constantes

Contenido

1. Resumen	9
2. Introducción	11
3. Marco teórico	14
4. Problema	25
5. Justificación	26
6. Objetivos	27
7. Propósitos	36
8. Aspectos metodológicos	36
a. Tipo de estudio.....	29
b. Población	29
c. Fuente de información y procedimientos.....	29
d. Criterios selección.....	30
e. Variables	31
9. Materiales y métodos	43
10. Aspectos éticos	46
11. Organigrama	47

12. Cronograma	48
13. Resultados	52
14. Discusión	56
15. Conclusiones	61
16. Anexos	62
17. Referencias	70

Lista de tablas y figuras

Tabla 1. Características clínicas e histopatológicas de las pacientes con cáncer de colon metastásico que recibieron cetuximab en el Instituto Nacional de Cancerología periodo 2008 - 2014.....	62
Tabla 2. Localizaciones más frecuentes de las metástasis en pacientes tratados con cetuximab.....	63
Tabla 3. Esquema de quimioterapia acompañante al cetuximab.....	64
Tabla 4. Causas de suspensión del tratamiento.....	64
Tabla 5. Efectos adversos principales reportados con el uso de cetuximab.....	65
Tabla 6. Tratamiento de la progresión al tratamiento con cetuximab.....	65
Figura 1. Tiempo libre de progresión en pacientes con cáncer de colon metastásico que recibieron cetuximab en el INC periodo 2008-2014	66
Figura 2. Supervivencia global (Kaplan-Meier) en pacientes con cáncer de colon metastásico que recibieron cetuximab en el INC periodo 2008-2014.....	67

Objetivo: Describir las características clínicas y desenlaces en pacientes con cáncer de colon y recto metastásico tratados con cetuximab, en el INC.

Métodos: Se analizaron 49 historias clínicas de pacientes atendidos entre enero 2008 y julio 2014. Se realizó análisis descriptivo.

Resultados: La mayoría de los pacientes fueron mujeres (59%), el promedio de edad fue 58,7 años, la histología predominante fue adenocarcinoma usual y no especificado (78%), moderadamente diferenciado (51%) con primario predominante en recto (33%) y sigmoides (20%). El estado mutacional del Gen K-RAS fue evaluado en 48 pacientes, resultando sin mutaciones. La terapia con cetuximab se utilizó en su mayoría en segunda línea metastásica o superior. El esquema de quimioterapia acompañante más frecuente fue Folfiri (61%). Las causas de suspensión del tratamiento fueron progresión de la enfermedad (37%), y efectos adversos (33%), siendo los más frecuentes rash (61%), fatiga (42%) y gastrointestinales (40%)

La mediana de tiempo a la progresión fue de 0,8 años y la mediana de supervivencia global fue de 3,5 años. Similares independiente de la línea de utilización de cetuximab y fueron superiores cuando se asoció a regímenes con irinotecán.

Conclusión: Se presenta la experiencia del principal centro de referencia de cáncer del país con tratamiento monoclonal anti-EGFR (cetuximab) en pacientes con cáncer de colon y recto metastásico durante seis años. Se describen datos particulares de esta población seleccionada incluyendo predominio femenino, localización distal de la neoplasia primaria y extensión locorregional irreseccable, así como supervivencia global y tiempo a la progresión mayores a los reportados.

Palabras clave: Neoplasias Colorrectales; Cetuximab; Terapéutica

Objective: To describe the clinical characteristics and outcomes in patients with metastatic colorectal cancer treated with cetuximab in the INC.

Methods: 49 clinical records of patients treated between January 2008 and July 2014 were analyzed. Descriptive analysis was performed.

Results: Most patients were female (59%), the average age was 58.7 years, the predominant histology was adenocarcinoma usual and unspecified (78%), moderately differentiated (51%) with rectum (33%) and sigmoid (20%) as predominant primaries. Gene mutation status of KRAS was assessed in 48 patients, resulting wild type. Cetuximab therapy was used mostly as second or higher metastatic line. The most common scheme accompanying chemotherapy was FOLFIRI (61%). The causes of discontinuation were disease progression (37%), and adverse effects (33%). The most common were rash (61%), fatigue (42%) and gastrointestinal (40%)

The median time to progression was 0.8 years and the median overall survival was 3.5 years, similar results independent of the line used but higher when associated with irinotecan regimens.

Conclusion: We present the experience for six years with monoclonal anti-EGFR (cetuximab) in patients with metastatic colorectal cancer in the major referral center for cancer treatment in the country. Differences in this selected population including female predominance, distal location of the primary tumor and unresectable locoregional extension as well as greater overall survival and time to progression, than those reported elsewhere, are described.

Keywords: Colorectal Neoplasms; Cetuximab; Therapy

|

Introducción

El cáncer de colon y recto, según los estimativos de GLOBOCAN es el tercer cáncer más frecuentemente diagnosticado a nivel mundial después del de pulmón y de mama(1). En el año 2013 se reportaron en Estados Unidos 142.820 nuevos casos y 50.830 muertes por cáncer colorrectal(2).

En Colombia se contabilizaron 203.907 muertes por cáncer durante el periodo 2000 – 2006: 100.126 en hombres y 103.781 mujeres. De este total 13.408 fueron secundarias a cáncer colorrectal: 7.392 muertes en mujeres y 6.016 en hombres. La tasa ajustada por edad (TAE) de mortalidad para Colombia fue de 5 por 100.000 para hombres y de 5.3 por 100.000 para mujeres(3).

Durante varios años el 5-fluorouracilo fue el único agente quimioterapéutico disponible para los pacientes con cáncer de colon y recto avanzado, pero posteriormente aparecen otros agentes como irinotecán, oxaliplatino, capecitabina y más recientemente anticuerpos monoclonales como bevacizumab, cetuximab y panitumumab, que usados de forma individual o en combinación han permitido mejorar los desenlaces de los pacientes.

Históricamente el comportamiento biológico del cáncer colorrectal se caracterizó mediante la evaluación de rasgos histopatológicos como el grado de diferenciación, invasión

linfovascular, invasión perineural, entre otras. El advenimiento de técnicas de genotipificación llevó a reconocer otros factores pronósticos y predictivos de respuesta a tratamiento, como por ejemplo el análisis de los genes KRAS y NRAS.

El Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR - por sus siglas en inglés) se ha convertido en una diana importante en el manejo del cáncer de colon y recto; se dispone de 2 anticuerpos monoclonales anti-EGFR para el manejo de cáncer colorrectal avanzado: cetuximab y panitumumab. Los pacientes con mutaciones en el gen KRAS no se benefician del bloqueo del EGFR debido a que se presenta activación de la vía de señalización independientemente del ligando extracelular; es precisamente el estado mutacional del gen KRAS el factor predictivo más importante de respuesta a cetuximab y Panitumumab(4–6). Más recientemente se determinó que el estado de mutación del gen NRAS también tiene papel predictivo(7,8).

Los ensayos clínicos iniciales de cetuximab y panitumumab se realizaron en pacientes refractarios que progresaron a varios regímenes de quimioterapia y fueron probados contra el mejor cuidado de soporte exclusivo; en ellos el panitumumab demostró una modesta mejoría de la supervivencia libre de progresión (SLP) (mediana de 8,0 vs 7,3 semanas) (9,10). Mientras que el cetuximab logró demostrar beneficio en la supervivencia global (SG) con HR de 0,77 (11)

Posteriormente aparecen ensayos clínicos de cetuximab combinado con quimioterapia para manejo de primera línea como el OPUS (12) y CRYSTAL (13), y en líneas subsecuentes como el EPIC (14) y el NCIC-CO17 (15).

En el manejo actual del cáncer colorrectal avanzado también debe tenerse evaluarse la posibilidad de realizar control quirúrgico del tumor primario y de la enfermedad metastásica, lo cual en algunos pacientes permite mejorar el pronóstico y en casos seleccionados incluso puede permitir la curación (16,17). Por tal motivo, los pacientes con cáncer colorrectal avanzado requieren una evaluación multidisciplinaria individualizada que además del perfil molecular evalúe la resecabilidad de la enfermedad.

En nuestro país se utiliza el cetuximab para pacientes con cáncer colorrectal avanzado desde el año 2008 y a la fecha no se han descrito las características de estos pacientes ni los desenlaces obtenidos con su uso.

Es fundamental para el medio nacional conocer la experiencia desarrollada en el principal centro de referencia de cáncer del país, con el tratamiento anti-EGFR con cetuximab, para establecer beneficios alcanzados y perspectivas de su utilización.

Marco Teórico

Cancer de colon y recto, demografía

Alrededor de una cuarta parte de los pacientes con CCR se presentan con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico y hasta 50% de los pacientes desarrollarán metástasis durante el curso de su enfermedad, lo que conlleva una alta mortalidad: es la tercera causa más común de muerte por cáncer en el mundo (18).

Las tasas de incidencia más altas se encuentran en Australia y Nueva Zelanda, Europa y América del Norte, y las tasas más bajas se encuentran en África y Asia central y meridional. Estas diferencias geográficas parecen ser atribuibles a la exposición alimentaria diferente y medioambiental que se imponen a un fondo de susceptibilidad determinada genéticamente (1).

El bajo nivel socioeconómico también se asocia con un mayor riesgo para el desarrollo de cáncer colon y recto; se ha estimado que el riesgo de CCR es aproximadamente 30 por ciento mayor en el quintil más bajo de estrato socioeconómico en comparación con el más alto. Explicaciones posibles incluyen conductas potencialmente modificables como la inactividad física, dieta poco saludable, el tabaquismo y la obesidad asociadas a la disparidad socioeconómica (19).

La edad es un factor de riesgo mayor para CCR, siendo inusual antes de los 40 años, con mayor incidencia entre los 40 y 50 y un aumento sostenido con cada década posterior (2,20).

Cancer metastásico expectativas de vida

Cuando el cáncer compromete nivel regional e involucra a órganos o ganglios linfáticos adyacentes en el momento del diagnóstico, la supervivencia a los 5 años disminuye a 70% (vs casi el 90% de tiempo en el CCR localizado). Si el compromiso es de órganos distantes, la tasa de supervivencia a 5 años es del 12%.

A pesar del propósito paliativo en la gran mayoría de los casos de CCR metastásico (21), la mediana general de supervivencia ha aumentado progresivamente en el tiempo, llegando a superar incluso los 30 meses en ensayos clínicos recientes (18).

Además recientemente, algunos pacientes con enfermedad en estadio IV (particularmente aquellos con metástasis hepáticas y/o pulmonares limitadas) pueden llegar a una curación definitiva con un tratamiento multimodal que incluya cirugía, quimioterapia y radioterapia (22).

Tratamiento

En los últimos 10 años se han logrado avances significativos en el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm). En la época en la que el 5-fluorouracilo (FU) era el único agente activo, la supervivencia global reportada en ensayos clínicos fase III era de 11 a 12 meses. Actualmente la supervivencia global se ha duplicado y los pacientes viven habitualmente más de dos años; este incremento se debe principalmente a la disponibilidad de nuevos agentes activos para el tratamiento.

En el contexto paliativo el principal objetivo del tratamiento es obtener mejoría de la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP), en tanto que la tasa de respuesta objetiva es un desenlace importante para pacientes con síntomas derivados del tumor y en los que se considera la posibilidad de metastasectomía (2,19,20).

Medicamentos disponibles

En la actualidad hay siete clases diferentes de fármacos con actividad anti-tumoral significativa en CCRm (22):

- Fluoropirimidinas: incluye FU (que habitualmente se administra junto a leucovorin (LV), capecitabina, tegafur y S-1.
- Irinotecan
- Oxaliplatino
- Cetuximab y panitumumab: anticuerpos monoclonales (AcMo) dirigidos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).
- Bevacizumab: anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).
- Aflibercept: proteína de fusión recombinante que consiste en las porciones de unión de los receptores de VEGF 1 y 2 fusionados a la porción Fc de inmunoglobulina humana G1, funciona como un receptor señuelo que impide la unión de VEGF-A, VEGF-B, y PlGF (factor de crecimiento de la placenta) a sus receptores

- Regorafenib: inhibidor oral de tirosina quinasas angiogénicas, estromales y oncogénicas (incluyendo los receptores de VEGF 1 a 3).

Medicamentos anti EGFR en cáncer colon y recto metastásico

Los factores de crecimiento como el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y su receptor (EGFR) están involucrados en el control autocrino y paracrino del CCR el crecimiento celular, angiogénesis y en el desarrollo de metástasis (22).

Entre los pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm), el estado de la mutación del gen RAS permite la selección de las personas que podrían beneficiarse de estrategias dirigidas al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

El oncogén ras existe como tres variantes celulares, H-ras, K-ras y N-ras. Aunque los tres oncogenes, cuando se mutan tienen la capacidad de transformar las células normales, K-ras es el más frecuentemente mutado en el CCR humano.

El oncogén RAS codifica una familia de pequeñas proteínas con homología con las proteínas G que regulan la transducción de señales celulares, activadas por la unión del ligando al EGFR, actuando como un interruptor de un solo sentido para la transmisión de señales extracelulares a el crecimiento núcleo. Estas proteínas ciclan normalmente entre unidas a GDP (inactivo) y unido a GTP (activo). Las mutaciones en Ras, usualmente puntuales, dejan la proteína resistente a la hidrólisis de GTP por GTPasa y constitutivamente activa y generando estímulo de crecimiento continuo.

Las mutaciones de Ras se encuentran hasta 50 por ciento de los CRCs esporádicos y 50 por ciento de los adenomas de colon de más de 1 cm.

Los anticuerpos monoclonales anti-EGFR (cetuximab, panitumumab) sólo deben ser prescritos para los pacientes cuyos tumores son RAS de tipo salvaje.

Actualmente es conocido que la activación de mutaciones en KRAS, que resultan en la activación constitutiva de la vía RAS-RAF-ERK, y como resultado en la resistencia a la terapia anti-EGFR se detectan en aproximadamente el 40 por ciento de mCRCs, con buena concordancia entre las metástasis primarias y distantes (pero no metástasis en los ganglios linfáticos)

Las mutaciones del KRAS se encuentran principalmente en el exón 2 (codones 12 y 13) y menos frecuentemente en el exón 3 (codones 59 y 61) y exón 4 (codones 117 y 146). Los tumores que resultan mutación negativa para KRAS usando este ensayo se denominan comunmente como tumor "tipo salvaje" o nativo.

Efectividad cetuximab (23)

Cetuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico ratón / humano que se específicamente al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, HER1, c-erbB-1) tanto de células tumorales como normales, inhibiendo competitivamente la unión del ligando, y la inducción de la dimerización del receptor y la internalización.

La unión del Cetuximab al EGFR bloquea la fosforilación y la activación de las quinasas asociadas al receptor, resultando en inhibición del crecimiento celular, inducción de la apoptosis, y disminución de metaloproteinasas de matriz y de la producción del factor de

crecimiento endotelial vascular. Las células con mutaciones del KRAS no se afectan por la inhibición del EGFR, como se mencionó previamente.

La evidencia del medicamento en monoterapia surgió de la comparación con el mejor tratamiento paliativo (BSC) en un ensayo aleatorio fase III (NCIC CTG CO.17) de 572 pacientes que habían fracasado o fueron intolerantes a las terapias recomendadas; la mediana de supervivencia global fue significativamente mejor con Cetuximab (6,1 frente a 4,6 meses), al igual que las medidas de calidad de vida (11).

En un nuevo análisis posterior, los beneficios de Cetuximab se restringieron a pacientes cuyos tumores no tenían mutación KRAS (24).

En combinación con quimioterapia, se consideró la posibilidad de que Cetuximab podría revertir la resistencia a irinotecán en un estudio de 138 pacientes con CRCm refractario a irinotecan que recibieron nuevamente el mismo esquema previamente administrado (350 mg / m² cada tres semanas o 125 mg / m² semanal para cuatro de cada seis semanas) más Cetuximab, en el que se reportó respuesta parcial en el 15 por ciento, y una mediana del tiempo hasta la progresión del tumor (TTP) de 6,5 meses (25).

Los otros estudios que respaldan la terapia combinada son:

- EPIC (Erbix Plus Irinotecan in Colorectal cancer) donde 1.298 pacientes refractarios a oxaliplatino fueron asignados de manera aleatoria a irinotecán con o sin Cetuximab en segunda línea de tratamiento. La SLP fue significativamente mayor con la terapia combinada (mediana de 4 versus 2,6 meses), así como las tasas de respuesta objetiva (16% versus 4%) y control general de la enfermedad (61% versus 46%), mientras que la mediana de supervivencia global no fue significativamente diferente (10,7 versus 10

meses). La mitad de los pacientes que recibieron irinotecán monoagente, posteriormente recibieron Cetuximab después de la progresión, lo que podría explicar la falta de diferencia en la supervivencia. Las evaluaciones de calidad de vida favorecieron la terapia combinada a pesar de reportarse más erupciones en la piel (76 frente a 5 %), diarrea grado 3 o 4 (28 frente a 16 por ciento) y fatiga (8 frente al 3 %) (14).

- BOND que comparó irinotecán (350 mg / m² cada tres semanas, 180 mg / m² cada dos semanas, o 125 mg semanales / m² para cuatro de cada seis semanas) más Cetuximab semanal frente a Cetuximab en monoterapia en 329 pacientes con CCRm refractario a irinotecán. La terapia combinada se asoció con una tasa de respuesta significativamente mejor (23% versus 11 %) y TTP (4,1 versus 1,5 meses), pero sólo tendencia hacia una mejor supervivencia media (8,6 frente a 6,9 meses). (26).

- CRYSTAL: ensayo clínico que estudió Cetuximab en primera línea de tratamiento. En este estudio, 1.198 pacientes con CCRm no tratados previamente fueron asignados de manera aleatoria a FOLFIRI con o sin Cetuximab. La mediana de la SLP fue modesta pero significativamente mejor con Cetuximab (8,9 versus 8 meses), al igual que la tasa de respuesta global (47% versus 39%), pero esto no se tradujo en un beneficio de supervivencia general. Sin embargo, en un informe posterior, los pacientes con KRAS no mutado, tuvieron tasas de respuesta significativamente mayores en los que recibieron Cetuximab en combinación con quimioterapia (57% versus 40%), al igual que la mediana de SLP y la supervivencia general (mediana 23,5 vs 20 meses)

Otro hallazgo importante consistió en que los pacientes que recibieron Cetuximab tuvieron tasas significativamente más altas de cirugía de las metástasis (7% versus 3,7 %) y una

mayor tasa de resección completa con intención curativa (R0) de las metástasis (4,8% versus 1,7%) (13,27).

Basados en gran parte en estos datos, el Cetuximab fue aprobado para su uso en combinación con FOLFIRI para el tratamiento de primera línea de pacientes con KRAS sin mutaciones

Los efectos adversos más frecuentes con Cetuximab fueron diarrea de grado 3 o 4 (16 versus 11 por ciento), toxicidad cutánea (19,7 frente a 0,2 por ciento), y las reacciones a la perfusión (2,5 por ciento en comparación vs 0) (13,27).

La cuestión de si es posible combinar Cetuximab con oxaliplatino surgió en un ensayo inicial que sugirió que la molécula también parece restablecer la sensibilidad a los regímenes basados en oxaliplatino, (28) sin embargo resultados posteriores han sido contradictorios:

El estudio europeo multicéntrico fase II (OPUS) comparó Cetuximab semanal más FOLFOX4 frente FOLFOX4 solo en primera línea de tratamiento. El tratamiento combinado se asoció con una tasa significativamente mayor de respuesta (57% versus 34%), y una prolongación significativa en el tiempo hasta la progresión de la enfermedad (HR 0,57, mediana de 8,3 meses versus 7,2 meses), pero sólo una tendencia hacia una mejor supervivencia (mediana 22,8 versus 18,5 meses, $p = 0,39$) cuando el análisis se limitó a los pacientes con tumores KRAS WT.

Adicionalmente, la adición de Cetuximab también dio lugar a una mayor tasa de resección quirúrgica R0 (12).

El estudio CALGB 80203 evaluó Cetuximab más FOLFIRI o FOLFOX comparándolo con los regímenes de quimioterapia solos en primera línea, se cerró prematuramente cuando aparecieron los datos sobre de 238 pacientes de uno de los cuatro brazos del estudio En un informe preliminar, las tasas de respuesta fueron similares con FOLFOX y FOLFIRI (40% versus 36%), y en cada caso, fueron significativamente mayores con la adición de Cetuximab (60% versus 44 %). No hubo datos sobre el impacto de la adición de Cetuximab a cualquiera de los regímenes de la SLP o la supervivencia general (datos no publicados) (29).

Por otra parte, otros dos ensayos que no mostraron ningún beneficio de la adición de Cetuximab a un régimen de oxaliplatino de primera línea en pacientes con tumores KRAS de tipo salvaje son:

- COIN MRC: ensayo clínico fase III del Reino Unido que comparó en primera línea FOLFOX / CAPOX con o sin Cetuximab en 1.630 pacientes con CCRm. Demostró una modesta mejoría en la tasa de respuesta de la adición de Cetuximab en los 729 pacientes con tumores KRAS-WT (64% versus 57%), pero no hubo mejoría significativa de la SLP (8,6 meses en ambos grupos) (30).

- NORDIC VII: ensayo clínico fase III nórdico; no encontró beneficios de la adición de Cetuximab a 5-fluorouracilo (FU) / leucovorina (LV) / oxaliplatino (FLOX) en bolo en 571 pacientes con cáncer colorrectal metastásico, incluso cuando los 348 pacientes con tumores KRAS WT se analizaron por separado (31).

- New EPOC: ensayo clínico fase III que comparó el uso de quimioterapia + Cetuximab vs quimioterapia sólo en el tratamiento perioperatorio de metastasectomía de pacientes con CCRm KRAS nativo con metástasis hepáticas resecables. Este ensayo fue construido a partir de los datos del estudio original EPOC que se realizó en 2008, comparando quimioterapia posterior a cirugía vs cirugía sola; correspondía a una extensión natural del estudio original mediante la adición de inhibidores de EGFR. En este estudio, el uso de Cetuximab antes y después de la metastasectomía no mejoró ninguno de los desenlaces clínicos evaluados. Es importante resaltar que la quimioterapia asociada a Cetuximab, estaba representada en su mayoría por fluoropirimidinas y oxaliplatino (32)

En conclusión, en contraste con los regímenes basados en irinotecán, el beneficio de la adición de Cetuximab en primera línea a un régimen basado en oxaliplatino sigue siendo incierto, pues los datos de distintos ensayos clínicos son contradictorios.

Otro interrogante abordado por algunos estudios que soportan el uso de Cetuximab, es el que corresponde a la superioridad o igualdad a otro agente biológico que también ha demostrado utilidad en el paciente con CCRm, el Bevacizumab, otro anticuerpo monoclonal, dirigido al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), al cual neutraliza previniendo su asociación con los receptores endoteliales. Hay dos ensayos clínicos fase III que comparan directamente el uso de quimioterapia + Cetuximab vs quimioterapia + bevacizumab en primera línea de pacientes con CCR metastásico KRAS nativo.

En el ensayo FIRE-3, 735 pacientes con cáncer colorrectal metastásico no tratado previamente) fueron asignados de manera aleatoria a FOLFIRI con bevacizumab (5 mg / kg cada dos semanas) o Cetuximab (400 mg / m² en el primer día seguido de una dosis semanal de 250 mg / m²). El protocolo se modificó en 2008 para incluir sólo los pacientes con tumores KRAS WT. En el análisis de los 592 pacientes con KRAS WT (por intención a tratar), las tasas de respuesta objetivas no fueron significativamente diferentes cuando la población entera fue considerada (62% versus 58% con bevacizumab y Cetuximab, respectivamente). Aunque la mediana de supervivencia libre de progresión fue la misma (10,0 versus 10,3 meses), se encontró una significativamente mejor supervivencia global con Cetuximab (28,7 versus 25 meses, HR 0,77, IC 95% 0,62-0,96). En efectos adversos, se reportaron más de grado 1 / 2 (nausea , vómitos, hipertensión, abscesos, y sangrado) con bevacizumab, y más hipocalcemia grado 1 y 2 y toxicidad de grado 3/4 en piel, paroniquia, reacciones alérgicas infusionales e hipomagnesemia con Cetuximab (33).

En el estudio CALGB 80405 Igualmente se incluyeron 1.137 pacientes con CCRm KRAS WT, que recibieron quimioterapia FOLFOX o FOLFIRI (a elección del médico tratante), fueron aleatorizados a recibir Cetuximab o bevacizumab. En un informe preliminar de ASCO 2014, la supervivencia global desde el diagnóstico fue similar (29.9 y 29 meses para Cetuximab y bevacizumab respectivamente) e igualmente la mediana de SLP fue similar (10,4 versus 10,8 meses). Cabe destacar que en este estudio la mayoría de los pacientes recibieron quimioterapia FOLFOX acompañando la terapia biológica (34).

Problema

Es fundamental para el medio nacional conocer la experiencia desarrollada en el principal centro de referencia de cáncer del país, con el tratamiento anti-EGFR con Cetuximab, para establecer beneficios alcanzados y perspectivas de su utilización.

Justificación

El desarrollo de este estudio de investigación permitirá:

- Proporcionar información a especialistas en el área de oncología clínica sobre las características clínicas (ej. edad, género, funcionalidad), del tratamiento (ej. número de ciclos, quimioterapia acompañante, línea de utilización) y los resultados relacionados con el seguimiento (tiempo de seguimiento, estado vital al finalizar el seguimiento, tiempo medio de supervivencia y libre de progresión) de pacientes con cáncer de colon y recto metastásico tratados con Cetuximab, en un centro de referencia oncológico nacional.
- Aportar conocimiento para la formación de nuevos especialistas en el área de oncología clínica y otras áreas afines

Objetivos

Objetivo general

Describir las características clínicas (edad, género, funcionalidad), del tratamiento (número de ciclos, quimioterapia acompañante, línea de utilización) y los resultados relacionados con el seguimiento (tiempo de seguimiento, estado vital al finalizar el seguimiento, tiempo medio de supervivencia y libre de progresión) en pacientes con cáncer de colon y recto metastásico tratados con Cetuximab, en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) en el periodo enero 1 de 2008 a julio 30 de 2014.

Objetivos específicos:

- Describir las características demográficas, clínicas e histopatológicas de pacientes con cáncer de colon y recto metastásico a quienes se les administró Cetuximab.
- Determinar la frecuencia de uso del método utilizado para la evaluación del estado mutado o silvestre de los genes KRAS y NRAS en pacientes con cáncer de colon y recto metastásico a quienes se les administró Cetuximab.
- Determinar la frecuencia de uso de las líneas y los esquemas de quimioterapia asociados al Cetuximab para el tratamiento de pacientes con cáncer colon y recto metastásico.
- Describir los eventos adversos presentados por el grupo de pacientes asociado al tratamiento con Cetuximab en pacientes con cáncer de colon y recto metastásico.
- Describir porcentaje de pacientes a quienes se les administró Cetuximab que fueron llevados a metastasectomía y el resultado de la resección.

- Determinar el porcentaje de progresión para cada una de las líneas de tratamiento quimioterápico, en pacientes con cáncer de colon y recto metastásico a quienes se les administró Cetuximab.

- Determinar el estado vital de los pacientes que recibieron Cetuximab en el último control realizado en cualquiera de los servicios del Instituto Nacional de Cancerología o por llamada telefónica.

Metodología

Tipo de estudio

Estudio observacional, retrospectivo, de tipo serie de casos.

Población

Pacientes con diagnóstico confirmado histopatológicamente de cáncer de colon y recto metastásico, a quienes se les suministro Cetuximab junto con cualquiera de las líneas de tratamiento quimioterápico, en el Instituto Nacional de Cancerología (anexo 1).

Fuente de información y procedimientos

La fuente de información para detectar los casos serán los registros del servicio farmacéutico del Instituto Nacional de Cancerología, en donde se seleccionaran los pacientes que recibieron Cetuximab en el periodo comprendido entre 01 de enero de 2008 y el 30 de septiembre de 2014.

La información será recolectada en un aplicativo por uno de los co-investigadores, previa evaluación y aprobación de la unidad de análisis del Instituto Nacional de Cancerología. Una vez se haya digitado los datos, el sistema de monitoría de INC verificará su validez. La información será exportada al programa Microsoft Excel y luego llevada al paquete estadístico STATA 11.0 para el análisis de la información.

Para determinar el estado vital o fecha de muerte de los pacientes se realizará una llamada telefónica a los números de contacto registrados en la historia clínica, en la cual uno de los

co-investigadores se presentará e informará el objetivo del proyecto de investigación. Una vez el paciente o familiar haya otorgado su asentimiento verbal se preguntará el estado vital del paciente a la fecha de la llamada. En el caso del fallecimiento del paciente, se solicitará la fecha de muerte del mismo.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión

- Hombres y mujeres mayores de 18 años de edad.
- Pacientes con diagnóstico confirmado histopatológicamente de cáncer de colon y recto avanzado metastásico o irresecable.
- Pacientes que reciban o hayan recibido Cetuximab junto con tratamiento quimioterápico en cualquier línea en el Instituto Nacional de Cancerología.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que a pesar de haber sido formulados con Cetuximab en el instituto, no recibieron tratamiento en el Instituto Nacional de Cancerología.
- Pacientes con tumores sincrónicos o metacrónicos cuya formulación del Cetuximab no corresponda al tratamiento del cáncer de colon y recto.

Variables:

A continuación se presentan las variables que se incluirán en el estudio:

Matriz de Variables			
Número variable	Nombre variable	Definición operativa	Nivel de medición
1	Formulario Número	Iniciales del primer nombre, segundo nombre (si no hay colocar un guión) e inicial del primer apellido, luego colocar en orden secuencial el número de paciente. Ej DFL-001 ó L-M-015	No aplica
2	Fecha de diligenciamiento	Fecha en la cual se diligencia el formulario de recolección.	dd/mmm/aaaa
3	Historia clínica	Número del Registro de Admisión del INC. Es de 6 dígitos, en caso de ser menos, se anteponen uno o dos "0" a la izquierda.	Número de registro de seis dígitos
4	Edad	Años cumplidos registrados en la historia clínica al momento del diagnóstico o al momento de ingreso al estudio (aplicación cetuximab)	Años cumplidos
5	Sexo	Sexo biológico del paciente.	0. Femenino 1. Masculino
6	Estado funcional	Puntaje de escala de vida ECOG (Eastern Cooperative Oncology	1. ECOG 0 2. ECOG 1 3. ECOG 2 4. ECOG 3

		<p>Group) en el momento de inicio de formulación de Cetuximab.</p> <p>En aquellos casos donde no haya información acerca del ECOG, en la consulta inicial donde se definió el diagnóstico, se determinará por la descripción del estado físico realizada en la historia clínica.</p>	5. ECOG 4
7	Comorbilidades	<p>Enfermedades crónicas diagnosticadas previamente en el paciente, en el momento de inicio de formulación de Cetuximab.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ninguna. 2. Enfermedad inflamatoria intestinal 3. Enfermedad coronaria 4. Enfermedad renal crónica 5. Diabetes Mellitus 6. Hipertensión arterial 7. Obesidad 8. Malignidad en otra localización 9. Antecedente de atopia, alergia a medicamentos o asma 10. Otras 11. Sin información
8	Antecedente familiar de cáncer de colon y recto	<p>Presencia o no de antecedentes familiar de cáncer de colon y recto. Se define familiar cuando una persona en primer grado de consanguinidad tiene el antecedente de cáncer de colon y recto, asociado o</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. No 2. Si 3. Sin Información

		no a poliposis.	
9	Estadio inicial de la enfermedad	Clasificación del estadio inicial al momento del diagnóstico, según TNM y clasificación 2010 de la AJCC/UICC	<ol style="list-style-type: none"> 1. Estadio I 2. Estadio IIa 3. Estadio IIb 4. Estadio IIIa 5. Estadio IIIb 6. Estadio IIIc 7. Estadio IVa 8. Estadio IVb 9. Sin información
10	Localización primaria del tumor	Sitio primario del tumor al inicio del diagnóstico por imágenes e histopatología. (múltiple selección)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Colon ascendente 2. Colon transverso 3. Colon descendente 4. Colon sigmoide 5. Recto 6. Rectosigmoide 7. Otros 8. Sin información
11	Tipo histológico en biopsia	Clasificación histológica de la patología según OMS, informado en la revisión de la patología por el INC.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Adenocarcinoma mucinoso 2. Adenocarcinoma células anillo sello 3. Carcinoma escamocelular 4. Carcinoma adenoescamoso 5. Carcinoma célula pequeña 6. Carcinoma medular 7. Carcinoma indiferenciado 8. Usual 9. Intestinal 10. Adenocarcinoma sin especificar 11. Otros
12	Grado histológico	Grado de diferenciación de la biopsia tumor basado en sus características	<ol style="list-style-type: none"> 1. No reportado 2. Bien diferenciado 3. Moderadamente diferenciado

		celulares, informado en la revisión de la patología por el INC.	4. Mal diferenciado
13	Estado Gen K-RAS	Resultado de la expresión de la mutación del gen K-RAS, descrito en la historia clínica.	1. Tipo Salvaje 2. Mutante 3. Sin información
14	Estado Gen N-RAS	Resultado de la expresión de la mutación del gen N-RAS, descrito en la historia clínica.	1. Tipo Salvaje 2. Mutante 3. Sin información 4. No aplica
15	Método utilizado para la medición del Gen RAS	Tipo de método utilizado para la medición del Gen RAS en el laboratorio de patología del INC.	1. FISH 2. PCR 3. Sin información
16	Número de metástasis	Número total de órganos con metástasis documentadas previo al inicio de terapia con Cetuximab.	Número de órganos con metástasis
17	Localización de las metástasis	Sitio anatómico en el que se detectaron metástasis al ingreso al estudio	1. Ganglios linfáticos 2. Hígado 3. Pulmón 4. Peritoneo 5. Locorregional 6. Otro ¿Cuál?
18	Intención del tratamiento	Uso del Cetuximab dentro del tratamiento quimioterápico según las siguientes opciones: De conversión: Para lograr respuesta máxima y realización de	1. De conversión 2. Paliativa 3. Sin información

		metastasectomía . Paliativa: Mantenimiento del estado funcional y general del paciente.	
19	Línea de tratamiento	Número de línea en la que inició el tratamiento con Cetuximab	<ol style="list-style-type: none"> 1. Primera línea 2. Segunda línea 3. Tercera o más líneas
20	Esquema de tratamiento 1	Esquema de aplicación de quimioterapia acompañante durante la primera línea de introducción de Cetuximab	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cetuximab + Irinotecan 2. Cetuximab + FOLFIRI 3. Cetuximab + FOLFOX4 4. Cetuximab + CAPEOX 5. Cetuximab monoterapia 6. Cetuximab + 5FU/LCV (Mayo) 7. Cetuximab + FOLFOX6M 8. Cetuximab + De gramont 9. Otro ¿Cuál?
21	Número de ciclos	Número de ciclos totales de tratamiento con Cetuximab asociado a quimioterapia.	Número de ciclos
22	Fecha de inicio de tratamiento	Fecha en la cual se inició el tratamiento con Cetuximab.	dd/mmm/aaaa
23	Fecha de finalización de tratamiento	Fecha en la cual se dio por finalizado el tratamiento con Cetuximab.	dd/mmm/aaaa
24	Causas de suspensión	Motivos por los cuáles se decidió suspender el	<ol style="list-style-type: none"> 1. Eventos adversos 2. Progresión

	del tratamiento	tratamiento con Cetuximab.(múltiple selección)	<ol style="list-style-type: none"> 3. Negativa del paciente 4. Enfermedad metastásica reseca 5. No aplica 6. Inicio nueva línea de quimioterapia sin cetuximab 7. Otra (¿Cuál?)
25	Uso de pre-medicación	Uso de anti-histamínicos o glucocorticoides antes de la primera aplicación de cetuximab.	<ol style="list-style-type: none"> 0. No 1. Si
26	Eventos adversos	<p>Presencia o no de eventos adversos posterior al inicio del tratamiento con Cetuximab hasta la toxicidad, progresión, muerte del paciente o que se encuentre por fuera de la fecha de inclusión del presente estudio.</p> <p>Anemia: Hemoglobina menor a 10g/dL</p> <p>Neutropenia: Conteo de neutrófilos menor a 1500 células por mm³.</p> <p>CPK: Mayor de 2.5 veces el valor superior normal.</p> <p>Creatinina: Mayor a 1.5 veces el valor superior normal.</p> <p>AST: Mayor a 3 veces el valor superior normal.</p> <p>ALT: Mayor a 3 veces el</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nausea 2. Vomito 3. Dolor abdominal 4. Anorexia 5. Constipación 6. Diarrea 7. Tos 8. Disnea 9. Fatiga 10. Fiebre 11. Dolor lumbar 12. Cefalea 13. Mareo 14. Anemia 15. Neutropenia 16. Neutropenia febril 17. Trombocitopenia 18. Incremento de AST 19. Incremento de ALT 20. Incremento de bilirrubina directa 21. Incremento de la CPK 22. Incremento de la Creatinina sérica 23. Rash

		valor superior normal. Bilirrubina directa: Mayor a 1.5 veces el valor superior normal.	24. Ninguno 25. Mucositis 26. Otro ¿Cuál?
27	Progresión	Aparición de nuevas lesiones metastásicas o aumento del tamaño de las lesiones previas definidas por radiología tras primer esquema con Cetuximab.	0. No 1. Si 2. Sin información
28	Fecha de progresión	Fecha en la cual se documentó la progresión en el paciente. Se diligenciará 888 si la respuesta es No aplica	dd/mmm/aaaa
29	Lugar de progresión	Sitio de progresión de la enfermedad. (múltiple selección) Se diligenciará 888 si la respuesta es No aplica	1. Local - Regional 2. Sistémica: Ganglios a distancia 3. Sistémica: Hígado 4. Sistémica: Pulmón 5. Sistémica: Cerebro 6. Sistémica: Hueso 7. Aumento ACE 8. Otro (¿Cuál?)
30	Tratamiento de la progresión	Manejo administrado a la progresión de la enfermedad. (múltiple selección) Se diligenciará 888 si la respuesta es No aplica	1. Ninguno 2. Cirugía 3. Radioterapia 4. Quimioterapia 5. Mejor manejo de soporte
31	Esquema de seguimiento	Tiempo en meses de seguimiento clínico luego de la aplicación de la primera inicio de Cetuximab	Meses de seguimiento
32	Esquema de	Esquema de aplicación de	1. Cetuximab + Irinotecan

	tratamiento 2	<p>quimioterapia acompañante durante la segunda línea de aplicación de Cetuximab, posterior a progresión.</p> <p>Se diligenciará 888 si la respuesta es No aplica</p>	<ol style="list-style-type: none"> 2. Cetuximab + FOLFIRI 3. Cetuximab + FOLFOX4 4. Cetuximab + CAPEOX 5. Cetuximab monoterapia 6. Cetuximab + 5FU LCV (Mayo) 7. Cetuximab + FOLFOX6M 8. Cetuximab + De gramont 9. Otro ¿Cuál?
33	Progresión en una segunda oportunidad	<p>Aparición de nuevas lesiones metastásicas o aumento del tamaño de las lesiones previas definidas por radiología tras segundo esquema con Cetuximab.</p> <p>Se diligenciará 888 si la respuesta es No aplica</p>	<ol style="list-style-type: none"> 0. No 1. Si 2. Sin información
34	Fecha de progresión 2	<p>Fecha en la cual se documentó la segunda progresión en el paciente.</p> <p>Se diligenciará 888 si la respuesta es No aplica</p>	dd/mmm/aaaa
35	Lugar de progresión 2	<p>Sitio de segunda progresión de la enfermedad. (múltiple selección)</p> <p>Se diligenciará 888 si la respuesta es No aplica</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Local - Regional 2. Sistémica: Ganglios a distancia 3. Sistémica: Hígado 4. Sistémica: Pulmón 5. Sistémica: Cerebro 6. Sistémica: Hueso 7. Aumento ACE 8. Otro (¿Cuál?)
36	Tratamiento de la progresión 2	<p>Manejo administrado a la segunda progresión de la</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ninguno 2. Cirugía 3. Radioterapia

		<p>enfermedad. (múltiple selección)</p> <p>Se diligenciará 888 si la respuesta es No aplica</p>	<p>4. Quimioterapia</p> <p>5. Mejor manejo de soporte</p>
37	Esquema de seguimiento 2	<p>Tiempo en meses de seguimiento clínico luego de la aplicación del segundo esquema de Cetuximab</p> <p>Se diligenciará 888 si la respuesta es No aplica</p>	Meses de seguimiento
38	Esquema de tratamiento 3	<p>Esquema de aplicación de quimioterapia acompañante durante la tercera línea de aplicación de Cetuximab, posterior a una segunda progresión.</p> <p>Se diligenciará 888 si la respuesta es No aplica</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cetuximab + Irinotecan 2. Cetuximab + FOLFIRI 3. Cetuximab + FOLFOX4 4. Cetuximab + CAPEOX 5. Cetuximab monoterapia 6. Cetuximab + 5FU / LCV (Mayo) 7. Cetuximab + FOLFOX6M 8. Cetuximab + De Gramont 9. Otro ¿Cuál?
39	Progresión en una tercera oportunidad	Aparición de nuevas lesiones metastásicas o	0. No

		aumento del tamaño de las lesiones previas definidas por radiología tras tercer esquema con Cetuximab. Se diligenciará 888 si la respuesta es No aplica	1. Si 2. Sin información
40	Fecha de progresión 3	Fecha en la cual se documentó la tercera progresión en el paciente Se diligenciará 888 si la respuesta es No aplica	dd/mmm/aaaa
41	Lugar de progresión 3	Sitio de tercera progresión de la enfermedad. (múltiple selección) Se diligenciará 888 si la respuesta es No aplica	1. Local - Regional 2. Sistémica: Ganglios a distancia 3. Sistémica: Hígado 4. Sistémica: Pulmón 5. Sistémica: Cerebro 6. Sistémica: Hueso 7. Aumento ACE 8. Otro (¿Cuál?)
42	Tratamiento de la progresión 3	Manejo administrado a la tercera progresión de la enfermedad. (múltiple selección) Se diligenciará 888 si la respuesta es No aplica	1. Ninguno 2. Cirugía 3. Radioterapia 4. Quimioterapia 5. Mejor manejo de soporte
43	Esquema de seguimiento 3	Tiempo en meses de seguimiento clínico luego de la aplicación del tercer esquema de Cetuximab Se diligenciará 888 si la respuesta es No aplica	Meses de seguimiento
44	Metastasectomía	Resección quirúrgica de la(s) metástasis, luego del	0. No

		tratamiento quimioterápico.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No aplica 3. Sin información
45	Resultado de la metastasectomía	<p>Resultados quirúrgicos posterior a la realización de la metastasectomía, definidos así:</p> <p>R0: Bordes negativos</p> <p>R1: Bordes positivos</p> <p>R2 Evidencia macroscópica de tumor residual</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. R0 2. R1 3. R2 4. No aplica 5. Sin información
46	Fecha de último control presencial o telefónico	Fecha en la cual el paciente fue evaluado por última vez por el INC.	dd/mmm/aaaa
47	Estado vital	Estado vital del paciente en el último seguimiento del paciente.	<ol style="list-style-type: none"> 0. Vivo 1. Muerto
48	Estado clínico en el último control	<p>Puntaje de escala de vida ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) en el último seguimiento de los pacientes.</p> <p>En aquellos casos donde no haya información acerca del ECOG, en la consulta final, se determinará por la descripción del estado</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. ECOG 0 2. ECOG 1 3. ECOG 2 4. ECOG 3 5. ECOG 4 6. No aplica 7. Sin información

		físico realizada en la historia clínica.	
--	--	--	--

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio tipo serie de casos. Los casos se definieron como pacientes con diagnóstico histopatológico confirmado de cáncer de colon y recto metastásico, a quienes se les suministró cetuximab dentro de cualquiera de las líneas de tratamiento quimioterápico, en el Instituto Nacional de Cancerología, atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá, Colombia) entre el 1 de enero del 2008 y el 30 de junio del 2014. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Cancerología, el día 26 de marzo de 2015 según acta de aprobación No 04.

Los casos fueron obtenidos de los registros del servicio farmacéutico del Instituto Nacional de Cancerología, en donde se seleccionaron los pacientes que recibieron cetuximab en el periodo en cuestión.

La información de los casos se obtuvo de la historia clínica electrónica de los pacientes, incluyendo datos sociodemográficos (edad y sexo), estado funcional según la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), comorbilidades, antecedentes familiares de cáncer colon y recto, estadio inicial de la enfermedad, localización del tumor, número y localización de metástasis, tipo y grado histológico, estado mutacional del gen K-RAS y N-RAS, realización o no de metastasectomía y su resultado. Dentro de las características del tratamiento quimioterápico con cetuximab se incluyeron, intención, línea de inclusión del medicamento, tipo de quimioterapia acompañante, duración y causas de finalización del tratamiento. Adicionalmente, se recopiló el uso de premedicación y reporte de eventos adversos. La información acerca de la progresión comprendió la fecha, lugar, tratamiento y duración entre el inicio del cetuximab y la progresión de la enfermedad. La progresión de la

enfermedad fue obtenida de la historia clínica de acuerdo a la evaluación por el médico oncólogo tratante.

Así mismo, se indagó la cantidad de progresiones presentadas por el paciente. Se determinó el estado vital de los pacientes en el último control presencial o telefónico de los pacientes.

La información fue recolectada y digitada por un especialista en entrenamiento en oncología clínica en una base de datos diseñada, estandarizada y codificada en Microsoft Excel®. Los datos fueron revisados de forma enmascarada por el equipo de monitoría de la institución.

Se realizó análisis descriptivo de las variables cualitativas y cuantitativas. Se validó el supuesto de normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilk de las variables continuas. Los tiempos de interés valorados, fueron el tiempo a la progresión de la enfermedad y el tiempo a muerte desde inicio del tratamiento de interés (supervivencia global). La función de supervivencia fue calculada mediante el método de Kaplan y Meier. En aquellos pacientes en donde no se conocía si presentaron el evento, fueron contactados por medio telefónico en los registros de la historia clínica. Se censuró la información a la última fecha de consulta clínica o al contacto telefónico. Se reportó la mediana o media de supervivencia, así mismo, la supervivencia acumulada para la progresión y estado vital a dos y cinco años, con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Se hizo estratificación de estos resultados según línea de introducción del cetuximab (primera línea metastásica o posteriores) y según esquema de quimioterapia acompañante (con o sin irinotecán) Debido al tipo de estudio, no se realizaron análisis de regresión.

Uso de cetuximab en pacientes
con cáncer de colon INC 2008 - 2014

Galvis L, Bonilla C, Jurado N, López D

El análisis estadístico de los datos fue realizada en el software Stata Statistical Software:

Release 11 (StataCorp. 2009. College Station, TX: StataCorp LP).

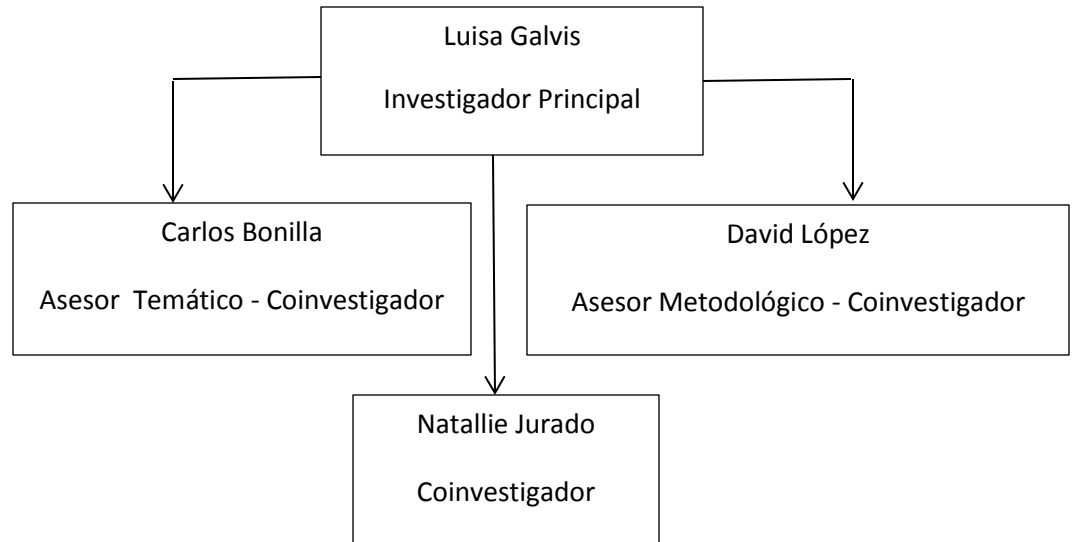
Aspectos éticos

Según el artículo 11 de la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, este estudio está considerado como investigación sin riesgo, por tratarse de revisión de datos retrospectivos. De esta forma, todos los procedimientos de la investigación serán efectuados por personas calificadas y competentes desde el punto de vista clínico y metodológico, recayendo la responsabilidad del estudio en el investigador principal, quien cuenta con los recursos técnicos y científicos para hacerlo competente.

Este proyecto de investigación será presentado al Comité de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Cancerología y se respetarán los principios para la investigación en humanos enunciados en la declaración de Helsinki, Informe de Belmont y legislación colombiana. Los resultados serán publicados en revistas de índole académica y científica, preservando la exactitud de los mismos y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes particulares.

No se plantean dilemas irresolubles de conflicto de intereses para los investigadores.

Organigrama



Cronograma

Fase	Etapa	Actividades	Meses																
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Fase de Pre-estudio	Carga de actividades en el Sistema de Gestión de Proyectos SAP	Cargue de las actividades incluidas en el cronograma de actividades en el módulo PS, con sus respectivos responsables																	
	Capacitación del equipo de investigación	Capacitación del equipo de investigación en Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y Sistema de Monitoría																	
	Preparación del archivo del investigador	Organización del archivo del investigador																	
		Revisión y aprobación del archivo																	
	Gestión de datos	Elaboración de formatos para la recolección de datos																	
		Elaboración de Instructivos																	
		Prueba piloto y ajustes de la metodología o los instrumentos *																	
		Definición de bases de datos																	
		Certificación de la gestión de datos																	

Fase	Etapa	Actividades	Meses																
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
	Organización del Sitio de investigación	Evaluación del sitio de investigación																	
		Aprobación del sitio de investigación																	
	Conducción del estudio	Asistencia a reuniones de monitoría																	
Fase de Ejecución	Emisión y firma de Acta de Inicio	Elaboración y firma de acta de inicio																	
	Recolección de información	Revisión de fuentes secundarias (historias clínicas, bases de datos, registros filmicos, muestras de tejidos, registros imaginológicos u otras)																	
		Selección e inclusión de las unidades de análisis																	
		Recolección de los datos																	
		Control de calidad de la información																	
		Sistematización de la información																	
	Procesamiento de los datos	Validación de la base de datos y control de calidad de la misma																	
		Análisis estadístico de los datos y diagramación de las salidas del análisis																	

Fase	Etapa	Actividades	Meses																			
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17			
		(tablas, gráficos, esquemas, etc.)																				
		Interpretación y análisis de los resultados																				
	Conducción del estudio	Asistencia a reuniones de monitoría																				
		Presentación de informes de avance al CEI																				
Fase de Cierre	Cierre Técnico-Científico	Elaboración de manuscritos científicos																				
		Sometimiento y <u>aprobación</u> de manuscritos científicos. <u>SUGERENCIA:</u> Considere no menos de 3 meses para esta actividad.																				
		Elaboración de Informe final técnico-científico y ético																				
		Sometimiento y <u>aprobación</u> del informe final (CEI). <u>SUGERENCIA:</u> Considere no menos de 1 mes para esta actividad.																				
		Presentación de ponencias en eventos científicos (cuando aplique) *																				

Fase	Etapa	Actividades	Meses																
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
		Asistencia a reuniones de monitoría																	
	Cierre Administrativo	Disposición final de archivos																	
		Disposición final base de datos																	
		Disposición final de inventarios (cuando aplique) *																	
CIERRE DEFINITIVO																			

Resultados

Se encontraron 56 pacientes en los registros del servicio farmacéutico del Instituto Nacional de Cancerología que recibieron cetuximab en el periodo en cuestión, de los cuales 49 correspondían a pacientes formulados y seguidos en el INC, con indicación de cáncer de colon y recto metastásico; los pacientes excluidos presentaban otra neoplasia como indicación de tratamiento o formulación y seguimiento extrainstitucional. El promedio de edad de los pacientes analizados fue 58,7 años, El 59,2 % fueron mujeres. El promedio de edad de los hombres fue 58,8 años (Desviación estándar DE 13,1 años) y el promedio de edad de las mujeres fue 58,6 años (DE 14,0 años).

El estado funcional de los pacientes tratados con cetuximab, medido por la escala de ECOG, fue en su gran mayoría 0 y 1 (95%), con solo 4 pacientes con ECOG 2.

El 34% de los pacientes no tenían ninguna comorbilidad; las comorbilidades más frecuentemente reportadas correspondieron a hipertensión arterial (HTA) y obesidad, como muestra la Tabla 1, se presentan también los estadios al momento del diagnóstico, el grado y subtipo histológico. La localización primaria fue predominantemente recto que en conjunto con localización rectosigmoide alcanzó 41%. Sólo 3 pacientes tenían antecedente familiar de cáncer de colon y recto, pero en un 39% de los pacientes se desconocía la información.

El estado mutacional del Gen K-RAS fue evaluado en 48 pacientes, resultando tipo salvaje (sin mutaciones), un paciente tenía material de biopsia insuficiente. Se utilizó en todos los casos PCR como método de detección de mutaciones. Solo se evaluó el estado mutacional de N- RAS en uno de los pacientes de manera extrainstitucional y este resultó mutado.

Al momento de progresión metastásica o irresecable en caso de localización baja, que motivó el inicio de tratamiento con cetuximab, 30% de los pacientes tenían un solo órgano afectado a distancia, 37% tenían dos localizaciones de enfermedad metastásica y el restante 33% tenía 3 o más órganos afectados. Las localizaciones más frecuentes de las metástasis o progresión irresecable se muestran en la Tabla 2. Otras localizaciones infrecuentes de enfermedad metastásica presentes en uno o dos pacientes cada una (menor al 4%) incluyeron estómago, próstata, páncreas, vejiga y cerebro. El inicio de cetuximab como parte del tratamiento de enfermedad avanzada, tuvo intención paliativa en 41 de los 49 pacientes (84%) y en el resto tenía una intención de conversión. Sólo dos pacientes fueron llevados a metastasectomía, uno de ellos con resultado R0. La terapia con cetuximab se utilizó en el contexto de primera línea metastásica en 12 pacientes (25%), segunda línea 24 pacientes (49%) y tercera o superior en 11 pacientes (23%). El esquema de quimioterapia acompañante fue en su mayoría Folfiri (61%), también irinotecán, Folfox, entre otros, como se muestra en la Tabla 3. En cuanto al número de ciclos completados, 25 pacientes (51%) recibieron entre uno y cuatro ciclos, entre 5 y 7 ciclos, 20 pacientes (41%) y 10 o más ciclos los restantes 4 pacientes. Entre las razones de suspensión, se reportaron en primera instancia, progresión de la enfermedad en 18 pacientes (37%), en segundo lugar efectos adversos en 16 pacientes (33%), otras causas se presentan en la Tabla 4.

En todos los casos se utilizó premedicación, los efectos adversos reportados más frecuentes incluyeron rash, mucositis, eritrodisestesia palmo plantar y fatiga, gastrointestinales como náuseas, diarrea, dolor abdominal, vómito, otras relacionadas con quimioterapia incluyeron citopenias y neuropatía, sus frecuencias se muestran en la Tabla 5.

De los 49 pacientes analizados, 28 (57%) presentaron progresión de la enfermedad, 19 (39%) no presentaban progresión al momento del último registro médico o control telefónico y en 2 pacientes no fue posible establecerlo. La evaluación clínica en los pacientes sin progresión definía enfermedad estable en 17 pacientes y respuesta parcial en 2 de los pacientes que fueron llevados a metastasectomía, uno de ellos resultado R0 de resección y el otro R1.

Las progresiones fueron principalmente pulmonares en 9 pacientes (32%), hepáticas en 8 pacientes, peritoneales 6 pacientes (21%), suprarrenales 5 pacientes (18%) óseas 3 pacientes (11%) y progresión serológica 8 pacientes (29%), locorregional irresecable 7 pacientes (25%), ganglionar a distancia 5 pacientes (18%). Con más de un sitio comprometido en el 76% de los pacientes.

La mediana de tiempo a la progresión en el grupo de pacientes descrito fue 0,8 años. El tiempo libre de progresión acumulado a dos y cuatro años fue 17,4% y 17,4%, respectivamente. En la figura 1 se presenta curva de tiempo a la progresión.

El tratamiento a la progresión se muestra en la Tabla 6. De los 11 pacientes que continuaron recibiendo quimioterapia después de progresión, 7 continuaron con cetuximab, cambiando la quimioterapia acompañante. Nuevamente progresaron 4 de estos pacientes y a uno solo se continuó tratamiento con quimioterapia con cetuximab por un solo ciclo con pérdida de seguimiento posterior.

De los 49 pacientes analizados, 32 (65%) estaban vivos según se estableció en la última visita médica o control telefónico, 13 de ellos con ECOG 0 – 1 (28%) y 18 con ECOG 2 -4 (37%). 15 pacientes tuvieron última evaluación a más de un año de este estudio, no

pudiendo establecer estado vital reciente y por tanto siendo censurados al momento de la última evaluación. La mediana de supervivencia global en el grupo de pacientes descrito fue 3,5 años. La supervivencia global acumulada a dos y cinco años en el grupo de pacientes descrito fue 56,2% y 31,2%, respectivamente. En la figura 2 se presenta curva de supervivencia.

En análisis de subgrupos, la media de supervivencia global en el grupo de pacientes que utilizó cetuximab en primera línea fue 1,2 años, en comparación a los 2,8 años cuando fue utilizado en una segunda línea metastásica o posterior. La mediana de supervivencia global después de la segunda línea fue similar a la global de 3,5 años. No fue posible calcular la mediana de supervivencia en el subgrupo de primera línea, debido a que no se presentaron suficientes muertes para superar el 50% de esta población.

La mediana de tiempo libre de progresión en el grupo de pacientes que utilizó cetuximab en primera línea fue 0,5 años, en comparación a los 0,8 años cuando fue utilizado para una segunda línea o más.

En cuanto a la utilización de cetuximab con esquemas basados en irinotecán comparados con los otros esquemas, la mediana de supervivencia global en el primer grupo (36 pacientes) fue de 3,5 años y la mediana de tiempo a la progresión fue 0,6 años, en comparación a los 1 año de supervivencia global y 1,1 años de tiempo a la progresión, cuando se utilizaban esquemas con oxaliplatino, 5 Fluorouracilo o cetuximab monoagente (12 pacientes) respectivamente.

Discusión

Este es el primer estudio descriptivo en el ámbito nacional que reporta la experiencia con terapia anti EGFR en pacientes con cáncer de colon y recto metastásico en una institución de referencia. Dado que las opciones de tratamiento con anticuerpos monoclonales han aumentado, estando actualmente disponibles en el medio bevacizumab, cetuximab y panitumumab, se hace necesario caracterizar y seguir estas intervenciones de manera que se fortalezcan las recomendaciones con la experiencia local y se complemente la óptica de la evidencia global y los estudios de costoefectividad disponibles, en tratamientos de costo elevado y aún en evaluación de los mejores escenarios para ser aplicados. En esta línea de análisis, ya había sido publicada la experiencia del INC con bevacizumab en pacientes con cáncer de colon y recto metastásico (35).

La población se seleccionó basada en el status mutacional de K RAS como está indicado en las guías (36), sin acceso a la evaluación de N RAS por las limitaciones en el medio en la fecha evaluada para el uso extendido de la evaluación Pan RAS. Posterior a la última fecha de inclusión de pacientes en este estudio, desde el 2014, viene realizándose en el Instituto Nacional de Cancerología, la evaluación del gen RAS (K RAS y N RAS) lo que permite seleccionar con mayor rigor la población que se beneficia de terapia anti EGFR.

Los métodos utilizados en el Instituto Nacional de Cancerología en la evaluación del estado mutacional del gen K RAS se encuentran descritos (37) y su revisión escapa a las intenciones de este artículo.

Otras características sobresalientes en la población a la que por criterio médico se ofreció esta terapia fueron el predominio femenino, en su mayoría menores a 60 años y con alta

representación de primario rectal, enfermedad metastásica hepática y pulmonar principalmente y de manera llamativa enfermedad locorregional irresecable.

En comparación, la mediana de edad en el estudio CRYSTAL fue de 61 años, el 61% de la población era de sexo masculino y un 38% eran de origen rectal (13). En el estudio COIN la mediana de edad fue de 63 años, con 64% de población masculina y localización rectal en el 30% (30), mientras que en el estudio FIRE 3 la mediana de edad era de 64 años, 72% de la población era masculina y 39% eran primarios rectales (33).

La mediana de supervivencia global en esta serie de casos fue de 42 meses, superior a lo reportado en otras series, como la de la Clínica Santa fe de Bogotá con 176 pacientes con cáncer de colon y recto metastásico tratados con distintos esquemas de quimioterapia y que alcanzaron una mediana de supervivencia global de 36 meses (38).

El tiempo libre de progresión fue de 9,6 meses también superior a la reportada en la misma serie bogotana de 7,65 meses (38).

Al analizar los pacientes que recibieron cetuximab con quimioterapia basada en irinotecán, la mediana de supervivencia global fue de 37 meses que sigue siendo superior comparada con el estudio EPIC que reportaba 10,7 meses y el estudio BOND que reportaba 8,6 meses. La supervivencia libre de progresión fue de 14,4 meses en este subgrupo, también superior al de 4 meses y tiempo a la progresión de 4,1 meses reportados en EPIC y BOND respectivamente (14,26)

En este grupo de pacientes fue más frecuente la utilización en segunda o posterior línea metastásica, en el análisis de los 12 pacientes que recibieron cetuximab en primera línea metastásica se encontró menor mediana de supervivencia (14,4 meses vs 33,6 meses) y menor supervivencia libre de progresión 6 meses vs 9,6 meses, lo que difiere del ensayo CRYSTAL, que reportaba mejor supervivencia libre de progresión en primera línea con 8,9 meses (13).

Entre los 12 pacientes que recibieron cetuximab con quimioterapias basadas en oxaliplatino, 5 Fluorouracilo o como monoagente, se describe una mediana de supervivencia global de 15,6 meses y 10,8 meses de supervivencia libre de progresión, cercanos a los datos del estudio OPUS que describía 22,8 meses de supervivencia global y 8,3 meses de supervivencia libre de progresión, con la adición de cetuximab a FOLFOX4, y mejores al ensayo COIN que reportaba 8,6 meses de supervivencia libre de progresión en ambos grupos de FOLFOX/CAPOX con o sin cetuximab (12).

La continuación de cetuximab tras progresión como se llevó a cabo en 7 de los pacientes descritos en esta serie, no es una conducta extendida, pero al menos un estudio fase II italiano encontró mejoría en supervivencia libre de progresión, supervivencia global y tasa de respuesta con la continuación de cetuximab en pacientes seleccionados sin mutaciones KRAS, NRAS, BRAF y PIK3CA (39).

La evaluación de la mejor respuesta: parcial o enfermedad estable no estaba disponible por criterios RECIST al momento de evaluar los casos, por lo que no se incluyó esta variable en el plan de análisis, pero se tenía acceso al concepto clínico de la última evaluación

disponible que incluye evaluación por el clínico del resultado de imágenes, evaluación clínica y de marcador tumoral.

Adicionalmente en 41 de los 49 pacientes la intención del tratamiento con cetuximab se definió como paliativa y solo en 2 de los pacientes se intentó metastasectomía.

Por estas razones la comparación con las tasas de respuesta reportadas del 16% en EPIC, 47% en CRYSTAL, 57% en OPUS, 36 - 40% en CALGB y 64% en COIN, (12–14,29,30) no se puede llevar a cabo, pues los reportes de las historias clínicas consistían en mantenimiento del tratamiento con enfermedad estable o cambio de tratamiento a la progresión, reportamos si la respuesta parcial (2 pacientes) y enfermedad estable definida por evaluación clínica del 39% de la serie de pacientes.

Otras limitaciones propias de este estudio retrospectivo consisten en la disponibilidad limitada de los datos al momento de revisión de las historias, lo que impide la descripción precisa de los esquemas de quimioterapia previos y posteriores, además de un número pequeño de pacientes a describir lo que reduce el impacto del análisis de subgrupos con uno u otro esquema.

Finalmente los efectos adversos asociados a la aplicación de cetuximab han sido reportados de manera extensa siendo los más frecuentes fatiga, rash acneiforme, náusea, desórdenes electrolíticos y reacciones infusionales. En esta serie de casos la suspensión del medicamento estuvo causada por la presencia de efectos adversos hasta en un 32%, siendo la segunda causa después de la progresión de la enfermedad, lo que da cuenta del impacto de estos efectos en la percepción del paciente y el médico sobre su salud. En comparación en el estudio EPIC las evaluaciones de calidad de vida favorecieron la terapia combinada a

pesar de reportarse frecuentemente erupciones en la piel (76 %), diarrea grado 3 o 4 (28 %) y fatiga (8 %) (14).

Las reacciones infusionales no se reportaron en esta serie de casos en relación posiblemente con la premedicación de todos los pacientes que incluyó antihistamínico y esteroide. Los trastornos electrolíticos no fueron evaluados sistemáticamente en los casos, lo que explica la ausencia de este evento adverso en esta serie.

Conclusiones

La aplicación local de las directrices y experiencias internacionales con el cambiante arsenal quimioterápico tiene sin duda, particularidades que vale la pena describir y conocer, inicialmente con el uso de los recursos disponibles que incluyen la historia clínica sistematizada, el registro computarizado farmacológico y en condiciones ideales futuras, con estudios prospectivos para los que se deben diseñar herramientas de recolección adecuadas al medio y posibilidades

ANEXOS

Tablas

Tabla 1. *Características clínicas e histopatológicas de las pacientes con cáncer de colon metastásico que recibieron cetuximab en el Instituto Nacional de Cancerología periodo 2008 - 2014*

Característica	N49 (%)
Comorbilidades	
Ninguna	17 (34)
Hipertensión Arterial	15 (31)
Obesidad	8 (16)
Otras	15 (30)
Estadio inicial de la enfermedad	
Estadio I y II	2 (4)
Estadio IIIa	2 (4)
Estadio IIIb	4 (8)
Estadio IIIc	5 (10)
Estadio IVa	9 (18)
Estadio IVb	15 (31)
Sin información	12 (24)
Localización Inicial del tumor	
Recto	16 (33)
Colon sigmoides	10 (20)
Colon ascendente	7 (14)
Colon transverso	5 (10)
Colon descendente	5 (10)
Rectosigmoides	4 (8)
Otros/ Sin información	2 (4)

Grado histológico	
Bien Diferenciado	10 (20)
Moderadamente Diferenciado	25 (51)
Mal Diferenciado	11 (22)
Sin información	3 (6)
Tipo histológico en biopsia	
Usual	20 (41)
Adenocarcinoma sin especificar	18(37)
Intestinal	6 (12)
Adenocarcinoma células anillo sello	3 (6)
Adenocarcinoma mucinoso	1 (2)
Otros	Otros (1)

Tabla 2. Localizaciones más frecuentes de las metástasis en pacientes tratados con cetuximab.

Localización	N=49 (%)
Hígado	28 (57)
Pulmón	22 (45)
Ganglios linfáticos	16 (33)
Peritoneo	15 (30)
Locorregional	11 (22)
Suprarrenal	6 (12)
Ovario	5 (10)
Hueso	4 (8)

Tabla 3. *Esquema de quimioterapia acompañante al cetuximab*

Esquema	N=49 (%)
Cetuximab + FOLFIRI	30 (61)
Cetuximab + Irinotecan	6 (12)
Cetuximab + FOLFOX6M	4 (8)
Cetuximab + FOLFOX4	3 (6)
Cetuximab monoterapia	2 (4)
Cetuximab + CAPEOX	1 (2)
Cetuximab + 5FU / Leucovorin (Mayo)	1 (2)
Cetuximab + De gramont	1 (2)
Otro	1 (2)

Tabla 4. *Causas de suspensión del tratamiento*

Causa	N=49 (%)
Progresión	18 (37)
Eventos adversos	16 (32)
Deterioro clínico	4 (8)
Negativa del paciente	3 (6)
Otra	3 (6)
Enfermedad metastásica reseca	2 (4)
Inicio nueva línea de quimioterapia sin progresión documentada	2 (4)
Plan quirúrgico no realizado	1 (2)

Tabla 5. Efectos adversos principales reportados con el uso de cetuximab.

Efecto Adverso	N=49 (%)
Rash	30 (61)
Fatiga	21 (43)
Nauseas	20 (41)
Diarrea	20 (41)
Mucositis	12 (25)
Eritrodisestesia Palmo Plantar	12 (25)
Dolor abdominal	12 (25)
Vómito	11 (22)
Anemia	6 (12)
Neutropenia	6 (12)
Neuropatía	3 (6)

Tabla 6. Tratamiento de la progresión al tratamiento con cetuximab

Tratamiento	N=29 (%)
Mejor manejo de soporte	12 (41)
Quimioterapia	11 (38)
Ninguno	3 (10)
Radioterapia y quimioterapia	2 (7)
Cirugía	1 (3)

Figuras

Figura 1. *Tiempo libre de progresión en pacientes con cáncer de colon metastásico que recibieron cetuximab en el INC periodo 2008-2014 (n=49).*

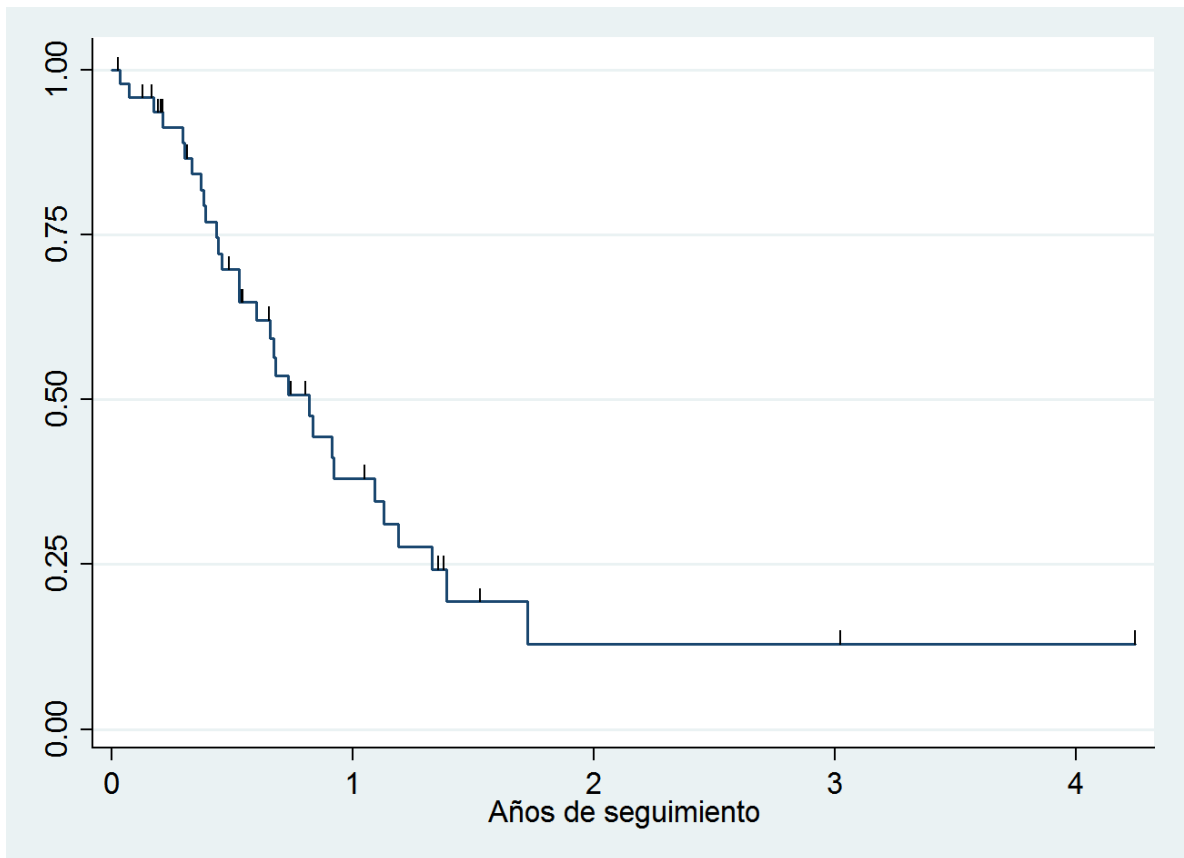
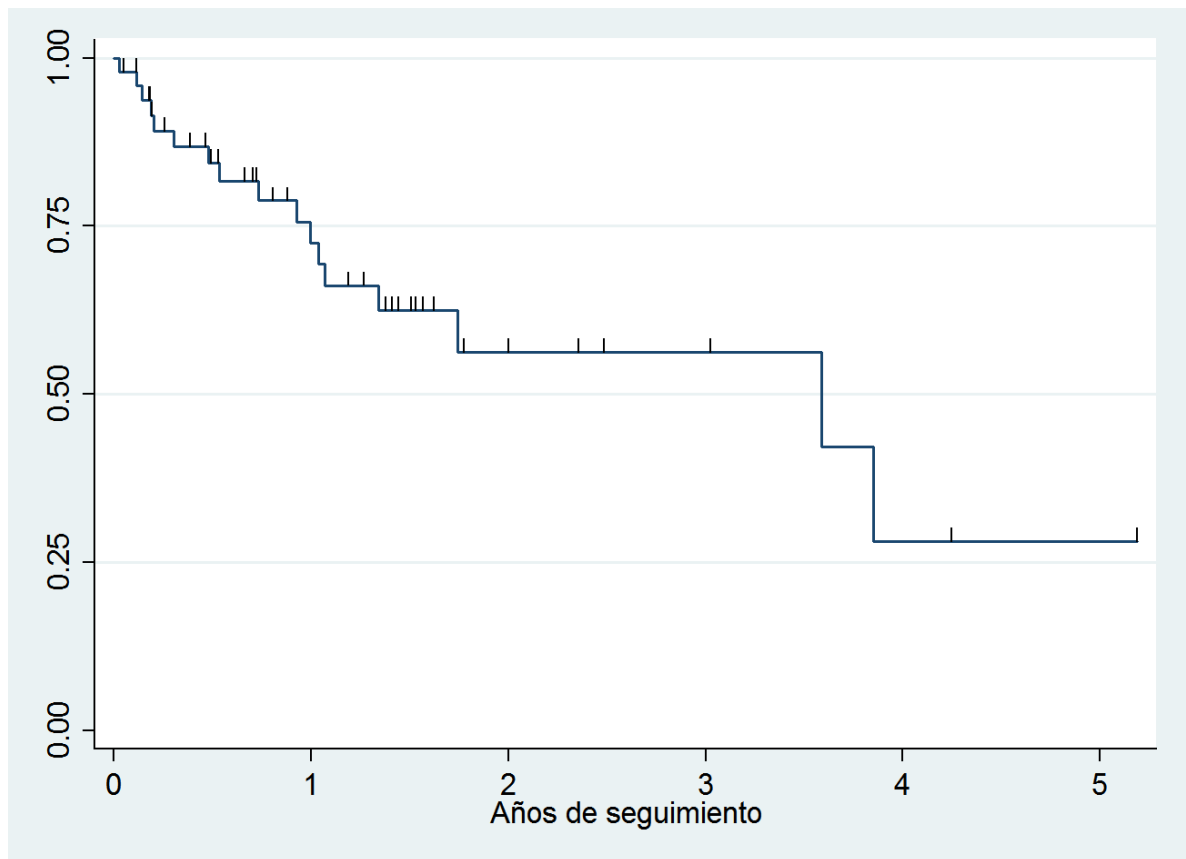


Figura 2. Supervivencia global (Kaplan-Meier) en pacientes con cáncer de colon metastásico que recibieron cetuximab en el INC periodo 2008-2014 (N=49).



Referencias

1. International agency for research on cancer. World Health Organization. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide [Internet]. 2012. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* [Internet]. Jan [cited 2014 Jul 9];64(1):9–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24399786>
3. Piñeros M, Pardo C, Gamboa O HG. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. 3 ed. Bogotá: República de Colombia Ministerio de la Protección Social Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. In: Instituto Geográfico Agustín Codazzi (IGAC). 2010.
4. Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB, Chen Y-J, Choti MA, Cooper HS, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: rectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2009 Sep [cited 2016 Jan 19];7(8):838–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755047>
5. Tan C, Du X. KRAS mutation testing in metastatic colorectal cancer. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2012 Oct 7 [cited 2016 Jan 4];18(37):5171–80. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3468848&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
6. De Stefano A, Carlomagno C. Beyond KRAS: Predictive factors of the efficacy of anti-EGFR monoclonal antibodies in the treatment of metastatic colorectal cancer. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 Aug 7 [cited 2016 Jan 19];20(29):9732–43. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4123362&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
7. Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Oncol* [Internet]. 2015 Jan [cited 2015 Dec 3];26(1):13–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25115304>
8. Atreya CE, Corcoran RB, Kopetz S. Expanded RAS: refining the patient population. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2016 Jan 19];33(7):682–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25584005>
9. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic

- colorectal cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 Apr 1 [cited 2015 Aug 26];26(10):1626–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18316791>
10. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2007 May 1 [cited 2015 Nov 27];25(13):1658–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470858>
 11. Jonker DJ, O’Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcberg JR, Tu D, Au H-J, et al. Cetuximab for the Treatment of Colorectal Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Nov 15 [cited 2016 Jan 10];357(20):2040–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18003960>
 12. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zobel A, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol* [Internet]. 2011 Jul [cited 2015 Dec 29];22(7):1535–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21228335>
 13. Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien C-R, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 Apr 2 [cited 2016 Jan 5];360(14):1408–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19339720>
 14. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 May 10 [cited 2016 Jan 19];26(14):2311–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18390971>
 15. Jonker DJ, Karapetis C, Harbison C et al. High epiregulin (EREG) gene expression plus K-RAS wild-type (WT) status as predictors of Cetuximab benefit in the treatment of advanced colorectal cancer (ACRC): results from NCIC CTG CO.17—a phase III trial of Cetuximab versus best supportive care (BSC). *Progr Abstr 2009 Annu Meet Am Soc Clin Oncol Orlando, Florida*. Abstract 4.
 16. Marshall JL. Managing potentially resectable metastatic colon cancer. *Gastrointest Cancer Res* [Internet]. 2008 Jul [cited 2016 Jan 20];2(4 Suppl):S23–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2661554&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 17. Adam R. Developing Strategies for Liver Metastases From Colorectal Cancer. *Semin Oncol* [Internet]. 2007 Apr [cited 2016 Jan 20];34(2 Suppl 1):S7–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17449352>
 18. Stein A, Bokemeyer C. How to select the optimal treatment for first line metastatic

- colorectal cancer. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 Jan 28 [cited 2016 Jan 20];20(4):899–907. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3921543&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
19. Doubeni CA, Laiyemo AO, Major JM, Schootman M, Lian M, Park Y, et al. Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer: an analysis of more than a half million adults in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Cancer* [Internet]. 2012 Jul 15 [cited 2015 Oct 23];118(14):3636–44. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3422782&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 20. Eddy DM. Screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med* [Internet]. 1990 Sep 1 [cited 2016 Jan 20];113(5):373–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2200321>
 21. Weeks JC, Catalano PJ, Cronin A, Finkelman MD, Mack JW, Keating NL, et al. Patients' expectations about effects of chemotherapy for advanced cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Oct 25 [cited 2015 Nov 11];367(17):1616–25. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3613151&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 22. Kawamoto K, Onodera H, Kan S, Kondo S, Imamura M. Possible paracrine mechanism of insulin-like growth factor-2 in the development of liver metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* [Internet]. 1999 Jan 1 [cited 2016 Jan 20];85(1):18–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9921969>
 23. NJ P. Plenary program discussion. In: 43rd annual meeting of the American Society of Clinical Oncology. Chicago, Illinois. 2007.
 24. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Oct 23 [cited 2015 Nov 4];359(17):1757–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18946061>
 25. Saltz, L, Rubin, M, Hochster, H et al. Cetuximab (IMC-225) plus irinotecan is active in CPT-11-refractory colorectal cancer that expresses epidermal growth factor receptor. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2001;20(abstrac:3a).
 26. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 Jul 22 [cited 2016 Jan 13];351(4):337–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15269313>
 27. Van Cutsem E, Köhne C-H, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 May 20 [cited 2015 Dec 28];29(15):2011–9. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21502544>

28. Souglakos J, Kalykaki A, Vamvakas L, Androulakis N, Kalbakis K, Agelaki S, et al. Phase II trial of capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) plus cetuximab in patients with metastatic colorectal cancer who progressed after oxaliplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol* [Internet]. 2007 Feb [cited 2016 Jan 20];18(2):305–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17079693>
29. Venook A, Niedzwicki D, Hollis D et al. Phase III study of irinotecan/5FU/LV (FOLFIRI) or oxaliplatin/5FU/LV (FOLFOX) ± cetuximab for patients with untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC): CALGB 80203 preliminary results (abstract). *J Clin Oncol*. 2006;24(148s).
30. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, 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* (London, England) [Internet]. 2011 Jun 18 [cited 2015 Dec 27];377(9783):2103–14. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3159415&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
31. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, Pfeiffer P, Sorbye H, Pyrhonen S, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 May 20 [cited 2015 Dec 26];30(15):1755–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473155>
32. Primrose JN, Falk S, Finch-Jones M et al. A randomized clinical trial of chemotherapy compared to chemotherapy in combination with cetuximab in k-RAS wild-type patients with operable metastases from colorectal cancer: The new EPOC study. *J Clin Oncol*. 2013;31((Suppl; abstr)):3504.
33. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran S-E, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014 Sep [cited 2016 Jan 20];15(10):1065–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25088940>
34. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz H-J et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or Cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or re. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014;32(suppl; abstr LBA3). Available from: <http://meetinglibrary.asco.org/content/126013-144>.
35. Rubiano JA, Garrido A CJ. Uso de bevacizumab en pacientes con cáncer de colon metastásico en el Instituto Nacional de Cancerología: una serie de casos. *Rev*

- Colomb Cancerol. 2012;16(4):227–33.
36. National Comprehensive Cancer Network. Colon Cancer (Version 1.2016) [Internet]. [cited 2016 Jan 6]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
 37. Salgado A, Carrillo S, Farfán Y, Olaya N, Serrano G MJ. Detección de mutaciones en el gen kras en tejido ffep en pacientes con adenocarcinoma colorectal avanzado en el inc. Rev Colomb Cancerol. 2013;17(4):187–8.
 38. Cardona A, Vargas C CH et al. Carta al Editor. Uso de bevacizumab en pacientes con cáncer de colon metastásico en el Instituto Nacional de Cancerología: una serie de casos. Rev Colomb Cancerol. 2013;17(2):53–4.
 39. Ciardiello F, Normann N, Martinelli E, Troiani T, Cardone C, Nappi A et al. Cetuximab beyond progression in RAS wild Type (WT) CAPRI – GOIM. Ann Oncol. 2015;26((suppl 4)):iv120–1.