

ICO-ICS

PRAXIS

para el tratamiento médico y con irradiación
de cáncer colorrectal

v4: Junio 2020



1. TRATAMIENTO MÉDICO Y CON IRRADIACIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL

1.1. Título

Guía clínica para el tratamiento médico y con irradiación de cáncer colorrectal.

1.2. Justificación y objetivos

En la actualidad se están produciendo cambios importantes en el mundo del tratamiento oncológico con la introducción de nuevos fármacos y nuevas dianas terapéuticas, por lo que debemos asegurar la mejor utilización de los recursos disponibles sobre la base de la máxima evidencia posible. El gran reto actual es la evaluación de estas nuevas estrategias terapéuticas y tecnológicas con criterios de eficiencia y con un esfuerzo continuado de evaluación de los resultados.

En este escenario, es clave alcanzar un liderazgo clínico potente mediante un modelo basado en el consenso profesional y la capacidad de colaboración entre diferentes centros. Las guías de práctica clínica (GPC) son un instrumento fundamental para ofrecer una atención basada en la evidencia y que nos ayude a mantener la equidad terapéutica entre los pacientes. Por consiguiente, el desarrollo, la implantación y la evaluación de resultados de las GPC se consideran herramientas idóneas para la práctica de la atención basada en la evidencia. Además, las GPC constituyen un elemento fundamental para una discusión terapéutica con el paciente que permita llegar a una toma de decisiones compartida. En nuestro ámbito las denominaremos ICO-ICSPraxis.

- Desarrollar, difundir, implementar y evaluar los resultados de la ICO-ICSPraxis de cáncer colorrectal.
- Disminuir la variabilidad terapéutica entre los pacientes tratados en los diferentes centros de estas instituciones.
- Implementar los resultados de la terapéutica en los pacientes con cáncer colorrectal tratados de acuerdo con las recomendaciones de esta guía.

1.3. Descripción de la entidad clínica objeto de la GPC

El cáncer de colon y recto (CCR) es el más frecuente en Cataluña según datos del Plan director de oncología estimados para 2017. La incidencia del CCR es superior en hombres, con un incremento anual del 1,3% en los hombres y el 0,5% en las mujeres desde 1994.¹ En España, según el informe de la SEOM, que recoge datos de la REDECAN, posiciona el CCR como uno de los más frecuentes y probables de diagnosticar en 2019, con 44.937 nuevos casos.² Según los datos de los registros de GLOBOCAN 2018, el CCR es el segundo cáncer con más incidencia en Europa. La incidencia distribuida por sexos es del 16,7% en hombres y del 13,3% en mujeres.³

El CCR afecta principalmente a los países desarrollados, con casi un 60% de los casos totales. Europa registra las tasas más altas, tanto en incidencia como en mortalidad. Más del 70% de los casos de CCR son esporádicos y están relacionados con el estilo de vida, de forma que una alimentación pobre

en fruta y verdura, una ingesta excesiva de carne roja, grasas saturadas y alcohol, llevar una vida sedentaria, sufrir obesidad y fumar se consideran factores de riesgo. A partir de los 50 años de edad, el CCR es mucho más frecuente y la incidencia de esta patología aumenta de manera exponencial con la edad.⁴ Aun cuando la supervivencia relativa de los pacientes con cáncer se ha duplicado en los últimos 40 años, en países como el Reino Unido su incidencia ha aumentado paralelamente. No obstante, desde los años noventa, la supervivencia relativa a cinco años ha mejorado en ambos sexos, lo que se puede explicar por un aumento de la implantación del diagnóstico precoz, procedimiento que también ha llevado a un aumento de la incidencia.²

Por otra parte, la tasa de mortalidad cruda estimada en Cataluña en 2017 es de 37,2 hombres y 26,0 mujeres por cada 100.000 habitantes. Desde 1994, la mortalidad ha disminuido el 1,2% en las mujeres, mientras que se ha mantenido igual en los hombres. Hay que destacar que la mortalidad por CCR ha disminuido en los últimos 30 años gracias a la implementación de mejoras terapéuticas así como al establecimiento de programas de diagnóstico precoz.⁵ Si revisamos los datos de España, en 2017 fue la segunda causa de muerte considerando ambos sexos.² Según datos del EURO CARE-5, la supervivencia global en Europa entre los años 1999 y 2007⁶ se encuentra en torno al 50%, siendo muy similar a la del periodo 1995-2002 estudiado anteriormente. Por grupos de edad, la supervivencia global disminuye a partir de los 50 años. A escala mundial, en 2018 era una de las principales causas de muerte, con una tasa de mortalidad estandarizada por edad del 8,9% por 10.000 habitantes, precedida por los cánceres de pulmón y mama.⁷

1.4. Identificación de la población de estudio

Pacientes adultos diagnosticados de cáncer colorrectal.

1.5. Equipo de desarrollo de la guía

Integrantes del grupo

Miguel Ángel Berenguer Francés. Oncólogo de Radioterapia. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO L'Hospitalet.

Eugeni Canals Subirats. Oncólogo de Radioterapia. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO Girona.

Jaume Capdevila Castellón. Oncólogo médico. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Vall d'Hebron y Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO). Barcelona.

Mònica Caro Gallarín. Oncóloga de Radioterapia. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO Badalona.

Maria Josep Carreras Soler. Farmacéutica especialista de área. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Elena Élez Fernández. Oncóloga médica. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Vall d'Hebron y Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO). Barcelona.

Ariadna García Rodríguez. Enfermera. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Vall d'Hebron y Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO). Barcelona.

Silvia Guerra Prió. Farmacéutica especialista de área. Servicio de Farmacia. ICO Girona.

Xavier Hernández Yagüe. Oncólogo médico. Servicio de Oncología Médica. ICO Girona.

Raquel Legido Díaz. Enfermera. Servicio de Oncología Médica. ICO L'Hospitalet.

Clara Lezcano Rubio. Farmacéutica especialista de área. Servicio de Farmacia. ICO Badalona.

Ferran Losa Gaspà. Oncólogo médico. Servicio de Oncología Médica. ICO L'Hospitalet (Duran i Reynals-Moisès Broggi).

Irene Mangues Bafalluy. Farmacéutica especialista de área. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

José Luís Manzano Mozo. Oncólogo médico. Servicio de Oncología Médica. ICO Badalona.

Moisés J. Mira Flores. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Begoña Navalpotro Yagüe. Oncóloga de radioterapia. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitari Vall d'Hebron e Instituto de Oncología (VHIO). Barcelona.

Analía Emilce Ramos. Endocrinóloga. Unidad de Apoyo Nutricional. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.

Antonietta Salud Salvia. Oncóloga médica. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

José Manuel Sánchez-Migallón Montull. Dietista nutricionista. Unidad de Dietética y Nutrición. ICO Badalona.

Cristina Santos Vivas. Oncóloga médica. Servicio de Oncología Médica. ICO L'Hospitalet.

Coordinación: Consuelo Jordán de Luna. Farmacéutica especialista de área. Servicio de Farmacia. ICO L'Hospitalet.

Revisores externos:

Jorge Aparicio Urtasun. Oncólogo médico. Servicio de Oncología Médica. HUYP La Fe. València

Josep Balart Serra. Oncólogo radioterápico. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Colaboradores

Grupo de nutrición: Lorena Arribas Hortigüela, dietista nutricionista. Unidad Funcional de Nutrición Clínica. ICO L'Hospitalet. Rosa Burgos, endocrinóloga. Unidad de Apoyo Nutricional. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. Cristina Domínguez. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida. Dra. Sílvia Mauri Roca, endocrinóloga. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. Girona. Inmaculada Peiró Martínez, endocrinóloga. Unidad Funcional de Nutrición. ICO L'Hospitalet. Neus Salleras Compte, dietista nutricionista. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. Girona. Hego Seguro Gurrutxaga, dietista nutricionista. Unidad de Apoyo Nutricional. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Grupo de diagnóstico por la imagen: David Armario. Radiòleg. Hospital Universitari Vall d'Hebron. IDI Vall d'Hebron. María Isabel Gil Garcia. Radiòloga. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. IDI Lleida.

Elena Llinares. Metge Nuclear. Servei de Medicina Nuclear. Hospital Universitari de Bellvitge. IDI Metro Sud. Barcelona. Ignacio Navales. Metge Nuclear. Servei de Medicina Nuclear. Hospital Universitari Vall d'Hebron. IDI Vall d'Hebron. Marga Osorio. Radiòloga. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. IDI Girona. Isabel Puig. Radiòloga. Servei de Radiologia. Hospital Universitari de Bellvitge. IDI Metro Sud. Barcelona. Natalia Romero. Radiòloga. Servei de Radiologia. Hospital Universitari de Bellvitge. IDI Metro Sud. Barcelona. Cristina Vicandi. Radiòloga. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. IDI Lleida.

Farmacéuticos: Lidia Carabias Ané, farmacéutica interna residente. Servicio de Farmacia. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Marta Gilabert Sotoca, farmacéutica especialista de área. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida. Jaume Romero del Castillo Alba, estudiante de Farmacia en prácticas.

Pilar Fernandez López. Enfermera. Servicio de Oncología Médica. ICO L'Hospitalet.

Grupo de Atención Farmacéutica de la Red Catalana de Atención Oncológica. Miembros: Hospital Municipal de Badalona (Dra. Muro, Dra. Pascual), Hospital de Blanes-Calella (Dra. Parada, Dr. Albertí, Dra. Antón, Dr. Hernández), Hospital Esperit Sant (Dra. Torre, Dr. Fernández, Dr. Albiol), Hospital de Figueres (Dr. Quiñones, Dra. Gol), Hospital del Garraf (Dr. Asensio, Dra. Castany, Dra. Calafell), Hospital de Igualada (Dr. Capdevila, Dr. Serrais), Instituto de Asistencia Sanitaria (Dra. Malla), Hospital de Mataró (Dra. Guerra, Dra. Lianes, Dra. Plensa), Hospital de Palamós (Dra. Camós, Dra. Magaña), Pius Hospital de Valls (Dra. Vidal), Hospital de Vilafranca (Dra. Cardells, Dra. Arranz), ICO L'Hospitalet (Dra. Quer, Dra. Galán, Dra. Clapés), ICO Moisès Broggi (Dr. Losa, Dra. Gràcia), ICO Girona (Dra. López, Dr. Gallardo, Dr. Rubió), ICO Badalona (Dr. López, Dra. Balañà, Dr. Ribera), ICO Tarragona (Dra. Vuelta, Dr. Sarrà), ICO Tortosa (Dra. Julián), ICO Corporativo (Dra. Clopés, Dra. Fontanals, Dra. Jordán, Dr. Soler), Plan director de oncología (Dr. Espinàs), Servicio Catalán de la Salud (Dra. Campanera, Dra. Casas, Dr. Llop, Dr. Ortín, Dra. Palacios, Dr. Peláez, Dra. Prat, Dra. Rey, Dra. Roig). Dr. Josep Maria Borràs Andrés (Plan director de oncología).

Responsables del área de evidencia

Anna Clopés Estela. Adjunta a la Direcció General. Instituto Catalán de Oncología.

Ramón Salazar Soler. Jefe del Servicio de Oncología Médica. ICO L'Hospitalet.

Josep Taberner, jefe del Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Vall d'Hebron e Instituto de Oncología (VHIO). Barcelona.

Responsable de Direcció

Dra. Candela Calle Rodríguez. Direcció General. Instituto Catalán de Oncología.

1.6. Conflicto de interés

Los autores han efectuado una declaración de conflicto de interés.

No ha existido financiación externa y los financiadores del ICO-ICS no han influido en las recomendaciones emitidas en esta guía.

Revisión de la literatura: fuentes consultadas

Fuentes para localizar otras GPC

National Guideline Clearinghouse	http://www.guideline.gov/
Guíasalud	http://www.guiasalud.es/home.asp
Guidelines International Network (GIN)	http://www.g-y-n.net/
GPC del NICE	http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=guidelines.completed
The Scottish Intercollegiate Guidelines (SIGN)	http://www.sign.ac.uk/
Tripdatabase	http://www.tripdatabase.com/index.html
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	http://www.nccn.org/
Cancer Care Ontario	http://www.cancercare.on.ca/index_practiceguidelines.htm
ESMO	https://www.esmo.org/guidelines
ASCO	http://www.asco.org/guidelines
Agency for Health Research and Quality (AHQR)	http://www.ahrq.gov/

Bases de datos

Cochrane Library: <http://www.cochrane.org/>

Medline

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

1.7. Metodología de revisión sistemática de la evidencia científica y gradación de la evidencia

En general, preferimos distribuir los fundamentos de las recomendaciones en dos escalas, una que describe el nivel de evidencia y otra sobre el grado de la recomendación.

1.8. Niveles de evidencia según ESMO⁸

Nivel	Tipo de evidencia
I	Evidencia de, como mínimo, un ensayo clínico de calidad metodológica aleatorizado, controlado, de bajo potencial de sesgo o de metanálisis de ensayos clínicos bien diseñados sin heterogeneidad.
II	Ensayos clínicos aleatorizados pequeños o grandes, pero de poca calidad metodológica (potencialmente sesgados) o metanálisis de este tipo de ensayos o de ensayos con heterogeneidad.
III	Estudios prospectivos de cohortes.
IV	Estudios retrospectivos de cohortes o estudios de casos control.
V	Estudios sin grupo de control, informes de casos y opiniones de expertos

1.9. Grados de recomendación según ESMO

Grado	Origen de la evidencia
A	Nivel de evidencia alto por eficacia con un beneficio clínico sustancial. Altamente recomendable.
B	Nivel de evidencia alto o moderado por eficacia, pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado.
C	Evidencia moderada respecto a baja eficacia o resultado final adverso, generalmente no se recomienda.
D	Nivel de evidencia alto (o evidencia consistente) por falta de eficacia o resultado final adverso. No debe recomendarse nunca.
I	Nivel de evidencia alto (o evidencia consistente) por falta de eficacia o resultado final adverso. No debe recomendarse nunca.

ÍNDICE

A. CÁNCER DE RECTO	8
a. Tratamiento neoadyuvante	8
b. Tratamiento adyuvante: indicaciones RT, indicaciones QT	12
c. Nuevos conceptos en tratamiento neoadyuvante	18
B. CÁNCER DE COLON	26
a. Estadios 0 y I	26
b. Estadio II	26
c. Estadio III	31
C. ENFERMEDAD METASTÁSICA	43
a. Generalidades	43
b. Tratamiento	45
c. Enfermedad irreseccable	56
D. TRATAMIENTO LOCORREGIONAL PALIATIVO DEL CÁNCER DE RECTO	94
E. ENFERMEDAD OLIGOMETASTÁSICA	96
F. APOYO NUTRICIONAL EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL	97
a. Cribado de la desnutrición	98
b. Evaluación nutricional	98
c. Intervención nutricional	98
G. CUIDADOS DE ENFERMERÍA ASOCIADOS AL CÁNCER COLORRECTAL	101
a. Rol asistencial	101
b. Rol de gestión	102
c. Rol de formación, docencia e investigación	102
Anexo 1. Seguimientos	103
Anexo 2. Definición de los diferentes esquemas de quimioterapia citados en la guía	105
Anexo 3. Escalas oncogerítricas recomendadas	107
Anexo 4. Determinación de la DPYD	109
Anexo 5. SBRT en enfermedad oligometastásica	110
Anexo 6. Nutriscore	112
Anexo 7. Infografía de cuidados de la piel en el paciente en tratamiento con anti-EGFR	113
PROPUESTA DE INDICADORES PARA EVALUAR EL SEGUIMIENTO DE LOS RESULTADOS	114
PROFESIONALES A QUIENES CUALES VA DIRIGIDA LA GUÍA	114
FECHA DE EDICIÓN/ÚLTIMA ACTUALIZACIÓN	114
PREVISIÓN SOBRE ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA	114
Bibliografía	115

A. CÁNCER DE RECTO

a. Tratamiento neoadyuvante

El manejo del cáncer de recto es complejo, principalmente por la necesidad de integrar las diferentes modalidades de tratamiento como la cirugía, la radioterapia (RT) y la quimioterapia (QT), que requieren en muchas ocasiones una estrategia terapéutica conjunta con intención curativa.

A principios de la década de los setenta y ochenta, la tasa de recaídas locorregionales dentro de la pelvis era extremadamente elevada, en algunos casos por encima del 40%, lo que dio lugar a numerosos estudios clínicos a fin de evaluar el papel de la RT y la quimioterapia adyuvante con 5-fluorouracil (5FU) como tratamiento complementario a la cirugía, principalmente en el cáncer de recto estadios II y III.⁹ Desde entonces se han introducido mejoras en el control local de la enfermedad, tanto por lo que respecta a la intervención quirúrgica, con la práctica de la escisión total del mesorrecto (ETM), como al desarrollo de estrategias terapéuticas más eficaces para reducir tanto la recurrencia local como la diseminación a distancia mediante la combinación de tratamientos en forma neoadyuvante.¹⁰

El objetivo del tratamiento neoadyuvante se basa en la mejora de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) minimizando la tasa de recidiva local y obteniendo al mismo tiempo un mejor perfil de toxicidad.⁹ No obstante, mientras que las tasas de recurrencia local del cáncer de recto se han reducido al 5-6% con el tratamiento trimodal,¹¹ las tasas de recaída a distancia se mantienen altas, en torno al 25%.¹² De hecho, ahora las metástasis constituyen la principal causa de muerte, por lo que los nuevos enfoques están evaluando el papel de las QT sistémicas en el contexto neoadyuvante para controlar la posible enfermedad metastásica y así reducir el ritmo de recurrencia a distancia.^{9,13-15}

La radioterapia preoperatoria es el tratamiento estándar en el cáncer de recto localmente avanzado. Se puede administrar siguiendo dos estrategias: SCRT (short course RT), que consiste en la administración de 25 Gy en 5 fracciones de 5 Gy (5 × 5) en días consecutivos¹⁶⁻²⁰ o bien la LCRT (long course RT), que combina la quimioterapia con la radioterapia en dosis de 50,4 Gy administrada en fraccionamiento convencional de 28 fracciones de 1,8 Gy.

El Polish Trial tenía como objetivo principal demostrar que la estrategia LCRT permitía cirugías más conservadoras y favorecía la preservación de los esfínteres, pero se evidenció que no había diferencias en cuanto a preservación esfinteriana. El porcentaje de ypCRM + (margen radial posquirúrgico afectado) era superior en el grupo SCRT, 13% versus 4%, pero esto no se traducía en diferencias en SG, en SLE ni en control local. La toxicidad aguda era superior en el grupo LCRT, pero la toxicidad tardía era equivalente.²¹ Un reanálisis estudió la evolución de los pacientes según la estrategia terapéutica, pero no mostró diferencias significativas en cuanto a recurrencia ni supervivencia.²²

El Trans Tasman Radiation Oncology Group realizó un estudio aleatorizado con 326 pacientes afectados de neoplasia de recto situada dentro de los 12 cm desde el margen anal y valorada con ECO o RM como cT3. El objetivo del estudio era demostrar que el tratamiento LCRT protegía más de la recurrencia local que la SCRT. El *downstaging* patológico fue superior en el grupo LCRT, 45% versus 28% $p = 0,002$, y también fue superior el porcentaje de respuestas patológicas completas: 15% versus 1%. Sin embargo, no se evidenciaron diferencias en SG, en SLE ni en toxicidad tardía grado 3-4.²³ Rutten H, en un reanálisis del Dutch Trial centrado en la evolución de los pacientes de más de 70 años, evidenció que la estrategia SCRT seguida de cirugía inmediata no solo no aumentaba la supervivencia de los pacientes de este grupo de edad avanzada, sino que contribuía a aumentar la mortalidad no debida al cáncer específica.²⁴

Por este motivo, diferir la cirugía puede ser una buena opción. El estudio Stockholm III Trial investiga el impacto de retrasar la cirugía después del tratamiento RTpre. No ha evidenciado diferencias en cuanto a complicaciones postoperatorias entre los tres grupos: 46,6%, 40% y 32%, respectivamente ($p = 0,164$). No obstante, hay que destacar que los pacientes tratados con SCRT y cirugía diferida 11-17 días presentaban mayor toxicidad que el resto de pacientes ($p = 0,036$).²⁵

En un reanálisis publicado este año con una media de seguimiento de 5,7 años se ha valorado la respuesta y se ha evidenciado que la pCR del grupo SCRT-delay era del 10,4% y la del LCRT-delay (25 x 2) sin QT concomitante del 2,2%.²⁶

En 2016, Bujko *et al.* publicó un estudio aleatorizado fase 3 en el que modificó la SCRT e incorporó un intervalo de 6 semanas a la cirugía con la administración de 3 ciclos de QT tipo FOLFOX dentro de este intervalo. El porcentaje de recidiva local y sistémica fue equivalente, pero el grupo SCRT dif tuvo una mejor supervivencia global a 3 años (73% en el grupo SCRT dif vs 65% en el grupo LCRT, $p = 0,046$).²⁷ El estudio RAPIDO es similar y compara LCRT vs SCRT con quimioterapia en el intervalo. En abril de 2020 se ha publicado un análisis intermedio de seguridad que concluye que la SCRT con QT es más tóxica que la LCRT.²⁸

Históricamente, los ensayos clínicos han mostrado que la RT postoperatoria concomitante con QT con 5FU fluoropirimidinas (5FU o capecitabina utilizadas como radiosensibilizadores) disminuye significativamente el porcentaje de recidiva local.²⁹⁻³⁵

El German Rectal Cancer Trial definió el tratamiento neoadyuvante QRT como el estándar en el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado vigente en la actualidad,^{11,36} apoyado por el estudio NSABP R-03, que señala una mejora estadísticamente significativa de la SLE a los 5 años y una tendencia, aunque no significativa, a una mejor SG,³⁷ y por un análisis combinado en 3.105 pacientes que demuestra una disminución de las tasas de recidiva local por debajo del 6% en pacientes que recibían tratamiento QRT neoadyuvante.³⁸

Se han desarrollado estudios de fase II y III que incorporan oxaliplatino, irinotecán, bevacizumab y cetuximab a las fluoropirimidinas que no han mostrado mejora en los resultados conseguidos con monoterapia,^{39,40} por lo que actualmente no se recomienda utilizar estos fármacos en neoadyuvancia concomitante con la radioterapia fuera de ensayos clínicos.

El enfoque neoadyuvante ha permitido establecer como un marcador de supervivencia libre de enfermedad subrogado el *downstaging* tumoral, cuya máxima expresión es la obtención de una remisión patológica completa (pCR) tras la cirugía, que según las series es de entre el 15 y el 27%.³⁸ Otros beneficios, como por ejemplo la preservación de órganos, la probabilidad más baja de desarrollo de recurrencia local y la mejor SLE, también están ampliamente demostrados en la literatura.⁴¹⁻⁴⁴

Por otra parte, el 70% de los pacientes con cáncer de recto tienen más de 70 años, con un pico de incidencia entre los 80-85 años, pero estos pacientes están excluidos de los ensayos.

Por consiguiente, la toma de decisiones sobre la estrategia terapéutica en personas de edad avanzada con cáncer de recto no está consolidada por la evidencia científica, sino que se sustenta en la extrapolación de las indicaciones terapéuticas de los pacientes jóvenes. Los datos reales evidencian incluso que se discrimina a estos pacientes de edad avanzada infratratándolos por razones de edad.^{45,46}

El EUROCORE 5 evidencia un incremento de la supervivencia cuando se compara el intervalo 2005-2007 con el intervalo 1999-2001 (57,6%-52,1%), pero en el grupo de los pacientes de edad avanzada no se objetivó esta mejora.⁶

Podemos concluir que el factor que condiciona los tratamientos no es la edad cronológica, sino la edad fisiológica o biológica. Se recomienda efectuar una valoración oncogeriátrica para poder adaptar la estrategia terapéutica más adecuada consensuada con el enfermo, evitando tanto tratamientos subóptimos como los innecesarios y reduciendo la toxicidad de los posibles tratamientos (ver anexo 3).

Hay estudios retrospectivos en cáncer de recto en los que tras la administración de radioterapia y conseguir una respuesta completa se ha realizado vigilancia con una SG del 100% tanto a los 2 como a los 5 años y SLP alrededor del 90%.⁴⁷⁻⁵⁴

RECOMENDACIÓN

Hay que valorar cada caso en el comité multidisciplinar.

En pacientes con tumores localmente avanzados de recto (T3-4 y/o N +) hay que optar por un tratamiento neoadyuvante (nivel de evidencia IA).

El tratamiento de elección es combinar quimioterapia (5-fluorouracil o capecitabina) con radioterapia (nivel de evidencia IA). En cuanto a la RT, la LCRT y la SCRT, son equivalentes, pero hemos establecido las indicaciones de cada estrategia por consenso de expertos del grupo (nivel de evidencia VB):

1. Indicaciones de la LCRT

- Tumores cT3-4 y/o N + del tercio inferior.
- Tumores cT3-4 y/o N + de cualquier altura si el CRM es positivo.

2. Indicaciones de la SCRT

- Tumores cT3-4 y/o N + situados en los tercios medio y superior, si el CRM es negativo.
- Pacientes con tumores cT3-4 y/o N +, no candidatos a QT.
- En pacientes candidatos a SCRT en los que se pretenda la máxima respuesta se puede valorar la cirugía diferida.

En el caso de tumores de recto alto, si el margen radial está libre se puede valorar la cirugía directa (nivel de evidencia VB).

b. Tratamiento adyuvante: indicaciones RT, indicaciones QT

i. Indicaciones RT

Varios estudios aleatorizados de grupos cooperativos demostraron el beneficio de la radioquimioterapia (RQT) adyuvante en el cáncer de recto (CR) localmente avanzado.^{29,55,56}

Los datos de dichos estudios llevaron al National Institute of Health a emitir, en una conferencia de consenso en 1990, la recomendación de tratar a los pacientes con CR MII-III con QT/RT adyuvante.¹⁰ Ya hemos comentado el estudio alemán,¹¹ que demostró el beneficio de la RQT preoperatoria ante la RQT postoperatoria en 2004, de forma que el tratamiento preoperatorio pasó a ser el estándar para el CR localmente avanzado.³⁶

Actualmente, la RT postoperatoria se podría utilizar en pacientes que no hubieran recibido RT preoperatoria, con características histopatológicas adversas tras la cirugía (p. ej., margen radial positivo, afectación ganglionar o presencia de depósitos extranodales, perforación en el área del tumor u otros casos con alto riesgo de recurrencia local)⁵⁷ [I, A].

RECOMENDACIÓN de la QT/RT adyuvante

En pacientes con cáncer de recto que no hayan recibido RT preoperatoria por infraestadiaje y que después de la cirugía sean pT3-4 / N +, o presenten el margen radial afectado: fluoropirimidinas (capecitabina 825 mg/m² C/12 h concomitante con RDT, 825 mg/m² c/12 h concomitante con RDT 5 días de cada 7 o 5-fluorouracil 250 mg/m² en infusión continua) + radioterapia 45-50,4Gy x 5 semanas (nivel de evidencia IA).

ii. Indicaciones de la QT

1. Adyuvancia con fluoropirimidinas en cáncer de recto post-QT/RT y cirugía radical

En cáncer de colon, el tratamiento adyuvante es claro en pacientes operados de neoplasia en estadio II de alto riesgo y estadio III. El estadio patológico del CR post-QT/RT puede identificar a los pacientes de alto riesgo de recidiva a distancia, pero su papel no está claro en cuanto a la predicción del beneficio de la quimioterapia adyuvante. Después de la cirugía del CR no tratado previamente con régimen neoadyuvante, los estudios individuales (QUASAR)⁵⁸ y el metanálisis (Cochrane)⁵⁹ indican el potencial efecto beneficioso del tratamiento adyuvante con fluoropirimidinas en términos de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, pero la magnitud del beneficio es claramente inferior que el reportado en cáncer de colon. Hay que tener en cuenta también que pocos metanálisis incluyen pacientes operados de CR con escisión total del mesorrecto (ETM) y/o tratamiento quimiorradioterápico previo en la cirugía radical. Los estudios aleatorizados (EORTC, I-CNR-RT, Dutch Trial) que incluyen pacientes que han recibido QT/RT preoperatoria (RT en ciclo corto o ciclo largo) y un posterior metanálisis⁶⁰ no han demostrado un beneficio claro del tratamiento basado en 5FU en adyuvancia.

Dada la controversia sobre el potencial efecto beneficioso de la QT basada en fluoropirimidinas, efectuamos la revisión de los estudios más relevantes en este contexto:

Estudios de fase III aleatorizados que evalúan el beneficio de QT adyuvante post-QT/RT y CIR radical con fluoropirimidinas:

- 1. El estudio EORTC Radiotherapy Group Trial 22921** randomiza a 1.101 pacientes con cáncer de recto localizado o localmente avanzado T3 o T4 M0 a tratamiento preoperatorio exclusivo (RT o QT/RT con 5FU bolo + ácido folínico) o tratamiento pre y postoperatorio (RT → CIR → QT con 5FU bolo o QT/RT → CIR → QT con 5FU bolo en dosis inferior al esquema adyuvante de la Clínica Mayo). La dosis de RT fue de 45 Gy. Objetivo primario: diferencias en supervivencia global entre las diferentes ramas en un diseño 2 x 2. En términos de eficacia, la evaluación patológica tumoral post-QT/RT demostró tumores de menor tamaño y con mayor grado de respuesta patológica que los tumores operados solo después de tratamiento de RT ($p < 0,001$), lo que confirma al tratamiento QT/RT como estándar de tratamiento en tumores localmente avanzados. **En cuanto al objetivo primario, no se detectaron diferencias en supervivencia global ni en supervivencia libre de enfermedad entre los pacientes que recibían únicamente tratamiento preoperatorio y los que recibían tratamiento pre y postoperatorio (63,2% versus 67,2%, $p = 0,12$ y 5,2% versus 58,2%, $p = 0,13$, respectivamente).** La rama de QT/RT preoperatoria seguida de QT adyuvante es la que reporta una tasa más baja de recidiva local (7,6%, IC95% 4,2-11). Debe tenerse en cuenta que la cirugía en este momento no incluye la totalidad del mesorrecto.³²

Con una media de seguimiento de 10,4 años no se detectan diferencias en supervivencia global entre el grupo de tratamiento QT adyuvante y no QT adyuvante con tasas de supervivencia del 51,8% (IC95% 47,0-54,4) y el 48,4% (IC95% 43,6-53,0), respectivamente, y HR 0,91 IC95% 0,77-1,09, $p = 0,32$. En cuanto a la tasa de recidiva local, se mantiene el resultado de beneficio en la reducción de recurrencia local en todas las ramas de tratamiento que incluyen QT en la estrategia de tratamiento, $p = 0,0017$.³³

Un análisis exploratorio de subgrupos, no planificado al inicio del estudio, identifica el *downstaging* (ypT0-2 versus ypT3-4) como variable que influye en el beneficio o no de administrar QT adyuvante en el análisis de interacción. **Los pacientes con estadiaje ypT0-2 post-RT o post-QT/RT + cirugía se beneficiarían de la QT adyuvante respecto a los que no reciben QT adyuvante en términos de supervivencia libre de enfermedad (HR 0,64 IC95% 0,45-0,91, $p = 0,013$) y de supervivencia global (HR 0,64 IC95% 0,42-0,96, $p = 0,030$).** Este beneficio está confirmado únicamente en los pacientes que han recibido RT preoperatoria y no queda tan claro en pacientes que han recibido QT/RT preoperatoria y este es el estándar de tratamiento actualmente.⁶¹

- 2. Estudio QUASAR.**⁵⁸ Estudio fase III aleatorizado que pretende evaluar el beneficio del tratamiento adyuvante después de cirugía radical en cáncer de colon y recto, en particular en estadio II. La QT adyuvante es con 5FU a dosis de 370 mg/m² D1-D5/28 días x 6 ciclos, modulada con ácido fólico con diferente intensidad de dosis (grupo experimental) respecto a un grupo placebo. El estudio se diseña para demostrar una mejora en la supervivencia asociada a QT adyuvante del 5% con un error tipo alfa = 0,05. Un total de 3.239 pacientes se incluyeron para el análisis final (1994-2003). **El 29% de la muestra presentaba neoplasia de recto o neoplasia de recto y colon sincrónicas** y, de estos pacientes, **solo el 6% de la muestra había recibido tratamiento de RT preoperatorio** (*well balanced* entre las dos ramas de estudio). El 91% de los pacientes en la rama de QT eran estadio II, versus el 92% en la rama observación-placebo. En cuanto al **objetivo primario**, se demuestra un beneficio global de supervivencia global asociado a QT adyuvante con HR 0,82 IC95% 0,70-0,95, p = 0,008. De forma global también se demuestra un beneficio asociado a QT adyuvante en supervivencia libre de enfermedad con HR 0,78 IC95% 0,67-0,91, p = 0,001, con independencia del estadio II o III y de la intensidad de dosis de ácido fólico. **En el caso del cáncer de recto en estadio II se reporta una mejora en supervivencia libre de enfermedad asociada a QT respecto a la observación con HR 0,68 IC95% 0,52-0,88, p = 0,004** y el beneficio es de mayor magnitud cuando se evalúa este end-point a corto plazo (2 años) con HR 0,57 IC95% 0,38-0,89, p = 0,007. Este último resultado debe interpretarse con precaución dado que en la publicación los datos son confusos entre el redactado y la información contenida en las figuras. De forma global, solo durante el tratamiento de QT, la calidad de vida es significativamente peor (p < 0,001) en el grupo experimental, medido con la escala de la European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-3021 with colorectal cancer resource usage modules and the hospital anxiety and depression scale. **La relación coste-beneficio (QALY) era favorable sobre todo en el grupo de pacientes menores de 70 años de forma global y solo marginalmente en pacientes mayores de 80 años.**
- 3. El estudio italiano I-CNR-RT**⁶² (1992-2003) randomiza pacientes operados de neoplasia de recto post-QT/RT con estadiaje patológico ypT3 o ypT4 M0 después de cirugía sin excisión reglada del mesorrecto. El objetivo principal es demostrar un beneficio en supervivencia global del 10% de la QT adyuvante respecto a la observación. 634 pacientes se consideran elegibles para el análisis final. La QT/RT preoperatoria fue con 5FU concomitante a RT con un DT de 45 Gy. La QT adyuvante fueron 6 ciclos de QT con 5FU (dosis no especificada en la publicación). En cuanto al objetivo primario, **el estudio no logra demostrar diferencias significativas en la tasa de supervivencia global entre ambas ramas y la supervivencia en el grupo observación es del 70% a los 5 años respecto al 69,1% en el grupo de QT adyuvante. HR 1,045 IC95% 0,775-1,410, p = 0,772.** Del mismo modo, no se aprecian diferencias en cuanto a supervivencia libre de enfermedad o recurrencias locales.

4. Otro estudio, más moderno, es el **PROCTOR-SCRIPT Trial**⁶³ del **Dutch Colorectal Cancer Group**. Es un estudio de fase III que randomiza pacientes afectados de cáncer de recto tratados inicialmente con QT/RT DT 45-50 Gy con fraccionamiento de 1,8 Gy/fr a recibir QT adyuvante con 5FU y ácido folínico en esquema de la Clínica Mayo x 6 ciclos respecto a solo observación. Incluye pacientes con estadiaje II o III poscirugía CR0 con excisión total del mesorrecto. El objetivo principal es demostrar diferencias significativas en supervivencia global en términos de mejora en un 10% (60% SG en la rama control versus 70% en la rama de QT adyuvante, alfa = 0,05 y beta = 0,1). 437 pacientes se consideran elegibles para el análisis final. El 73,6% de los pacientes de la rama de QT adyuvante completaron el tratamiento. **No se demostró beneficio asociado al tratamiento QT adyuvante respecto a la observación con HR 0,93, IC95% 0,62-1,39, p = 0,73, registrándose una supervivencia global para el grupo de QT adyuvante y para el grupo control de 80,4% y 79,2% a los 5 años de seguimiento, respectivamente.** Tampoco se detectaron diferencias en supervivencia libre de enfermedad HR 0,80 IC95% 0,60-1,07, p = 0,13. No había diferencias en la tasa de recidiva local OR 0,88 IC95% 0,64-1,20, p = 0,43.

Revisiones sistemáticas

La revisión **sistemática publicada en 2010 por Bujko et al.**⁶⁴ revisa los datos de los estudios EORTC, QUASAR, I-CNR-RT y un estudio chino (1975-1985. Publicado solo en chino y no disponible on line), concluyendo que no se puede recomendar el tratamiento adyuvante en CR.

En 2012 se publicó el **metanálisis de la Cochrane**,⁵⁹ que analizaba los datos individuales de 9.221 pacientes, 4.854 de los cuales habían sido aleatorizados a recibir tratamiento quimioterápico adyuvante en CR. **Reporta un beneficio en supervivencia global asociado a la QT adyuvante con una magnitud global de HR del 0,83 (IC95% 0,76-0,91) y un test de heterogeneidad positivo (p = 0,09; alfa = 0,1). Teniendo en cuenta solo los estudios más relevantes, el HR es del 0,85 a favor del tratamiento de QT adyuvante (IC95% 0,78-0,93). De forma global también reporta beneficio asociado a QT en términos de supervivencia libre de enfermedad (HR 0,75; IC95% 0,68-0,83).**

En 2013 se publica el documento de consenso **EURECCA**,⁶⁵ que se elabora a partir del consenso de expertos europeos en cirugía oncológica (ESSO), oncología radioterápica (ESTRO), anatomía patológica (ESP), oncología médica (ESMO), radiología (ESR), coloproctología (ESCP), enfermería oncológica (EONS) y organización de pacientes con cáncer colorrectal (EuropaColon), según la metodología Delphi. **En este consenso, las conclusiones y recomendaciones no son nada claras y, en ocasiones, dispares. De forma global no hay consenso con relación al ámbito donde hay que valorar la QT adyuvante en CR.**

Más recientemente, en 2015, **Breugom AJ et al.**⁶³ publican una revisión sistemática y un metanálisis de pacientes operados de neoplasia de recto CR0 postratamiento neoadyuvante y en estadio patológico II o III. Se practica el análisis de los datos individuales de los pacientes de los estudios I-

CNR-RT, PROCTOR-SCRIPT, EORTC 22921 y CHRONICLE⁶⁶ y se concluye que no hay beneficio en términos de supervivencia global en la administración de QT adyuvante post-CIR respecto a la observación en pacientes operados de neoplasia de recto estadios II y III postratamiento neoadyuvante y cirugía; HR 0,97 (IC95% 0,81-1,17, p = 0,775). Tampoco se detectan diferencias en supervivencia libre de progresión, HR 0,91 (IC95% 0,77-1,07, p = 0,230), ni en aparición de metástasis: Hb 0,94 (IC95% 0,78-1,14, p = 0,523).

Adyuvancia con oxaliplatino asociado a fluoropirimidinas en cáncer de recto post-QT/RT y cirugía radical

El tratamiento adyuvante con oxaliplatino en CR se ha justificado en los últimos años sobre la base de la extrapolación de los datos de beneficio en el contexto adyuvante del cáncer de colon, hasta la publicación de datos preliminares del estudio ADORE. El estadio patológico posquimiorradioterapia, ypTN, en CR localmente avanzado (LARC) es uno de los factores pronósticos más relevantes. Los pacientes con estadio patológico ypT0-2 ypN0 presentan mejor pronóstico que los pacientes con estadio ypT3-4 ypN +.⁴²

En el intento de justificar el beneficio del oxaliplatino en adyuvancia de cáncer de recto se han realizado básicamente cuatro estudios:

1. El estudio **Chronicle⁶⁶** es un fase III que compara el tratamiento con XELOX (capecitabina + oxaliplatino) durante 6 ciclos respecto a seguimiento en pacientes operados de neoplasia de recto tras quimiorradioterapia (DT 45 Gy). El tamaño de la muestra se calcula en 800 pacientes para detectar diferencias en DFS a los 3 años del 40% (rama control) al 50,5% (rama experimental). Después de un lento reclutamiento, el estudio se **cierra prematuramente con una n de 113 pacientes y no demuestra diferencias entre ambas ramas de tratamiento (DFS a los 3 años en la rama XELOX = 77,5% versus rama control = 71,3%) con HR 0,8 (IC95 0,38-1,69, p = 0,56). Tan solo el 48,1% de los pacientes de la rama XELOX pudieron completar los 6 ciclos de quimioterapia planificados.**
2. El estudio alemán **CAO/ARO/AIO-04⁶⁷** es un fase III que compara una rama control de quimiorradioterapia preoperatoria con 5FU → cirugía rectal (ETM) → quimioterapia adyuvante con 5FU bolo respecto a una rama experimental de quimiorradioterapia preoperatoria con 5FU + oxaliplatino → cirugía rectal (ETM) → quimioterapia adyuvante con FOLFOX x 8 ciclos. El objetivo es demostrar beneficio en SLE a los 3 años del 75% (rama control) al 82% (rama experimental), HR 0,81, por lo que se requieren 1.200 pacientes según criterios estadísticos clásicos de cálculo de la muestra. Se incluyen 1.236 para el análisis final. **Objetivo primario: SLE a 3 años en la rama oxaliplatino = 75,9% vs rama 5FU 71,2% (HR 0,79, IC95 0,64-0,98, p = 0,03), estadísticamente significativa.** Objetivos secundarios: SG a 3 años en la rama oxaliplatino = 88,7% vs rama 5FU = 88% (HR 0,96, IC95 0,72-1,26), no significativa. Respuesta patológica completa en la rama de oxaliplatino = 17% vs rama 5FU = 13% (OR

1,41, IC95 1,03-1,94, $p = 0,031$), no significativa. Pese a ser un estudio positivo, hay que **tener en cuenta que el esquema en adyuvancia en la rama experimental incluye el 5FU en infusión continua, que se ha considerado más eficaz y menos tóxico que el bolo** (esquema utilizado en la rama control), **y que los estudios que incorporan oxaliplatino al tratamiento quimiorradioterápico preoperatorio han sido negativos, por lo que la situación clínica de la rama experimental de este estudio no la encontraremos en la práctica clínica actual.**

3. El estudio **PETACC-6⁶⁸** no ha sido publicado e incluye a 1.090 pacientes con un racional igual al del estudio CAO/ARO/AIO-04 añadiendo oxaliplatino al tratamiento quimiorradioterápico pre y postoperatorio, pero haciendo uso de capecitabina como fluoropirimidina. **El objetivo de demostrar diferencias en DFS a 3 años (objetivo principal) no se consigue y el HR es de 1,036 (IC95 0,806-1,331, $p = 0,78$).**
4. El cuarto y definitivo estudio es el **ADORE⁶⁹**. Es un estudio de fase II que aleatoriza a los pacientes tras quimiorradioterapia neoadyuvante con fluoropirimidinas en monoterapia y posterior cirugía radical a recibir tratamiento quimioterápico adyuvante con FOLFOX6mod (rama experimental) x 8 ciclos o a recibir tratamiento con 5FU + LV en régimen de bolo. Todos los pacientes presentaban enfermedad residual post-QT/RT ypT3-4 ypN0 o ypT1-4 ypN + (ypStage II o III). Se especifica que no hubo diferencias en la distribución de las características pronóstico entre las dos ramas, pero llama la atención una proporción más elevada de pacientes con regresión mayor (total o casi total) en la rama de tratamiento con FOLFOX (22,5% versus 14,9%). El objetivo principal es demostrar un beneficio en DFS a 3 años de la rama FOLFOX adyuvante (DFS esperada = 78%) respecto a la rama de 5FU (DFS esperada = 70%), calculando un tamaño muestral de 320 pacientes (incluye 8% de pérdidas previstas). Para el análisis final se incluyen 295 pacientes. **El análisis, con una media de seguimiento de 6 años, demuestra diferencias significativas en DFS a 6 años (DFS rama FOLFOX = 68,2% vs rama 5FU = 61%, HR 0,63 IC95 0,43-0,92, $p = 0,018$).** Analizando diferencias en función de la ypStage, la magnitud del beneficio del FOLFOX vs 5FU adyuvante en DFS a 6 años es superior en estadios ypStage III (HR 0,59, IC95 0,38-0,92, $p = 0,019$) que en estadios ypStage II (HR 0,64, IC95 0,30-1,36, $p = 0,25$). En el análisis por **subgrupos**, parece **que se beneficiarían más los pacientes < 65 años, con estadio patológico avanzado (ypT3-4, ypN1b-N2 o ypStage III), histología de alto grado, grado de regresión tumoral inferior y ausencia de invasión vasculolinfática).** No se evidencian diferencias en supervivencia global (HR 0,73, IC95 0,45-1,19, $p = 0,21$), pero hay que tener en cuenta que en **el análisis de subgrupos los pacientes sin regresión tumoral post-QT/RT y los ypN2 mejoran la SG en el grupo FOLFOX.** La intensidad de dosis fue similar, registrándose mayor toxicidad hematológica, fatiga, náusea y neuropatía en la rama de FOLFOX de forma significativa.

Se recomienda tratamiento quimioterápico adyuvante según esquema **FOLFOX6mod** x 8 ciclos en pacientes tratados con quimiorradioterapia preoperatoria con fluoropirimidinas en estadios ypT3-4 o ypN + (nivel de evidencia 1B). También debe tenerse en cuenta el tratamiento con FOLFOX en pacientes con regresión tumoral ausente o mínima (grado de regresión tumoral 4 o 5 según la clasificación de Mandard).⁷⁰

RECOMENDACIÓN

En pacientes con cáncer de recto localmente avanzado), se recomienda:

1.- En caso de haber hecho tratamiento neoadyuvante con RDT +/- QT:

a) ypT0-2ypN0: fluoropirimidinas x 4 meses (capecitabina x 6 ciclos o De Gramont x 8 ciclos) (Nivel de evidencia IB)

b) ypT3-4 / YPN +: fluoropirimidinas + oxaliplatino x 4 meses (capox x 6 ciclos o FOLFOX x 8 ciclos) * (Nivel de evidencia IA) En pacientes geriátricos se debe evitar la utilización de oxaliplatino. (Ver Anexo 3.)

2.- En caso de no haber hecho tratamiento neoadyuvante y no esté indicado el tratamiento adyuvante con radioterapia:

a) pT3pN0: fluoropirimidinas x 6 meses (capecitabina x 8 ciclos o De Gramont x 12 ciclos)

b) pT4 o pN +: fluoropirimidinas + oxaliplatino x 6 meses (capox x 8 ciclos o FOLFOX x 12 ciclos) *

* Si contraindicación oxaliplatino, sólo tratamiento con fluoropirimidinas.

c. Nuevos conceptos en tratamiento neoadyuvante

iii. Terapia neoadyuvante total (TNT)

El tratamiento perioperatorio del cáncer de recto sigue presentando problemas que deben abordarse desde diferentes perspectivas. En este sentido, la reducción de la tasa de diseminación a distancia, la preservación de la calidad de vida y la personalización del tratamiento, sobre todo identificando a los pacientes con buena respuesta al tratamiento preoperatorio que permita seleccionar las terapias posteriores (cirugía o RT/QT), están focalizando los esfuerzos de la investigación en la actualidad.⁷¹⁻

73

El concepto de terapia neoadyuvante total incluye tanto la quimioterapia de inducción (que se administra antes de la RT/QT), como la quimioterapia de consolidación (después de SCRT o LCRT). Los objetivos de administrar el tratamiento completo antes de la cirugía incluyen la reducción del riesgo de micrometástasis y la mejor tolerancia al tratamiento (evitando la administración de QT adyuvante poscirugía). Por otra parte, la administración de más tratamiento preoperatorio puede incrementar la

posibilidad de respuesta completa clínica/patológica y, en un futuro, permitir seleccionar mejor a los pacientes donde el abordaje no quirúrgico, non-operative management (NOM), del cáncer de recto sea una posibilidad real.⁷⁴

Hay varios estudios fase II que han explorado el tratamiento neoadyuvante total (TNT) en cáncer de recto localmente avanzado.^{14,75–79}

En general, los resultados observados hasta ahora no han demostrado claramente un impacto en la supervivencia libre de enfermedad ni en la supervivencia global y en algún caso sugieren un posible incremento en la tasa de respuestas completas patológicas porque se incrementan el tiempo hasta la cirugía y el número de ciclos de QT post-RT/QT.⁸⁰ Lo que se ha observado claramente en todos los estudios es la mejor tolerancia de la QT preoperatoria comparada con la QT adyuvante, aunque todavía no hay datos disponibles a largo plazo ni resultados de estudios fase III con validez suficiente para poder recomendar este abordaje de forma generalizada en todos los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado, aun cuando las guías NCCN ya consideran la TNT como una opción válida de tratamiento desde la edición de 2015 y las guías ESMO, en la edición de 2017, no las discuten en profundidad (se limitan a no recomendar la QT neoadyuvante completa sin RT fuera de estudios, pero no discuten la TNT).⁵⁷

La implementación de la TNT puede llegar a la discusión de la RT selectiva, o sea, no administrar RT a los pacientes con buena respuesta a la QT de inducción. En este sentido, el estudio fase III FOWARC que comparaba QT de inducción (FOLFOX) con o sin RT, demostró una tasa más baja de respuestas patológicas completas en los pacientes que no recibieron RT, aunque los pacientes tratados solo con QT presentaron un porcentaje similar de reducciones respecto al estadiaje pretratamiento (*downstaging*) y una mejor tolerancia con menos complicaciones posquirúrgicas.⁸¹ La estrategia de RT selectiva se tiene que considerar hoy en día como experimental para el global de pacientes con cáncer de recto y aconsejable tan solo dentro de estudios clínicos.

Según la opinión del grupo de expertos autores de esta guía, en la actualidad se considera aceptable valorar en comité multidisciplinar la recomendación del tratamiento con TNT preoperatoria (QT/RT seguida de QT de consolidación o QT de inducción seguida de QT/RT) en cáncer de recto de alto riesgo según definición previa.

iv. Vigilancia en cáncer de recto

El tratamiento radioterápico neoadyuvante, en las diferentes versiones, ha demostrado reducir la recurrencia locorregional. Se han publicado un número considerable de estudios retrospectivos en los que se sigue una estrategia de vigilancia tras la QT/RT y la respuesta clínica completa, evitando la cirugía en pacientes con enfermedad localizada y localmente avanzada con resultados de SG del 100% a 2 y 5 años y SLP en torno al 90%.^{82 38,83–92} El registro de pacientes que siguen una estrategia *watch and wait* después de conseguir una respuesta clínica completa en el TheOnCoRe Project⁹³ del Reino

Unido presenta, en una publicación de 2016, la evolución de 129 pacientes, evidenciando que la supervivencia global a 3 años (96% versus 87%; HR 0,32 [95%CI; 0,19-0,16] p = 0,024) y la supervivencia libre de recidiva (88% versus 78%; HR 0,49 [95%CI; 0,25-0,98] p = 0,043) son superiores que las objetivadas en el grupo de pacientes operados con respuesta patológica completa.

La estrategia conservadora es interesante por el ahorro de las posibles complicaciones asociadas a la cirugía. Se han reportado un riesgo del 2% de mortalidad perioperatoria, un 11% de dehiscencia de sutura anastomótica y un 5% de riesgo de reintervenciones por complicaciones operatorias, así como disfunciones urinarias e intestinales que comprometen la calidad de vida de los pacientes, debiendo destacarse que presenta especial interés en el tratamiento de los pacientes afectados de un cáncer de recto con edad avanzada y/o comorbilidad. En un estudio utilizando el modelo matemático MarkovChain, Smith FM demuestra que tanto los pacientes de 60 años como los de 80 años *fit* y los de 80 años *unfit* tendrían mejor supervivencia a un año si siguieran la estrategia NOM (Non Operative Management) versus cirugía. La mejora de supervivencia (SG 1 año) en los pacientes de 60 años *fit* sería del 2% (95%CI;0,1-3,1) para los pacientes de 80 años *fit* del 10,1% (95%CI;7,9-12,6) y para los pacientes de 80 años *unfit* del 13,5%(95%CI;10,9-16,2).⁹⁴

Actualmente, esta estrategia no es un tratamiento estándar y debería enmarcarse dentro de un ensayo clínico. No obstante, dentro del marco del comité multidisciplinar hay pacientes que pueden ser valorados como tributarios de no ser intervenidos.

Tabla 1. Ensayos clínicos con radioterapia y quimiorradioterapia/quimioterapia basada en 5-fluorouracil en pacientes con cáncer de recto

Ref.	Autor	Tipo de estudio	n	Tratamientos	Resultados	Conclusiones
18	Kapitejn <i>et al.</i> (2001)	Aleatorizado	1.861 CRr	RDT preop (25 Gy/5 F) → TME vs TME	SG a 2 a: 82% vs 81,8% (p = 0,84) RL a 2 a: 2,4% vs 8,2% (HR = 3,42 [IC 95% 2,05-5,71])	El tratamiento preoperatorio con RDT reduce el riesgo de RL en pacientes sometidos a TME.
16	Swedish Rectal Cancer Trial (1997)	Aleatorizado	1.168 CRr	RDT preop (25 Gy/5 F) → Cir vs cir.	SG a 5 a: 58% vs 48% (p = 0,004) RL a 5 a: 11% vs 27% (p < 0,001) (HR = 0,79 [IC 95% 0,66-0,92])	La RDT reduce el riesgo de RL un 58%. El tratamiento preop con RDT reduce el riesgo de RL y mejora la SG en pacientes con CRr.
20	Sebag-Montefiore (2009)	Estudio MRC CR07: aleatorizado	1.350 CRr	RDT preop (25 Gy/5 F) → TME vs TME (+ QRT adyuv [45 Gy/25 F + FU] en pacientes con márgenes +)	SLE a 3 a: 79,5% vs 74,9% (HR = 1,31 [IC 95% 1,02-1,67]) SG a 3 a: 80,8% vs 78,7% (HR = 1,25 [IC 95% 0,98-1,59]) RL a 3 a: 4,7% vs 11,1% (HR = 2,47 [IC 95% 1,61-3,79])	Resultados preliminares. La RDT preoperatoria parece conseguir mejores tasas de RL y SLE respecto a la QRT administrada a los pacientes con márgenes positivos.
95	Bosset <i>et al.</i> (2005)	Estudio EORTC 22921: aleatorizado 2 x 2	1.011 CRr T3-T4	Resultados preliminares: RDT preop (45 Gy/25F) vs QRT preop (FU/LV 1ª y 5ª sem de RDT) vs RDT preop + QT adyuv (FU/LV c/3 sem x4) vs QRT preop + QT adyuv	RDT preop vs QRT preop: QRT se asocia a → - reducciones SE del tamaño del tumor; - menores pTN: RCp 5,3% vs 13,7% (OR = 2,84 [IC 95% 1,75-4,59]) Tumores < pT3: 42,4% vs 57,1% (OR = 1,79 [IC 95% 1,38-2,32]) - tasas de invasión linfática, vascular y perineural más reducidas	La adición de QT concomitante a la RDT preop potencia el efecto tumoricida de la RDT y favorece la reducción de tamaño, de estadiaje y de características histológicas.
32	Bosset <i>et al.</i> (2006)	Estudio EORTC 22921: aleatorizado 2 x 2	1.011 CRr T3-T4	Resultados finales: RDT preop (45 Gy/25 F) vs QRT preop (FU/LV 1ª y 5ª sem de RDT) vs RDT preop + QT adyuv (FU/LV c/3 sem x 4) vs QRT preop + QT adyuv	RL 5 a: 17,1% vs 8,7% vs 9,6% vs 7,6% (p = 0,002 al comparar RDT sola respecto a los 3 grupos restantes) QRT preop vs RDT preop: SG 5 a: 65,8% vs 64,8% (HR de muerte = 1,02[IC95% 0,83-1,26]) SLE 5 a: 56,1% vs 54,4% (HR = 0,84 [IC 95% 0,78-1,13]) QT adyuv vs no QT adyuv: SG 5 a: 67,2% vs 63,2% (HR de muerte = 0,85 [IC95% 0,68-1,04]) SLE 5 a: 58,2% vs 52,2% (HR = 0,87 [IC 95% 0,72-1,04])	La adición de QT basada en FU preop o adyuv al tratamiento con RDT preop del CR no tiene impacto SE en la supervivencia. La QT administrada preop o postop aporta un beneficio significativo en el control local.
31	Gérard <i>et al.</i> (2006)	Aleatorizado	733 CRr T3-4,Nx	RDT preop (45 Gy/25 F) + QT adyuv vs QRT (FU/LV 1ª y 5ª sem de RDT) + QT adyuv	RL 5 a: 16,5% vs 8,1% (RR de RL = 0,50 [IC 95% 0,31-0,80]) SG 5 a: 67,9% vs 67,4% (HR muerte = 0,96 [IC 95% 0,73-1,27]) SLP 5 a: 55,5% vs 59,4% (HR = 0,96 [IC 95% 0,77-1,20])	La QRT preop aunque no tiene impacto en la SG, mejora significativamente el control local.
11	Sauer <i>et al.</i> (2004)	Aleatorizado	823 CRr EII-III	QRT preop (50,4 Gy/25 F + FU IC 1ª y 5ª sem de RDT) + QT adyuv vs QRT adyuv + QT adyuv	RL 5 a: 6% vs 13% (p = 0,006) SG 5 a: 76% vs 74% (HR muerte = 0,96 [IC 95% 0,70-1,31]) SLE 5 a: 68% vs 65% (HR = 0,87 [IC 95% 0,67-1,14])	La QRT en el contexto neoadyuvante no aporta beneficios en términos de supervivencia, pero sí

Ref.	Autor	Tipo de estudio	n	Tratamientos	Resultados	Conclusiones
					Tox aguda grado ≥ 3 : 27% vs 40% (p = 0,001) Tox a largo plazo grado ≥ 3 : 14% vs 24% (p = 0,01)	mejora el control local y se asocia a menor toxicidad.
96	Tepper <i>et al.</i> (2002)	Aleatorizado	1.695 CRr T3-4,N +	FU adyuv \rightarrow QRT (45 Gy/25 F + FU) \rightarrow FU vs FU/LV adyuv \rightarrow QRT (45 Gy/25 F + FU/LV) \rightarrow FU/LV vs FU/LEV adyuv \rightarrow QRT (45 Gy/25 F + FU) \rightarrow FU/LEV vs FU/LV/LEV adyuv \rightarrow QRT (45 Gy/25 F + FU/LV) \rightarrow FU/LV/LEV	SG, SLE y RL a los 7,4 a de seguimiento sin diferencias SE entre grupos. SG 7 a total: 56%; SLE 7 a: 50%; SLR 7 a: 57%	En los regímenes de QRT adyuv, la modulación de FU con LV o LEV no aporta ningún beneficio respecto a FU en bolo solo, concomitante con RDT.
97	Smalley <i>et al.</i> (2006)	Fase III, aleatorizado	1.917 CRr EII-III	FU b adyuv \rightarrow QRT (45 Gy/25 F + FU IC) \rightarrow FU b vs FU IC adyuv \rightarrow QRT (45 Gy/25 F + FU IC) \rightarrow FU IC vs FU b/LV adyuv \rightarrow QRT (45 Gy/25 F + FU b/LV) \rightarrow FU b/LV	RL: 8% vs 4,6% vs 7% SG 5 a: 71% vs 82% vs 68% (p = 0,5) SLE 5 a: 62% vs 67% vs 57% (p = 0,5) Tox hematológica grado ≥ 3 : 55% vs 4% vs 49% (SE)	FU administrado en IC es mejor tolerado y consigue iguales resultados clínicos que FU en bolo modulado con LV.
98	Wiltshire <i>et al.</i> (2006)	Análisis de 3 fase II	134 CRr EII-III	QRT preop con FU IC con RDT: 40 Gy/2 0F vs 46 Gy/23 F vs 50 Gy/25 F	RCp: 15% vs 23% vs 33% (p = 0,07) SLR 2 a: 72% vs 90% vs 89% (p = 0,02) SLE 2 a: 62% vs 84% vs 78% (p = 0,02) SG 2 a: 72% vs 94% vs 92% (p = 0,03) Tox grado ≥ 3 : diarrea 13% vs 4% vs 14% (p = 0,20)	Dosis de RDT ≥ 46 Gy se asocian a mejores tasas de RCp con buena tolerancia, aunque no se observan diferencias entre 46 Gy y 50 Gy.
61	Collette <i>et al.</i> (2007)	Estudio EORTC 22921: aleatorizado 2 x 2	785 CRr T3-T4	Actualización posterior (análisis de subgrupos)	Efecto de la QT adyuv en la SLE 5 a: ypT0-2 vs ypT3-4 HR = 1,87 [IC 95% 1,18-2,98] En pacientes ypT0-2, QT adyuv vs no-QT adyuv: SLE 5 a: 76,7% vs 65,6% (HR 0,64 [IC 95% 0,45-0,91])	La QT adyuv aporta un beneficio significativamente superior a los pacientes que experimentan regresión del estadiaje con el abordaje preop.

CRr: cáncer de recto resecable; TME: exéresis total del mesorrecto; a: años; sem: semana; d: día; F: fracciones; preop: preoperatorio/neoadyuvante; adyuv: adyuvante/postoperatorio; IC: infusión continua; b: bolo; cir: cirugía; AC: ensayo clínico; SE: estadísticamente significativo; tox: toxicidad; RR: riesgo relativo, HR: hazard ratio; OR: odds ratio; SG: supervivencia global; RL: recurrencia locorregional; RCP: respuesta completa patológica; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SLP: supervivencia libre de progresión; SLR: supervivencia libre de recaída; RDT: radioterapia; QT: quimioterapia; QRT: quimiorradioterapia; FU: 5-fluorouracil; LV: folinato cálcico.

Tabla 2. Ensayos clínicos de quimiorradioterapia/quimioterapia en el cáncer de recto

Ref.	Autor	Tipo de estudio	n	Tratamientos	Resultados	Conclusiones
99	Velenik <i>et al.</i> (2006)	Fase II	57 CRr EII-III	QRT preop: RDT 45Gy/25F + cape 825 mg/m ² /12 h continuadamente x 5 sem	RCp: 9,1% Tasa global de regresión del estadiaje: 49,1% EA más frecuente: dermatitis grado 3, 33%	La QRT preop con cape oral es segura, eficaz y bien tolerada.
100	De Bruin <i>et al.</i> (2008)	Fase II	60 CRr EII-III	QRT preop: RDT 50,4Gy/25F + cape 825 mg/m ² /12 h los días d0RDT x 5 sem	RCp: 13% Tasa de regresión del estadiaje: 67% Tox grado ≥ 3: diarrea (3%), dermatitis (3%)	
101	De Paoli <i>et al.</i> (2006)	Fase II	53 CRr EII-III	QRT preop: RDT 50,4 Gy/28 F + cape 825 mg/m ² /12 h continuadamente x 5 sem	RCp: 24% Tasa de regresión del estadiaje: 57% Tox grado ≥ 3: leucopenia (4%), síndrome mano/pie (4%)	La QRT preop con cape oral es segura, eficaz y bien tolerada.
102	Mohiuddin <i>et al.</i> (2006)	Fase II, aleatorizado	106 CRr T3-4	QRT preop con: RDT 55,2-60 Gy FU IC x 7d vs RDT 45 Gy + FU IC 120 h + IRI semanal x 4 sem	RCp: 26% vs 26% Tasa de regresión del estadiaje: 80% vs 80% Tox aguda grado ≥ 3: 42% vs 51% Tox a largo plazo grado ≥ 3: 4% vs 8%	No se observan diferencias entre los 2 esquemas de QRT neoadyuvante. La intensificación de las dosis de QT y RDT se relaciona con mayor eficacia.
103	Machiels <i>et al.</i> (2005)	Estudio radio x cape Fase II	40 CRr T3-4,Nx	QRT preop: RDT 45 Gy/25 F + CAPOX x 5 sem	RCp: 14% Tasa de regresión del estadiaje grado 3: 18% Tox grado ≥ 3: diarrea (30%)	La QRT preop con cape + OX es válida para conseguir reducciones del tamaño tumoral.
104	Rutten <i>et al.</i> (2006)	Estudio CORE Fase II	87 CRr EII-III	QRT preop (RDT 45 Gy/25 F + CAPOX x 5 sem) → TME → QT adyuv (CAPOX x 6 ciclos)	RCp: 13% Tasa de regresión del estadiaje: 35% Tox grado ≥ 3: diarrea (16%), neuropatía sensitiva (1%)	La QRT preop con cape + OX se asocia a regresiones tumorales significativas, con tolerancia aceptable.
105	Rödel <i>et al.</i> (2007)	Fase II	110 CRr EII-III	QRT preop (RDT 50,4 Gy/28 F + CAPOX x 5 sem) → TME → QT adyuv (CAPOX x 4 ciclos)	RCp: 16% Tasa de regresión del estadiaje grado 3: 55% Tox grado ≥ 3: diarrea (12%), neuropatía sensitiva (18%)	A partir de comparaciones indirectas, RDT + CAPOX preop → CAPOX adyuv es más activa y con igual tolerancia que QRT con FU.
106	Gerard <i>et al.</i> (2011)	Estudio ACCORD 12/0405-Prodiges 2 Fase III	598 T3-4 M0	QRT (RDT 45 Gy/25 F) + cape 800 mg/m ² c/12 h 5 d/sem) vs QRT (RDT 50 Gy/25 F) + cape 800 mg/m ² c/12 h 5 d/sem) + OX 50 mg/m ² c/sem	OP: esterilización completa del espécimen operativo. Sin diferencias significativas (13,9% cape vs 19,2% CAPOX) Más toxicidad preoperatoria de grado 3-4 con CAPOX (25 vs 11%, p < 0,001)	No se demuestra el beneficio de la combinación con oxaliplatino y no se aconseja su uso combinado con RDT.
107	Aschelle <i>et al.</i> (2009)	Estudio STAR-01 Fase III	747 CRr EII-III	QRT (RDT 50,4 Gy/28 F) + FU (225 mg/m ² /d) ± OX (60 mg/m ² x 6)	Sin diferencias en la tasa de respuesta Diarrea 8 vs 24%	La adición de oxaliplatino al tratamiento con FU + QRT incrementa significativamente la toxicidad sin beneficio en la respuesta tumoral.
108	Benson <i>et al.</i> (2006)	Estudio ECOG E3201 Fase III, aleatorizado	225 CRr EII-III	Resultados preliminares. QT adyuv con: RP vs FOLFOX vs FOLFIRI (después de QRT preop o adyuv [50,4Gy + FU])	Diarrea grado ≥ 3: 31% vs 13% vs 23% Neutropenia grado ≥ 3: 4% vs 31% vs 12% La secuencia QRT adyuv → FOLFIRI adyuv se asocia a más diarrea.	Finalizado prematuramente con el inicio de un AC alternativo con BV. FOLFOX puede ser administrado de forma segura después de QRT en el CR.

Ref.	Autor	Tipo de estudio	n	Tratamientos	Resultados	Conclusiones																				
60	Breugom AJ (2015)	Estudio PROCTOR Fase III, aleatorizado, multicéntrico	470	Observación vs QT adyuvante (LV-5 Fu, MAYO o NORDIC/cape) después de QRT NA (RT 5 x 5 Gy) y TME	SG 5 años = 80,4% (QT) vs 79,2% (obs) HR = 0,93 IC95% [0,62-1,39] p = 0,73 SLE 5 años = 62,7% (QT) vs 55,4% (obs) TR 5 años = 40,3% (QT) 36,2% (obs) HR = 0,88 IC95% 0,64-1,20 p = 0,43																					
63	Breugom AJ (2015)	Revisión sistemática y metanálisis	1.196	Obs vs adyuvancia después de QRT NA y TME	SG no hay diferencias (HR 0,97; IC95% [0,81-1,17]; p = 0,775) SLE = no hay diferencias (HR 0,91; IC 95% [0,77-1,07]; p = 0,230 TR = HR 0,61 I95% [0,40-0,94]; p = 0,025	Datos de pacientes de los siguientes ensayos: I-CNR-RT; CHRONICLE; PROCTOR SCRIPT; EORCT 22921 Mediana de seguimiento = 7 años No se encontró heterogenicidad entre los ensayos en SG, SLE ni en recurrencia a distancia.																				
59	Petersen SH (2012)	RS 21 ensayos clínicos	9.221	QX + ADYUV vs QX + obs	SG RR de muerte en 17% para el subgrupo QX + ADYUV HR = 0,83; IC95% 0,76-0,91; p = 0,09 SLE RR de muerte en 25% para el subgrupo QX + ADYUV HR = 0,75; IC 95% [0,68-0,83]; p = 0,03																					
66	Glynn-Jones R (2014)	Fase III (CHRONICLE) Aleatorizado 1:1	113	QX + ADYUV (CAPOX) vs QX + obs	SLE 3 años = 71,3% vs 77,5%; HR 0,80 IC 95% 0,38-1,69 SG 3 años 87,8% vs 88,8%; YHR 1,18 IC 95% [0,43-3,26]; p = 0,75	Mediana de seguimiento = b44,8 meses																				
67	Rödel C (2015)	Fase III CAO/ARO/AIO-04 Aleatorizado, abierto	1.265	NA (50,4 Gy) + 5-Fu → Qx → 5-Fu vs NA (50,4 Gy) + 5-Fu + OX → Qx → 5-Fu + Lv + OX	SLE a 3 años = 75,5% (OX) vs 71,2 HR 0,79 IC 95% [0,64-0,98]; p = 0,03 SG 88,7% (OX) vs 88,0% HR 0,96 IC 95% [0,72-1,26]	Pacientes cáncer rectal cT3-4 o N +.																				
69	Hong YS (2019)	Fase II (ADORE) Aleatorizado abierto	321	5-Fu + Lv adyuv vs FOLFOX adyuv	SLE a 6 años = 68,2% (OX) vs 56,8 HR 0,63 IC 95% [0,43-0,92]; p = 0,18 SG a 6 años = 78,1% (OX) vs 76,4 HR 0,73 IC 95% [0,45-1,19]; p = 0,21																					
28	Van der Valk MJM (2020)	Fase III RAPIDO Aleatorizado	920	SCRT preop (RDT 5 x 5 Gy → QT x 18 sem) → TME (exptal) o bien LCRT preop (25–28 2-1,8 Gy) + CAPE → TME al cabo de 6 a 10 sem periodo de espera → opcionales 24 sem QT (protocolo del centro)	EACTCAE Grau 3 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Exptal</th> <th colspan="2">Control (LCRT)</th> </tr> <tr> <th>General</th> <th>SCRT preop n (%)</th> <th>preop</th> <th></th> </tr> <tr> <th>n (%)</th> <th>postop n (%)</th> <th>n = 441</th> <th>n = 187</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NTP febril</td> <td>5 (1)</td> <td>2 (< 1)</td> <td>1 (< 1)</td> </tr> <tr> <td>Mucositis</td> <td>3 (< 1)</td> <td>-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Exptal	Control (LCRT)		General	SCRT preop n (%)	preop		n (%)	postop n (%)	n = 441	n = 187	NTP febril	5 (1)	2 (< 1)	1 (< 1)	Mucositis	3 (< 1)	-		Análisis intermedio de toxicidad, se esperan los resultados principales en 2021. El cumplimiento en la rama exptal fue del 100%.
	Exptal	Control (LCRT)																								
General	SCRT preop n (%)	preop																								
n (%)	postop n (%)	n = 441	n = 187																							
NTP febril	5 (1)	2 (< 1)	1 (< 1)																							
Mucositis	3 (< 1)	-																								

Ref.	Autor	Tipo de estudio	n	Tratamientos	Resultados	Conclusiones
					Pérdida peso 3 (< 1) 1 (< 1) -	
					Fatiga 14 (3) 6 (1) 10 (5)	
					S. mano/pie 8 (2) 5 (1) 4 (2)	
					Tox neurol. 20 (4) 1 (< 1) 16 (9)	
					Sist. linf i sang. 5 (1) 4 (< 1) 4 (2)	
					D. cardíacos 7 (2) 10 (2) -	
					Infecciones 18 (4) 7 (2) 6 (3)	
					D. vasculares 39 (8) 18 (4) 1 (< 1)	
					Tox gastroin	
					Sin vómitos 19 (4) 5 (1) 5 (3)	
					Diarrea 81 (18) 41 (9) 13 (7)	
					Estreñimiento 15(3) 5 (1) 2(1)	
					Proctitis 8(2) 14(3) 1(1)	
					D. abdominal 15 (3) 4 (1) 3 (2)	
					Otros 20(4) 11(2) 3(2)	

CCR: cáncer de recto resecable; TME: exéresis total del mesorrecto; a: años; sem: semana; d: día; F: fracciones; preop: preoperatorio/neoadyuvante; adyuv: adyuvante/postoperatorio; IC: infusión continua; b: bolo; Qx: cirugía; AC: ensayo clínico; SE: estadísticamente significativo; tox: toxicidad; RR: riesgo relativo, HR: hazard ratio; OR: odds ratio; SG: supervivencia global; RL: recurrencia locorregional; RCp: respuesta completa patológica; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SLP: supervivencia libre de progresión; SLR: supervivencia libre de recaída; RDT: radioterapia; QT: quimioterapia; QRT: quimiorradioterapia; FU: 5-fluorouracil; LV: folinato cálcico. QX = cirugía; ADYUV: adyuvancia; E: estadio; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SLR: supervivencia libre de recaída; SG: supervivencia global; RR: riesgo de recaída; EA: efectos adversos; tox: toxicidad; d: días; a: años; sem: semana; QT: quimioterapia; CCR: cáncer colorrectal; QRT = quimiorradioterapia. exptal; NPT = neutropenia;

B. CÁNCER DE COLON

El abordaje quirúrgico se considera el tratamiento de elección en pacientes con cáncer de colon resecable en estadios (E) 0, I, II y III. La relación beneficio-riesgo de la quimioterapia (QT) complementaria a la cirugía depende del estadio del tumor, con lo que la decisión de tratar a los pacientes con QT sistémica en adyuvancia depende del estadiaje.

a. Estadios 0 y I

La QT adyuvante en los pacientes con cáncer de colon en estadios 0 o I no incrementa la supervivencia y, por lo tanto, se considera que estos pacientes han de ser sometidos a seguimiento clínico después de cirugía, sin recibir tratamiento adyuvante con QT.¹⁰⁹

b. Estadio II

El tratamiento adyuvante con quimioterapia no se recomienda de forma rutinaria en los pacientes intervenidos de cáncer de colon estadio II. Solo en pacientes considerados de alto riesgo (ver Tabla 3.) se puede valorar la indicación.¹¹⁰

En un metanálisis publicado en 2004 que evaluaba los resultados de siete ensayos clínicos aleatorizados se evidenció una SG a 5 años del 81% en pacientes tratados con QT adyuvante basada en 5-fluorouracil (FU) y del 80% en pacientes que solo fueron sometidos a cirugía ($p = 0,11$).¹¹¹

Estos resultados coinciden con los obtenidos con los datos recogidos de la práctica clínica. Una evaluación de los resultados obtenidos en pacientes con cáncer de colon en estadio II (EII), tratados o no con QT adyuvante en la comunidad, no mostró diferencias significativas en SG a 5 años entre el grupo tratado con QT en adyuvancia y el grupo no tratado después de cirugía (78% vs 75%, respectivamente; 26neupl ratio (HR) de supervivencia = 0,91 [IC 95% 0,77-1,09]).¹¹²

Los resultados de un estudio del grupo QUASAR donde se comparan varios regímenes de QT adyuvante basada en FU respecto a observación después de cirugía en 3.239 pacientes con cáncer colorrectal (91% pacientes en EII) fueron en sentido contrario.^{58,113} Con una mediana de seguimiento de 5,5 años se detecta un beneficio, aunque no significativo, en términos de SG en los pacientes tratados con QT respecto a los pacientes aleatorizados en observación. En el subgrupo de pacientes con cáncer de colon EII, el riesgo relativo (RR) de muerte por cualquier causa fue de 0,86 (IC 95% 0,66-1,12) comparando el grupo tratado con QT adyuvante con el grupo observación, mientras que el RR de recurrencia fue de 0,82 (IC 95% 0,63-1,08). Los autores concluyen que el modesto beneficio del tratamiento adyuvante observado en pacientes con cáncer colorrectal en EII (mejora absoluta del 3-6%, IC 95% 1,0-6,0) puede ser suficiente para valorar la relación beneficio-riesgo-coste del tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon EII jóvenes y de alto riesgo.

Una revisión Cochrane publicada en 2008 evaluó el papel de la terapia adyuvante en estos pacientes.¹¹⁴ Partiendo de la premisa de que el tratamiento adyuvante aporta unos beneficios inciertos en los pacientes con cáncer de colon resecado en EII, se realizó una revisión sistemática de todos los ensayos clínicos y metanálisis con datos de pacientes con cáncer de colon en EII tratados en adyuvancia respecto a cirugía sola con el objetivo de determinar los potenciales beneficios del tratamiento adyuvante en SG y en supervivencia libre de enfermedad (SLE). En relación a la SG, el RR de muerte fue de 0,96 (IC 95% 0,88-1,05) al comparar adyuvancia respecto a observación. En términos de SLE, los resultados obtenidos fueron significativos (RR = 0,83 [IC 95% 0,72-0,92]). Aunque el análisis no detectó mejoras en la SG, la SLE en los pacientes con cáncer de colon en EII era significativamente mejor en los tratados con QT complementaria, por lo que se concluyó que la valoración del tratamiento adyuvante en los pacientes en EII con factores de riesgo parecía totalmente razonable. No obstante, los autores destacaban la necesidad de disponer de más estudios para definir claramente los factores de riesgo a partir de los cuales habría que seleccionar a los pacientes con cáncer de colon en EII tributarios de recibir QT adyuvante.

Posteriormente se han publicado los resultados del estudio MOSAIC,¹¹⁵⁻¹²⁰ un ensayo clínico fase III, aleatorizado, abierto, para evaluar la eficacia y seguridad de añadir OX a FU/LV en adyuvancia en 2.246 pacientes con cáncer de colon en EIII (60% de los pacientes) y EII de alto riesgo. Las diferentes actualizaciones recogen resultados hasta 10 años (ver Tabla 3.). Los pacientes fueron tratados con FOLFOX4 o con el esquema De Gramont durante 6 meses, la SLE a los 10 años fue del 67,5% y del 61,7% en los grupos de FOLFOX4 y De Gramont, respectivamente (HR de recaída 0,82 [IC 95% 0,71-0,95; p = 0,007]). La SG global a los 10 años fue del 71,7% y del 67,1%, respectivamente (HR: 0,73 IC 95% 0,73-0,99; p = 0,043). En el subgrupo de pacientes con estadio III, la SG a los 6 años fue del 72,9% y del 68,7% para FOLFOX o de Gramont, respectivamente (HR 0,80; IC 95% 0,65-0,97; p = 0,023). No hubo diferencias significativas en SG a 3 años, 6 años ni 10 años en el subgrupo con EII. Por otra parte, el estudio de Sinicrope *et al.*¹²¹ estudió la asociación de la recurrencia del cáncer colorrectal con el incorrecto funcionamiento del sistema de reparación del ADN (DNA mismatch repair) y el impacto de la terapia adyuvante con 5-fluorouracil (FU) en las variables de recurrencia en pacientes con estadios II y III de cáncer colorrectal.

El fenómeno que inicia la génesis de la mayor parte de los casos de cáncer colorrectal es la inactivación del gen APC y a partir de este hecho se pueden dar dos vías carcinogénicas. En la mayoría de tumores aparecen inactivaciones sucesivas en genes supresores tumorales y la activación de algunos oncogenes. Estos casos de cáncer colorrectal siguen la llamada vía supresora o de inestabilidad cromosómica, caracterizada por pérdida de heterocigosidad y 27neuploidía en el material tumoral. Aproximadamente un 10-15% de los cánceres colorrectales siguen una vía alternativa de carcinogénesis y se producen como consecuencia de la existencia de mutaciones en los genes que habitualmente se encargan de la reparación de errores en el ADN. Así, estos genes se inactivan y en el material genético aparecen una multitud de errores que conducen a la formación de una gran

cantidad de mutaciones. Por esta razón, esta vía carcinogénica se denomina vía mutadora o de inestabilidad de microsatélites.

Los resultados mostraron que los pacientes con cáncer colorrectal con alteraciones en el sistema de reparación del ADN presentaban tasas más bajas de recurrencia del tumor, un periodo de tiempo más largo hasta la recurrencia (TTR) y mejores tasas de supervivencia, en comparación con los cánceres colorrectales sin el déficit. Además, el tratamiento adyuvante con 5-FU redujo las recurrencias a distancia en los tumores en estadio III y déficit del sistema de reparación.

Por otra parte, varios estudios y metanálisis han evaluado la incidencia y el impacto pronóstico y predictivo de la inestabilidad de microsatélites (MSI) en los pacientes con cáncer de colon estadios II y III.^{45,122-131} El metanálisis de Guetz *et al.*¹²⁸ analizó el impacto del tratamiento de QT con fluoropirimidinas en pacientes con MSI a partir de los datos de siete ensayos clínicos. Las cifras de SLE y de SG reportadas fueron similares entre los pacientes con MSI elevada que recibieron QT y los que no la recibieron (SLE: HR 0,96 [IC 0,62-1,49]; SG: HR 0,70 [IC 0,44-1,09]). En cambio, un metanálisis publicado en 2010¹³¹ concluyó, a partir de los datos de supervivencia de 31 ensayos clínicos, que aun cuando el tratamiento con 5-FU suponía un beneficio en los pacientes con estabilidad de microsatélites, esta tendencia no se confirmaba en los pacientes con MSI.

De acuerdo con los estudios disponibles,^{122-124,126-133} la MSI se considera un factor pronóstico positivo de SLP y SG, especialmente en el estadio II, y al mismo tiempo un factor predictivo negativo de respuesta al tratamiento con 5-FU en estos pacientes. Hay que tener en cuenta que en los estadios T4 la evidencia disponible del beneficio/riesgo de la QT con MSI no es concluyente.

A partir de lo que hemos expuesto previamente, y con los datos actualmente disponibles, no se recomienda la administración de QT adyuvante de forma rutinaria en los pacientes con cáncer de colon EII, especialmente en los pacientes con MSI.

No obstante, de acuerdo con las recomendaciones de la American Society of Clinical Oncology (ASCO),¹³⁴ de la ESMO (<https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/early-colon-cancer/eupdate-early-colon-cancer-treatment-recommendations>) y del American College of Pathologists,^{135,136} y a partir del apoyo indirecto obtenido de los resultados en pacientes con cáncer de colon en EIII, se ha propuesto que la QT adyuvante podría ser beneficiosa en pacientes con cáncer de colon EII y, como mínimo, ante alguno de los factores de riesgo recogidos en la Tabla 3. Y en ausencia de IMS. Así pues, en esta población estaría indicada la valoración de QT adyuvante (FU o capecitabina). La adición de oxaliplatino se podría considerar en los pacientes de muy alto riesgo (tumores sin IMS y T4 o con más de un factor de riesgo), dado el beneficio derivado del estudio MOSAIC, aunque no fuera estadísticamente significativo. En los T4 MSI se recomienda discutir las evidencias disponibles con el paciente y, en caso de iniciar tratamiento quimioterápico, el mismo debe basarse en un doblete y nunca únicamente en fluoropirimidinas.

Respecto a la determinación de la IMS en tumor, se recomienda practicar el análisis por inmunohistoquímica de las proteínas MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 o el estudio molecular por PCR, teniendo en cuenta que el panel de cinco marcadores mononucleótidos (BATE-25, BATE-26, NR-21, NR-24, NR-27) es el que presenta mayor sensibilidad.¹³⁷

Tabla 3. Factores de mal pronóstico en el cáncer de colon después de resección quirúrgica

Estadio T4
Número de ganglios extraídos y examinados < 12
Histología poco diferenciada (grado 3)
Invasión venosa, linfática o perineural extramural
Perforación intestinal
Oclusión intestinal (según ESMO)
Margen positivo (Según NCCN)

RECOMENDACIÓN

El tratamiento adyuvante está indicado en los pacientes con cáncer de colon en estadio II que presentan uno de los siguientes factores de riesgo como mínimo: T4, grado 3, invasión venosa, linfática o perineural extramural, perforación intestinal o ganglios extraídos < 12 (nivel de evidencia IA).

Se recomienda tratar con quimioterapia adyuvante durante 6 meses a los pacientes con cáncer de colon estadio II considerados de alto riesgo según los criterios anteriores, de acuerdo con el algoritmo siguiente (consenso de expertos):

- o Esquema de elección:[◇] De Gramont* x 12 ciclos (nivel de evidencia IA).
- o FOLFOX6 x 12 ciclos. Opción con evidencia no concluyente; tiene que discutirse con el paciente.* Primera opción en los T4 (nivel de evidencia VB). Alternativa: CAPOX x 8 ciclos (4 meses) (nivel de evidencia VB).
- o Si hay contraindicación:
 - Al oxaliplatino: De Gramont x 12 ciclos (nivel de evidencia IA).
 - Porque no hay posibilidad de utilizar un catéter intravenoso: capecitabina (días 1-14, cada 21 días x 8 ciclos) (nivel de evidencia IA).

* Estudio mosaic, resultados negativos respecto a la adición de oxaliplatino en los estadios II.

** El tratamiento quimioterápico no se recomienda en caso de MSI, pese a la presencia de factores de riesgo, excepto en el estadio T4, en el que el caso debe valorarse con el paciente.

◇ Hay que recomendar siempre el tratamiento con oxaliplatino en los MSI en los que se decida administrar QT según el criterio clínico de riesgo (T4). En el caso de MSS con algún criterio de riesgo no se dispone de evidencia concluyente sobre el beneficio de añadir oxaliplatino (hay tendencia no significativa al mosaico en los estadios II con criterios de riesgo). No obstante, se puede valorar su uso en los T4 estables.

c. Estadio III

i. Quimioterapia basada en 5-fluorouracil

La base del tratamiento sistémico adyuvante del cáncer de colon es el FU. A principios de los años noventa, el interés por la QT adyuvante adquirió una nueva dimensión a partir de los buenos resultados obtenidos con los llamados moduladores de la actividad de la FU: levamisol (LEV) y folinato cálcico (LV).

Para comparar el efecto modulador de LEV y LV en términos de eficacia clínica, se diseñó el estudio INT-0089, fase III, aleatorizado, que comparó tres regímenes de QT adyuvante durante 6-8 meses (esquema Mayo, esquema Roswell Park, esquema Mayo + LEV [ver definición de los esquemas en el Anexo 2]), tomando como comparador el régimen hasta entonces considerado estándar de FU + LEV durante 1 año, en 3.561 pacientes con cáncer de colon (80% EIII).^{37,38} Se observó que el grupo tratado sin LV presentaba resultados inferiores.

Los resultados del estudio del grupo QUASAR, comparativo 2 x 2 que evaluaba el impacto en la supervivencia de la adyuvancia con altas dosis de LV y con la adición de LEV, llegaron a conclusiones similares.¹³⁸

André *et al.* diseñaron el estudio GERCOR 96.1, en el que aleatorizaron a 905 pacientes con cáncer de colon EII y EIII (57%) con el objetivo de comparar la eficacia y la seguridad de dos regímenes de administración de FU y determinar la duración óptima del tratamiento adyuvante.^{139,140}

Compararon FU en infusión en el esquema De Gramont con la administración en bolo en el llamado esquema Mayo modificado y la administración de ambos regímenes durante 24 o 36 semanas. Después de un seguimiento de 6 años de mediana, no se evidenciaron diferencias significativas entre los esquemas De Gramont y Mayo modificado en términos de SLE (HR = 1,01[IC 95% 0,81-1,27]) ni de SG (HR = 1,02[IC 95% 0,77-1,34]), ni tampoco entre las dos duraciones de tratamiento evaluadas (SLE 24 vs 36 semanas: HR = 0,97[IC 95% 0,77-1,22]; SG: HR = 1,11[IC 95% 0,84-1,45]), pero la tolerabilidad fue significativamente mejor en el grupo tratado con FU en infusión (toxicidad global del esquema De Gramont vs Mayo modificado, $p < 0,001$).

De forma similar, en el estudio PETACC-2 también se planteó la hipótesis según la cual FU en infusión podía ser más activo y menos tóxico que administrado en forma de bolo en el tratamiento adyuvante en cáncer de colon EIII.¹⁴¹

El esquema de QT adyuvante con 5-fluorouracil en infusión, combinado con folinato cálcico, durante 24 semanas, es un régimen de administración tan efectivo como 5-fluorouracil administrado en bolo (esquema Mayo), pero menos tóxico y, por lo tanto, potencialmente mejor tolerado (IA).

Combinación con otros agentes quimioterápicos

La estrategia para mejorar la terapia adyuvante en el cáncer de colon ha consistido en evaluar la incorporación de nuevos agentes quimioterápicos a los esquemas de tratamiento.

En este sentido, y después de demostrar la eficacia en el cáncer colorrectal metastásico, se quiso establecer el efecto de la adición de oxaliplatino (OX) a la combinación FU en infusión/LV en el contexto adyuvante, en pacientes con cáncer de colon EII-III. Así, se diseñó el estudio MOSAIC, un ensayo clínico fase III, aleatorizado, abierto, para evaluar la eficacia y seguridad de añadir OX a FU/LV en adyuvancia en 2.246 pacientes con cáncer de colon en EII y EIII (60%).¹¹⁶

Los pacientes fueron tratados con FOLFOX4 o con el esquema De Gramont durante 6 meses, de forma que en el subgrupo de pacientes EIII, la SLE a los 3 años fue del 72,2% y del 65,3% en los grupos FOLFOX4 y De Gramont (HR de recaída 0,76 [IC 95% 0,62-0,92]), y a los 4 años, del 69,7% y del 61,0%, respectivamente (reducción del 25% en el riesgo relativo de recaída a 4 años).¹¹⁷ No hubo diferencias significativas en SG a 3 años (en el subgrupo con EIII, HR de muerte = 0,86 [IC 95% 0,66-1,11]), que sí se observaron en la actualización de los resultados a los 6 años de seguimiento (en el subgrupo EIII, HR de muerte con FOLFOX4 vs De Gramont = 0,80 [IC 95% 0,66-0,98]).¹¹⁸ En segundo lugar, el ensayo clínico NSABP C-07, publicado en 2007, aleatorizó a 2.407 pacientes con cáncer de colon EII y EIII (71%) a recibir QT adyuvante con el esquema Roswell Park (RP) con o sin OX durante 24 semanas.^{142,143}

Con una mediana de seguimiento de 42,5 meses, la probabilidad de SLE a 4 años fue significativamente mejor en el grupo tratado con FLOX (en toda la población estudiada, 73,2% vs 67,0%, HR = 0,80 [IC 95% 0,69-0,93]), en una magnitud similar a la observada en el estudio MOSAIC (24% vs 20% de reducción del riesgo de recaída en la cohorte entera), aunque la FU en este caso se administró en bolo.

La adición de OX a los esquemas de QT de ambos estudios supuso un aumento de toxicidad. El estudio MOSAIC reportó mayor neuropatía periférica de grado 3 asociada a OX que la NSABP C-07: 12,4% de los pacientes con FOLFOX4 (vs 0,2% en el grupo de De Gramont) y 8,2% de los pacientes con FLOX (vs 0,7% con el esquema RP). No obstante, al cabo de un año de finalizar la terapia, la neuropatía persistía únicamente en el 1,1% de los pacientes tratados con FOLFOX4 y en el 0,5% de los pacientes tratados con FLOX, en cada uno de los dos ensayos clínicos. En los resultados actualizados del estudio MOSAIC, entre los pacientes que recibieron oxaliplatino la incidencia de neuropatía periférica sensorial de grado 3 a los 12 meses de terminar el tratamiento fue del 1,3% y del 0,7% a los 48 meses.¹¹⁹

La adición de OX también se asoció a un incremento de neutropenia grado 3-4 (41,1% de los pacientes con FOLFOX4 en el MOSAIC vs 4,7% en el grupo de De Gramont, $p < 0,001$) y diarrea grado 3-4

(10,8% con FOLFOX4 en el MOSAIC vs 6,6% de los pacientes con el esquema De Gramont, $p < 0,001$; en el NSABP C-07: 38% en el grupo FLOX vs 32% con el esquema RP, $p = 0,003$).

En la práctica clínica, el esquema FOLFOX4 se considera equivalente al esquema FOLFOX6 tanto en el contexto de adyuvancia como en la enfermedad metastásica (consenso de expertos, VB).

La adición de oxaliplatino a los esquemas de quimioterapia basada en 5-fluorouracil incrementa la eficacia del tratamiento adyuvante en el cáncer de colon en estadio III, según los beneficios observados en términos de supervivencia libre de enfermedad, aunque aumenta la toxicidad fundamentalmente de tipo neurosensorial.

A partir de la experiencia de uso en cáncer colorrectal metastásico, se iniciaron varios estudios para determinar el papel de la combinación de FU/LV con irinotecán (IRI) en adyuvancia de cáncer de colon que, contrastando con los buenos resultados obtenidos con la combinación de OX + FU/LV, no alcanzaron los objetivos esperados.^{144,145}

Los resultados negativos obtenidos con la adición de irinotecán a los esquemas de quimioterapia adyuvante basada en 5-fluorouracil en el cáncer de colon son suficientes para no considerarlo como alternativa válida de tratamiento en este contexto (IA).

En la línea de la conclusión del estudio CALGB 89803 se enmarca la experiencia con raltitrexed (Ralti) en adyuvancia de cáncer de colon. Ante los buenos resultados de eficacia y seguridad en el cáncer colorrectal metastásico, se diseñó el estudio PETACC-1 que pretendía comparar raltitrexed con el esquema Mayo en adyuvancia.¹⁴⁶ El ensayo fue cerrado prematuramente cuando solo se habían incluido 1.838 pacientes de los 2.800 inicialmente previstos, debido al exceso de mortalidad asociada al grupo en estudio (1,9% vs 0,8% en el grupo control). No obstante, alguna publicación aporta datos positivos sobre el posible papel de raltitrexed en la adyuvancia del cáncer de colon en pacientes con contraindicación a FU.¹⁴⁷

ii. Fluoropirimidinas orales

Después de demostrar la equivalencia terapéutica respecto al esquema Mayo en cáncer colorrectal metastásico, el estudio X-ACT evaluó la eficacia y seguridad en el contexto adyuvante en 1.987 pacientes con cáncer de colon EIII tratados con capecitabina respecto al esquema Mayo durante 24 semanas.¹³³ La capecitabina fue como mínimo tan efectiva como el tratamiento control (SLE a 3 años de capecitabina respecto al esquema Mayo, 64% respecto a 61%, SG a 3 años 81% respecto a 78%), pero se asoció a menos EA (diarrea, náuseas y vómitos, estomatitis, neutropenia) ($p < 0,001$). Sin embargo, la capecitabina produjo, de forma significativa, mayor incidencia de síndrome mano-pie e hiperbilirrubinemia de grado ≥ 3 .

Sobre la base de estos resultados, la capecitabina ha demostrado ser terapéuticamente equivalente y relativamente mejor tolerada que la administración mensual de FU en bolo/LV en el tratamiento del cáncer de colon EIII en adyuvancia. Pero debe señalarse que el esquema Mayo no se considera actualmente el estándar de tratamiento en el cáncer de colon. Por lo tanto, había que determinar si esta superior tolerabilidad de la capecitabina observada en el estudio X-ACT se mantendría al compararla con un esquema de FU mejor tolerado (p. ej., FU en infusión, esquema RP) y si el mejor perfil coste-eficacia persistiría en combinación con otros agentes quimioterápicos (como OX) y comparado con el esquema actualmente considerado estándar (FOLFOX4).

El estudio NO16968 de Haller *et al.*¹³⁴ responde parcialmente a esta pregunta, dado que evalúa la eficacia y seguridad de XELOX respecto a FU en bolo/LV (esquemas Mayo o RP) en 1.886 pacientes con cáncer de colon EIII en adyuvancia. Los resultados ya indicaban la superioridad del esquema CAPOX respecto al tratamiento comparador (LV/FU) en cuanto a SLE (a los 3 años, 71% vs 67%, HR 0,80 [IC 95% 0,69-0,93]) y a la SLR (HR 0,78 [IC 95% 0,67-0,92]). Con una media de seguimiento de 74 meses (52), la SLE media era del 63% con XELOX y del 56% para FU/LV (HR 0,80 (IC 95% 0,69-0,93)). En términos de reducción del riesgo de muerte, con los datos disponibles en SG con un seguimiento de 83 meses de media, la HR por SG fue de 0,83 (IC95% 0,70–0,99; p = 0, 0367 (73% con XELOX y 67% con FU/HACE). Los HR no se modificaron después de ajustar los datos según las variables de estratificación y pronóstico tanto para la SLE (HR = 0,79, IC 95%, 0,68-0,91) como para la SG (0,84, IC 95%, 0,71-1,00).¹⁰²

Respecto a la toxicidad, Schmoll *et al.* reportaron inicialmente la seguridad de CAPOX con la administración de FU en bolo/LV (esquemas Mayo o RP) en 1.864 pacientes de los 1.886 finalmente incluidos con cáncer de colon EIII en adyuvancia.¹³⁵ Los resultados de toxicidad disponibles a partir de los datos actualizados coinciden con los hallazgos iniciales.⁵² Comparado con el esquema Mayo, CAPOX se relacionó con menos efectos adversos hematológicos grado ≥ 3 pero con más alteraciones gastrointestinales. En cambio, respecto al esquema RP, CAPOX se asoció a menos toxicidad gastrointestinal grado ≥ 3 pero más efectos adversos hematológicos grado ≥ 3 . Tal como era previsible y de forma similar a lo observado en el estudio MOSAIC, la toxicidad neurosensorial y el síndrome mano-pie fueron más frecuentes en el grupo tratado con CAPOX (neurotoxicidad grado 3-4, 11,2% vs 0,1%).

Por lo tanto, de acuerdo con la evidencia disponible, tanto la combinación capecitabina + oxaliplatino, como la capecitabina en monoterapia pueden ser consideradas alternativas válidas en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon estadio III (nivel de evidencia IIA).

iii. Anticuerpos monoclonales

El papel de los anticuerpos monoclonales inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (cetuximab [cetuximab]) y de los inhibidores de la angiogénesis (bevacizumab [BV]) en el tratamiento

adyuvante del cáncer de colon se ha evaluado en cuatro ensayos clínicos (dos con cetuximab y dos con bevacizumab) en combinación con QT sistémica.¹⁴⁸

En este sentido, se han publicado los resultados del estudio NSABP-C-08¹⁴⁹ en el que se comparaba el esquema FOLFOX6 con el esquema BV-FOLFOX6. La combinación con el anticuerpo no mejoró significativamente la SLP, por lo que los autores recomiendan no utilizar el fármaco en el contexto adyuvante. Por otra parte, los resultados del estudio AVANT⁵⁸ indicaron que el uso de BV no suponía ningún beneficio en cuanto a SLP ni SG. Respecto al uso de cetuximab, el resultado del estudio de fase III NCCTG N0147¹⁵⁰ ha sido negativo y, por otra parte, se está esperando la publicación de los resultados del estudio PETACC8.¹⁵¹

Ambos estudios comparaban la eficacia de la combinación cetuximab con FOLFOX4 respecto al esquema FOLFOX en pacientes con cáncer de colon estadio III wild type.

Actualmente, de acuerdo con la evidencia disponible, se recomienda no incluir el uso de inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico ni de inhibidores de la angiogénesis en la adyuvancia del cáncer de colon.

La Tabla 3. recoge los resultados de los principales estudios que han evaluado varios esquemas de QT adyuvante en el cáncer de colon en estadios II-III.

ii. Tratamiento adyuvante en el paciente de edad avanzada

Aunque casi el 75% de los pacientes diagnosticados de cáncer de colon tienen más de 65 años, este grupo de población ha estado poco representado en los ensayos clínicos e históricamente se ha debatido si había que tratar con QT adyuvante los cánceres de colon resecaos en pacientes ancianos.¹⁴⁸ La eficacia y seguridad del tratamiento adyuvante en pacientes de más de 70 años son controvertidas puesto que encontramos datos contradictorios sobre el balance riesgo-beneficio del tratamiento adyuvante en estos pacientes.¹⁵² No obstante, actualmente se considera que la QT adyuvante es la aproximación estándar para los pacientes con cáncer de colon resecao con alto riesgo de recurrencia.

Un metanálisis con datos de siete ensayos clínicos fase III, con 3.351 pacientes con cáncer de colon resecao EII-III, tratados o no con QT adyuvante (FU/LV o FU/LEV), demuestra que el tratamiento complementario tiene un efecto significativamente positivo en la SG y la SLR, independientemente de la edad del paciente.¹⁵³ No se observa interacción significativa entre la edad y la eficacia del tratamiento, ni tampoco un incremento significativo de toxicidad en el grupo de pacientes de más de 70 años. Los beneficios en supervivencia de la terapia adyuvante son superiores a los 4-5 años de seguimiento, tanto en los pacientes < 70 años como en los ≥ 70 años, lo que sugiere que la decisión de tratar a los pacientes ancianos con QT adyuvante podría depender, en parte, de la esperanza de vida, y obviar la adyuvancia en los pacientes con cáncer de colon y esperanza de vida de pocos años.

Goldberg *et al.* realizaron otra evaluación de la eficacia y seguridad del tratamiento adyuvante, en este caso con FOLFOX4, respecto a otros regímenes de QT adyuvante basada en FU, en pacientes ancianos con cáncer colorrectal.¹⁵² Analizaron retrospectivamente cuatro ensayos clínicos aleatorizados con FOLFOX4 en adyuvancia,^{116,154,155} incluyendo a 3.742 pacientes con cáncer colorrectal EII-III, y observaron que el beneficio de FOLFOX4 respecto al grupo control no era significativamente diferente según la edad (SLE con FOLFOX4 vs control: HR = 0,70 en < 70 años y 0,65 en ≥ 70 años, p = 0,42; SG con FOLFOX4 vs control: HR = 0,77 en < 70 años y 0,82 y ≥ 70 años, p = 0,79). La edad tampoco se asociaba a una superior incidencia de efectos adversos neurológicos severos, diarrea, náuseas/vómitos, infección ni toxicidad global grado ≥ 3 (63% en < 70 años vs 67% en ≥ 70, p = 0,15). Tan solo la incidencia de toxicidad hematológica grado ≥ 3 fue significativamente superior en el grupo de pacientes ancianos (neutropenia [43% vs 49%, p = 0,04], trombocitopenia [2% vs 5%, p = 0,04]).

En este mismo sentido, en un reciente análisis del estudio NO16968 de Haller *et al.*,¹⁵⁶ que evaluaba la eficacia y seguridad de XELOX respecto a FU en bolo/LV (esquemas Mayo o RP) por grupos de edad, no se encontraron diferencias según la edad. La magnitud del beneficio fue similar tanto en los mayores como en los menores de 70 años (HR 0,79 (0,66-0,94) para los pacientes < 70 años y HR 0,87 (0,63-1,18) para los de ≥ 70 años.¹⁵⁶

En sentido contrario a estos resultados, McCleary y col.¹⁵⁷ analizaron la base de datos ACCENT, que incluye el MOSAIC y el NSABP-C07, dos ensayos que aleatorizan el oxaliplatino, para determinar el impacto de la edad en la cifra de recurrencias y de mortalidad en pacientes con cáncer de colon EII/III. Se incluyeron en el análisis más de 12.500 pacientes (75% estadio III) de seis ensayos clínicos diferentes, en los que se comparaba el tratamiento adyuvante con combinaciones endovenosas de FU con irinotecán, oxaliplatino y FU oral (tegafur o capecitabina). De los pacientes analizados, 10.499 eran menores de 70 años y 2.170 mayores de 70 años. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en SG y SLP a favor del brazo experimental en los pacientes < 70 años, pero no en los de > 70 años, independientemente de si el comparador era un esquema basado en oxaliplatino, en irinotecán o en FU oral. El porcentaje de muertes en ambos brazos fue similar. No obstante, y respecto a la comparación entre la administración oral y endovenosa de FU, el estudio concluyó que en caso de existir diferencias entre ambas formas de administración, estas serían clínicamente irrelevantes.

En definitiva, tanto el análisis de subgrupos del estudio MOSAIC¹¹⁹ como el de la base de datos ACCENT¹⁵⁸ demostraron que la edad suponía un factor predictivo de respuesta, de forma que el beneficio del tratamiento con oxaliplatino en adyuvancia era claro en pacientes menores de 65 años en el estudio MOSAIC (70 años en el caso del ACCENT) pero no se mantenía en los mayores de esta edad.

La quimioterapia adyuvante basada en 5-fluorouracil mejora la supervivencia en los pacientes ancianos con cáncer de colon en estadio III de forma similar a los pacientes jóvenes, sin causar un incremento significativo de la toxicidad. Por lo tanto, también se les debe ofrecer tratamiento adyuvante (IA).

Hay datos contradictorios sobre el beneficio del tratamiento con oxaliplatino en pacientes de > 65 años. Por lo tanto, esta combinación no se considera de primera elección y hay que valorar el balance beneficio-riesgo de utilizarla en estos pacientes.

iii. Inicio de la QT adyuvante después de la cirugía

El tiempo transcurrido entre la cirugía y el inicio de la QT adyuvante afecta a la supervivencia de los pacientes. En un análisis epidemiológico publicado por Hershman *et al.* se evaluaron datos de 4.382 pacientes de más de 65 años con cáncer de colon que habían sido tratados en adyuvancia, observándose que un retraso en el inicio de la QT se asociaba a un incremento de la mortalidad por cáncer y de la mortalidad global.¹⁵⁹ Concretamente, el retraso en el inicio de la adyuvancia se asoció a un incremento del 50% en la mortalidad específica por cáncer (HR = 1,5 [IC 95% 1,2-1,9]). Respecto al intervalo de tiempo de referencia entre la cirugía y el inicio de la QT adyuvante < 1 mes, los intervalos de 2-3 meses se asociaron a un aumento de más del 40% en el riesgo de muerte por cualquier causa (HR = 1,42 [IC 95% 1,15-1,74]), y cuando el retraso fue > 3 meses, la mortalidad global se incrementó más del 60% (HR = 1,62 [IC 95% 1,31-2,0]).

Duración del tratamiento adyuvante en el cáncer de colon estadio III (3 vs 6 meses)

La IDEA Collaboration se constituyó en una colaboración internacional de investigadores clínicos y estadísticos de seis ensayos de fase III aleatorizados: SCOT, TOSCA, CALGB/SWOG 80702, IDEA France, ACHIEVE y HORG.

El objetivo del estudio era evaluar la no inferioridad del tratamiento adyuvante basado en oxaliplatino de 3 meses respecto al tratamiento de 6 meses en pacientes con cáncer de colon estadio III utilizando un diseño prospectivo y un pooled analysis en paralelo de los datos individuales de los pacientes de cada uno de los seis ensayos aleatorizados fase III.

Un total de 12.834 pacientes fueron incluidos en este estudio y el endpoint primario fue la SLE a 3 años. Después de un seguimiento medio de 41,8 meses, las tasas de SLE a 3 años eran del 74,6% (95% CI, 73,5-75,7) en el grupo de 3 meses de tratamiento y del 75,5% (95% CI, 74,4-76,7) en el grupo de 6 meses.

Basándose en el análisis estadístico de la población de intención de tratamiento modificada para toda la cohorte de pacientes de los seis ensayos clínicos aleatorizados, la no inferioridad de 3 meses versus 6 meses de tratamiento no se confirmó (HR 1,07; 95% CI, 1,00-1,15; p [para la no inferioridad de tratamiento de 3 meses] = 0,11; p [por superioridad de la terapia de 6 meses] = 0,045). Hay que señalar, no obstante, que la diferencia en 3 años en SLE fue tan solo del 0,9%.

El análisis de subgrupos demostró que la QT tipo CAPOX durante 3 meses no era inferior a la de 6 meses CAPOX (HR, 0,95; 95% CI, 0,85-1,06), con tasas de SLE a 3 años del 75,9% y el 74,8%, respectivamente. En contraste con CAPOX, la QT tipo FOLFOX de 6 meses fue superior a la FOLFOX de 3 meses (HR, 1,16; 95% CI, 1,06-1,26; p [para la superioridad de tratamiento de 6 meses] = p,001), con tasas de SLE a 3 años del 76,0% y el 73,6%, respectivamente.

Se efectuó un análisis estratificando a los pacientes de acuerdo con la T y N. Para pacientes con riesgo bajo (T1, T2, o T3 y N1), el tratamiento de 3 meses con los tratamientos combinados de CAPOX y FOLFOX no fue inferior al de 6 meses. Las tasas de SLE a 3 años fueron casi idénticas: 83,1% y 83,3%, respectivamente (HR, 1,01; 95% CI, 0,90-1,12), pero los pacientes de alto riesgo (T4, N2, o ambos) demostraron una mejor tasa de SLE a 3 años cuando se trataron durante 6 meses. Las tasas de SLE a 3 y 6 meses fueron del 62,7% y del 64,4%, respectivamente (HR, 1,12; 95% CI, 1,03-1,23; p [por superioridad] = 0,01). En pacientes de riesgo bajo (T1, T2, o T3 y N1), el tratamiento de CAPOX de 3 meses no fue inferior al tratamiento de CAPOX de 6 meses; la tasa de SLE a 3 años fue del 85,0% vs el 83,1%, respectivamente (HR, 0,85; 95% CI, 0,71-1,01). En cambio, en pacientes de alto riesgo, el tratamiento con FOLFOX durante 6 meses fue superior a 3 meses de FOLFOX. La tasa de SLE a 3 años para el tratamiento de 3 meses fue del 61,5% y para el tratamiento de 6 meses del 64,7% (HR, 1,20; 95% CI, 1,07-1,3).

La incidencia de toxicidad, incluyendo diarrea, neutropenia, trombocitopenia, náuseas, mucositis, fatiga y síndrome mano-pie, fue significativamente inferior en el grupo de tratamiento de 3 meses. La neurotoxicidad grado ≥ 2 durante el tratamiento activo y en el mes posterior al cese del tratamiento también fue sustancialmente inferior en el grupo de 3 meses (16,6% con FOLFOX y 14,2% con CAPOX) que en el grupo de 6 meses (47,7% con FOLFOX y 44,9% con CAPOX).

RECOMENDACIÓN

En pacientes con cáncer de colon resecaado en estadio III, recomendamos la quimioterapia adyuvante con fluoropirimidinas más oxaliplatino con una duración de 6 meses (FOLFOX6 x 12 ciclos o CAPOX x 8 ciclos) (nivel de evidencia IA).

En pacientes geriátricos y pacientes con contraindicaciones hay que evitar el empleo de oxaliplatino (ver anexo 3).

Los investigadores del estudio IDEA concluyeron que la no inferioridad del tratamiento de 3 meses no se confirmó en la población general de los pacientes con estadio III de cáncer de colon que recibieron tratamiento adyuvante con FOLFOX o CAPOX. Sin embargo, en pacientes tratados con CAPOX, el tratamiento de 3 meses fue tan eficaz como el de 6 meses en pacientes de bajo riesgo (T1, T2, o T3 y N1).

Tabla 3. Estudios con QT adyuvante en cáncer de colon en estadios II-III

Ref.	Autor	Tipo de estudio	n	Tratamientos	Resultados	Conclusiones
160	André T <i>et al.</i> (2004)	Estudio MOSAIC Fase III, aleatorizado	2.246 E II – III	FOLFOX4 vs De Gramont	SLE a 3 a 78,2% (IC 95% 75,6-80,7) vs 72,9% (IC 95% 70,2-75,7) HR 0,77 (p = 0,002)	FOLFOX4 produce una mejora significativa en SLE a 3 a comparada con el esquema De Gramont, con una reducción del 23% del riesgo de recaída.
117	De Gramont A <i>et al.</i> (2005)	Estudio MOSAIC Fase III, aleatorizado	2.246 E II – III	Actualización a 4 a	Reducción del 24% del riesgo de recaída (p = 0,0008)	Se mantiene una mejora significativa de FOLFOX4 en SLE a 4 años comparada con el esquema De Gramont.
118	De Gramont A <i>et al.</i> (2007)	Estudio MOSAIC Fase III, aleatorizado	2.246 E II – III	Actualización a 6 a	SG 78,5% vs 75,8% HR 0,85 (IC 95% 0,71-1,01)	Se mantiene el beneficio de FOLFOX4 en adyuvancia, especialmente en EIII.
119	André T <i>et al.</i> (2009)	Estudio MOSAIC Fase III, aleatorizado	2.246 E II – III	Resultados finales estudio (6 a)	SLE a 10 a 73,3% vs 67,3% HR 0,80 (IC 95% 0,68-0,93) (p = 0,003) SG a 6 a 72,9% vs 68,7% HR 0,80 (IC 95% 0,65-0,97) (p = 0,023)	No se observan diferencias en SG en EII. La frecuencia de neuropatía periférica grado 3 en pacientes tratados con oxaliplatino fue del 1,3% 12 meses después del tratamiento y de 0,7% a los 48 meses.
120	André T <i>et al.</i> (2015)			Resultados del estudio a 10 años	SLE a 10 a 67,5% vs 61,7% HR 0,82 (IC 95% 0,71-0,95) (p = 0,007) SG a 10a 71,7% vs 67,1% HR 0,85 (IC 95% 0,73-0,99) (p = 0,043) Resultados en estadio II SLE a 10 a 75,2% vs 73,6% HR 0,89 (IC 95% 0,68-0,1,16) (p = 0,390) SG a 10 a 79,5% vs 78,4% HR 1,00 (IC 95% 0,74-1,35) (p = 0,980) Resultados en estadio III SLE a 10 a 62,2% vs 53,8% HR 0,79 (IC 95% 0,67-0,94) (p = 0,007) SG a 10 a 67,1% vs 59,0% HR 0,80 (IC 95% 0,66-0,96) (p = 0,016)	Siguen sin observarse diferencias en SG en EII.
134	Benson AB <i>et al.</i> (2004)	Recomendaciones de la ASCO en QT adyuvante en pacientes E II			No se recomienda la administración de QT adyuvante de forma rutinaria a todos los pacientes EII. Hay que considerar el tratamiento en pacientes EII con factores de riesgo: ganglios mal muestreados, lesiones T4, perforación u obstrucción intestinal, histología poco diferenciada.	
135	Compton C <i>et al.</i> (2000)	Documento de consenso ^s			Factores de riesgo: pT, pN, < 12 ganglios examinados, invasión venosa, linfática o perineural, márgenes quirúrgicos positivos, CEA preoperatorio elevado, histología de grado 3.	\$Documento de consenso del College of American Pathologists sobre factores pronóstico en CCR
138	QUASAR (2000)	Estudio comparativo 2x2	4.927 E II - III	FU + LVHD vs FU + LVLD, ± levamisol	- LVHD vs LVLD: SG a 3 a 70,1% vs 71%. OR de muerte 1,04 (IC 95% 0,94-1,15) RR a 3 a 36% vs 35,8%. OR 1 (IC 95% 0,91-1,09) - Levamisol vs placebo:	La inclusión de levamisol en los regímenes de QT no retrasa la recurrencia ni mejora la supervivencia. Dosis superiores de LV no aportan beneficio extra respecto al régimen con dosis bajas.

Ref.	Autor	Tipo de estudio	n	Tratamientos	Resultados	Conclusiones
					SG a 3 a 69,4% vs 71,5%. OR de muerte 1,1 (IC 95% 1,0-1,22) RR a 3 a 37% vs 34,9%. OR 1,07(IC 95% 0,97-1,17)	
141	Carrato A <i>et al.</i> (2006)	Fase III, aleatorizado	1.601 E III	Esquema Mayo vs FU en infusión	SLR a 5 a 57% vs 56%. HR 1 (IC 95% 0,84-1,21) SG a 5 a 71% vs 72% HR 0,91 (IC 95% 0,71-1,16)	Los esquemas con FU en infusión no mejoran la SLR ni la SG comparados con el esquema Mayo con FU en bolo, pero son menos tóxicos.
161	André T <i>et al.</i> (2003)	Estudio GERCOR 96.1 Fase III, aleatorizado, comparativo 2 x 2	905 E II - III	De Gramont vs esquema Mayo modificado, 24 vs 36 sem	- De Gramont vs Mayo modificado: SLE a 3 a 73% vs 72%. HR 1,04 (IC 95% 0,81-1,34) SG a 3 a 86% vs 88%. HR 1,26 (IC 95% 0,9-1,78) - 36 vs 24 semanas: SLE: HR 0,94 (IC 95% 0,74-1,21) SG: HR 1,276 (IC 95% 0,904-1,801)	No se observan diferencias significativas en términos de SLE ni SG, aunque se detecta una tendencia ligeramente peor en SG en el grupo de De Gramont y en el grupo tratado 36 sem. El esquema De Gramont es menos tóxico que el Mayo modificado.
140	André T <i>et al.</i> (2007)	Estudio GERCOR 96.1 Fase III, aleatorizado, comparativo 2 x 2	905 E II - III	Actualización a 6 a	- De Gramont vs Mayo modificado: SLE a 6 a 66% vs 65%. HR 1,01 (IC 95% 0,81-1,27) SG a 6 a 76% vs 78%. HR 1,02 (IC 95% 0,77-1,34) - 36 vs 24 semanas: SLE: HR 0,97 (IC 95% 0,77-1,22) SG a 6 a 75% vs 78%. HR 1,11 (IC 95% 0,84-1,45)	No se observan diferencias significativas en términos de SLE ni SG.
162	Kuebler J <i>et al.</i> (2007).	Estudio NSABP C-07 Fase III, aleatorizado,	2407 E II - III	FLOX vs RP	SLE a 4 a 73,2% vs 67% HR 0,80 (IC 95% 0,69-0,93)(p < 0,004) Neurotox grado 3: 8,2% vs 0,7% (p < 0,001) Diarrea grado 3-4: 38% vs 32% (p = 0,003)	FLOX reduce un 20% el riesgo de recaída. La adición de oxaliplatino a RP semanal mejora significativamente la SLE en pacientes con cáncer de colon EII-III.
143	Land S <i>et al.</i> (2007)	Estudio NSABP C-07 Fase III, aleatorizado	2.492 E II - III	Comparación de neurotoxicidad	Neurotox expresada por los pacientes: grupo FLOX > grupo RP durante los 18 meses de seguimiento (p < 0,0001)	Oxaliplatino se relaciona significativamente con la aparición de neurotoxicidad, más frecuente en las manos al inicio del seguimiento y más duradera en los pies (seguimiento hasta 18 meses).
163	Saltz L <i>et al.</i> (2007)	Fase III, aleatorizado	1.264 E III	RP vs IFL	SG a 5 a 71% vs 68% SLE a 5 a 61% vs 59%	La adición de irinotecán no aporta mejoras en SG ni SLE, mientras que sí aumenta la toxicidad letal y no letal.
145	Van Cutsem E <i>et al.</i> (2005)	Fase III, aleatorizado	2.124 E III	Infusión FU + LV ± irinotecán	SLE a 3 a: 60,3% vs 63,3% (p = 0,09)	La adición de irinotecán no aporta beneficios significativos
					- SLP/SLE < 70 a: HR 0,70 (p = 0,42) ≥ 70 a: HR 0,65 - SG < 70 a: HR 0,77 (p = 0,79) ≥ 70 a: HR 0,82	

Ref.	Autor	Tipo de estudio	n	Tratamientos	Resultados	Conclusiones
164	Twelves C <i>et al.</i> (2005)	Estudio X-ACT Fase III, aleatorizado	1.987 E III	Cape 14 d c/21 x 8 ciclos vs esquema Mayo x 6 ciclos	SLE a 3 a 64,2% vs 60,6% (p = 0,12) (HR 0,87 [IC 95% 0,75-1,00]) SLR a 3 a 65,5% vs 61,9% (p = 0,12) (HR 0,86 [IC 95% 0,74-0,99]) SG a 3 a 81,3% vs 77,6% (p = 0,05) (HR 0,85 [IC 95% 0,69-1,01])	Cape es por lo menos tan efectiva como FU/LV en términos de SLE, pero superior en SLR (p = 0,04). La SG no fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento (p = 0,07). Cape se relaciona con menos toxicidad grado 3-4 que RP (p < 0,001).
165	Cassidy J <i>et al.</i> (2006)	Estudio X-ACT Estudio farmacoeconómico	1.987 E III	Cape 14 d c/21 x 8 ciclos vs esquema Mayo x 6 ciclos	Cape reduce un 57% los costes de tratamiento (adquisición y administración) y > 75% los costes sociales. Requiere menos fármacos/hospitalizaciones derivados de los EA	Cape es una terapia dominante respecto a FU/LV desde un punto de vista social y sanitario: obtiene resultados clínicos como mínimo iguales que FU/LV, a un coste inferior.
156, 166	Haller <i>et al.</i> (2010) Schmoll (2012) NO16968	Fase III, aleatorizado	1.886 EIII	CAPOX vs esquema Mayo/RP	SLE a 57 m: 71% vs 67% HR 0,80 [0,69-0,93] p = 0,0045 SLE a 4 a: 68,4% vs 62,3% SLE a 5 a: 66,1% vs 59,8% SLE a 7 a: 63% vs 56% HR 0,80 [0,69-0,93] SG a 5 a: 78% vs 74% (HR 0,87 [0,72-1,05] p: 0,1486) SG a 7 a: 73% vs 67% (HR 0,84; (IC 95% 0,71-1,00)) HR < 70 a: 0,79 (0,66-0,94) HR ≥ 70 a: 0,87 (0,63-1,18)	La adición de oxaliplatino a capecitabina aporta mejoras significativas en SG y mejora asimismo la SLR y la SLE. El beneficio se mantiene en los pacientes > 70 años.
167	Schmoll HJ <i>et al.</i> (2007)	Fase III, aleatorizado	1.864 E III	CAPOX vs esquema Mayo/RP	Tox grado 3-4: 55% vs 47% Menos diarrea, alopecia Más neurotox, vómitos y síndrome mano/pie	CAPOX tiene un perfil de seguridad aceptable en adyuvancia. Pendientes de publicar datos de eficacia en 24 meses.
168	Lembersky B <i>et al.</i> (2006)	Fase III, aleatorizado	1.608 E II - III	UFT/LV oral vs RP iv	SG a 5 a 78,5% vs 78,7%. HR 1,014 (IC 95% 0,825-1,246) SLE a 5 a 67% vs 68,2%. HR 1,004 (IC 95% 0,847-1,190) Tox grado 3-4: 38,2% vs 37,8%	UFT/LV consigue similares SG y SLE que FU/LV y se pueden considerar equivalentes.
149	Allegra C <i>et al.</i> (2011)	Fase III, aleatorizado	2.672 E II - III	FOLFOX6 vs FOLFOX6 + BV	SLP HR 0,89 (0,76-1,04 ; p = 0,15) SLP a 3 a : 77,4% vs 75,5% SLP a 3 a EI : 87,4% vs 84,7% SLP a 3 a EIII : 74,2% vs 72,4%	La adición de bevacizumab no prolonga significativamente la SLP.
169	Gramont A <i>et al.</i> (2011) AVANT	Fase III	3.451 (2.867 Est III)	FOLFOX4 vs FOLFOX4 + BV	Resultados en SLP favorables a QMT sola	Resultados negativos.
170	Goldberg <i>et al.</i> (2010) NCCTG N0147	Fase III	1.624 KRAS WT Est III	FOLFOX4 vs FOLFOX4 + BV	SLP 3 a: FOLFOX vs FOLFOX-BV: HR 1,18 (0,92-1,52); p = 0,33 Toxicidad aumentada en pacientes ≥ 70 años	Inicialmente incluyó pacientes independientemente del estado del KRAS. Posteriormente se requirió determinación prospectiva del KRAS.

Ref.	Autor	Tipo de estudio	n	Tratamientos	Resultados	Conclusiones
152	Goldberg R <i>et al.</i> (2006)	Retrospectivo	3.743 E II - III	FOLFOX4 vs control: en < 70 a vs ≥ 70 a	Tox grado ≥ 3: 63% vs 67% (p = 0,15)	El beneficio de FOLFOX4 vs control no presenta diferencias significativas según la edad. FOLFOX4 es seguro en pacientes mayores. La edad no tendría que ser un factor limitante en el tratamiento con FOLFOX4.
171	Taieb (2014)	Fase III, aleatorizado, controlado, abierto PETTAC-8		FOLFOX4 ± cetuximab	SLP 3 a (KRAS WT) 75,1% (cetu) vs 78,0% HR 1,05 IC 95% [0,85-1,29] p = 0,66 SLP 3 a (KRAS WT) 70,7% (cetu) vs 71,0% HR 1,06 IC 95% [0,82-1,37] p = 0,65	Ensayo negativo. Mediana de seguimiento 3,3 años

E: estadio; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SLR: supervivencia libre de recaída; SG: supervivencia global; HR: hazard ratio; OR: odds ratio; RR: riesgo de recaída; EA: efectos adversos; tox: toxicidad; d: días; a: años; sem: semana; QT: quimioterapia; CCR: cáncer colorrectal; pT: extensión tumoral; pN: afectación ganglionar. FU: 5-fluorouracil; cape: capecitabina; LV: folinato cálcico; LVHD: LV a dosis altas (350 mg); LVLD: LV a dosis bajas (50 mg); UFT: uracilo oral + tegafur; BV: bevacizumab; FOLFOX4: oxaliplatino día 1 + De Gramont; De Gramont: LV + FU bolo + infusión FU 22 h x 2 d c/14 días; FLOX: RP + oxaliplatino sem 1, 3, 5 de cada ciclo; RP: LV + FU bolo semanal x 6 + 2 sem descanso; esquema Mayo: LV + FU bolo x 5 días c/28; CAPOX: cape x 14 d + oxaliplatino día 1 c/21 x 8 ciclos; IFL: irinotecán + LV + FU bolo semanales x 4 + 2 sem de descanso.

C. ENFERMEDAD METASTÁSICA

a. Generalidades

i. Diagnóstico

El tratamiento óptimo del cáncer colorrectal estadio IV depende de varios factores como la localización de las metástasis, la terapia que ha recibido el paciente en estadios previos y otros factores propios del paciente como la edad, la comorbilidad y el estado general o factores del tumor como la localización o la patología molecular y los biomarcadores. En la última década, el pronóstico de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico ha mejorado. La supervivencia global (SG) de pacientes tratados tanto en ensayos fase III como en estudios observacionales estaría alrededor de 30 meses. Los factores que han contribuido a esta mejora serían:

- Cambios en la presentación clínica, dado el seguimiento que se realiza después de la resección del tumor primario que permite diagnosticar precozmente la recaída.
- Mejora de la eficacia de los tratamientos sistémicos por lo que respecta a los esquemas empleados, el incremento del número de líneas de tratamiento, la secuencia de los fármacos y la selección de pacientes con biomarcadores.
- Incremento de los pacientes que tras un tratamiento sistémico pueden ser sometidos a resección de metástasis, con posibilidades de curación y/o incremento de la supervivencia libre de recaída. También contribuye a esta mejora el empleo de técnicas ablativas.
- Implementación de un enfoque de tratamiento continuado junto con el inicio precoz del mejor tratamiento de apoyo.

ii. Patología molecular y biomarcadores

En un estudio de 305 tumores primarios y metástasis hepáticas del mismo paciente, la discordancia en la determinación de mutaciones del exón 2 de KRAS fue del 3,6% y del 25% cuando se comparó con los ganglios linfáticos.¹⁷²

Estos datos se pueden extrapolar a la determinación de RAS expandido. El tejido recomendado para la determinación de mutaciones de RAS es el del tumor primario o el de las metástasis hepáticas. Otras localizaciones metastásicas como los ganglios linfáticos o las pulmonares se utilizarán cuando no haya suficiente tejido. La determinación de RAS en una sola de las muestras, sea la del tumor primario o de las metástasis hepáticas será suficiente.

La mutación de RAS es un marcador predictivo de respuesta. Se recomienda determinarla en el momento del diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico y es obligatorio conocer el resultado de este análisis antes de iniciar el tratamiento con los anticuerpos anti-EGFR, cetuximab y panitumumab. La existencia de mutaciones de RAS es un marcador negativo de respuesta al tratamiento de anticuerpos anti-EGFR. El análisis de KRAS tiene que incluir los exones 2, 3 y 4 (codones 12, 13, 59, 61, 117 y 146) y NRAS los exones 2, 3 y 4 (codones 12, 13, 59, 61, 117). La determinación de estas

mutaciones se realiza en laboratorios acreditados y hay que disponer de los resultados antes de iniciar el tratamiento.

La mutación de BRAF se encuentra en el 8-12% de los enfermos con cáncer colorrectal metastásico incluidos en ensayos clínicos.¹⁷³⁻¹⁷⁵

La determinación de la mutación de BRAF (V600E) debe realizarse junto con la de RAS como marcador predictivo de respuesta a anticuerpos anti-EGFR, como marcador pronóstico y/o para la selección de enfermos para entrar en un ensayo clínico (I, B). La mutación de BRAF es un marcador pronóstico negativo para los enfermos con cáncer colorrectal metastásico. Tran *et al.* reportan una supervivencia media de 10,4 meses en pacientes con mutaciones de BRAF en comparación con 34,7 meses en los pacientes BRAF nativos.¹⁷⁴ En un análisis multivariante, la hazard ratio (HR) por supervivencia fue 10,662 (P < 0,001).¹⁷⁴

Los tumores con MSI representan entre el 4-8% de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico.¹⁷⁶ La determinación de MSI ayuda a las unidades de cáncer hereditario en el consejo genético (II,B). También es un potente marcador predictivo de respuesta a la inmunoterapia en cáncer colorrectal metastásico (II, B).

La determinación de biomarcadores emergentes no está sistematizada para la práctica clínica diaria, pero se recomienda en situaciones de excepcionalidad. Se están desarrollando nuevas herramientas para determinar biomarcadores diagnósticos, pronósticos y/o predictivos en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Las células tumorales circulantes (CTC) se correlacionan con el pronóstico de pacientes con cáncer colorrectal metastásico, pero su utilidad clínica no es clara y no se recomienda (IV, D). La utilidad de la biopsia líquida de DNA tumoral circulante (ctDNA) para tomar decisiones de tratamiento se efectúa en ensayos clínicos y no se recomienda en la práctica clínica diaria.¹⁷⁷

iii. Lateralidad

El colon derecho y el izquierdo tienen un origen embriológico diferente,^{178,179} lo que se asocia a cambios moleculares en ambos lados.¹⁸⁰

Desde una perspectiva clínica, se ha demostrado que la localización tiene un valor pronóstico en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico y se asocia a los tumores de lado derecho con peor pronóstico que los tumores del lado izquierdo.^{180,181,182}

Recientemente se han realizado análisis exploratorios de los ensayos de los anticuerpos monoclonales según la localización del tumor primario (lado derecho o izquierdo).

En cuanto a los agentes anti-EGFR, los resultados obtenidos sugieren que los pacientes con tumores RAS/BRAF WT de lado izquierdo tratados con agentes anti-EGFR + quimioterapia obtienen mejores resultados en SG que los pacientes con tumores RAS/BRAF WT del lado derecho.^{183,184}

En cuanto a los agentes anti-VEGF, bevacizumab ha demostrado ser eficaz en ambas localizaciones (lado izquierdo y lado derecho) e independientemente del estado mutacional de los genes RAS y BRAF. No obstante, hay que tener en cuenta las limitaciones de estos análisis y se considera que todavía faltan datos para extraer conclusiones.¹⁸³⁻¹⁸⁶

b. Tratamiento

iii. Metástasis hepáticas resecables

El principal objetivo de los pacientes que presentan metástasis hepáticas resecables por criterios histológicos es la curación, con cirugía R0. La quimioterapia perioperatoria no ha demostrado aportar un beneficio claro a este grupo de pacientes. En el estudio EPOC, la supervivencia global a 5 años fue del 51% (95% CI 45-58) en el grupo que recibió la quimioterapia perioperatoria y del 48% (95% CI 40-55) en los pacientes que fueron sometidos a cirugía.¹⁸⁷

En los pacientes con enfermedad resecable pero con mal pronóstico es factible la cirugía de entrada, pero se recomienda quimioterapia perioperatoria con 3 ciclos antes y 3 después de la cirugía. Los esquemas de tratamiento preferidos son combinaciones de oxaliplatino y fluoropirimidinas.^{187,188}

En los pacientes resecados sin quimioterapia perioperatoria no hay una evidencia de uso de quimioterapia adyuvante.¹⁸⁹ Sin embargo, la experiencia de Kemeny *et al.* indica que los enfermos con pronóstico desfavorable se pueden beneficiar de tratamiento adyuvante.¹⁹⁰ La opinión de los expertos recomienda el uso de quimioterapia adyuvante mediante esquemas con oxaliplatino y fluoropirimidinas (12 ciclos), excepto en los pacientes que han recibido oxaliplatino adyuvante entre 6 y 12 meses antes, en los que estaría indicado el empleo de irinotecán en lugar de oxaliplatino.

Por lo tanto, las recomendaciones en este grupo de enfermos son:

- Los criterios técnicos de resección y las consideraciones pronósticas definirán la necesidad de quimioterapia perioperatoria (IV, B).
- En los enfermos con enfermedad claramente resecable y criterios pronósticos favorables, el tratamiento perioperatorio no es necesario y se recomienda la cirugía de entrada (I, C; consenso > 75%).
- En pacientes con enfermedad resecable y pronóstico poco claro o desfavorable, la quimioterapia perioperatoria con esquemas de oxaliplatino y fluoropirimidinas puede ser recomendada (I, B; consenso > 75%).
- Las terapias dirigidas no se recomiendan en enfermos resecables que reciban tratamiento perioperatorio (II, E).

- En los pacientes operados sin tratamiento perioperatorio y con pronóstico favorable no hay evidencia para la administración de quimioterapia adyuvante (II, C), pero los pacientes con pronóstico desfavorable se beneficiarían de tratamiento adyuvante (III, B).
- En pacientes sin tratamiento preoperatorio, los esquemas recomendados son combinaciones de oxaliplatino y fluoropirimidinas (IV, B).
- La decisión debe basarse en las características del enfermo y sus preferencias (IV, B).¹⁷⁷

iv. Metástasis irresecables pero potencialmente resecables

La resección quirúrgica completa de las metástasis hepáticas es la única aproximación terapéutica potencialmente curativa que ofrece beneficios en supervivencia a largo plazo a los pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Lamentablemente, tan solo un 10-25% de los pacientes con metástasis hepáticas son candidatos a resección hepática.¹⁹¹

En pacientes con metástasis hepáticas diagnosticadas inicialmente como irresecables, la QT es el tratamiento de elección. Tradicionalmente, la QT sola en este contexto se había administrado con una finalidad exclusivamente paliativa, pero con la mejora de las tasas de respuesta (TR) asociadas a los actuales esquemas de QT, se considera que la administración de QT tiene capacidad para convertir a los pacientes con CCRm irresecable en potencialmente resecable y mejora, por lo tanto, el resultado del abordaje terapéutico.¹⁹²

La QT en primera línea de tratamiento del cáncer colorrectal metastásico ha consistido históricamente en esquemas basados en FU que conseguían TR de aproximadamente el 20%.¹⁹¹ En varios ensayos clínicos fase III se ha demostrado que los nuevos esquemas de QT basados en FU/LV asociado a OX o IRI, y los nuevos agentes biológicos (bevacizumab, cetuximab, panitumumab) permiten obtener TR de entre el 22% y el 72% (tablas 1 y 2). Estas superiores TR se asocian indirectamente a un aumento de la capacidad de la QT sistémica de inducir resecabilidad en pacientes previamente considerados irresecables.

Para obtener información sobre la QT neoadyuvante óptima, que sería de elección en el caso de pacientes con cáncer colorrectal metastásico irresecable pero potencialmente resecable, hay que evaluar las TR de los pacientes inicialmente considerados irresecables obtenidas con diferentes regímenes de QT en ensayos clínicos de cáncer colorrectal metastásico (Tabla 4.). Hay que destacar que los datos sobre tasas de resección en estos ensayos clínicos son limitadas.

Por esta razón se efectúa una subdivisión según las combinaciones en tres grupos: combinaciones de quimioterapia (FOLFOX, FOLFIR, FOLFOXIRI), combinaciones de quimioterapia con anti-EGFR (cetuximab, panitumumab) y combinaciones de quimioterapia con anti-VEGF (bevacizumab). Además se ha añadido un último apartado donde se incluyen estudios randomizados dirigidos a población con enfermedad avanzada limitada al hígado.

2.1. Combinaciones de quimioterapia

Tournigand *et al.* obtuvieron TR similares con FOLFOX y mFOLFIRI (56% vs 54%), de forma que el 13% de los pacientes tratados con FOLFOX pudieron ser sometidos a resección hepática completa, respecto al 7% en el grupo tratado con mFOLFIRI ($p = 0,26$).¹⁹³ Igualmente, en el estudio de Colucci *et al.* se lograron TR similares con FOLFOX y FOLFIRI en primera línea de cáncer colorrectal metastásico (34% vs 31%, $p = 0,60$).¹⁹⁴ En cambio, según Goldberg *et al.*, FOLFOX es superior a IFL y a IROX en términos de TR (45% vs 31%, $p = 0,002$; 45% vs 35%, $p = 0,03$ respectivamente).¹⁵⁵ En un ensayo clínico fase III, con 244 pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados en primera línea, FOLFOXIRI consiguió TR superiores a FOLFIRI (66% vs 41%, $p = 0,0002$), lo que se tradujo en tasas de resecabilidad significativamente superiores en los pacientes con metástasis exclusivamente hepáticas (36% vs 12%, $p = 0,017$).¹⁹⁵

2.2. Combinaciones de quimioterapia con anti-EGFR

2.2.1. Cetuximab

Explorando el papel de los nuevos agentes biológicos, encontramos datos contradictorios respecto al beneficio de la adición de cetuximab a la QT. Inicialmente, en dos ensayos clínicos fase II se demostró que cetuximab añadido a FOLFOX4 incrementaba las TR obtenidas en primera línea de cáncer colorrectal metastásico con buena tolerancia y aumentaba en consecuencia las tasas de resecabilidad.⁸ Bokemeyer *et al.* reportaron, con el estudio OPUS,¹⁹⁶ que incluyó a 337 pacientes, TR del 46,2% con la adición de cetuximab al esquema FOLFOX (con el que se consiguen TR del 39,9%), mientras que Tabernero *et al.* reportaron un 72% de respuestas.¹⁹⁷ En este fase II destaca que el 23% de los pacientes tratados con cetuximab-FOLFOX pudieron ser sometidos a resección hepática con intención curativa.

En este sentido, el estudio CRYSTAL confirma el papel de este anticuerpo monoclonal en la mejora de las respuestas a la QT en el cáncer colorrectal metastásico.¹⁹⁸ En este ensayo clínico fase III, abierto, con 1.217 pacientes con cáncer colorrectal metastásico previamente no tratado, aleatorizados a recibir cetuximab + mFOLFIRI respecto a mFOLFIRI solo, se observa que la adición de cetuximab reduce el riesgo de progresión en un 15% aproximadamente (SLP 8,9 meses vs 8 meses, $p = 0,048$), mejorando significativamente al mismo tiempo las TR, que son del 46,9% con cetuximab respecto a 38,7% con mFOLFIRI solo ($p = 0,004$).

Van Cutsem, Bokemeyer y col. han publicado^{199,200} el análisis conjunto de los resultados de los estudios OPUS y CRYSTAL en pacientes con tumores KRAS wild type (exón 2) según la localización de las metástasis. Agruparon a los pacientes según que la enfermedad metastásica se limitara en el hígado (LLD, $n = 189$) o no (no-LLD = 656), aun cuando estos grupos no se habían considerado en el diseño del estudio. Se compararon las tasas de respuesta, de metastasectomía, de resección R0, la SLP y la SG de ambos brazos de tratamiento. Los resultados indican que la combinación de cetuximab con QMT obtiene mejores respuestas (SLP, SG, TR) tanto en los pacientes con afectación exclusivamente hepática como en los de afectación extrahepática. Pero hay diferencias significativas en la tasa de

resección completa R0 entre los pacientes tratados con y sin cetuximab del estudio CRYSTAL: 5,1 y 2%, OR: 2,65 (1,08-6,5) y en el porcentaje de pacientes sometidos a metastasectomía entre ambos grupos de tratamiento y en ambos estudios (CRYSTAL: 7,9 vs 4,6% OR: 1,82 (0,96-3,47) y OPUS (12% vs 3%, $p = 0,024$). Se presentaron asimismo a la ASCO, en 2013, los resultados del estudio FIRE-3 del grupo alemán AIO, en el que se describe un beneficio en SG de más de 3 meses por FOLFIRI con cetuximab que por FOLFIRI con bevacizumab (ORR: A vs B 62% vs 57%, OR m 1,249; SLP mediana 10,3 vs 10,4, HR 1,04, $p = 0,69$; SG 28,8 vs 25,0, HR 0,77, $p = 0,0164$, 95% IC 0,620-0,953).²⁰¹ Asimismo, se han publicado los resultados negativos de los estudios de fase III COIN¹⁷³ y NORDIC,^{202,203} ambos en pacientes sin criterios de reseccabilidad, en los que se evaluaba el tratamiento de cetuximab en combinación con esquemas de fluoropirimidinas y oxaliplatino en pacientes con tumores KRAS wild type. En el estudio COIN se observaron diferencias estadísticamente significativas en las TR de FOLFOX/XELOX + cetuximab respecto a FOLFOX/XELOX (64% vs 57% OR: 1,35, $p = 0,049$) pero no en la variable primaria de eficacia, la SG, ni la SLP entre ambos grupos (SG: 17 meses vs 17,9 meses, HR 1,04 $p = 0,067$; SLP 8,6 meses en los dos grupos, HR de progresión: 0,96, $p = 0,60$). En este mismo sentido, los resultados del estudio NORDIC demuestran la ausencia de beneficio en la combinación con cetuximab respecto a FLOX en las variables de eficacia del estudio: SLP 8,3 meses vs 7,9 meses (HR de progresión 0,89 $p = 0,31$); SG 19,7 meses vs 20,4 meses (HR 1,06 $p = 0,67$) y TR 49% vs 41% $p = 0,15$. En el estudio New EPOC, los pacientes wild type con metástasis hepáticas reseccables recibían FOLFOX con cetuximab o placebo, resultando una SLP significativamente inferior en el grupo de cetuximab (14,8 vs 20,5 meses HR 1,48 95% IC [1,04 vs 2,12 $p < 0,030$]).²⁰⁴

Por otro lado, es importante destacar la asociación entre la presencia de mutaciones en el gen KRAS y la eficacia del tratamiento con cetuximab en el cáncer colorrectal metastásico. De acuerdo con los resultados de eficacia obtenidos de la evaluación retrospectiva de pacientes de los estudios OPUS y CRYSTAL, solo aquellos que presentan tumores que expresan el gen KRAS wild type (nativo o no mutado, exón 2) se beneficiarán del tratamiento con cetuximab.²⁰⁵ El estudio CRYSTAL pudo determinar el estado del gen KRAS en 540 pacientes, el 35,6% de los cuales presentaban mutación.¹⁷¹ Al evaluar la eficacia de los dos tratamientos se observó que mientras que la adición de cetuximab al esquema mFOLFIRI mejoraba significativamente los resultados del tratamiento en el grupo de pacientes KRAS wild type (HR de progresión o muerte = 0,68 [IC 95% 0,50-0,93]; TR 59,3% vs 43,2% [$p = 0,0025$]), estos beneficios no se observaban en el subgrupo de pacientes KRAS mutado (HR de progresión o muerte = 1,07 [IC 95% 0,71-1,61]; TR 36,2% vs 40,2% [$p = 0,46$]). En el caso del estudio OPUS, la determinación del estado del KRAS se pudo efectuar en 233 pacientes, el 42% de los cuales presentaban el KRAS mutado.²⁰⁶ Nuevamente, la adición de cetuximab al esquema control de QT (FOLFOX) aporta beneficios en el grupo de pacientes KRAS wild type (HR de progresión o muerte = 0,57 [IC 95% 0,36-0,91]; TR 60,7% vs 37% [$p = 0,01$]) que no se observan en los pacientes con el gen KRAS mutado (HR progresión o muerte = 1,83 [IC 95% 1,1-3,06]; TR 32,7% vs 48,9% [$p = 0,11$]). En este estudio, cetuximab parece relacionarse no solo con una falta de beneficios clínicos, sino también

con cierto efecto negativo sobre la evolución de los pacientes KRAS mutado. No obstante, esta tendencia se atribuyó a desequilibrios en las características de base de los dos grupos evaluados.²⁰⁵ De hecho, la evidencia aportada por los estudios CRYSTAL y OPUS sobre la relación beneficio-riesgo positiva con la adición de cetuximab a la QT de los pacientes KRAS wild type con cáncer colorrectal metastásico en primera línea (reducción del riesgo de progresión del 32-43% y aumento de la TR del 16-23%), no observada en el caso de los pacientes KRAS mutado, llevó a la modificación de la ficha técnica del fármaco de forma que actualmente el uso de cetuximab debe restringirse a los pacientes con tumores sin mutaciones en el gen KRAS.²⁰⁵

Pero esta relación beneficio-riesgo no se confirma en los resultados de estudios recientes. En el estudio COIN, aunque toda la población correspondía a pacientes KRAS wild type, los resultados del uso de cetuximab fueron negativos.¹⁷³ En el caso del NORDIC, en el 87% de los pacientes (n = 487) se pudo valorar el KRAS y el 40% eran wild type. Nuevamente, el análisis de subgrupos no mostró diferencias significativas con la adición de cetuximab en función de la expresión del gen KRAS.^{202,203}

El estudio chino de Ye *et al.*²⁰⁷ ha aportado nuevos datos según los cuales 138 enfermos con KRAS exón 2 wild type y enfermedad limitada a hígado mostraron un incremento de respuesta y una tasa de resección hepática en el brazo de combinación con cetuximab.

Por otra parte, aun cuando todavía es un requisito para la utilización de cetuximab (especificado en la técnica del fármaco), cada vez es mayor la evidencia que apoya la falta de valor predictivo de respuesta a cetuximab de la expresión de EGFR.^{208,209} Así, pese a mantenerse en la ficha técnica y haber sido un requisito para incluir pacientes en los ensayos pivotaes, con el advenimiento del KRAS como biomarcador se acepta que la eficacia del tratamiento con cetuximab en el cáncer colorrectal es independiente del estado del EGFR y, por consenso de expertos, se obvia la necesidad de realizar la inmunohistoquímica por EGFR.

Como último punto, hay que señalar que en los primeros estudios retrospectivos de cetuximab solo se analizó KRAS exón 2.^{208,209} En estudios posteriores se ha estudiado la familia RAS, es decir (KRAS exón 2-4, NRAS exón 2-4, BRAF WT) y, más recientemente, se ha analizado la localización del tumor primario como factor pronóstico o predictivo. Dos publicaciones recientes estudian la respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global según la localización del primario, incluyendo el análisis de toda la familia RAS. Globalmente, los tumores de colon derecho tienen peor pronóstico que los de colon izquierdo. En términos predictivos, se observa un beneficio significativo de la combinación de quimioterapia con anti-EGFR en tumores de colon izquierdo (SG, SLP, RO), comparada con los tumores de colon derecho. Sí se objetiva un beneficio en tasa de respuestas con la combinación de quimioterapia con anti-EGFR en enfermos con tumores de colon izquierdo comparada con los tumores de colon derecho. Si revisamos estos dos trabajos, donde se analizan seis estudios randomizados (Crystal, Peak, Fire-3, CAIGB 80405, Prime, 20050181) hay que concluir que

la combinación de quimioterapia con anti-EGFR en tumores de colon derecho aporta un beneficio en tasa de respuestas si la intención del tratamiento es la resección de metástasis hepáticas.^{160,210}

2.2.2. Panitumumab

En el estudio aleatorizado y de fase III PRIME,^{211,212} la adición de panitumumab a FOLFOX mejoró de forma significativa la SLP, objetivo principal del estudio, en pacientes con KRAS WT. En cambio, en los pacientes con tumores con KRAS mutado los resultados fueron peores con la combinación de FOLFOX y panitumumab que con FOLFOX en monoterapia. Tampoco se observaron diferencias significativas en las TR ni en las tasas de resección completa R0 y metastasectomía (independientemente del KRAS). Se intentó la metastasectomía en el 10,5% de los pacientes KRAS-WT tratados con panitumumab-FOLFOX4 y en el 9,4% de los pacientes tratados con FOLFOX4. Se consiguieron resecciones completas en el 8,3% y el 7,0% de los pacientes, respectivamente.

Tal como hemos señalado anteriormente, si atendemos a los resultados publicados en el análisis de los enfermos tratados con panitumumab con toda la familia RAS y la localización del tumor primario, podemos añadir que la combinación de FOLFOX con panitumumab aporta un beneficio significativo global en tumores de colon izquierdo (SG, SLP, RO), pero dentro de este apartado de resección de metástasis hepáticas hay que señalar que la tasa de respuestas en tumor de colon derecho con panitumumab es superior a la de la quimioterapia sin anticuerpos, aunque sin diferencias significativas.^{208,209}

2.3. Combinaciones con bevacizumab

Bevacizumab asociado a IFL consiguió TR próximas al 45% en el estudio de Hurwitz *et al.*, en el que el número de metastasectomías secundarias al tratamiento quimioterápico no fue diferente en los dos grupos evaluados y se practicaron en < 2% del total de pacientes.²¹³ Para determinar qué régimen de fluoropirimidinas/IRI con o sin BV era más eficaz y seguro en primera línea de cáncer colorrectal metastásico se diseñó el estudio BICC-C, reportado por Fuchs *et al.*²¹⁴ De sus resultados se desprende que mFOLFIRI es superior a mIFL y capecitabina + IRI (TR 47,2% vs 43,3% vs 38,6%, respectivamente) y que la adición de BV minimiza ligeramente estas diferencias, de forma que con el esquema mFOLFIRI + BV se observan TR del 57,9%, respecto del 53,3% observadas en el grupo tratado con mIFL + BV. Hay que tener en cuenta que BV se añadió a las tres ramas de los tres esquemas con irinotecán y que, por lo tanto, no se randomizaba BEVA sino el tipo de esquema de QT. Dos ensayos clínicos compararon el efecto de añadir BV al esquema semanal de Roosevelt Park con 5FU y AF (RP) respecto al tratamiento con IFL o esquemas RP solo en primera línea del cáncer colorrectal metastásico, en los que la combinación con BV obtuvo TR inferiores a las del ensayo clínico pivotal de Hurwitz *et al.*, pero ligeramente superiores a los esquemas control sin el agente antiangiogénico (TR con RP + BV del 40% y 26%, en cada uno de los dos ensayos clínicos).^{215,216} Por otro lado, el estudio no aleatorizado TREE-2,²¹⁷ en el que se añadió a las tres ramas con irinotecán la combinación FOLFOX + BV, obtuvo una TR superior a otros esquemas basados en OX/fluoropirimidinas y superior a FOLFOX solo (52% de TR con FOLFOX + BV). En ninguno de estos

ensayos clínicos se reportan las tasas de resecabilidad hepática posterior a la QT. En cambio, en el estudio de Saltz *et al.* sí se ofrece este dato, de forma que, mientras que las TR son iguales en el grupo tratado con OX/fluoropirimidina con o sin BV, el 8,4% de los pacientes del grupo FOLFOX/CAPOX + BV pudieron ser tratados con metastasectomía con intención curativa posterior a la QT, por solo el 6,1% de los pacientes no tratados con BV.²¹⁸ Hay que tener en cuenta que aun cuando el estudio logró su objetivo primario de eficacia, las diferencias en SLP y en SG conseguidas fueron de 1,4 meses, con un HR de 0,83 y 0,89, respectivamente.

El estudio TRIBE,²¹⁹ que comparaba la combinación de FOLFOXIR + bevacizumab vs FOLFIRI + bevacizumab, sí mostró un aumento significativo de tasas de respuesta en el brazo experimental respecto al control, pero la tasa de resección de metástasis hepáticas no difirió (12% rama control vs 15% rama experimental).

2.4. Estudios clínicos con enfermedad hepática limitada

Hay pocos estudios aleatorizados que hayan evaluado el efecto de la quimioterapia sistémica con anticuerpos en la mejora de las tasas de resecabilidad de los pacientes inicialmente considerados como irresecables. Además, hay que añadir que los criterios de inclusión en estos estudios son laxos, por lo que la población de los diferentes estudios no es muy homogénea y, por lo tanto, los resultados no tienen un nivel de evidencia alto.

2.4.1. Combinaciones con anti-EGFR

- CELIM²²⁰ fue uno de los primeros estudios publicados en población técnicamente irresecable (5 o más metástasis hepáticas en 106 enfermos) en los que se analizó la tasa de resecabilidad de la combinación FOLFOX (FOLFIR más cetuximab). La tasa de respuesta global fue del 62%, y del 70% en población RAS WT exón 2. La tasa de resecabilidad fue del 33%.
- POCHER,²²¹ con el esquema cronomodulado IFLO, en 43 enfermos objetivó un 79% de respuestas con una resecabilidad del 60%.
- Combinación de FOLFOX/FOLFIRI ± cetuximab. Es un estudio chino²⁰⁷ con 116 enfermos que observa una tasa de respuesta del 57% vs el 29%, respectivamente, con una resecabilidad del 26% vs el 7%.
- VOLFI²²² es un estudio de 96 enfermos aleatorizados 2.1 a mFOLFOXIRI + panitumumab vs FOLFOXIRI en población RAS WT. Los pacientes se estratificaron según la localización del tumor primario. La tasa de respuesta fue superior en la combinación 87% vs 60%.
- PLANET²²³ es un estudio fase II de 77 enfermos con enfermedad limitada en el hígado, aleatorizados a la combinación de panitumumab con FOLFOX o FOLFIRI. La tasa de respuesta fue del 74% con la combinación de FOLFOX y del 67% con FOLFIRI. La tasa de resección R0-1 y la supervivencia global de FOLFOX y FOLFIRI fueron del 34%/46% y de 37 meses/41 meses, respectivamente.

2.4.2. Combinaciones con anti-VEGF

- OLIVIA²²⁴ es un estudio controlado con 80 enfermos que compara la combinación de FOLFOXIRI + bevacizumab con FOLFOX más bevacizumab. La tasa de respuestas fue del 81% vs 62%, respectivamente, y la resecabilidad del 49% vs 23%.
- BOXER²²⁵ es un estudio de 45 enfermos no controlados de la combinación CAPOX + bevacizumab. Las respuestas fueron del 78% y la resecabilidad del 40%.
- GONO²²⁶ es un estudio de 30 enfermos que combina FOLFOXIRI con bevacizumab. La tasa de respuestas fue del 80%, con resecabilidad R0 del 40%.

RECOMENDACIÓN

Se propone que los pacientes con cáncer colorrectal metastásico con metástasis inicialmente irresecables pero que, de acuerdo con la evaluación clínica y el correspondiente dictamen emitido por el Comité de Cirugía Hepática, puedan ser considerados como potencialmente resecables en caso de responder a una primera línea de quimioterapia sean tratados con las combinaciones de quimioterapia que han demostrado una mejor tasa de respuesta en los ensayos clínicos en cáncer colorrectal metastásico.

Concretamente, se recomienda administrar tratamiento neoadyuvante durante 3 meses (6 ciclos) para conseguir convertir al paciente en resecable y proseguir el tratamiento hasta 6 meses (12 ciclos) poscirugía, igual que en el supuesto de enfermedad hepática resecable, de acuerdo con el algoritmo siguiente (pacientes con ECOG 0-1 y expectativa de vida superior a 3 meses).

La elección del esquema debe seguir el mismo algoritmo que en los pacientes con metástasis no resecables de alto riesgo.

RAS WT

- FOLFIRI ± cetuximab
- FOLFOX ± cetuximab
- FOLFOX ± panitumumab
- FOLFOXIRI ± bevacizumab. En pacientes no candidatos a anti-EGFR, en función del estado mutacional de BRAF, localización del tumor primario y/u objetivo del tratamiento.
- FOLFOX ± bevacizumab. En pacientes no candidatos a anti-EGFR, en función del estado mutacional de BRAF, localización del tumor primario y/u objetivo del tratamiento.
- CAPOX ± bevacizumab. En pacientes no candidatos a anti-EGFR, en función del estado mutacional de BRAF, localización del tumor primario y/u objetivo del tratamiento.
- Capecitabina ± bevacizumab. En pacientes de edad avanzada, no candidatos a anti-EGFR, en función del estado mutacional de BRAF, localización del tumor primario y/u objetivo del tratamiento.

RAS MUT±

- FOLFOX ± bevacizumab. En pacientes no candidatos a anti-EGFR, en función del estado mutacional de BRAF, localización del tumor primario y/u objetivo del tratamiento.
- FOLFOXIRI ± bevacizumab. En pacientes no candidatos a anti-EGFR, en función del estado mutacional de BRAF, localización del tumor primario y/u objetivo del tratamiento.
- CAPOX ± bevacizumab. En pacientes no candidatos a anti-EGFR, en función del estado mutacional de BRAF, localización del tumor primario y/u objetivo del tratamiento.

Tabla 4. Enfermedad metastásica con metástasis irresecables potencialmente resecables

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultats: Paràmetres d'eficàcia Grup exptal. (E) Grup control ; p; HR (IC 95%)	Observaciones
231	Wong (2011)	Fase II, un solo brazo, multicéntrico	46	Bevacizumab + CAPOX	<p>Objetivo principal</p> <p>TR objetiva: 78% (63-89)</p> <p>Pacientes no resecables a resecables : 40%</p> <p>Tasa de SLP a los 6 meses: 73% (58-84)</p> <p>Tasa de SLP a los 12 meses: 50% (34-64)</p> <p>Tasa de SG a los 6 meses: 96% (83-99)</p> <p>Tasa de SG a los 12 meses: 86% (70-94)</p>	
229	Gruenberger (2014)	Fase II, abierto, multicéntrico, aleatorizado	80	Bevacizumab/FOLFOXIRI vs Bevacizumab/ FOLFOX	<p>Objetivo principal</p> <p>Tasa global resección (E) 61% (45-76) vs. (CR) 49% (32-65) Tasa resección R0 (E) 49% (33-65) vs. (CR) 23% (11-39)</p> <p>Objetivos secundarios</p> <p>TR global tumor (E) 81% (65-91) vs. 62% (45-77)</p> <p>Tiempo hasta la respuesta (E) 3,1 meses (1,9-3,9) vs. 3,1 meses (2,7-8,6) (CR)</p> <p>SLP (E) 18,6 meses (12,9-22,3) vs. (CR) 11,5 meses (9,6-13,6) HR 0,43 (0,26-0,72)</p>	
220	Folprecht (2010)	Fase II, abierto, multicéntrico, aleatorizado	106	Cetuximab/FOLFOX vs Cetuximab/FOLFIRI	<p>Objetivo principal</p> <p>TR objetiva (E) 68%(54-80) vs. (CR) 57%(42-70) p=0,23 HR= 1,62 (0,74-3,59)</p> <p>Objetivos secundarios</p> <p>Tasa resección R0 R0 (E) 38% (25-52) vs.(CR) 30% (18-44)</p> <p>TR KRAS WT 70% (58-81) vs. TR KRASm 41%(22-61) p= 0,0080 HR 3,42 (1,35-8,66)</p>	
232	Garufi (2010)	Fase II, un solo brazo	43	QT + Cetuximab	<p>Objetivo principal</p> <p>Taxa resecció R0 60% (45,8-75,1) TR objetiva 79,1% (66,9-91,2)</p> <p>Objectivos secundaris</p> <p>SG 37 mesos (21-53)</p> <p>SG als 2 anys 80,6% resecados vs.47,1% no resecados p=0,01</p>	

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultats: Paràmetres d'eficàcia Grup exptal. (E) Grup control ; p; HR (IC 95%)	Observaciones
207	Ye (2013)	Aleatorizado, unicéntrico	138	FOLFOX o FOLFIRI ± Cetuximab	<p>Objetivo principal Tasa resección R0; (E) 25,7% vs. (CR) 7,4% p=0,01 TR objetiva; (E) 57,1% vs. (CR) 29,4% P=0,01</p> <p>Objetivos secundarios SG als 3 años (E) 41% vs. (CR) 18% SG mediana (E) 30,9 meses vs. (CR) 21 meses P0,013 HR0,54 SLP (E) 10,2 meses vs. (CR) 5,8 meses p= 0,004; HR= 0,60</p>	
204	Primrose (2014)	Aleatorizado	238	QT ± Cetuximab	<p>Objetivo principal SLP (Exptal) 14,1 meses (11,8-15,9) vs (CR) 20,5 meses (16,8-26,7); P= 0,030 1,48 (1,04-2,12)</p> <p>Objectius secundaris SG (EXptal) 39,1 meses (23,6-na) vs (CR) na p, 0,16 HR 1,49 (0,86-2,60)</p>	

SLP: supervivencia libre de progresión; TR: tasa de respuesta; SG: supervivencia global; HR: hazard ratio; m: meses; sem: semanas; met: metastásico; tox: toxicidad; ns: no significativo; QT: quimioterapia; CCR: cáncer colorrectal; CCRm: cáncer colorrectal metastásico; EA: efecto adverso; FU: 5-fluorouracil; cape: capecitabina; LV: folinato cálcico; OX: oxaliplatino; IRI: irinotecán; BV: bevacizumab; cetu: ceutximab; pbo: placebo; IFL: IRI + RP; RP: LV + FU bolo semanales x 6 + 2 sem descanso; FOLFOX4: OX día 1 + De Gramont; FOLFOX6: OX día 1 + LVFU2; De Gramont: LV + FU bolo + infusión FU 22 h x 2 d c/14 días; LVFU2: LV día 1 + FU bolo día 1 + infusión FU 46 h c/14 días; IROX: IRI + OX c/3 sem; Esquema Mayo: LV + FU bolo x 5 días c/28; FOLFIRI: IRI día 1 + De Gramont; mFOLFIRI: IRI día 1 + LVFU2; mIFL: IRI + LV + FU bolo semanales x 2 + 1 sem descanso; capelRI: IRI día 1 + cape x 14 d c/3 sem; bFOL: OX c/2 sem + LV + FU bolo semanal x 6 + 1 sem descanso; CAPOX: OX día 1 + cape x 14 d c/3 sem.

c. Enfermedad irreseccable

El abordaje del cáncer colorrectal metastásico ha evolucionado mucho en las últimas décadas, con supervivencias que han aumentado desde 12 hasta 30 meses, fundamentalmente gracias a la introducción de IRI y OX, agentes ampliamente utilizados en combinación con FU/LV en el cáncer colorrectal metastásico, y de los anticuerpos monoclonales.^{177,186,201}

La decisión de tratar a los pacientes con cáncer colorrectal metastásico no resecable mediante un esquema de QT determinado depende de varios factores (ver Tabla 5.) relacionados con la enfermedad: afectación visceral, volumen de enfermedad, presentación clínica, estado mutacional de RAS y BRAF, etc. referentes al paciente (comorbilidades, preferencias, etc.), referentes al perfil de toxicidad del tratamiento que se pretende administrar y, en caso de que el paciente haya recibido tratamiento previo para la enfermedad localizada, referentes al tipo de terapia a la que ha sido sometido el paciente previamente y al tiempo transcurrido desde la administración del último ciclo de QT.

v. Primera línea de tratamiento en el cáncer colorrectal metastásico

1. Fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán

En el contexto del cáncer colorrectal metastásico, FOLFOX y FOLFIRI son dos regímenes de QT considerados equivalentes a partir de la evidencia obtenida del estudio GERCOR V308. Los pacientes con cáncer colorrectal metastásico recibieron FOLFOX o mFOLFIRI en primera línea y fueron tratados con el otro régimen en el momento de la progresión, en segunda línea.²³³ Se obtuvieron TR y SLP similares con los dos esquemas empleados en primera línea. No obstante, dado que muchos pacientes no llegan a poder ser tratados en segunda línea, los autores concluyeron que la selección de la primera línea es especialmente importante y, en este sentido, se observó una ligera ventaja de mFOLFIRI respecto a FOLFOX.

La conclusión sobre la equivalencia entre estos dos regímenes de QT en primera línea de cáncer colorrectal metastásico fue ratificada por otro ensayo clínico que comparaba la eficacia y seguridad de FOLFOX y FOLFIRI, con que se obtuvieron resultados similares (TR, SLP y SG sin diferencias significativas) y sin diferencias en la toxicidad de grado ≥ 3 .¹⁹⁴

Por otra parte, también se considera que **capecitabina asociada a oxaliplatino** es un régimen de tratamiento **equivalente a 5-FU asociado a oxaliplatino**, según cuatro ensayos clínicos fase III, aleatorizados, que evaluaron la no inferioridad de CAPOX en el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico.²³⁴⁻²³⁸

El estudio NO16966, publicado por Cassidy *et al.*, evaluó la no inferioridad de XELOX vs FOLFOX4.²³⁹ El diseño del estudio se corrigió posteriormente con un diseño factorial con aleatorización a bevacizumab o placebo. Los resultados determinaron que CAPOX no era inferior a FOLFOX4 en primera línea, en 2.034 pacientes en los que se obtuvo un HR de SLP de 1,04 (IC 97,5% 0,93-1,16)(8 meses con CAPOX vs 8,5 meses con FOLFOX) y de SG de 0,99 (IC 97,5% 0,88-1,12)(19,8 meses con

CAPOX vs 19,6 meses con FOLFOX4). La actualización de los datos de SG de este estudio confirma los resultados del análisis primario dado que no se observaron diferencias significativas en la SG de ambos tratamientos: 19,8 meses con CAPOX vs 19,5 meses con FOLFOX4 (IC 97,5% 0,83-1,09).²³⁵ En el estudio del grupo AIO, CAPOX modificado (con OX 70 mg/m², días 1 y 8 de cada 21) demostró no ser inferior a FUFOX en 474 pacientes en primera línea de cáncer colorrectal metastásico (SLP 7,1 meses con CAPOX vs 8 meses con FUFOX: HR = 1,17 [IC 95% 0,96-1,43]; SG 16,8 meses con CAPOX vs 18,8 meses con FUFOX, HR = 1,12 [IC 95% 0,92-1,38]).²³⁶ La no inferioridad de CAPOX en el estudio español publicado por Díaz-Rubio *et al.* se estableció en 348 pacientes en los que se comparó con el esquema FUOX en primera línea de cáncer colorrectal metastásico, obteniéndose un HR para SLP con CAPOX respecto a FUOX de 1,18 (IC 95% 0,9-1,5) y para SG, de 1,22 (IC 95% 0,9-1,6).²³⁷ Por último, los resultados del estudio del grupo francés publicado por Ducreux *et al.* demostraron que CAPOX no resultaba inferior a FOLFOX6 en primera línea de cáncer colorrectal metastásico: TR 42% vs 46% en la población tratada por protocolo (objetivo primario), SLP 8,8 vs 9,3 meses y SG 19,9 vs 20,5 meses en la población por intención de tratamiento, con CAPOX vs FOLFOX6, respectivamente.²³⁸ A partir de estos datos, y teniendo en cuenta la buena tolerancia asociada al régimen con capecitabina en los cuatro ensayos clínicos, CAPOX se puede considerar una alternativa equivalente a FOLFOX en primera línea de cáncer colorrectal metastásico.

Varios estudios han evaluado también el eficacia de la combinación de los tres fármacos (oxaliplatino + irinotecán + FU) en comparación con la doble combinación de FU e irinotecán.^{240,241} En el estudio fase III del grupo griego se aleatorizaron 283 pacientes a recibir FOLFOXIRI o FOLFIRI hasta toxicidad o progresión.²⁴⁰

El estudio no demostró mayor eficacia de la rama de tratamiento con la triple combinación ni en SG (objetivo primario, 21,5 vs 19,5 meses, p-valor = 0,337), SLP o TR. Respecto a la toxicidad grado 3-4, los pacientes tratados con FOLFOXIRI experimentaron más alopecia, diarrea y neuropatía. Hay que destacar que los pacientes con un ECOG de 2 (representaban el 11% de la población en ambas ramas de tratamiento) presentaron mayor incidencia de toxicidad grado 3-4 en forma de neutropenia, diarrea, fatiga y neutropenia febril. Los pacientes mayores de 65 años presentaron asimismo una incidencia superior de diarrea grado 3-4 en ambas ramas de tratamiento en comparación con la población menor de 65 años. Posteriormente, el estudio fase III del grupo italiano aleatorizó a 240 pacientes a FOLFOXIRI o FOLFIRI, que recibieron un máximo de 12 ciclos en cada rama de tratamiento.¹⁹⁵ Los resultados del estudio demostraron que la combinación de FOLFOXIRI conseguía una TR (objetivo primario) superior y una SLP (9,8 vs 6,9 meses, p-valor = 0,0006) y una SG (22,6 vs 16,7 meses, p-valor = 0,032) más elevadas. El perfil de toxicidad fue similar en los dos regímenes de tratamiento, a excepción de la neurotoxicidad y la neutropenia grado 3-4, que fueron superiores en el brazo experimental. Por lo tanto, la combinación de FOLFOXIRI puede ser una alternativa de tratamiento en los pacientes con buen estado general (ECOG 0-1) y menores de 75 años, en los que la posibilidad de recibir tratamiento en segunda línea pueda estar comprometida.

En caso de que algún paciente presente intolerancia a las fluoropirimidinas (infrecuente) hay una opción con menos eficacia pero más segura en este grupo de pacientes: raltitrexed-oxaliplatino.^{194,242-244}

2. Bevacizumab

Diferentes estudios han evaluado el impacto de la adición de BV a los esquemas de QT basados en FU/LV en la SG de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico no tratados previamente, comparado con los resultados obtenidos sin BV.^{213,245} Concretamente, en un análisis combinado de los datos de tres ensayos clínicos, la adición de BV a la QT basada en FU/LV se asoció a una SG mediana de 17,9 meses, mientras que en el grupo tratado con FU/LV asociado o no a IRI, sin BV, la SG fue de 14,6 meses.²⁴⁵

a. Asociado a fluoropirimidinas

En este sentido, Trebutt y col. estudiaron el efecto de combinar BV con o sin mitomicina a la monoterapia con capecitabina en la SLP de pacientes con cáncer colorrectal metastásico.²⁴⁶ El diseño del estudio era abierto, con tres brazos de tratamiento: capecitabina + BV + mitomicina (CBM), capecitabina + BV (CB) y capecitabina (C). La media de SLP fue superior para la combinación con bevacizumab, tanto si se combinaba con mitomicina como si no. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia global. Respecto al perfil de toxicidad, fue similar al de otros estudios que combinaban BV.

En 2013, Cunningham *et al.* publicaron los resultados del estudio AVEX, fase III, abierto, de no inferioridad, donde 280 pacientes ≥ 70 años se aleatorizaron a recibir capecitabina 1.000 mg/m² c/12 h d 1-14 + bevacizumab 7,5 mg/kg/21 días o solo capecitabina 1.000 mg/m² c/12 h.²⁴⁷ Se diseñó para detectar una reducción del 31% en el riesgo de progresión de la enfermedad (HR de 0,69), que se corresponde con un incremento en la mediana de SLP de 4,5 a 6,5 meses. La variable principal fue la SLP, con una diferencia significativa que favorecía al grupo de BV (9,1 meses vs 5,1, HR = 0,53 IC 95% [0,41-0,69]; p < 0,0001). La SG se midió como objetivo secundario sin que se observaran diferencias estadísticamente significativas (20,7 meses vs 16,8; HR = 0,79, IC 95% [0,57-1,09]; p = 0,18).

El papel del mantenimiento de bevacizumab y fluoropirimidinas también se ha evaluado de forma prospectiva.^{248,249}

El estudio CAIRO 3 aleatorizó pacientes con cáncer colorrectal metastásico que habían recibido QT de inducción con capecitabina + oxaliplatino + bevacizumab x 6 ciclos y no habían progresado a capecitabina + bevacizumab u observación.²⁴⁸ A la progresión, los pacientes eran tratados con el mismo esquema de inducción. Pese al planteamiento inicial del estudio, solo en el 60% de los pacientes de la rama de observación y en el 47% de los pacientes de la rama de mantenimiento se reintrodujo el tratamiento de inducción a la primera progresión. Los resultados del estudio demostraron un beneficio

en términos de supervivencia a la primera progresión (entendida como progresión al mantenimiento con capecitabina + bevacizumab o a la observación), supervivencia a la segunda progresión (objetivo primario, entendida como progresión a la reintroducción de quimioterapia) y supervivencia global a favor del tratamiento de mantenimiento con capecitabina a dosis bajas (625 mg/m² dos veces al día de forma continuada) + bevacizumab. El estudio AIO 0207 también exploró el papel del tratamiento de mantenimiento después de un periodo de inducción con fluoropirimidinas + oxaliplatino durante 24 semanas.²⁴⁹ A diferencia del estudio holandés, este era de no inferioridad, en el que los pacientes que no progresaban tras la QT de inducción eran aleatorizados a continuar con fluoropirimidinas + bevacizumab, bevacizumab u observación. El estudio demostró que el tratamiento de mantenimiento con bevacizumab no era inferior al tratamiento con fluoropirimidinas + bevacizumab en términos de tiempo hasta el fracaso de la estrategia (definido como tiempo hasta la segunda progresión después de la reinducción, tiempo hasta el inicio de cualquiera otra droga, o muerte), pero no así respecto a la observación, donde no se pudo demostrar la no inferioridad de la observación respecto al mantenimiento con bevacizumab. Aun así, dado que la tasa de reinducción a la progresión fue muy baja (19% en la rama de fluoropirimidinas + bevacizumab, 43% en la rama de bevacizumab y 46% en la rama de observación), la interpretación de estos resultados tiene que hacerse con cautela. Por otra parte, los resultados de supervivencia global todavía eran inmaduros y no había diferencias entre los tres brazos de tratamiento.

b. Asociado a irinotecán

El estudio pivotal de Hurwitz *et al.* en pacientes con cáncer colorrectal metastásico no tratados previamente de la enfermedad metastásica aportó la evidencia inicial necesaria para apoyar el uso de BV en primera línea de cáncer colorrectal metastásico.²¹⁵ El ensayo clínico incluyó a 813 pacientes con cáncer colorrectal metastásico aleatorizados a recibir tratamiento en primera línea con IFL ± BV, en los que se observó una SG significativamente superior con la adición de BV (20,3 meses vs 15,6 meses, HR de muerte = 0,66).

En el nuevo contexto, en el que las mutaciones en el gen KRAS se han convertido en marcador pronóstico del cáncer colorrectal metastásico y en factor predictivo de falta de respuesta a los fármacos anti-EGFR, tal como ya se ha señalado en el apartado 2 de la enfermedad metastásica, Hurwitz *et al.* evaluaron retrospectivamente la eficacia de BV según el estado del KRAS en 230 pacientes del estudio pivotal.²⁵⁰ De acuerdo con los resultados, los autores concluyeron que el beneficio clínico de BV asociado a IFL es independiente del estado del gen KRAS, a diferencia de lo que se ha observado con los fármacos anti-EGFR.

Los resultados del estudio BICC-C, que evaluaba la eficacia de tres regímenes basados en IRI con o sin BV, demostraron que en primera línea del cáncer colorrectal metastásico, mFOLFIRI asociado o no a BV es superior a los comparadores (mIFL y CapelRI) en términos de eficacia y seguridad.²¹⁴ Al mismo tiempo, en una comparación no randomizada, con la adición de BV se observó una mejora en

la SLP de los 2 esquemas (11,2 meses con BV + mFOLFIRI vs 8,3 meses con BV + IFL) y fue más efectiva la combinación de IRI + BV en un esquema con FU administrado en infusión continua.

La eficacia de BV combinado con IRI + FU en infusión (FOLFIRI) en primera línea de tratamiento del cáncer colorrectal metastásico es objeto de estudio del ensayo clínico AVIRI, fase IV, donde 209 pacientes recibieron tratamiento con la combinación FOLFIRI + bevacizumab hasta progresión.²⁵¹ Se observó una media de supervivencia libre de progresión (objetivo primario) de 11,1 meses (IC 95%, 1,3-12,1 meses), una media de supervivencia global de 22,2 meses (22,2 meses [IC 95%, 20,5-25,9 meses]) y una tasa de respuestas del 53,1%. El perfil de toxicidad fue el que se podía esperar y los acontecimientos adversos grado 3-4 más frecuentes fueron los gastrointestinales, la neutropenia y los venosos tromboembólicos, estos últimos relacionados con bevacizumab.

El estudio de Masi y col. evaluó en 57 pacientes con cáncer colorrectal metastásico irreseccable la eficacia de la administración de la combinación BV + FOLFOXIRI durante un máximo de 6 meses, seguida del tratamiento de mantenimiento con BV cada 15 días. La media de seguimiento del estudio fue de 28,8 meses y la variable principal de eficacia, la SLP a los 10 meses, fue del 74% (62-85).²³⁰ Posteriormente se ha evaluado el papel de la adición de bevacizumab a la triple combinación de irinotecán + oxaliplatino + 5-FU en dos estudios fase III del grupo italiano.^{241,252,253} En el estudio TRIBE, pacientes con cáncer colorrectal irreseccable (ECOG 0 y edad entre 71 y 75 años o ECOG \leq 2 y edad \leq 70 años) fueron aleatorizados a recibir hasta 12 ciclos de FOLFIRI + bevacizumab o FOLFOXIRI + bevacizumab.^{252,254} Después de una media de seguimiento de 4 años, la SLP (objetivo primario) fue superior en el brazo de FOLFOXIRI + bevacizumab (12,3 meses versus 9,7 meses. Hazard ratio = 0,77, IC 95% 0,65–0,93). También se observó beneficio en SG (29,8 meses versus 25,8 meses, $p = 0,03$) y tasa de respuesta (65% versus 54%, $p = 0,013$).²⁵² En el 76% de los pacientes se pudo determinar el estado mutacional de RAS y BRAF, objetivándose una SG y una SLP más altas en la población RAS/BRAF no mutado, independientemente del tratamiento recibido, aunque con una tendencia no significativa a favor de la rama de FOLFOXIRI + bevacizumab. Respecto al perfil de toxicidad, el triplete estuvo asociado a mayor neurotoxicidad y neutropenia. Más recientemente, se han presentado los resultados del análisis interino del estudio TRIBE-2 en el congreso ESMO 2018.¹⁹⁵ En este estudio fase III, los pacientes eran aleatorizados a FOLFOX + bevacizumab seguido de FOLFIRI + bevacizumab a la progresión o FOLFOXIRI + bevacizumab seguido de reintroducción del mismo régimen a la progresión. Los tratamientos de combinación se efectuaban hasta un máximo de 8 ciclos y posteriormente continuaban con 5-FU + bevacizumab hasta la progresión. Los resultados preliminares muestran un beneficio a favor de la triple combinación con una supervivencia libre a la primera progresión de 12 meses versus 9,9 meses y una supervivencia libre a la segunda progresión de 18,9 meses versus 16,2 meses.

c. Asociado a oxaliplatino

En el estudio TREE se compararon los esquemas de OX/fluoropirimidinas (FOLFOX vs FU bolo/LV vs CAPOX), inicialmente sin BV (TREE-1) y posteriormente con la adición de BV a cada uno de los tres

brazos de tratamiento (TREE-2).²⁵⁵ En una comparación no aleatorizada, la SG mediana de los pacientes tratados sin BV en el TREE-1 fue de 18,2 meses, mientras que en los pacientes tratados con BV en el TREE-2, la SG fue de 23,7 meses. Si bien que no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres esquemas de OX/fluoropirimidinas evaluados, el régimen de FU bolo/LV parece ser el menos eficaz, teniendo en cuenta las SG reportadas sin y con BV, respectivamente: 19,2 y 26,1 meses con FOLFOX ± BV, 17,9 y 20,4 meses con FU/LV ± BV, y 17,2 y 24,6 meses con CAPOX ± BV. Aunque la adición de BV se asoció a un incremento en la incidencia de hipertensión grado 3-4, dificultad en la cicatrización de heridas y perforación intestinal, la tolerabilidad de los tres regímenes asociados a BV fue considerada adecuada. Hay que destacar que las tasas de toxicidad grado ≥ 3 asociadas a BV + QT basada en OX reportadas en el estudio TREE fueron significativamente inferiores a las descritas en el ensayo pivotal con BV + IFL.

En el ensayo clínico de Saltz y col., con 1.401 pacientes aleatorizados a recibir FOLFOX/CAPOX con o sin BV, la adición de BV a la QT basada en OX/fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en el cáncer colorrectal metastásico mejoró significativamente la SLP (9,4 meses vs 8,0 meses, HR = 0,83 [IC 97,5% 0,72-0,95]), con diferencias en SG que no llegaron a la significación estadística (21,3 meses vs 19,9 meses, HR = 0,89 [IC 97,5% 0,76-1,03]) y sin efecto diferente entre los dos grupos sobre la TR (38% vs 38%, OR = 1,00 [IC 97,5% 0,78-1,28]).²⁵⁶

En 2015 se publicaron los resultados del estudio ITAca, en el que se evaluó el papel de la adición de bevacizumab al tratamiento estándar de quimioterapia.²⁵⁷

Pacientes con cáncer colorrectal metastásico irreseccable con un buen estado general (ECOG ≤ 2, pero ≤ 1 si ≥ 70 años) eran aleatorizados a recibir QT (FOLFIRI o FOLFOX-4) o QT + bevacizumab. Los resultados no demostraron diferencias significativas ni en SLP (objetivo primario) ni en SG.

Por otro lado, también se ha evaluado la eficacia y tolerancia de la combinación de bevacizumab y quimioterapia en pacientes de edad avanzada. En el estudio fase II BECOX,²⁵⁸ 68 pacientes con cáncer colorrectal metastásico con ECOG 0-1 y ≥ 70 años recibieron tratamiento con capecitabina + oxaliplatino + bevacizumab x 6 ciclos y posteriormente continuaron sin oxaliplatino. El tiempo hasta la progresión (objetivo primario) fue de 11,1 meses, con una SG de 20,4 meses y una tasa de respuesta del 46%. Con un esquema de tratamiento ligeramente diferente, el estudio fase II AXELOX demostró una tasa de respuesta (objetivo primario) del 46,8%, una SLP de 7,9 meses y una SG de 20,1 meses (Vamvakas *et al.*, BMC Cancer 2014). La combinación de QT basada en capecitabina + bevacizumab, con un perfil de toxicidad aceptable, puede considerarse una opción de tratamiento en pacientes de edad avanzada y ECOG ≤ 1.

d. Cetuximab

Hay datos contradictorios sobre la efectividad de cetuximab asociado a FOLFOX y FOLFIRI como tratamiento de primera línea en el cáncer colorrectal metastásico, comparado con los esquemas de QT sola.^{198,199,259-261}

Tal como se ha indicado previamente, el estudio Crystal randomizó a pacientes con cáncer colorrectal metastásico con tumores EGFR+ por inmunohistoquímica a recibir FOLFIRI o FOLFIRI + cetuximab (Van Cutsem *et al.*, *NEJM* 2009). La adición de cetuximab mejoró modestamente la SLP (8,9 meses versus 8 meses, HR = 0,85, IC 95% 0,72 – 0,99), diferencias que se hicieron más evidentes en la población KRAS exón 2 no mutado (9,9 meses versus 8,7 meses, HR = 0,68, IC 95% 0,50 – 0,94) o en el análisis más reciente en la población RAS no mutado (11,4 meses versus 8,4 meses, HR = 0,56, IC 95% 0,41 – 0,76).²⁶²

Este impacto también se tradujo en mejoras en la SG hasta llegar a 28,4 meses en la población RAS no mutado, comparada con los 20,2 meses de los pacientes tratados solo con FOLFIRI. El estudio OPUS (fase II aleatorizado) demostró asimismo un beneficio a favor de cetuximab en combinación con FOLFOX-4, aunque no estadísticamente significativo.¹⁹⁸ El análisis posterior en la población KRAS exón 2 no mutado sí asoció una tasa más alta de respuestas (objetivo primario, odds ratio = 2,55, p = 0,0027) y una SLP superior (8,3 meses versus 7,2 meses, HR = 0,567, IC 95% 0,375 – 0,856) al grupo de pacientes tratados con la combinación.²⁶⁰

Cuando se amplió el análisis de eficacia a la población RAS evaluable (N = 118/337 pacientes), el beneficio en tasa de respuestas se mantuvo (58% versus 29%, odds ratio = 3,33, p = 0,0084), aunque no se tradujo en términos de supervivencia.²⁶¹

Por otro lado, tal como se ha comentado anteriormente, los estudios COIN y NORDIC evaluaron el efecto del tratamiento de cetuximab en combinación con esquemas de fluoropirimidinas y oxaliplatino en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico.^{173,202,263}

Los dos estudios se corrigieron para evaluar la eficacia en la población KRAS exón 2 no mutado y los resultados de uno y otro indican la ausencia de diferencias significativas en SLP y SG con la adición de cetuximab. Únicamente en el estudio COIN se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de respuestas (objetivo secundario).²⁶⁴ Empleando la combinación FU/LV como comparador, y teniendo en cuenta los datos obtenidos con regímenes administrados exclusivamente en primera línea, la adición de IRI + BV a FU/LV es el abordaje terapéutico que se asocia a una mayor disminución del riesgo de muerte (HR = 0,60 [IC 95% 0,44-0,81]). También se obtienen beneficios destacados en SG con la combinación de FU/LV i: IRI + OX (HR = 0,72 [IC 95% 0,54-0,93]), OX + BV (HR = 0,74 [IC 95% 0,57-0,97]) y OX solo (HR = 0,84 [IC 95% 0,74-0,94]). Se obtienen resultados menos claros con la adición de BV (HR = 0,78 [IC 95% 0,61-1,00]) e IRI (HR = 0,91 [IC 95% 0,83-1,00]). Los mejores resultados en términos de supervivencia, teniendo en cuenta solo los 25 ensayos

clínicos en los que FU no se administra en bolo, se consiguen con la combinación FU/LV + IRI + OX (HR = 0,70 [IC 95% 0,53-0,89]) y con FU/LV + OX + BV (HR = 0,76 [0,62-0,92]).

Por otra parte, al evaluar el efecto en la progresión de la enfermedad de varios esquemas empleados en primera línea se obtienen disminuciones del riesgo relativo superiores a las observadas para la SG. De nuevo, la adición de IRI + BV a FU/LV es la combinación que se asocia a una reducción más considerable del riesgo de progresión (HR = 0,41 [IC 95% 0,29-0,59]), si bien con otras combinaciones también se consiguen reducciones importantes: FU/LV + IRI + OX (HR = 0,54 [IC 95% 0,40-0,73]), FU/LV + OX + BV (HR = 0,56 [IC 95% 0,39-0,80]), FU/LV + BV (HR = 0,56 [IC 95% 0,42-0,75]) y FU/LV + cetuximab + IRI (HR = 0,63 [IC 95% 0,44-0,91]). Si se tienen en cuenta exclusivamente los datos de los ensayos clínicos en los que FU no se administra en bolo, la reducción más notable del riesgo de progresión también se logra con FU/LV + IRI + OX (HR = 0,51 [IC 95% 0,38-0,69]) y con FU/LV + OX + BV (HR = 0,47 [0,36-0,60]). Aun así, hay que destacar que los beneficios calculados en este metanálisis de los regímenes que incorporan los nuevos agentes biológicos están sobrevalorados puesto que son comparados respecto a un estándar subóptimo en este contexto clínico como es FU/LV sin OX o IRI.

Los autores estiman que, con una probabilidad del 64%, la combinación FU/LV + IRI + BV en primera línea de tratamiento del cáncer colorrectal metastásico sería el régimen más efectivo para prolongar la supervivencia y que además esta misma combinación tendría un 65% de probabilidades de ser la mejor para posponer la progresión de la enfermedad (FU/LV + OX + BV tendría una probabilidad del 24% de ser el esquema con más capacidad de retrasar la progresión).

Tenemos que destacar que en los estudios de combinación con oxaliplatino, en la población KRAS o RAS mutado se observaba un efecto deletéreo con el tratamiento con cetuximab,^{261,265} por lo que los pacientes con tumores mutados no deben recibir tratamiento de combinación basado en oxaliplatino + cetuximab.

e. Panitumumab

La eficacia de este anticuerpo monoclonal en el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico se ha evaluado en el estudio PRIME.^{266,267}

Tal como se ha comentado previamente en el apartado 2.4, el estudio comparó las ramas de tratamiento panitumumab + FOLFOX4 respecto al esquema FOLFOX4. Los resultados del estudio mostraron un beneficio significativo de la asociación de panitumumab en la SLP de los pacientes KRAS exón 2 no mutado (10 meses versus 8,4 meses, HR = 0,80, IC 95% 0,67 – 0,95), sin apreciar diferencias en la TR (55% vs 48% p = 0,072) ni en la SG (23,9 vs 19,7 meses, p = 0,17) en dichos pacientes.²⁶⁷ También se reportaron los datos de la población RAS no mutado.²⁶⁶ De los 1.183 pacientes aleatorizados, el panel de RAS (KRAS + NRAS) se analizó en un 90% de pacientes. De estos, 512 (48%) fueron identificados como RAS WT. De los 620 pacientes que previamente habían sido

categorizados como KRAS WT, en 108 (17%) se encontró otra mutación. De los 619 pacientes sin mutaciones en el exón 2 del KRAS que pudieron ser evaluados por el BRAF, 53 (9%) tenían la mutación V600E. Los resultados de la evaluación de la eficacia en función del RAS mostraron una mejora estadísticamente significativa en SLP (10,1 vs 7,9 meses, $p = 0,004$) y de 5,8 meses en SG (26,0 vs 20,2, $P = 0,04$), consistente con un análisis posterior (25,8 vs 20,2, $p = 0,009$). Dentro del 17% de pacientes que eran KRAS WT pero presentaban otra mutación en el resto de exones del panel RAS actualizado, los que fueron tratados con panitumumab FOLFOX obtuvieron una SLP y una SG más cortas que los tratados con FOLFOX pero sin alcanzar significación estadística, lo que está en consonancia con el subgrupo de pacientes con mutación en el exón 2 de KRAS, donde la diferencia sí alcanzó significación estadística (7,3 meses vs 8,8; $p = 0,02$). En cuanto a los pacientes RAS WT y BRAF WT, los tratados con panitumumab FOLFOX consiguieron una mejora de 1,6 ($p = 0,002$; HR; 0,68 IC95% [0,54-0,87]) meses en SLP y 7,4 ($p = 0,02$; HR; 0,74 IC95% [0,57-0,96]) meses en SG. En el análisis de seguridad, la incidencia, tipo y severidad de los acontecimientos adversos con panitumumab FOLFOX en el grupo de pacientes WT son similares a los resultados obtenidos en el grupo de pacientes WT para el exón 2 de KRAS.²⁶⁶

En 2014 se ha publicado el estudio PEAK en pacientes con enfermedad metastásica no tratados previamente KRAS WT (exón 2, codones 12 y 13). Un objetivo secundario preespecificado fue evaluar el efecto del tratamiento en el panel extendido que incluye los exones 2, 3 y 4 de KRAS y NRAS. En el análisis de la SLP para los pacientes KRAS WT no se encontraron diferencias estadísticamente significativas: 10,9 vs 10,1 HR, 0,87; 95%IC (0,65 - 1,17), $P = 0,353$. En el subanálisis para el panel del RAS ampliado, la diferencia entre los grupos sí fue estadísticamente significativa: 13,0 (95%IC10,9-15,1) vs 9,5 95% IC (9,0 -12,7); HR 0,65; 95%IC (0,44-0,96); $P = 0,029$. En cuanto a la SG (meses), en el análisis del KRAS la diferencia obtuvo significación (panitumab vs BV 34,2; 95%IC (26,6 - NA) vs, 24,3 95%IC (21,0 - 29,2); HR, 0,62; 95% CI, (0,44 - 0,89); $P = 0,009$). Recibieron el subsiguiente tratamiento anti-EGFR el 21% y el 38% en los grupos de panitumab y BV y el subsiguiente anti-VGEF un 40% y un 24%. En cambio, no fue significativamente diferente el subanálisis del RAS, SG (meses) panitumab vs BV 41,3; 95%IC (28,8 - 41,3) vs 28,9 95%IC (23,9 - 31,3); HR, 0,63; 95% CI, (0,39 - 1,02); $P = 0,058$. Recibieron el subsiguiente anti-EGFR un 22% en el grupo de panitumab vs un 37% en el grupo de BV y anti-VGEF un 40% vs un 33%. El grupo de panitumumab experimentó más toxicidad dérmica e hipomagnesemia, y los pacientes con BB experimentaron más hipertensión.²⁶⁸

f. Anti-EGFR o antiangiogénico

Disponemos de tres estudios de comparación directa entre anticuerpos anti-EGFR y anti-VEGF.^{186,201,268} El estudio clínico CALGB/SWOG 80405, fase III aleatorizado, se diseñó para incluir pacientes con cáncer colorrectal metastásico candidatos a tratamiento con quimioterapia en primera línea. Los pacientes recibían tratamiento con FOLFOX6m o FOLFIRI, a discreción del investigador, y eran aleatorizados a cetuximab, bevacizumab o ambos fármacos (esta última rama de tratamiento se cerró durante el reclutamiento fruto de los resultados negativos de los estudios de combinación). El protocolo de estudio se modificó con la inclusión de 1.420 pacientes y desde entonces solo se permitió

la inclusión de pacientes con cáncer colorrectal metastásico KRAS exón 2 no mutado. El análisis de eficacia practicado en la población KRAS exón 2 no mutado (N = 1137) no demostró diferencias significativas entre ambas ramas de tratamiento en SG (objetivo primario). El posterior análisis no planificado en la población RAS no mutado tampoco demostró diferencias (HR = 0,88, IC 95% 0,86 – 1,24). En el estudio FIRE-3, un ensayo clínico fase III aleatorizado, los pacientes con cáncer colorrectal metastásico KRAS exón 2 no mutado eran aleatorizados a recibir FOLFIRI + bevacizumab o FOLFIRI + cetuximab.²⁰¹

El objetivo primario del estudio era la tasa de respuesta objetiva. El estudio fue negativo en su objetivo primario dado que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de respuestas observadas en los dos brazos (58% en el grupo tratado con bevacizumab vs 62% en el grupo tratado con cetuximab), con una odds ratio de 1,18 (IC 95% 0,85 – 1,64). No obstante, sí se observaron diferencias en SG a favor de cetuximab (28,7 meses versus 25 meses, HR = 0,77, IC 95% 0,62 – 0,96), diferencias que se mantuvieron al analizar la supervivencia en la población RAS no mutado.²⁶⁹

Tal como se ha señalado en el apartado anterior, el estudio PEAK comparó panitumumab y bevacizumab.²⁶⁸ Aunque no demostró diferencias en el objetivo primario (SLP), se observó beneficio de panitumumab en la población RAS no mutado con una HR de 0,63, IC 95% (0,39 – 0,96). Respecto a otros objetivos secundarios, también se observó un beneficio a favor de panitumumab en SG (34,2 meses versus 24,3 en la población KRAS exón 2 no mutado y 41,3 meses versus 28,9 meses en la población RAS no mutado).

Teniendo en cuenta los resultados no consistentes entre los tres estudios, no podemos extraer conclusiones robustas respecto a si el uso de un anti-EGFR en primera línea en pacientes RAS no mutado es superior al uso de un anti-VEGF.

g. Combinación de terapias biológicas

i. Bevacizumab con cetuximab

El estudio CAIRO2,²⁷⁰ estudió el efecto en la supervivencia libre de progresión de la adición de cetuximab a la combinación de capecitabina, oxaliplatino y bevacizumab como tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico. Los resultados obtenidos fueron peores en el grupo de tratamiento con cetuximab, con una media de supervivencia de 9,4 meses respecto a 10,7 meses y peor calidad de vida. No obstante, se confirmó el papel del gen KRAS como predictor de la respuesta en el grupo de cetuximab.

ii. Bevacizumab y panitumumab

El estudio de fase III PACCE²⁷¹ evaluó el tratamiento con bevacizumab y quimioterapia (oxaliplatino o irinotecán) con o sin panitumumab como primera línea del cáncer colorrectal metastásico. Se asignaron 823 pacientes a la cohorte de oxaliplatino y 230 pacientes a la de irinotecán. El estudio se detuvo

prematuramente porque los datos del análisis intermedio demostraron peores resultados con la combinación de panitumumab: SLP de 10 meses vs 11,4 meses (HR 1,27 [IC 95% 1,06-1,52]) y una supervivencia media de 19,4 meses vs 24,5 meses, con un incremento significativo de la toxicidad. De acuerdo con estos resultados no se recomienda el uso de esta combinación.

RECOMENDACIÓN

En **primera línea** de la enfermedad irreseccable se elige el tratamiento más adecuado en función del perfil molecular del paciente, la efectividad y la toxicidad de los tratamientos previos ensayados. En pacientes con ECOG PS 0-2 (ECOG 2 solo si este se atribuye a masa tumoral voluminosa y sintomática) y expectativa de vida superior a 3 meses:

1) RAS WT

- FOLFIRI ± cetuximab.
- FOLFOX ±cetuximab.
- FOLFOX ± panitumumab.
- FOLFOXIRI ± bevacizumab. En pacientes **no** candidatos a anti-EGFR, en función del estado mutacional de BRAF, la localización del tumor primario y/o el objetivo del tratamiento.
- FOLFOX ± bevacizumab. En pacientes **no** candidatos a anti-EGFR, en función del estado mutacional de BRAF, la localización del tumor primario y/o el objetivo del tratamiento.
- CAPOX ± bevacizumab. En pacientes **no** candidatos a anti-EGFR, en función del estado mutacional de BRAF, la localización del tumor primario y/o el objetivo del tratamiento.
- Capecitabina ± bevacizumab. En pacientes de edad avanzada, **no** candidatos a anti-EGFR, en función del estado mutacional de BRAF, la localización del tumor primario y/o el objetivo del tratamiento.

2) RAS MUT:

- FOLFOX ± bevacizumab
- FOLFOXIRI ± bevacizumab
- CAPOX ± bevacizumab
- Capecitabina ± bevacizumab. En pacientes de edad avanzada.

Tabla 5. Estudios donde se evalúa el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal avanzado y/o metastásico con esquemas que incluyen agentes biológicos

Ref	Estudio	Tipo de estudio	n	Tratamientos	Resultados	Conclusiones
					Estudios con bevacizumab	
272	Hurwitz H <i>et al.</i> (2004)	Fase III, aleatorizado	813 1ª línea met	IFL + BV vs IFL	SLP: 10,6 m vs 6,2 m ($p < 0,001$; HR = 0,54) SG: 20,3 m vs 15,6 m ($p < 0,001$; HR = 0,66) TR: 44,8% vs 34,8% ($P = 0,004$) Tox grado ≥ 3 : 84,9% vs 74,0% ($p < 0,01$) Hipertensión grado 3: 11% vs 2,3% ($p < 0,01$)	La adición de BV a la QT basada en FU aporta mejoras significativas en la supervivencia en el CCRm.
214	Fuchs CS <i>et al.</i> (2007)	Estudio BICC-C: fase III, aleatorizado	430 + 117 1ª línea met	Periodo 1: mFOLFIRI vs mIFL vs CapeIRI Periodo 2: mFOLFIRI + BV vs mIFL + BV	<u>Periodo 1:</u> SLP: 7,6 m vs 5,9 m vs 5,8 m (mFOLFIRI vs mIFL: HR = 1,51 [IC 95% 1,16-1,97]) (mFOLFIRI vs CapeIRI: HR = 1,36 [IC 95% 1,04-1,80]) SG: 23,1 m vs 17,6 m ($p = 0,09$) vs 18,9 m (ns) TR: 47,2% vs 43,3% vs 38,6% (ns) <u>Periodo 2:</u> SLP: 11,2 m vs 8,3 m (ns) SG: > 22,6 m vs 19,2 m (HR muerte = 2,34 [IC 95% 1,34-4,12]) TR : 57,9% vs 53,3% (ns)	Diseñado inicialmente para valorar eficacia y seguridad de 3 regímenes con IRI. Más adelante se modifica el protocolo para añadir BV a mFOLFIRI y mIFL y se para el brazo CapeIRI. mFOLFIRI y mFOLFIRI + BV son superiores a los comparadores en términos de eficacia e igual de seguros. Es más efectivo combinar IRI + BV en un régimen de FU en infusión.
215	Hurwitz H <i>et al.</i> (2005)	Fase III, randomizado	210 1ª línea met	RP + BV vs IFL	SLP: 8,8 m vs 6,8 m (HR = 0,86 [IC 95% 0,60-1,24]) SG: 18,3 m vs 15,1 m (HR de muerte = 0,82 [IC 95% 0,59-1,15]) TR: 40% vs 37% ($p = 0,66$) Tox grado ≥ 3 : 77,1% vs 81,6% Hemorragia, hipertensión, proteinuria grado 3: RP + BV > IFL Neutropenia grado ≥ 3 : RP + BV < IFL	RP + BV es tan efectivo y bien tolerado como RP + IRI (IFL), en 1ª línea de CCRm.
215	Kabbinavar F <i>et al.</i> (2005)	Fase II, aleatorizado	209 1ª línea met	RP + BV vs RP	TR: 26% vs 15,2% ($p = 0,055$) SLP: 9,2 m vs 5,5 m (HR = 0,50 [IC 95% 0,34-0,73]) SG: 16,6 m vs 12,9 m (HR de muerte = 0,79 [IC 95% 0,56-1,10]) Tox grado ≥ 3 : 87% vs 71% Hemorragia, hipertensión, proteinuria grado 3: RP + BV > RP	RP + BV aporta beneficios clínicos significativos en pacientes considerados no candidatos a recibir QT de 1ª línea con IRI.
250	Hurwitz H <i>et al.</i> (2009)	Análisis de subgrupos según estado del KRAS	230 1ª línea met	IFL + BV vs IFL	<u>Pacientes KRAS wild type</u> (n = 152): SLP 13,5 m vs 7,4 m ($p < 0,0001$; HR = 0,44) SG: 27,7 m vs 17,6 m ($p = 0,04$; HR = 0,58)	Se evalúan el 28,3% de los 813 pacientes del ensayo pivotal (Hurwitz <i>et al.</i> 2004).

Ref	Estudio	Tipo de estudio	n	Tratamientos	Resultados	Conclusiones
					TR:60,0% vs 37,3% (P = 0,006) <u>Pacientes KRAS mutado (n = 78):</u> SLP 9,3 m vs 5,5 m (p = 0,0008; HR = 0,41) SG: 19,9 m vs 13,6 m (p = 0,26; HR = 0,69) TR:43,2% vs 41,2% (P = 0,86)	El beneficio clínico de BV no parece depender del estado del KRAS.
255	Hochster H <i>et al.</i> (2008)	Estudio TREE: 2 fase III, aleatorizados, abiertos, secuenciales	373 1ª línea met	TREE-1: FOLFOX6 vs bFOL vs CAPOX TREE-2: mismos esquemas + BV	TREE-1: TR: 41% vs 20% vs 27% SLP: 8,7 m vs 6,9 m vs 5,9 m SG: 19,2 m vs 17,9 m vs 17,2 m Tox grado ≥ 3: 59% vs 36% vs 67% TREE-2: TR: 52% vs 39% vs 46% SLP: 9,9 m vs 8,3 m vs 10,3 m SG: 26,1 m vs 20,4 m vs 24,6 m Tox grado ≥ 3: 59% vs 51% vs 56%	La adición de BV a los regímenes de OX/fluoropirimidina es bien tolerado y no cambia el perfil global de EA en primera línea de CCRm. Además consigue una SG mediana de 2 años aproximadamente.
218	Saltz L <i>et al.</i> (2008)	Fase III, aleatorizado	1.401 1ª línea met	CAPOX/FOLFOX4 ± BV	QT + BV vs QT + pbo: TR: 38% vs 38% (OR = 1,00 [IC 97,5% 0,78-1,28]) SLP: 9,4 m vs 8,0 m (HR = 0,83 [IC 97,5% 0,72-0,95]) SG: 21,3 m vs 19,9 m (HR = 0,89 [IC 97,5% 0,76-1,03]) Tox grado ≥ 3: 80% vs 75%	La adición de BV a la QT basada en OX mejora la SLP en primera línea de CCRm, sin mejorar la TR.
273	Tebbutt <i>et al.</i> (2010)	Fase III, abierto	417 1ª línea met	Capecitabina vs Cape + BV + Mitomicina Cape + BV	SLP : 5,7 meses con C, 8,5 meses con CB y 8,4 meses con CBM (C vs CB: HR: 0,63; CI95%, 0,50 a 0,79; < 0,001; C v CBM: HR, 0,59; CI95%, 0,47 a 0,75; P < 0,001), SG 18,9 meses con capecitabina y 16,4 meses con CBM;	Toxicidad aceptable y de acuerdo con el perfil conocido del fármaco, Sin diferencias en calidad de vida.
241	Masi <i>et al.</i> (2010)	Fase II, aleatorizado	57 1ª línea met	FOLFOXIRI + BV vs FOLFOXIRI x6 m + BV Mantenimiento c/15 d	Media de seguimiento del estudio: 28,8 meses SLP 10 meses: 74% (62-85) Neutropenia, diarrea, estomatitis, neurotoxicidad, trombosis, hipertensión Tox grado 3-4 BV en mantenimiento: hipertensión (n = 5 [14%]) y neurotoxicidad (n = 3 [8%])	La combinación BV + FOLFIRI es bien tolerada. Hay que esperar a los resultados del fase III (TRIBBE).
274	Tol <i>et al.</i> (2009)	Fase III	755 1ª línea met	BV-Cape-Ox vs Cetu-BV-Cape-Ox	SLP 10,7 m vs 9,4 m (p = 0,01) SG 20,3 m vs 19,4 m (p = 0,16) Cetu-BV-Cape: SLP KRAS mutado vs SLP KRAS wild type: 8,1m vs 10,5 m	La adición de cetuximab al esquema de BV-Cape-Ox provoca una disminución de la SLP y una peor calidad de vida de los pacientes.

Ref	Estudio	Tipo de estudio	n	Tratamientos	Resultados	Conclusiones
					Calidad de vida: 0,4 puntos de mejora por BV-Cape-Ox y 0 puntos por Cetu-BV-Cape-Ox	
258	Feliu (2014)	GEMCAD: fase II. Estudio BECOX	68 1ª línea met	BV-Cape-Ox	TTP: 11,1 m SG: 20,4 m TR: 46%	La combinación BV-Cape-Ox es efectiva y bien tolerada en pacientes de edad avanzada ≥ 70 años.
275	Vamvakas (2014)	Fase II. Estudio HORG	48 1ª línea met	BV-Cape-Ox	TR: 46,8% SLP: 7,9 m SG: 20,1 m	La combinación BV-Cape-Ox es efectiva y segura en pacientes de edad avanzada ≥ 70 años.
219	Loupakis (2014) Loupakis, C	Fase II	508 1ª línea met	BV-FOLFIRI vs BV-FOLFOXIRI	SLP: 12,1 m vs 9,7 m ($p = 0,003$) TR: 65% vs 53% ($p = 0,006$) SG: 31m vs 25,8m ($p: 0,054$) Toxicidad grado 3-4 (neurotoxicidad, mucositis, diarrea y neutropenia) superior en grupo experimental,	La combinación BV-FOLFOXIRI aporta beneficios clínicos significativos, pero con un perfil de toxicidad peor.
276	Simkens (2015)	Fase III, aleatorizado	558 1ª línea met	BV-Cape Mantenimiento vs observación	SLP: 11,7 m vs 8,5 m ($p < 0,0001$) Más incidencia EPP (23%) en grupo de mantenimiento, Calidad de vida similar en ambos grupos	El mantenimiento con BV-Cape es efectivo y no afecta a la calidad de vida.
249	Hegewisch-Becker S (2015) Hegewisch-Becker S	Fase III aleatorizado, no inferioridad	472 1ª línea met	BV-Fluoropirimidinas mantenimiento vs BV mantenimiento vs observación	TTF: 6,9 m vs 6,1 m vs 6,4 m	El mantenimiento con BV-Cape no es inferior al mantenimiento con BV. De los pacientes en mantenimiento, se realiza reinducción en el 19% del grupo de BV-fluoropirimidinas, en el 43% del grupo de BV en monoterapia y en el 46% del grupo de observación.
252	Cremolini (2015)	Estudio TRIBE: fase III, aleatorizado	508 1ª línea met	FOLFOXIRI + BV vs FOLFIRI + BV	SLP 12,3 m vs 9,7 m (HR = 0,77; IC 95% 0,65–0,93 ; $p = 0,006$) TR 65% vs 54% (OR = 1,59; IC 95% 1,10-2,28 ; $p = 0,013$) SG: 29,8 m vs 25,8 m (HR = 0,8 ; IC 95% 0,65-0,98 ; $p = 0,03$) SG RAS y BRAF wild type: 41,7 m vs 33,5 m (HR = 0,77; IC 95% 0,46-1,27 ; $p = 0,52$) SG RAS y BRAF wild type 37,1 m vs RASmutado 25,6 m vs BRAF mutado 13,4 m (p interacción = 0,52)	SG es objetivo secundario. Seguimiento: 48,1 m.
253	Cremolini (2018)	Estudio MACBETH: fase II, aleatorizado	143 1ª línea met en RAS y BRAF wild type	Cetu + mFOLFOXIRI → Cetu vs BV mantenimiento	PFR a 10 m : 50,8% vs 40,4% ORR: 71,6% EA grado ≥ 3 : neutropenia(31%), diarrea (18%), tox cutánea (16%), astenia (9%), estomatitis (6%) y neutropenia febril (3%), PFR: progression free rate	Ninguno de los dos brazos consigue el objetivo primario de incrementar PFR a 10 m. Inicialmente en KRAS, codones 12, 13 y 61 corregido a RAS I BRAF wild type.

Ref	Estudio	Tipo de estudio	n	Tratamientos	Resultados	Conclusiones
277	Passardi (2015)	Estudio ITACa: fase III, aleatorizado	376 1ª línea met	FOLFOX4 o FOLFIRI + BV vs FOLFOX o FOLFIRI	SLP: 9,6 m vs 8,4 m (HR = 0,86 ; CI 95% 0,70-1,07; p = 0,182) ORR: 50,6% vs 50,0% (p = 0,865) SG: 20,8 m vs 21,3 m (HR = 1,13 ; CI 95% 0,89-1,43; p = 0,317)	No hay diferencias estadísticamente significativas en SLP (objetivo primario), SG ni ORR. Esquemas con bevacizumab: más hipertensión, hemorragia, proteinuria y astenia.
					Estudios con cetuximab	
260	Bokemeyer C <i>et al.</i> (2007, 2009 y 2011)	Estudio OPUS: fase II, aleatorizado	337 1ª línea met	Cetu + FOLFOX4 vs FOLFOX4	TR: 45,6 vs 35,7% Neutropenia, diarrea, leucopenia, rash grado ≥ 3: cetu + FOLFOX4 > FOLFOX4 En el subgrupo de pacientes KRAS wild type (n = 134): TR: 61% vs 37% (p = 0,01) SLP: 7,7 m vs 7,2 m (HR = 0,57, p = 0,02) SLP KRAS wild type: 8,3 vs 7,2 meses p = 0,0064 TR KRAS wild type: 57vs 34% p = 0,0027	La adición de cetu incrementa la TR en 1ª línea de CCRm. Solo la aparición de rash es significativamente superior con cetu.
261	Bokemeyer 2015	Post hoc: estudio OPUS	118	Cetu + FOLFOX4 vs FOLFOX4	En el subgrupo de pacientes RAS wild type (n = 38 + 49): TR: 58% vs 29% (OR = 3,33 ; IC 95% 1,36-8,17 ; p = 0,0084) SLP: 12,0 vs 5,8 m (HR = 0,56 ; IC 95% 0,27-1,04; p = 0,0615) SG: 19,8 vs 17,8 m (HR = 0,94 ; IC 95% 0,56-1,56; p = 0,80) En el subgrupo de pacientes RAS mutado (n = 92 + 75): TR: 37vs 51% (OR = 0,58 ; IC 95% 0,31-1,08 ; p = 0,0865) SLP: 5,6 vs 7,8 m (HR = 1,54 ; IC 95% 1,04-2,29; p = 0,0309) SG: 13,5 vs 17,8 m (HR = 1,29 ; IC 95% 0,91-1,84 ; p = 0,1573)	Los pacientes con otras mutaciones a RAS no se benefician de la adición de cetu a FOLFOX.
212	Tabernero J <i>et al.</i> (2007)	Fase II	43 1ª línea met	Cetu + FOLFOX4	TR: 72% SLP: 12,3 m [7,7-15,8] SG: 30 m [17,8-33,8] Cetu no incrementa la tox de FOLFOX4	Combinación muy activa y bien tolerada, en 1ª línea CCR, que incrementa las tasas de reseabilidad.
198	Van Cutsem E <i>et al.</i> (2007 y 2009)	Estudio CRYSTAL: fase III, aleatorizado	1.217 1ª línea met	Cetu + mFOLFIRI vs mFOLFIRI	SG 19,9 vs 18,6 m (p = 0,042) TR: 47% vs 39% (p = 0,0038) SLP: 8,9 vs 8 m (p = 0,0479) Neutropenia grado ≥ 3: 26,7% vs 23,3%; diarrea grado ≥ 3: 15,2% vs 10,5%; reacciones dermatológicas grado ≥ 3: 18,7% vs 0,2% En el subgrupo de pacientes KRAS wild type (n = 316 + 350): TR: 57%vs 40% (p = 0,005) SG: 23,5 vs 20,0 m (p = 0,009) SLP: 9,9 vs 8,4 m (p = 0,0012)	Cetu + mFOLFIRI reduce el riesgo relativo de progresión en aproximadamente un 15% y aumenta significativamente la TR. Hay diferencias significativas en la tasa de resección completa entre los pacientes tratados con y sin cetuximab del estudio CRYSTAL.

Ref	Estudio	Tipo de estudio	n	Tratamientos	Resultados	Conclusiones
					R0 CRYSTAL: 5,1 y 2%, OR: 2,65 (1,08-6,5) con y sin tratados con y sin cetuximab Tasa metastasectomía: CRYSTAL: 7,9 vs 4,6% OR: 1,82 (0,96-3,47) y OPUS (12% vs 3%, p = 0,024)	
278	Van Cutsem (2015)	Post hoc, estudio CRYSTAL	430	Cetu + mFOLFIRI vs mFOLFIRI	En el subgrupo de pacientes RAS wild type (n = 178 + 189): TR: 66,3% vs 38,6% (OR = 3,11 ; IC 95% 2,03-4,78 ; p <,001) SLP: 11,4 vs 8,4 m (HR = 0,56 ; IC 95% 0,41-0,76 ; p <,001) SG: 28,4 vs 20,2 m (HR = 0,69 ; IC 95% 0,54-0,88 ; p = 0,0024) En el subgrupo de pacientes RAS mutado (n = 246 + 214): TR: 31,7% vs 36,0% (HR = 0,85 ; IC 95% 0,58-1,25 ; p = 0,4) SLP: 7,4 vs 7,5 m (HR = 1,1 ; IC 95% 0,85-1,42 ; p = 0,47) SG: 16,4 vs 17,7 m (HR = 1,05 ; IC 95% 0,86-1,28 ; p = 0,64)	Los pacientes con otras mutaciones a RAS no se benefician de la adición de cetu a FOLFIRI.
279	Maughan Ts <i>et al.</i> (2010)	Estudio COIN: fase III, aleatorizado	1.630 1ª línea met	Cetu + FOLFOX Vs FOLFOX	SG: 17 m vs 17,9 m (HR = 1,04 [IC95% 0,87-1,23, p = 0,067] SLP: 8,6 m vs 8,6 m (HR = 0,96 [IC95% 0,82-1,12, p = 0,60] TR: 64 vs 57%, (OR = 41,35, p = 0,049)	La adición de cetu no mejora la SG ni la SLP, aunque las TR obtenidas son significativamente mejores.
280	Tveit K <i>et al.</i> (2010) Guren (2017)	Estudio NORDIC: fase III, aleatorizado	566 por iTT 1ª línea met	FLOX vs cetu + FLOX	SLP: 8,3 vs 8,2 m (HR = 0,95 ; IC 95% 0,75-1,21 ; p = 0,67) SLP KRAS wild type: 9,3 vs 9,5 m (HR = 1,06 ; IC 95% 0,73-1,55 ; p = 0,77) SG: 20,4 vs 19,7 m (HR = 0,92 ; IC 95% 0,74-1,14 ; p = 0,43) SG KRAS BRAF wild type: 27,3 vs 23,5 m (HR = 1,07 ; IC 95% 0,74-1,55 ; p = 0,70)	La adición de cetu no mejora la SG ni la SLP.
269	Heinemann V <i>et al.</i> (2016)	FIRE-3: fase III, abierto, aleatorizado	592	Cetu + FOLFIRI vs BV FOLFIRI	ITT 297 Cetu FOLFIRI/295 BV FOLFIRI OR 184 (62%; 56,2–67,5) Cetu FOLFIRI /171 (58%; 52,1–63,7) BV FOLFIRI RC13 (4%) Cetu FOLFIRI4 (1%) BV FOLFIRI RP 171 (58%) Cetu FOLFIRI /167 (57%) BV FOLFIRI SD 53 (18%) Cetu FOLFIRI / 85 (29%) BV FOLFIRI PD 21 (7%) Cetu FOLFIRI /16 (5%) BV FOLFIRI NA 39 (13%) Cetu FOLFIRI /23 (8%) BV FOLFIRI <u>Anàlisi de subgrups:</u> RAS WT : 171 Cetu FOLFIRI/ 171 BV FOLFIRI OR 112 (65%; 57,9–72,6) Cetu FOLFIRI/102 (60%; 51,9–67,1) BV FOLFIRI RC 9 (5%) Cetu FOLFIRI/2 (1%) BV FOLFIRI	

Ref	Estudio	Tipo de estudio	n	Tratamientos	Resultados	Conclusiones
					<p>RP 103 (60%) Cetu FOLFIRI/ 100 (58%) BV FOLFIRI SD 26 (15%) Cetu FOLFIRI/ 50 (29%) BV FOLFIRI PD 10 (6%) Cetu FOLFIRI/ 8 (5%) BV FOLFIRI NA 23 (13%) Cetu FOLFIRI/11 (6%) BV FOLFIRI</p> <p>RAS mutant* 34 Cetu FOLFIRI/ 31 BV FOLFIRI OR 13 (38%; 22,2–56,4) Cetu FOLFIRI/18 (58%; 39,1–75,5) BV FOLFIRI RC 0 Cetu FOLFIRI/ 2 (6%) BV FOLFIRI RP 13 (38%) Cetu FOLFIRI/ 16 (52%) BV FOLFIRI SD 12 (35%) Cetu FOLFIRI/ 9 (29%) BV FOLFIRI PD 5 (15%) Cetu FOLFIRI/ 1 (3%) BV FOLFIRI NA 4 (12%) Cetu FOLFIRI/ 3 (10%) BV FOLFIRI</p> <p>ITT SLP (HR 1,06, 95% CI 0,88–1,26; p = 0,55) Cetu FOLFIRI 10,0 meses (95% CI 8,8–10,8) BV FOLFIRI 10,3 meses (9,8–11,3) ITTSG Cetu FOLFIRI (HR 0,77, 95% CI 0,62–0,96; p = 0,017) Cetu FOLFIRI 28,7 meses (95% CI 24,0–36,6) BV FOLFIRI 25,0 meses (22,7–27,6)</p> <p>RAS WT SLP HR 0,93 [95% CI 0,74–1,17]; p = 0,54), Cetu FOLFIRI 10,4 meses [95% CI 9,5–12,2] BV FOLFIRI 10.2 months [9.3–11.5] RAS WT SG HR 0,70, 95% CI 0,53–0,92; p = 0,011 Cetu FOLFIRI 33,1 meses [95% CI 24,5–39,4] BV FOLFIRI 25,6 meses [22,7–28,6]</p> <p>OR: respuesta objetiva, RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, SD: estabilización de la enfermedad, PD: progresión de la enfermedad, NA: no</p>	
210	Tejpar (2017)	Análisis retrospectivo estudios			<p>CRYSTAL Todos Tumores izquierdos Tumores derechos</p>	En la población RAS WT de los estudios Crystal y Fire-3, la población con tumores colorrectales originados en el lado izquierdo tiene un marcado mejor pronóstico que la de los

Ref	Estudio	Tipo de estudio	n	Tratamientos	Resultados	Conclusiones
		CRYSTAL y FIRE-3, 1ª línea met (población RAS WT, estratificación basada en localización tumoral)			<p>Cetu-FOLFIRI FOLFIRI Cetu-FOLFIRI FOLFIRI Cetu-FOLFIRI FOLFIRI (n = 178) (n = 189) (n = 142) (n = 138) (n = 33) (n = 51) ORR (%) 66,3 38,6 72,5 40,6 42,4 33,3 Odds R (95% CI; P) 3,11 (2,03-4,78; < 0,001) 3,99 (2,40-6,62 < 0,001) 1,45 (0,58-3,64; 0,43) SLPm (meses) 11,4 8,4 12,0 8,9 8,1 7,1 HR: (95% CI; P) 0,56 (0,41-0,76; < 0,001) 0,50 (0,34-0,72; < 0,001) 0,87 (0,47-1,62; 0,66) SGm (meses) 28,4 20,2 28,7 21,7 18,5 15,0 HR: (95% CI; P) 0,69 (0,54-0,88; 0,002) 0,65 (0,50-0,86; 0,002) 1,08 (0,65-1,81; 0,76)</p> <p>FIRE-3 Todos Tumores izquierdos Tumores derechos Cetu-FOLFIRI BV-FOLFIRI Cetu-FOLFIRI BV-FOLFIRI Cetu-FOLFIRI BV-FOLFIRI (n = 199) (n = 201) (n = 157) (n = 149) (n = 38) (n = 50) ORR (%) 65,3 58,7 68,8 61,7 52,6 50,0 Odds R (95% CI; P) 1,33 (0,88-1,99; 0,18) 1,37 (0,85-2,19; 0,23) 1,11 (0,48-2,59; 0,83) SLPm (meses) 10,3 10,2 10,7 10,7 7,6 9,0 HR: (95% CI; P) 0,97 (0,78-1,20; 0,77) 0,90 (0,71-1,14; 0,38) 1,44 (0,92-2,26; 0,11) SGm (meses) 33,1 25,0 38,3 28,0 18,3 23,0 HR: (95% CI; P) 0,70 (0,54-0,90; 0,006) 0,63 (0,48-0,85; 0,002) 1,31 (0,81-2,11; 0,28)</p>	originados en el lado derecho. La 1ª línea con Cetuximab-Folfiri beneficia claramente a los pacientes con tumor izquierdo (vs Folfiri o Bevacizumab-Folfiri respectivamente), mientras que los pacientes con tumor derecho obtienen un beneficio limitado de los tratamientos estándar.
183	Arnold (2017)	Análisis retrospectivo combinado estudios CRYSTAL, FIRE-3, CALGB 80405, PRIME, PEAK y 20050181, 1ª línea			<p><u>Estudios panitumumab</u> PRIME Tumores derechos (n = 88) Tumores izquierdos (n = 328) (RAS WT) FOLFOX4 (n = 49) Pani-FOLFOX4 (n = 39) FOLFOX4 (n = 159) Pani-FOLFOX4 (n = 169) SGm (meses) 15,4 11,1 23,6 30,3 HR: (95% CI; P) 0,87 (0,55-1,37; 0,55) 0,73 (0,57-0,93; 0,012) SLPm (meses) 7,0 7,5 9,2 12,9 HR: (95% CI; P) 0,80 (0,51-1,26; 0,33) 0,72 (0,57-0,90; 0,005) ORR (%) 34,8 42,1 52,6 67,9</p>	Peor pronóstico de SG, SLP y ORR para pacientes con tumores derechos que con tumores izquierdos y efecto predictivo del lado del tumor, con mayor efectividad de la quimioterapia más la terapia con anticuerpos EGFR en comparación con quimioterapia o quimioterapia y bevacizumab, con mayor efecto en pacientes con tumores izquierdos.

Ref	Estudio	Tipo de estudio	n	Tratamientos	Resultados	Conclusiones
		met (población RAS WT)			<p>Odds R (95% CI; P) 1,36 (0,60-3,08; 0,46) 1,91 (1,33-2,72; < 0,001)</p> <p>PEAK Tumores derechos (n = 36) Tumores izquierdos (n = 107) (RAS/BRAF WT) BV-FOLFOX6 (n = 14) Pani-FOLFOX6 (n = 22) BV-FOLFOX6 (n = 54) Pani-FOLFOX6 (n = 53)</p> <p>SGm (meses) 21,04 17,4 32,0 43,4</p> <p>HR: (95% CI; P) 0,67 (0,30-1,50; 0,32) 0,77 (0,46-1,28; 0,31)</p> <p>SLPm (meses) 12,6 8,7 11,5 14,6</p> <p>HR: (95% CI; P) 1,04 (0,50-2,18; 0,91) 0,68 (0,45-1,04; 0,07)</p> <p>ORR (%) 50,0 63,6 57,4 64,1</p> <p>Odds R (95% CI; P) 1,75 (0,57-5,41; 0,33) 1,33 (0,72-2,46; 0,37)</p> <p>20050181(2ª L) Tumores derechos (n = 70) Tumores izquierdos (n = 298)</p> <p>(RAS WT) FOLFIRI (n = 39) Pani-FOLFIRI (n = 31) FOLFIRI (n = 148) Pani-FOLFIRI (n = 150)</p> <p>SGm (meses) 8,1 10,3 16,6 20,1</p> <p>HR: (95% CI; P) 1,14 (0,68-1,89; 0,62) 0,96 (0,75-1,23; 0,75)</p> <p>SLPm (meses) 2,4 4,8 5,8 8,0</p> <p>HR: (95% CI; P) 0,75 (0,45-1,27; 0,28) 0,88 (0,69-1,12; 0,30)</p> <p>ORR (%) 2,6 13,3 13,2 49,7</p> <p>Odds R (95% CI; P) 5,69 (0,60-53,63; 0,13) 6,49 (3,73-11,30; < 0,001)</p> <p><u>Estudios cetuximab</u></p> <p>CRYSTAL Tumores derechos (n = 84) Tumores izquierdos (n = 280)</p> <p>FOLFIRI (n = 51) cetu-FOLFIRI (n = 33) FOLFIRI (n = 138) cetu-FOLFIRI (n = 142)</p> <p>SGm (meses) 15,0 18,5 21,7 28,7</p> <p>HR: (95% CI; P) 1,08 (0,65-1,81; 0,77) 0,65 (0,50-0,86; 0,002)</p> <p>SLPm (meses) 7,1 8,1 8,9 12,0</p> <p>HR: (95% CI; P) 0,87 (0,47-1,62; 0,66) 0,50 (0,34-0, < 0,001)</p> <p>ORR (%) 33,3 42,4 40,6 72,5</p> <p>Odds R (95% CI; P) 1,45 (0,58-3,64; 0,43) 3,99 (2,40-6,62 < 0,001)</p> <p>FIRE-3 Tumores derechos (n = 88) Tumores izquierdos (n = 306)</p>	

Ref	Estudio	Tipo de estudio	n	Tratamientos	Resultados	Conclusiones
					<p>BV-FOLFIRI (n = 50) cetu-FOLFIRI (n = 38) BV-FOLFIRI (n = 149) cetu-FOLFIRI (n = 157) SGm (meses) 23,0 18,3 28,0 38,3 HR: (95% CI; P) 1,31 (0,81-2,11; 0,27) 0,63 (0,48-0,85; 0,002) SLPm (meses) 9,0 7,6 10,7 10,7 HR: (95% CI; P) 1,44 (0,92-2,26; 0,11) 0,90 (0,71-1,14; 0,38) ORR (%) 50,0 52,6 61,7 68,8 Odds R (95% CI; P) 1,11 (0,48-2,59; 0,81) 1,37 (0,85-2,19; 0,19) CALGB 80405 Tumores derechos (n = 149) Tumores izquierdos (n = 325) BV-QT (n = 78) cetu-QT (n = 71) BV-QT (n = 152) cetu-QT (n = 173) SGm (meses) 29,2 13,7 32,6 39,3 HR: (95% CI; P) 1,36 (0,98-1,99; 0,11) 0,77 (0,59-0,99; 0,05) SLPm (meses) 10,2 7,5 11,2 12,7 HR: (95% CI; P) 1,64 (1,15-2,36; 0,007) 0,84 (0,66-1,06; 0,15) ORR (%) 39,7 42,3 57,9 69,4 Odds R (95% CI; P) 1,11 (0,61-2,01; 0,73) 1,65 (1,16-2,34; 0,005)</p>	
186	Venook (2017)	Estudio CALGB 80405: fase III, abierto, aleatorizado (población KRAS WT)	1.137 1ª línea met	Cetu + QMT o BV + QMT (mFOLFOX6 o FOLFIRI)	<p>Cetu + QMT BV + QMT (n = 578) (n = 559) SG 30,0 m 29,0 m (HR = 0,88; IC95% [0,77–1,01]; p = 0,08) SLP 10,5 m 10,6 m (HR = 0,95; IC95% [0,84–1,08]; p = 0,45) TR 59,6% 55,2% (dif 4,4%; IC95% [1,0%–9,0%]; p = 0,13)</p> <p>Subgrupo no planificado RAS WT: SG HR = 0,88; IC95% [0,72–1,08]; p = 0,24 SLP HR = 1,03; IC95% [0,86–1,24]</p>	Ninguna diferencia significativa en la SG entre la adición de cetuximab y bevacizumab a la QMT como tratamiento biológico inicial.
269	Stintzing (2016)	Actualización estudio PRIME: fase III, abierto, aleatorizado	1.183 1ª línea met 1.096 (KRAS) n = 656 (KRAS WT)	Pani + FOLFOX vs FOLFOX	<p>SLP 10,0 m (9,3–11,4) vs 8,6 m (7,5–9,5); HR = 0,80 IC 95% [0,67–0,95] p = 0,01 SG (68% acontecimientos) 23,9 m (20,3–27,7) vs 19,7 m (17,6–22,7); HR = 0,88 IC95%; [0,73–1,06]; p = 0,17 SG análisis exploratorio datos maduros (> 80% acontecimientos) 23,8 m (20,0–27,7) vs 19,4 m (17,4–22,6; HR = 0,83 IC95%; [0,70–0,98]; p = 0,03</p>	<p>La variable principal es la SLP. Panitumumab presenta diferencias estadísticamente significativas en la SLP en pacientes KRAS exón 2 wild type, con una tendencia a mejor SG y una mejor SG observada en una actualización exploratoria.</p> <p>La determinación del estado mutacional de RAS se hizo de forma retrospectiva y se trata de un análisis exploratorio. Pero se realizó utilizando normas estadísticas rigurosas que posibilitan sacar conclusiones robustas del valor predictivo del estado mutacional de RAS.</p>

Ref	Estudio	Tipo de estudio	n	Tratamientos	Resultados	Conclusiones
					Estudios con panitumumab	
266	Douillard JY, <i>et al.</i> , (2010)	Estudio PRIME: fase III, abierto, aleatorizado	1.183 1ª línea met	Pani + FOLFOX vs FOLFOX	KRAS mutado: peores SLP y TR con la combinación con panitumumab KRAS wild type (n = 656) SG: 23,9% vs 19,7% HR, 0,83; (0,67- 1,02); P_0,072 SLP: 9,6 vs 8 m (HR], 0,80; (0,66 - 0,97; P_0,02) TR: 55% vs 48% OR: 1,35, p = 0,068 Metastasectomía (WT): 10,5% vs 9,4%	Panitumumab obtiene una mejora estadísticamente significativa en la SLP.
281	Hecht <i>et al.</i> (2009)		1.053 1ª línea met	BV + QMT basada en Ox ± Pani o BV + QMT basada en Iri ± Pani	SLP 10 m (brazos experimentales) vs 11,4 m (brazos control) HR 1,27 (1,06-1,52)	El estudio se detuvo prematuramente por el empeoramiento en SLP y el incremento en toxicidad asociado a panitumumab en combinación con QMT (IRI u OX).
282	Douillard JY, <i>et al.</i> (2014)	Actualización Estudio PRIME: fase III, abierto, aleatorizado	1.183 1ª línea met 1.096 (KRAS) 656 (KRAS WT)	Pani + FOLFOX vs FOLFOX	SLP 10,0 m (9,3–11,4) vs 8,6 m (7,5–9,5); HR = 0,80 IC 95% [0,67–0,95] p = 0,01 SG (68% acontecimientos) 23,9 m (20,3–27,7) vs, 19,7 m (17,6–22,7; HR = 0,88 IC95%; [0,73–1,06]; p = 0,17 (68% acontecimientos) SG análisis exploratorio datos maduros (80% acontecimientos) 23,8 m (20,0–27,7) vs, 19,4 m (17,4–22,6; HR = 0,83 IC95%; [0,70–0,98]; p = 0,03	La variable principal es la SLP. Panitumumab presenta diferencias estadísticamente significativas en la SLP en pacientes KRAS exón 2 wild type, con una tendencia a mejor SG y una mejor SG observada en una actualización exploratoria. La determinación del estado mutacional de RAS se efectuó de forma retrospectiva y se trata de un análisis exploratorio, pero se realizó utilizando normas estadísticas rigurosas que posibilitan sacar conclusiones robustas del valor predictivo del estado mutacional de RAS.
268	Schwartzberg Ls <i>et al.</i> , (2014)	PEAK	285	Pani + FOLFOX vs BV FOLFOX	SLP (meses) PANI vs BV 10,9 vs 10,1 HR, 0,87; 95%IC (0,65 - 1,17), P = 0,353, SG (meses) PANI vs BV 34,2; 95%IC (26,6 - NA) vs, 24,3 95%IC (21,0 - 29,2); HR, 0,62; 95% CI, (0,44 - 0,89); P = 0,009, Análisis según panel del RAS ampliado SLP (meses) PANI vs BV 13,0 (95%IC10,9-15,1) vs 9,5 95% IC 9,0 a 12,7; HR,0,65;95%IC (0,44-0,96);P = 0,029 SG (meses) PANI vs BV 41,3; 95%IC (28,8 - 41,3) vs, 28,9 95%IC (23,9 - 31,3); HR, 0,63; 95% CI, (0,39 - 1,02); P = 0,058,	Originalmente incluía pacientes con tumores KRAS exón 2 wild type. Se practicó un análisis prospectivo para detectar otras mutaciones en KRAS, NRAS y BRAF. El objetivo principal es la SLP.
283	Carrato A, <i>et al.</i> ,	Estudio PLANET-TTD: fase II,	77 1ª línea met LLD	Pani + FOLFOX4 vs Pani + FOLFIRI	Pani + FOLFOX4 Pani + FOLFIRI KRAS WT (n = 38) (n = 39)	Los dos regímenes consiguen altas tasas de respuesta y reducciones tumorales precoces que permiten resección

Ref	Estudio	Tipo de estudio	n	Tratamientos	Resultados	Conclusiones
	(2017)	abierto, aleatorizado	(liver-limited disease) (KRAS WT) 53 (RAS WT)		TR 74% (60-88) 67% (52-82); p = 0,501 R0-R1 resection rate 34% (19-49) 46% (31-62); p = 0,285 SLP 13 m 14 m HR = 0,9; IC95% [0,6–1,5]; p = 0,728) SG 37 m 41 m HR = 1,0; IC95% [0,6–1,8]; p = 0,966) RAS WT (n = 27) (n = 26) TR 78% (62-94) 73% (56-90); p = 0,691 R0-R1 resection rate 26% (9-42) 54% (35-73); p = 0,038 SLP 13 m 15 m HR = 0,7; IC95% [0,4–1,3]; p = 0,307) SG 39 m 49 m HR = 0,9; IC95% [0,5–1,9]; p = 0,824)	potencialmente curativa. No se observan diferencias significativas de eficacia entre los dos regímenes.

SLP: supervivencia libre de progresión; TR: tasa de respuesta; SG: supervivencia global; HR: hazard ratio; m: meses; sem: semanas; met: metastásico; tox: toxicidad; ns: no significativo; QT: quimioterapia; CCR: cáncer colorrectal; CCRm: cáncer colorrectal metastásico; EA: efecto adverso; FU: 5-fluorouracil; cape: capecitabina; LV: folinato cálcico; OX: oxaliplatino; IRI: irinotecán; BV: bevacizumab; cetu: cetuximab; pbo: placebo; IFL: IRI + RP; RP: LV + FU bolos semanales x 6 + 2 sem descanso; FOLFOX4: OX día 1 + De Gramont; FOLFOX6: OX día1 + LVFU2; De Gramont: LV + FU bolo + infusión FU 22 h x 2 d c/14 días; LVFU2: LV día 1 + FU bolo día 1 + infusión FU 46 h c/14 días; IROX: IRI + OX c/3 sem; Esquema Mayo: LV + FU bolo x 5 días c/28; FOLFIRI: IRI día 1 + De Gramont; mFOLFIRI: IRI día 1 + LVFU2; mIFL: IRI + LV + FU bolos semanales x 2 + 1 sem descanso; CapeIRI: IRI día 1 + Cape x14 d c/3 sem; bFOL: OX c/2 sem + LV + FU bolo semanal x 6 + 1 sem descanso; CAPOX: OX día1 + cape x14 d c/3 sem.

vi. Líneas de tratamiento posteriores en el CCRm

La selección de la segunda línea y posteriores de tratamiento del cáncer colorrectal metastásico depende de los esquemas empleados en la primera línea e incluye, generalmente, uno o más agentes que no han sido utilizados en la terapia inicial para el cáncer colorrectal metastásico. En general, se plantea en pacientes con buen estado clínico y funcional con el objetivo de prolongar la supervivencia preservando la calidad de vida.

1. Fluoropirimidinas + oxaliplatino vs FOLFIRI

De acuerdo con los resultados del estudio GERCOR, tal como se ha apuntado previamente, los esquemas secuenciales mFOLFIRI → FOLFOX o FOLFOX → mFOLFIRI son igualmente válidos y efectivos en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico en primera línea y después de progresión.²³³ En este estudio se obtuvieron SG de 21,5 meses con el primer esquema, respecto a los 20,6 meses obtenidos con la segunda secuencia, aunque en segunda línea de tratamiento FOLFOX parecía aportar mejores resultados en SLP y TR (4,2 meses hasta la progresión vs 2,5 meses con mFOLFIRI; 15% de respuestas vs 4% con mFOLFIRI). Así, se considera que un paciente que ha sido tratado con FOLFIRI en primera línea de cáncer colorrectal metastásico podrá ser tratado con FOLFOX en segunda línea en caso de progresión de la enfermedad. Y, contrariamente, aquellos pacientes que hayan recibido FOLFOX en primera línea podrán ser tratados de forma efectiva con FOLFIRI en segunda línea después de progresión.

Por extrapolación de la experiencia obtenida en primera línea, en la que se demuestra una eficacia comparable de los dos esquemas,^{235,239,284-286} se considera que FOLFOX y CAPOX son equivalentes en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico después de una primera progresión. También se dispone de los resultados de un ensayo clínico fase III, con 627 pacientes, en el que se demuestra que CAPOX tampoco es inferior a FOLFOX4 en segunda línea del cáncer colorrectal metastásico tras un tratamiento de primera línea basado en IRI (HR para SLP de 0,97 [IC 95% 0,83-1,14]; HR para SG de 1,03 [IC 95% 0,87-1,23], de FOLFOX4 vs CAPOX. Por lo tanto, cuando se recomienda tratar a los pacientes de cáncer colorrectal metastásico en primera o segunda línea con el esquema FOLFOX, este se puede considerar equivalente a tratarlos con CAPOX.

2. Terapias biológicas

a. Bevacizumab

El uso de los agentes biológicos en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que han progresado a alguna línea previa de QT también ha sido explorado. Giantonio *et al.* diseñaron un ensayo clínico para comparar la eficacia y seguridad de BV asociado a FOLFOX respecto a FOLFOX solo y BV solo en pacientes en segunda línea de tratamiento para la enfermedad metastásica previamente tratados con QT basada en FU/IRI¹⁹² (tabla 9). Los resultados fueron significativamente mejores para la rama FOLFOX + BV en términos de TR, SLP (HR de progresión comparado con FOLFOX solo 0,61) y SG (HR de muerte 0,75 respecto a FOLFOX).

El estudio fase II de Vinzenci y col. evaluó la combinación de BV + 5-fluorouracil(5-FU)/folínico en 48 pacientes con cáncer colorrectal metastásico que habían progresado durante o después de tratamiento de primera línea con oxaliplatino, tratamiento de segunda línea con irinotecán y tratamiento de tercera línea con cetuximab con irinotecán semanal.²⁸⁷ Los resultados del estudio mostraron un modesto beneficio del uso de bevacizumab en combinación con el esquema De Gramont en pacientes ampliamente pretratados.

En el año 2013 se publicó una nueva evidencia^{288,289} respecto al uso de BV más QT en pacientes que han progresado a un tratamiento anterior con BV. Se permitían todos los tratamientos estándar basados en fluoropirimidinas + oxaliplatino o irinotecán. El esquema consistía en quimioterapia (QT) + bevacizumab: fluorouracil en bolo, en infusión continua o capecitabina + irinotecán u oxaliplatino ± bevacizumab 2,5 mg/kg/semana iv (= 5 mg/kg iv c/2 semanas iv o 7,5 mg/kg c/3 semanas iv). El tratamiento se mantenía hasta progresión, toxicidad inaceptable o rechazo del paciente a continuar. No se permitía la reducción de dosis de bevacizumab. Los pacientes eran estratificados según la quimioterapia de primera línea (basada en irinotecán o en fluorouracil), la SLP después de la primera línea de tratamiento (≤ 9 meses o $9 >$ meses), el tiempo desde la última dosis de bevacizumab (≤ 42 días o $42 >$ días) y ECOG PS 0 o 1-2. La diferencia fue de 1,4 meses HR 0,81; IC 95% [0,69–0,94], $p = 0,0062$. Las tasas de respuesta fueron bajas en ambos grupos, si bien una mayor proporción de pacientes tratados con bevacizumab consiguió control de la enfermedad (análisis post hoc) respecto a los que recibieron quimioterapia sola. Estas cifras no eran inesperadas dado que se trataba de pacientes que ya habían recibido el anticuerpo en la primera línea de tratamiento. El análisis de subgrupos exploratorios en función del estado de KRAS ($n = 616$) mostró beneficios en términos de SLP con bevacizumab y quimioterapia en pacientes con tumores KRAS wild type (HR 0,61 [0,49-0,77], $p < 0,0001$) y tumores KRAS mutados (HR 0,70 [0,56 -0,89]; $p = 0,003$). Los pacientes con KRAS wild type tenían una mejor SG con bevacizumab y quimioterapia que con la quimioterapia sola (HR 0,69 [0,53-0,90]; $p = 0,005$). En cambio, no había diferencia en SG entre los grupos de tratamiento en los pacientes con mutaciones de KRAS (HR 0,92 [0,71-1,18]; $p = 0,50$). No obstante, la prueba de interacción del tratamiento con el estado de KRAS fue negativa tanto para la SLP ($p = 0,4436$) como para la SG ($p = 0,1266$), por lo que no se demuestra que el efecto del tratamiento dependa del estado mutacional de KRAS, si bien el estudio ML18147 no tenía suficiente potencia para detectar diferencias

entre los grupos de tratamiento entre los diferentes subgrupos de KRAS.^{288,289} En las guías del NCCN v4 2019 se recomienda, entre otras opciones, el uso de bevacizumab.¹⁰⁹

b. Cetuximab

Cetuximab (cetux) también ha sido evaluado en el contexto del cáncer colorrectal metastásico como segunda línea de tratamiento, en monoterapia o asociado a IRI. En el estudio pivotal de Cunningham *et al.* se comparó directamente cetuximab en monoterapia con cetuximab + IRI en pacientes que habían progresado a una QT previa basada en IRI y se observó que la TR era doble en el grupo tratado con la combinación respecto al tratamiento de cetuximab en monoterapia (22,9% vs 10,8%, $p = 0,007$),²⁹⁰ reduciéndose el riesgo de progresión un 46%. Por lo tanto, la combinación cetuximab + IRI era preferible a cetuximab solo como terapia para el cáncer colorrectal metastásico después de la primera progresión en los pacientes capaces de tolerar la combinación.

Por otra parte, un ensayo clínico canadiense, fase III aleatorizado, abierto, evaluó la eficacia de cetuximab en tercera línea respecto a la mejor terapia de apoyo en 572 pacientes con cáncer colorrectal metastásico previamente tratados con esquemas de QT con IRI y OX.²⁹¹ La SG mediana fue de 6,1 meses con cetuximab y de 4,6 meses en el grupo sin intervención terapéutica activa (HR = 0,77 [IC 95% 0,64-0,92]), mientras que la SLP fue de 1,9 meses con cetuximab respecto a 1,8 meses con terapia de apoyo (HR = 0,676 [IC 95% 0,568-0,804]).

Al evaluar el efecto de cetuximab sobre la supervivencia teniendo en cuenta solo el subgrupo de pacientes KRAS wild type ($n = 230$) se observaron mejores resultados que en el global de la población: el HR para SG fue de 0,55 y para SLE de 0,40.²⁹² En cuanto a la TR global reportada en el grupo tratado con cetuximab, pasó del 6,6% en el conjunto de la población estudiada al 12,8% cuando solo se tenían en cuenta los pacientes sin mutación en el gen KRAS.²⁹²

Por lo tanto, este ensayo clínico confirma que el tratamiento con cetuximab en monoterapia en pacientes con cáncer colorrectal metastásico en tercera línea es superior a la mejor terapia de apoyo, de forma que, indirectamente, queda justificado el brazo control del ensayo clínico pivotal previamente comentado. Los resultados indican asimismo que en pacientes con cáncer colorrectal metastásico ya tratados previamente se obtienen mejores beneficios en términos de eficacia en pacientes KRAS wild type.

Recientemente se han publicado los resultados del estudio EPIC, fase III, donde se compara la eficacia de cetuximab + IRI respecto a IRI solo en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que han progresado a un régimen de QT previa basada en FU/OX.²⁹³ Los autores del estudio concluyen que la adición de cetuximab al tratamiento con IRI mejora la SLP y las TR de manera significativa, mejorando al mismo tiempo la calidad de vida de los pacientes. Los autores señalan igualmente en la discusión que los resultados de eficacia de cetuximab según el estado del KRAS están siendo evaluados

después de que, tal como se ha comentado, varias publicaciones ya hayan indicado que la presencia de mutaciones en este gen es un fuerte predictor de mala respuesta a cetuximab.

c. Panitumumab

Este agente biológico anti-EGFR ha demostrado tener capacidad para generar respuesta y estabilización de la enfermedad con unas tasas de aproximadamente el 30% administrado en monoterapia en pacientes con cáncer colorrectal metastásico.²⁵¹ En un ensayo clínico fase III publicado por Van Cutsem *et al.* se comparó el efecto de panitumumab (pani) respecto a la mejor terapia de apoyo en 463 pacientes con cáncer colorrectal metastásico que habían progresado al tratamiento previo para la enfermedad metastásica con fluoropirimidinas, IRI y OX.²⁹⁴ Panitumab se asoció significativamente a una superior SLP (8 semanas vs 7,3 semanas de mediana sin panitumab, HR = 0,54) y a una TR más alta (después de un mínimo de 12 meses de seguimiento, 10% con panitumab respecto a 0% con terapia de apoyo, $p < 0,0001$), aunque no se observó ninguna diferencia en términos de SG (HR = 1,0).

Posteriormente se desarrolló un estudio de extensión de esta fase III en el que se asignó aleatoriamente a 176 pacientes a recibir terapia de apoyo con o sin panitumumab. Los efectos secundarios más frecuentemente detectados fueron dermatológicos. En cuanto a eficacia, uno de los pacientes consiguió RC (0,6%), 19 pacientes (11%) obtuvieron RP y 58 pacientes (33%) enfermedad estable. La media de SLP fue de 9,4 semanas (8,0-13,4) y la SG fue de 6,3 meses.²⁹⁵

En una evaluación posterior de la evolución de los pacientes según el estado del gen KRAS, se observó que los pacientes KRAS wild type eran los únicos que se beneficiaban del tratamiento con panitumab, de forma que la SLP aumentaba hasta 12,3 semanas en vez de las 7,3 obtenidas en los pacientes KRAS wild type tratados con la mejor terapia de apoyo (HR = 0,45 [IC 95% 0,34-0,59]).²⁵¹ Por su parte, los pacientes con mutaciones en el gen KRAS no obtuvieron ningún beneficio del tratamiento con panitumab (7,4 semanas con panitumab vs 7,3 con la mejor terapia de apoyo (HR = 0,99 [IC 95% 0,73-1,36])).

Globalmente, la SG fue significativamente superior en el grupo de pacientes KRAS wild type que en los pacientes con KRAS mutado (HR = 0,67 [IC 95% 0,55-0,81]). Sin embargo, no se observaron diferencias en SG entre el grupo tratado con panitumab y el grupo asignado a la mejor terapia de apoyo ni en ninguno de los dos subgrupos de KRAS. Una posible explicación es que, a diferencia del estudio canadiense, el diseño de este ensayo clínico preveía la posibilidad de cruce a recibir panitumab en caso de progresión de los pacientes tratados con la mejor terapia de apoyo.

La conclusión del estudio fue que, tal como se ha apuntado en el caso de cetuximab, la eficacia de este nuevo anti-EGFR en monoterapia se limita a los pacientes sin mutaciones en el gen KRAS, hasta el punto de que en el informe del EMEA en el que se autoriza la comercialización de panitumab se especifica que solo se utilizará en pacientes que expresen EGFR y sin mutaciones en el gen KRAS

(wild type), con cáncer colorrectal metastásico que hayan fracasado en regímenes de QT que contengan fluoropirimidinas, OX e IRI.²⁹⁶

La Agencia Europea del Medicamento ha aprobado el uso de panitumumab como segunda línea, en combinación con FOLFIRI, en pacientes que han recibido un esquema basado en fluoropirimidinas (excepto irinotecán) como primera línea. Esta decisión se basa en los resultados del estudio fase III publicado recientemente por Peeters *et al.*^{296,297}

El estudio evaluaba la combinación de panitumumab con FOLFIRI respecto a FOLFIRI en 1.186 pacientes con cáncer colorrectal metastásico que habían progresado al tratamiento previo con fluoropirimidinas. Los resultados concluían que los pacientes con KRAS wild type obtenían mejores resultados en SLP, SG y TR que los pacientes con KRAS mutado, aun cuando los efectos eran inferiores en comparación con los resultados de estudios anteriores (SLP 5,9 vs 3,9 meses [$p = 0,004$]), SG (14,5 vs 12,5 meses, p : ns) y TR (35% vs 10% [$p < 0,001$]). Hay que tener en cuenta que en el estudio se permitió el cruce de los pacientes, lo que posiblemente incide en la falta de significación estadística de la SG.

d. Aflibercept

El uso de aflibercept en segunda línea y posteriores del cáncer colorrectal metastásico se recomienda sobre la base del estudio de fase III VELOUR, un ensayo fase III, doble ciego, aleatorizado (1:1), multicéntrico que comparó el tratamiento con aflibercept 4 mg/kg el día 1 ($n = 612$) + FOLFIRI vs placebo 4 mg/kg ($n = 614$). No se permitía el cruce a aflibercept cuando los pacientes del grupo control presentaban progresión. Como variable principal se usó la SG y como secundarias la SLP y la tasa de respuesta. Los pacientes solo tenían que haber recibido un tratamiento previo con quimioterapia para la enfermedad metastásica mediante un esquema que contuviera oxaliplatino. Según el informe EPAR, el análisis primario de eficacia demostró una diferencia pequeña pero clínicamente significativa de 1,44 meses en la mediana de SG entre los dos grupos. En el ensayo, el riesgo de muerte asociado a aflibercept se redujo un 18% comparado con el grupo control. Las variables de eficacia secundarias fueron consistentes con el efecto observado para la SG. Se demostró la superioridad en SG de la adición de aflibercept a FOLFIRI respecto a la combinación placebo/FOLFIRI, si bien la magnitud del efecto era pequeña. El resultado de la variable principal está refrendado por los resultados de las variables secundarias (SLP, tasa de respuesta). En la segunda línea del cáncer colorrectal metastásico se espera una mediana de SG de aproximadamente 10-13 meses. Un beneficio de SG de HR = 0,817, aunque es robusto, se considera relativamente modesto desde el punto de vista clínico. La toxicidad global de aflibercept en la combinación estudiada fue considerada por la EMA como significativa, no siempre manejable, y en algunos pacientes llevó incluso a interrumpir la quimioterapia. Pero, pese a esta toxicidad, había todavía una ventaja pequeña pero clínicamente relevante con aflibercept (1,44 meses), por lo que se consideró que los beneficios asociados a aflibercept superaban los riesgos.

Recientemente se han presentado los resultados del análisis de eficacia basado en biomarcadores en el estudio Velour.

El uso de aflibercept en la enfermedad avanzada o metastásica se considera después de la primera progresión y también en el tratamiento de primera línea cuando hay metástasis metacrónicas irresecables y el paciente ha recibido FOLFOX adyuvante en los 12 meses previos.^{298,299}

e. Regorafenib

El regorafenib es un inhibidor de la proteína quinasa con actividad ante las quinasas implicadas en la angiogénesis del tumor (VEGFR1, -2, -3, TIE2), la oncogénesis (KIT, RINDE, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) y el microambiente del tumor (PDGFR, FGFR). Es un fármaco oral con dosis de 160 mg/día durante 21 días en ciclos de 28 días. Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCM) que han sido tratados previamente o que no se consideran candidatos a las terapias disponibles. Como terapias previas se consideran la quimioterapia basada en fluoropirimidinas, una terapia anti-VEGF y una terapia anti-EGFR. El estudio pivotal es el CORRECT, multicéntrico, aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado con placebo, fase III, en el que se compara regorafenib más la mejor terapia de apoyo (n = 505) vs la mejor terapia de apoyo más placebo (n = 255). Este estudio incluyó únicamente enfermos con ECOG 0-1.

En términos de SLP, regorafenib demuestra retrasar la progresión de la enfermedad tanto en el colon (n = 220, HR 0,55 [0,45-0,67]) como en el recto (HR 0,45 [0,33-0,62]). En cambio, muestra beneficio en SG en los pacientes con cáncer de colon (n = 495, HR 0,70 [0,56-0,89]), pero no en los pacientes con cáncer de recto (n = 220, HR 0,95 [0,63-1,43]).

Se realizó un análisis exploratorio de tres biomarcadores genéticos (KRAS, PIK3CA, BRAF) y 15 marcadores biológicos no genéticos que se consideran relevantes para el cáncer colorrectal (ANG-2, IL-6, IL-8, VEGFR-1, TIE-1, VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-A-121, BMP-7, VWF, M-CSF, SDF-1 y TIMP-2). No se han identificado biomarcadores séricos o plasmáticos predictivos que correlacionen los resultados con el tratamiento con regorafenib.³⁰⁰

El estudio REBECCA³⁰¹ explora los resultados en 690 pacientes incluidos en un programa de uso compasivo francés multicéntrico (136 centros). La mediana de tiempo de tratamiento es de 2,2 meses, rango (0,1-20,5), La supervivencia global mediana obtenida fue de 5,6 meses. La SG registrada en el año fue del 22%. Dos pacientes causaron exitus (un hematoma cerebral y una perforación intestinal) y se sospecha una posible relación con el fármaco. Las manifestaciones de toxicidad más frecuentes fueron fatiga, síndrome mano-pie, diarrea, anorexia, hipertensión y mucositis. La fatiga y el síndrome mano-pie fueron los acontecimientos adversos más frecuentes de grado 3-4.

En nuestro ámbito se considera que regorafenib es un fármaco de uso excepcional en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. El Programa de armonización farmacoterapéutica (PAF) considera que, en el caso de regorafenib, el beneficio clínico obtenido no compensa el riesgo que se asume.³⁰²

f. Trifluridina/tipiracil

El ensayo clínico RECOURSE es un estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado con placebo en el que no se permitió el cruce entre los grupos.³⁰³ Los pacientes eran visitados cada dos semanas mientras estaban recibiendo el tratamiento y cada ocho después de detenerlo. La progresión radiológica y la respuesta fueron evaluadas por el investigador cada ocho semanas siguiendo los criterios RECIST versión 1,1. La eficacia se analizó en la población por intención de tratar (ITT), constituida por todos los pacientes aleatorizados, y la seguridad en todos los pacientes que habían recibido por lo menos una dosis. Las características demográficas y de la enfermedad estaban bien equilibradas entre los grupos de tratamiento al inicio del estudio. Los pacientes incluidos en el estudio RECOURSE tenían que haber recibido todos los medicamentos disponibles para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico en el momento de diseñarlo. La indicación de regorafenib es la misma que la de trifluridina/tipiracil, pero este medicamento no estaba comercializado a principios del estudio y solo el 17% de los pacientes incluidos en el grupo de intervención y el 19,9% en el grupo placebo habían sido tratados previamente. Por consiguiente, la elección de placebo como comparador se considera adecuada. Respecto a los tratamientos administrados posteriormente, aproximadamente un 40% de los pacientes de cada grupo recibieron alguna terapia sistémica. La proporción de pacientes tratados con regorafenib después del estudio fue de alrededor del 15% en ambos grupos. La SG se considera una variable principal adecuada para evaluar un medicamento indicado en la última línea de tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. La progresión de la enfermedad y la respuesta fueron valoradas por el investigador y, en consecuencia, el riesgo de sesgo es más alto que si hubieran sido valoradas por un comité independiente. No se evaluó la calidad de vida con cuestionarios validados, lo que se considera una limitación puesto que es una variable relevante en pacientes con esperanza de vida corta. En el European Public Assessment Report (EPAR) se señala la falta de herramientas suficientemente sensibles para medirla en pacientes con enfermedad metastásica tan avanzada. Sin embargo, se evaluó el tiempo hasta ECOG \geq 2. Debe tenerse en cuenta que la valoración del estado funcional puede ser subjetiva y no es una medida directa de la calidad de vida.

Trifluridina/tipiracil aumenta la SG una mediana de 2 meses y reduce el riesgo de muerte un 31% respecto a PBO. Se considera un efecto modesto en el contexto de una última línea de tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. En cuanto al análisis por subgrupos de la eficacia en la SG:

- Se mantuvo en los subgrupos definidos de acuerdo con los criterios de estratificación en los pacientes que habían recibido previamente regorafenib y en los que desarrollaron refractariedad a fluoropirimidinas durante la última línea de tratamiento administrada antes del estudio,

- No se observaron diferencias entre los grupos en los pacientes australianos ni en los que habían recibido solo dos líneas previas de tratamiento, lo que podría explicarse por el pequeño tamaño de la muestra de pacientes incluidos en Australia y por los tratamientos recibidos después del estudio, respectivamente.

El beneficio en la SG se mantuvo asimismo cuando se ajustó por tres factores identificados como significativos de pronóstico (tiempo desde el diagnóstico de la primera metástasis, estado funcional ECOG y número de lugares de metástasis) (HR: 0,69; IC 95%: 0,58 a 0,81). Por otra parte, parece que la eficacia disminuye en pacientes con insuficiencia renal moderada, pero hay que considerar que tan solo el 9,2% de los pacientes incluidos se encontraban en esta situación. En el ensayo no se incluyeron pacientes con insuficiencia renal grave o terminal.

Los resultados del RECURSE en la SLP concuerdan con los de la SG, con un incremento estadísticamente significativo de la mediana de 0,3 meses. Al igual que en la SG, la eficacia en la SLP se mantuvo en todos los subgrupos analizados excepto en los pacientes australianos, probablemente debido al tamaño del subgrupo.

Se realizó un análisis *post hoc* en la cohorte de pacientes del RECURSE incluidos en España (n = 112; n trifluridina/tipiracil = 80 y n placebo = 32) y los resultados fueron consistentes con los de la población total del estudio [mediana de la SG: 6,8 vs, 4,6 meses (HR = 0,47; IC 95%: 0,28 a 0,78; p = 0,0032) y mediana de la SLP: 2,0 vs, 1,7 meses (HR = 0,47; IC 95%: 0,30 a 0,74; p = [0,001]).^{304,305}

No se observaron diferencias entre trifluridina/tipiracil y PBO en el TRO, pero sí en la TCM debido a una mayor proporción de pacientes con enfermedad estable en el grupo de intervención. El tiempo hasta ECOG ≥ 2 fue significativamente más largo en el grupo de intervención que en el grupo control. Actualmente no se ha identificado ningún marcador predictivo de respuesta al tratamiento con trifluridina/tipiracil. El análisis por subgrupos de la SG y de la SLP no mostró diferencias según el estado del KRAS (wild type/mutado). No hay datos según el estado mutacional del BRAF porque solo estaban disponibles en el 15% de los tumores.

Los pacientes incluidos en el RECURSE son similares a los candidatos a recibir tratamiento con trifluridina/tipiracil. Casi el 80% habían sido diagnosticados de enfermedad metastásica ≥ 18 meses antes. La mayoría (60,9%) habían recibido ≥ 4 líneas previas de tratamiento y casi la mitad (46,5%) ≥ 4 para la enfermedad metastásica, lo que indica que la población estaba intensamente pretratada y es coherente con la indicación aprobada. Respecto a la edad, la mediana fue de 63 años, tan solo el 7,5% tenía ≥ 75 años y no se incluyó ningún paciente de edad ≥ 85 años. La proporción con estado funcional ECOG 0 y 1 y con KRAS wild type y mutado fue similar (50%) dentro de cada grupo y entre grupos. La exclusión de pacientes con estado funcional ECOG ≥ 2 y la pequeña muestra de pacientes de edad ≥ 75 años se consideran limitaciones porque una proporción considerable de la población diana de trifluridina/tipiracil podría presentar estas características. La frecuencia de visitas y de evaluación de la

progresión radiológica se consideran adecuadas, así como la asociación del mejor tratamiento de apoyo en ambas ramas.

El perfil de seguridad de trifluridina/tipiracil es consistente con el esperado para un análogo de pirimidinas, con la mielosupresión y la toxicidad gastrointestinal como las RA más frecuentes. En el estudio RECURSE, experimentaron alguna RA un 31% más de pacientes en el grupo de trifluridina/tipiracil que en el grupo de placebo. Se desconoce si esta diferencia tiene impacto en la calidad de vida, pero se considera un incremento importante dado que la diferencia de la duración mediana de tratamiento es de solo una semana. Casi el 50% de los pacientes del grupo de intervención en el RECURSE experimentaron RA grado ≥ 3 , pero parece que estas son manejables y tienen una tolerabilidad aceptable dado el bajo porcentaje de discontinuaciones por EA o EA graves (3,6%).

Se dispone de los resultados³⁰⁶ de la farmacovigilancia durante un periodo de seis meses de 3.420 pacientes japoneses con cáncer colorrectal metastásico tratados con trifluridina/tipiracil. El perfil de seguridad del medicamento fue similar al de los ensayos clínicos y no se observaron EA diferentes. Como ya se ha indicado, el único medicamento comercializado actualmente con la misma indicación que trifluridina/tipiracil es regorafenib. Los dos fármacos son considerados por los paneles del NCCN y de la ESMO opciones válidas una vez han fracasado las combinaciones de QT convencional con anticuerpos.

Por otro lado, también se han evaluado la eficacia y la tolerancia de la combinación de bevacizumab y quimioterapia en pacientes de edad avanzada.^{258,275} En el estudio fase II BECOX,²⁵⁸ 68 pacientes con cáncer colorrectal metastásico con ECOG 0-1 y ≥ 70 años recibieron tratamiento con capecitabina + oxaliplatino + bevacizumab x 6 ciclos y posteriormente continuaron sin oxaliplatino. El tiempo hasta la progresión (objetivo primario) fue de 11,1 meses, con una SG de 20,4 meses y una tasa de respuesta del 46%. Con un esquema de tratamiento ligeramente diferente, el estudio fase II AXELOX demostró una tasa de respuesta (objetivo primario) del 46,8%, una SLP de 7,9 meses y una SG de 20,1 meses.²⁷⁵ Con un perfil de toxicidad aceptable, la combinación de QT basada en capecitabina + bevacizumab puede ser considerada una opción de tratamiento en pacientes de edad avanzada y ECOG ≤ 1 .

En nuestro ámbito (CatSalut) el acuerdo de la Comisión Farmacoterapéutica para el Sistema Sanitario Integral de utilización pública de Cataluña (CFT-SISCAT) considera que, dada la ausencia de criterios que permitan recomendar su empleo de forma generalizada, el uso de este medicamento debe considerarse de forma excepcional.³⁰⁷

3. Combinación de tratamientos dirigidos

La triple terapia, encorafenib, binimetinib y cetuximab, se ha ensayado en un estudio fase III con 665 pacientes con cáncer colorrectal metastásico BRAF V600E mutados que habían progresado a una o dos líneas previas. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 a la triple terapia, un doblete de cetuximab con encorafenib o la rama control (cetuximab-irinotecán o cetuximab- FOLFIRI) a criterio del

investigador. Se ha presentado un análisis intermedio con una mediana de seguimiento de 7,8 meses. La mediana de SG en el grupo de la triple terapia es de 9,0 meses, IC 95% (8,0-11,4) vs 5,4 meses, IC 95%(4,8-6,6) en el grupo control. Comparando el triplete con el grupo control la HR es de 0,38 IC95% (0,29-0,49). Los acontecimientos adversos más comunes en el grupo de la triple terapia fueron mayoritariamente gastrointestinales y relacionados con la piel: náuseas, vómitos, diarrea y dermatitis acneiforme. Actualmente este tratamiento se encuentra pendiente de evaluación por parte de las agencias reguladoras (FDA y EMA). En nuestro entorno, hasta que se apruebe por parte de la EMA, la AEMPS y el CatSalut, recomendamos incluir la opción de recibir tratamiento **en tercera línea** dentro de los circuitos de medicamentos especiales de los diferentes centros a pacientes con las características siguientes: ECOG PS 0-1 y expectativa de vida superior a 3 meses; recomendamos la indicación del doblete de encorafenib con cetuximab. Esta decisión queda supeditada a una posible evaluación por parte del Programa de armonización farmacoterapéutica (PAF) del CatSalut.

4. Inmunoterapia en inestabilidad de microsatélites

Hay datos de efectividad y seguridad con inmunoterapia en pacientes con cáncer colorrectal con inestabilidad de microsatélites. El estudio fase II Keynote 164 evaluó la efectividad de pembrolizumab (200 mg c/3 semanas) en términos de respuesta por criterios RECIST v1.1 (revisión central) en pacientes que habían recibido dos o más líneas de tratamiento previo (cohorte A) y en pacientes que habían recibido una o más líneas previas (cohorte B).³⁰⁸ En ambas cohortes se observó una tasa de respuesta del 33%, por lo que resultó un estudio positivo. La SLP media fue de 2,3 meses en la cohorte A y de 4,1 meses en la cohorte B, con una SG media de 31,4 meses en la cohorte A y todavía no alcanzada en la cohorte B. También se han publicado los resultados de la rama de tratamiento de la combinación de nivolumab 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg en pacientes con cáncer colorrectal metastásico o recurrente con tumores con inestabilidad de microsatélites (estudio fase II Checkmate 142).³⁰⁹ En este caso se incluyeron pacientes que habían progresado o eran intolerantes a una o más líneas de tratamiento, aunque también eran elegibles pacientes que rechazaban la quimioterapia. El 76% de los pacientes incluidos habían recibido dos o más líneas de tratamiento. La tasa de respuesta observada, objetivo primario del estudio, fue del 54,6%, con un 83% de respuestas prolongadas (igual o superior a 6 meses). En ambos estudios el perfil de toxicidad fue el esperado.

Segunda línea

En segunda línea hay que elegir el tratamiento más adecuado en función del perfil molecular del paciente y la efectividad y toxicidad de los tratamientos previos ensayados. En pacientes con ECOG PS 0-1 y expectativa de vida superior a 3 meses se recomienda:

a. RAS WT

- FOLFIRI ± panitumumab. Si no han recibido anti-EGFR previamente.
- FOLFIRI ± aflibercept. En caso de haber recibido bevacizumab en primera línea, este ha de haber sido bien tolerado.
- FOLFOX ± bevacizumab. En caso de haber sido tratados con bevacizumab en primera línea, lo han de haber recibido durante ≥ 3 meses con una SLP > 9 meses.
- Irinotecán en monoterapia ± cetuximab. En caso de contraindicación de 5-FU.

b. MUT

- FOLFIRI ± aflibercept. En caso de haber recibido bevacizumab en primera línea, este tiene que haber sido bien tolerado.
- FOLFIRI ± bevacizumab. Solo si han recibido bevacizumab en primera línea durante más de 3 meses con una SLP > 9 meses.
- FOLFOX ± bevacizumab. En caso de haber sido tratados con bevacizumab en primera línea, lo tienen que haber recibido durante ≥ 3 meses con una SLP > 9 meses.

Tercera línea

En tercera línea hay que elegir el tratamiento más adecuado en función del perfil molecular del paciente, la efectividad y la toxicidad de los tratamientos previos ensayados. En pacientes con ECOG PS 0-1 y expectativa superior a 3 meses se recomienda:

RAS WT

- Irinotecán en monoterapia ± cetuximab
- Cetuximab en monoterapia
- Panitumumab en monoterapia

BRAF V600E mutados

En **tercera línea de tratamiento**, los pacientes con esta mutación se benefician de tratamiento dirigido basado en el estudio BEACON. Esta indicación, en fecha 27/1/2020 se encuentra pendiente de evaluación por parte de las agencias reguladoras.

Tabla 6. Estudios que evalúan líneas posteriores de tratamiento del cáncer colorrectal avanzado y/o metastásico

Ref.	Estudio	Tipo de estudio	n	Tratamientos	Resultados	Conclusiones
251	Sobrero AF <i>et al.</i> (2008)	Estudio EPIC Fase III, aleatorizado, abierto	1.298 2ª línea met	Cetu sem + IRI (c/3 sem) vs IRI (c/3 sem)	TR: 16,4% vs 4,2% (p < 0,0001) SLP: 4,0 m vs 2,6 m (HR = 0,692 [IC 95% 0,62-0,78]) SG: 10,7 m vs 10,0 m (HR = 0,975 [IC 95% 0,85-1,11]) Neutropenia grado ≥ 3: 31,8% vs 25,4% En el subgrupo de pacientes KRAS wild type (n = 192): TR: 10,3% vs 7,4% (p = 0,61) SLP: 4,0 m vs 2,8 m (HR = 0,773 [IC 95% 0,57-1,04]) SG: 10,9 m vs 11,6 m (HR = 1,29 [IC 95% 0,89-1,85])	Posible confusión en los resultados de los análisis de supervivencia puesto que el 47% de los pacientes del grupo IRI recibieron cetu durante el seguimiento. En pacientes que han progresado a QT basada en FU/OX, cetu + IRI mejora los resultados de eficacia y calidad de vida respecto a IRI solo. Los pacientes KRAS mutado responden peor a cetu.
310	Cunningham D <i>et al.</i> (2004) (BOND)	Fase III, aleatorizado, abierto	329 2ª-3ª línea met	Cetu + IRI vs Cetu	SLP: 4,1 m vs 1,5 m (HR = 0,54 [IC 95% 0,42-0,71]) SG: 8,9 m vs 6,9 m (HR = 0,91 [IC 95% 0,68-1,21]) TR: 22,9% vs 10,8% (p = 0,007) Tox grado ≥ 3: 65,1% vs 43,5% (p < 0,001) Neutropenia, diarrea grado ≥ 3: cetu + IRI > cetu	Pacientes que han progresado a QT basada en IRI. Reducción del 46% del riesgo de progresión. No aporta diferencias en SG. Cetu obtiene resultados comparables a QT basada en OX, en enfermedad refractaria a IRI.
289	Tournigand C (2004)	GERCOR	226	Rama A: FOLFIRI → FOLFOX6 Rama B: FOLFOX6 → FOLFIRI	SLP a 1ª L. Rama A: FOLFIRI: 8,5 IC95%[7,0-9,5] Rama B: FOLFOX6: 8,0 IC96% [6,2-9,4]; P: 0,26 SLP a 2ª L. Rama A: FOLFOX: 4,2 IC95%[3,7-5,2] Rama B: FOLFIRI: 2,5 IC95%[2,1-3,3] P: 0,003 Segunda SLP = RAMA A 14,2 IC95%[12,0-16,9]; RAMA B 10,9 IC95% [9,0-14,6]; p = 0,64 SG RAMA A 21,5 IC95% [16,9-25,2]; RAMA B 20,6 IC95%[17,7-24,6]; p = 0,99	No hay diferencias entre las ramas de tratamiento según la secuencialidad.

Ref.	Estudio	Tipo de estudio	n	Tratamientos	Resultados	Conclusiones
311	Rothenberg ML <i>et al.</i> (2008)	Fase III, aleatorizado, abierto	627 2ª línea met	CAPOX vs FOLFOX4	SLP: 4,7 m vs 4,8 m (HR = 0,97 [IC 95% 0,83-1,14]) SG: 11,9 m vs 12,6 m (HR = 1,03 [IC 95% 0,87-1,23]) TR: 15% vs 12% (OR = 1,28 [IC 95% 0,81-2,01])	CAPOX no es inferior a FOLFOX en segunda línea de CCRm. Estudio de no inferioridad.
287	Giantonio BJ <i>et al.</i> (2007)	Fase III, aleatorizado, abierto	829 2ª línea met	FOLFOX4 + BV vs FOLFOX4 vs BV	TR : 22,7% vs 8,6% (p < 0,0001) vs 3,3% SLP: 7,3 m vs 4,7 m (HR = 0,61; p < 0,0001) vs 2,7 m SG: 12,9 m vs 10,8 m (HR de muerte = 0,75; p = 0,0011) vs 10,2 m Hipertensión, hemorragia, vómitos grado ≥ 3: FOLFOX4 + BV > FOLFOX4	Pacientes que han progresado a QT basada en FU/IRI. La adición de BV a FOLFOX mejora la supervivencia en pacientes con CCRm tratados previamente.
286	Porschen (2007)	Fase III grupo AIO	476	FUFOX vs CAPOX	SLP CAPOX 7,6 FUFOX 8,0 HR 1,17 IC 95% [0,96-1,43] p = 0,117 SG CAPOX 16,8 FUFOX 18,8 HR 1,12 IC 95% [0,92-1,38] p = 0,26	

Ref.	Estudio	Tipo de estudio	n	Tratamientos	Resultados	Conclusiones
293, 312	Jonker <i>et al.</i> (2007) Karapetis <i>et al.</i> (2008)	Fase III, aleatorizado, abierto	572 3ª línea met	Cetu vs mTS	TR: 6,6% vs 0% (p < 0,0001) SLP: 1,9 m vs 1,8 m (HR = 0,676 [IC 95% 0,568-0,804]) SG: 6,1 m vs 4,6 m (HR = 0,77 [IC 95% 0,64-0,92]) En el subgrupo de pacientes KRAS wild type (n = 230): SLP: 3,7 m vs 1,9 m (HR = 0,40 [IC 95% 0,30-0,54]) SG: 9,5 m vs 4,8 m (HR = 0,55 [IC 95% 0,41-0,74])	Pacientes intolerantes o que han progresado a QT basada en IRI y OX. Cetu en monoterapia en "última línea" para el tratamiento del CCRm es superior a la mTS. Valida indirectamente el brazo control del AC pivotal (Cunningham <i>et al.</i>).
291	Vincenzi <i>et al.</i> (2010)	Fase II	48 3ª línea met	BV + 5-FU/folínico	SLP 3,5 meses (IC95% 2,3-6,9 meses) y la mediana SG 7,7 meses (IC95% 3,9-11,9 meses). Toxicidades grado 3- 4: diarrea (20,8%), fatiga (14,5%) y estomatitis (12,5%). Otras toxicidades: hipertensión, trombosis y perforación intestinal en un 50%, 18,7%, y 4,16%, respectivamente	Modesto beneficio del uso de bevacizumab en combinación con el esquema De Gramont en pacientes ampliamente pretratados.
295, 313	Van Cutsem E <i>et al.</i> (2007) Amado G <i>et al.</i> (2008)	Fase III, aleatorizado, abierto	463 2ª-3ª línea met	Pani vs mTS	TR: 10% vs 0% (p < 0,0001) SLP: 8 sem vs 7,3 sem (HR = 0,54 [IC 95% 0,44 -0,66]) SG: HR = 1,0 [IC 95% 0,82-1,22] En el subgrupo de pacientes KRAS wild type (n = 243): SLP: 12,3 sem vs 7,3 sem (HR = 0,45 [IC 95% 0,34-0,59]) SG: HR = 0,99 [IC 95% 0,75-1,29]	Pacientes que han progresado a QT con FU, IRI u OX. En pacientes KRAS mutado no se observa beneficio en SLP de panitumumab (HR = 0,99). La eficacia de panitumumab en monoterapia en el CCRm se reduce a los pacientes KRAS wild type.

Ref.	Estudio	Tipo de estudio	n	Tratamientos	Resultados	Conclusiones
297	Peeters <i>et al.</i> (2010)	Fase III, aleatorizado, abierto	1.186 2ª línea met	Pani + FOLFIRI vs FOLFIRI	SLP KRAS wild type: 5,9 m vs 3,9 m (HR 0,73 [IC95% 0,59-0,90, p = 0,004]) SLP KRAS mutado: 5 m vs 3,9 m (HR 0,85 [IC95% 0,68-1,06 p = 0,14]) SG KRAS wild type: 14,5 m vs 12,5 m (HR 0,85 [IC95% 0,70-1,04, p = 0,12]) SG KRAS mutado: 11,8 m vs 11,1 m (HR 0,94 [IC95% 0,76-1,18 p = ns]) TR KRAS wild type: 35 vs 10% (p < 0,001) TR KRAS mutado: 13 vs 14% (p = ns)	Panitumumab mejora de forma significativa en pacientes KRAS wild type, la SLP y la respuesta objetiva, pero no la SG. Este beneficio no se mantiene en pacientes KRAS mutado.
299	Van Custem <i>et al.</i> , VELOUR (2013)	Fase III, aleatorizado, doble ciego	1.226 2ª línea met	Afli + FOLFIRI vs FOLFIRI	SLP: 6,90 m vs 4,67 m (HR 0,758[IC95% 0,578-0,995 p = 0,00007]) SG: 13,5 m vs 12,06 m (HR 0,817 [IC95% 0,713-0,937, p = 0,0032]) TR: 198,8% vs 11,1% (p = 0,0001)	Se demostró la superioridad en SG de la adición de aflibercept a FOLFIRI respecto a la combinación placebo/FOLFIRI, si bien la magnitud del efecto era pequeña. Un beneficio de SG de HR = 0,817, aunque es robusto, se considera un beneficio clínico relativamente modesto.
288	Bennouna (2013)	Estudio fase III, abierto, prospectivo, aleatorizado (1:1), multicéntrico e internacional	820 2a línea después de haber progresado en 1ª línea a BV.	Quimioterapia (QT) + Bevacizumab(n = 409) Vs QT (n = 410)		QT = fluorouracil en bolo, en infusión continua o capecitabina + irinotecán u oxaliplatino ± bevacizumab 2,5 mg/kg/semana iv (= 5 mg/kg iv c/2 semanas iv o 7,5 mg/kg c/3 semanas iv). Todos los tratamientos estándar basados en fluoropirimidinas + oxaliplatino o irinotecán estaban permitidos.

Ref.	Estudio	Tipo de estudio	n	Tratamientos	Resultados	Conclusiones
300	Grothey A	Fase III, multicéntrico (aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado con placebo, REBECCA	3ª línea o posterior	Rg + ETS vs placebo + ETS	Pacientes que han sido tratados previamente o que no se consideran candidatos a las terapias disponibles. Como terapias previas se consideran la quimioterapia basada en fluoropirimidinas, una terapia anti-VEGF y una terapia anti-EGFR. SG días (mediana [IC 95%]); 194 (177,214) vs 152 (134,178); 0,79 IC 95% 0,664-0,939 ; p = 0,003791 SG meses (1 mes = 28 días) = 6,9 vs 5,4 SG a los 12 meses: 24,1% vs, 17,0%	
301	Adenis A, (2016)	Cohorte	654 (de 1.178 pacientes que había en la cohorte)	Programa de acceso expandido para pacientes que no fueron incluidos en el REBECCA	SG 5,6 (2,4-11,4)	
304	Longo-Muñoz F (2017)	RECOURSE	112	TAS-102 + ETS vs placebo + ETS	SLP 2,0 (TAS-102) vs 1,7 (PBO) meses HR 0,47 IC95%[0,30-0,74]; p < 0,001 SG 6,8 (TAS-102) vs 4,6 (PBO) meses HR 0,47 IC95%[0,28-0,78]; p = 0,0032	

SLP: supervivencia libre de progresión; TR: tasa de respuesta; SG: supervivencia global; HR: hazard ratio; m: meses; sem: semanas; met: metastásico; tox: toxicidad; QT: quimioterapia; CCRm: cáncer colorrectal metastásico; mTS: mejor terapia de apoyo; AC: ensayo clínico; FU: 5-fluorouracil; LV: folinato cálcico; OX: oxaliplatino; IRI: irinotecán; cetu: cetuximab; pani: panitumumab; FOLFOX4: OX día 1 + De Gramont; De Gramont: LV + FU bolo + infusión FU 2 2 h x 2 d c/14 días; segunda SLP: tiempo desde la aleatorización a la progresión a la segunda línea de QT; ETS: mejor terapia de apoyo ; PBO: placebo.

D. TRATAMIENTO LOCALREGIONAL PALIATIVO DEL CÁNCER DE RECTO

Aproximadamente el 15-20% de los pacientes diagnosticados de cáncer de recto presentan metástasis en el momento del diagnóstico. Las más frecuentes son las hepáticas. La supervivencia mediana es de 5 a 6 meses sin tratamiento y un porcentaje elevado de estos pacientes tienen enfermedad metastásica no resecable.³¹⁴ Así como el papel de la radioterapia en el cáncer de recto avanzado está bien establecido, la indicación en el paciente metastásico no está suficientemente definida. Actualmente no hay un consenso bien establecido para indicar la radioterapia en el manejo inicial de estos pacientes. Si lo que se busca con la utilización de RT es el aumento de la supervivencia, los resultados son contradictorios puesto que hay estudios retrospectivos que demuestran un aumento en la supervivencia,^{315,316} mientras que en otros, como el de Lee,³¹⁷ no se demuestra.

Podemos describir tres escenarios posibles para la administración de radioterapia en el paciente metastásico:

- Paciente resecable
 - Paciente potencialmente resecable
 - Paciente irresecable
- En el caso de pacientes **resecables**, el empleo de quimiorradioterapia en cáncer de recto metastásico es otro de los escenarios controvertidos.

Es sabido que la resección del tumor primario favorece un mejor pronóstico de los pacientes en estadio IV³¹⁸ resecables e incluso en pacientes irresecables.³¹⁹ En el estudio de Lin³²⁰ solo se registra un aumento de la supervivencia en este subgrupo. Otros estudios³²¹ confirman el beneficio en la enfermedad resecable. La utilización de radioquimioterapia de ciclo largo, al atrasar la cirugía y no permitir la concomitancia con un tratamiento sistémico más efectivo, puede llevar a la progresión de la enfermedad por lo que se propone el empleo de radioterapia de ciclo corto en estos estadios. En cambio el uso del ciclo corto no retrasa la opción quirúrgica y es la opción recomendada en pacientes con enfermedad potencialmente resecable.³²²

En términos generales podemos comprobar que la radioterapia desempeña un papel importante en este subgrupo de pacientes (Tabla 7.).

El papel de la radioterapia adyuvante en estadio IV del cáncer de recto se ha estudiado en un metanálisis en el que se pone de manifiesto que es útil para reducir la recaída local, pero no en cuanto a supervivencia general ni supervivencia libre de enfermedad.³²³

Al igual que en el caso del cáncer de recto localmente avanzado, la radioterapia preoperatoria es superior a la postoperatoria en el paciente metastásico.³²⁴

- En los **pacientes potencialmente resecables**, el tratamiento multimodal es una opción atractiva.

La utilización del ciclo corto junto con quimioterapia neoadyuvante (basada en el ensayo RAPIDO) y la posterior cirugía, tanto de las metástasis como del tumor primario, se ha estudiado con buenos resultados en cuanto a respuestas completas (26%) y tasas de R0 (72%) en el estudio fase II de Dijk, que consigue tasas de supervivencia del 80% a los 2 años.³²⁵ Estos resultados son comparables, o mejores, que los que se obtienen con otros esquemas de quimioterapia neoadyuvante. Hay que destacar que no se comprueba progresión tumoral durante el tratamiento, tal como se pone de manifiesto en el estudio fase II de Kim, que obtiene tasas del 78% de resección quirúrgica.³²⁶

En los casos potencialmente resecables, aunque la progresión metastásica es común, el control local a largo plazo y el aumento de supervivencia son posibles³²⁷ con radioterapia de ciclo corto dentro de un tratamiento multimodal.

Esta aproximación está avalada por otros estudios que la consideran apropiada porque presenta una toxicidad aceptable, *downstaging* y resecciones R0.³²⁸

- En el **paciente irresecable**, la radioterapia es eficaz como tratamiento paliativo²⁷⁸ con tasas de respuesta del 79,87% y del 78% en cuanto a alivio del dolor, hemorragia y sintomatología obstructiva, respectivamente.³²⁹

En estos casos, la radioterapia tiene como principal indicación mejorar la calidad de vida y la sintomatología local: dolor, hemorragia y obstrucción. Sucede lo mismo con la cirugía. La radioterapia, en algunos estudios, además de mejorar la sintomatología consigue aumentar el control local y mejorar el pronóstico, por lo que puede ser una estrategia de utilidad.³¹⁶

En pacientes irresecables, el uso de radioterapia junto con quimioterapia es seguro y bien tolerado³³⁰ y permite, en algunos casos, convertir pacientes en operables y conseguir una cirugía curativa.

Dado el aumento de la supervivencia que se consigue con los tratamientos disponibles actualmente, es importante definir el tratamiento local en este tipo de pacientes para la paliación de síntomas, mejorar el control local y facilitar una posible cirugía posterior²⁶⁵ que podría mejorar el pronóstico y la supervivencia.^{280,281}

De acuerdo con las guías del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) se recomienda el tratamiento local paliativo.³³³

En estudios como el de Zhang³³² se confirma un beneficio en la supervivencia respecto al grupo en el que no se aplica el tratamiento local.

Tabla 7. Recomendación de otras guías clínicas para el tratamiento del cáncer de recto locorregional paliativo

Guía clínica	Contenido
NCCN v2, 2018	MRC libre: QT seguida de SCRT. MRC afectado: QT seguida de LCRT. SCRT seguida de QT. LCRT seguida de QT.
FRENCH GUIDELINE 2016	No propone tratamiento estándar.
ESMO	QT perioperatoria.
SECOND ST, GALLEN EORTC	QT seguida de SCRT.

RECOMENDACIONES

- Cáncer de recto M1 irresecable: radioterapia de ciclo corto.
- Cáncer de recto M1 potencialmente resecable:
 - MRC libre: radioterapia de ciclo corto.
 - MRC afectado: quimiorradioterapia de ciclo largo.

E. ENFERMEDAD OLIGOMETASTÁSICA

La enfermedad oligometastásica (EOM) se caracteriza por la presencia de pocas metástasis, en determinadas localizaciones, asociada a la práctica de tratamientos locales ablativos. Las estrategias para pacientes con EOM debe basarse en la posibilidad de resección de todas las masas tumorales con resección R0.

Generalmente, un proceso neoplásico se considera EOM cuando hay 2-3 metástasis, si bien ocasionalmente puede haber hasta 5 o más. La localización más habitual es visceral, linfonodal o en lugares como: hígado, pulmones, peritoneo, ganglios u ovarios. Los pacientes con una o dos metástasis en el hígado y una metástasis ósea se clasifican como EOM porque se pueden beneficiar del tratamiento ablativo localizado. En los pacientes con enfermedad confinada en un órgano (habitualmente el hígado) o en pocos órganos con predominio visceral se consigue una supervivencia a largo plazo o incluso la curación (20-50%).^{177,334}

En pacientes con EOM más extendida que implica un mayor número de localizaciones como el tumor primario, hígado, pulmones, ganglios, hueso, SNC, ovario y más de cuatro órganos, el valor de la aproximación quirúrgica es controvertido y adquieren mayor relevancia los tratamientos locales

ablativos. El objetivo en este grupo es controlar la enfermedad a largo plazo para contribuir a la supervivencia global.

Por otra parte, en pacientes con enfermedad en otras localizaciones, como por ejemplo lesiones múltiples óseas o cerebrales, estos tratamientos se recomiendan únicamente para prevenir complicaciones inmediatas.

En cuanto a los tratamientos disponibles, consisten en múltiples abordajes tanto locales como locorreregionales: radioterapia (SBRT, ver anexo), radiofrecuencia o peritoneoectomía con o sin quimioterapia intraperitoneal.

RECOMENDACIÓN

Los pacientes con cáncer colorrectal y enfermedad oligometastásica (EOM) han de ser evaluados en grupos multidisciplinares, cuya composición ideal incluye cirujanos generales expertos en cáncer colorrectal, preferiblemente con expertos en abordajes peritoneales, hepatobiliares y cirujanos torácicos, con inclusión obligatoria de patólogos, radiólogos y oncólogos médicos y de radioterapia,

En pacientes con cáncer colorrectal y enfermedad oligometastásica (EOM), el tratamiento de elección es el sistémico (con excepción de los pacientes con metástasis única o pocas metástasis hepáticas o pulmonares).

El mejor tratamiento local para cada paciente se tiene que decidir en comité multidisciplinar en función de la localización de las metástasis y del objetivo que se pretende conseguir en cada caso (nivel de evidencia V A).

F. APOYO NUTRICIONAL EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL

Históricamente, se ha considerado que el cáncer colorrectal presenta un bajo riesgo de desnutrición. No obstante, estudios recientes han observado una prevalencia de desnutrición superior al 40% tanto en pacientes sometidos a cirugía como en pacientes en estadios avanzados de enfermedad (estadios III-IV).^{335,336}

La desnutrición en pacientes con cáncer se explica por diferentes alteraciones que interactúan entre sí: ingesta oral inadecuada que ocasiona pérdida de peso, depleción de la masa muscular con impacto negativo en la capacidad funcional y la calidad de vida y un síndrome de inflamación sistémica con afectación de las rutas metabólicas.³³⁷

Es conocido el impacto negativo de la desnutrición en la eficacia, la tolerancia y la respuesta a los tratamientos oncoespecíficos de los pacientes con cáncer.³³⁸

Además, una pérdida importante de peso puede repercutir negativamente en el PS (*performance status*) del individuo, lo que implica la necesidad de reducir la dosis de los tratamientos oncoespecíficos planificados y, en consecuencia, una probable reducción del efecto antitumoral de los mismos.³³⁹ También debe tenerse en cuenta que el estado nutricional ha demostrado ser un determinante clave de la calidad de vida del paciente con cáncer.³⁴⁰ Por todo esto hay que monitorizar el estado nutricional de los pacientes de cáncer colorrectal con el objetivo de mantener o restablecer su estado nutricional así como minimizar los efectos adversos secundarios de los tratamientos oncoespecíficos.

a. Cribado de la desnutrición

Para poder identificar la desnutrición precozmente, el primer paso es efectuar un cribado nutricional, tal como recomiendan las guías de la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) y las de la Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral (ASPEN). Tiene que realizarse a todos los pacientes en el momento del diagnóstico oncológico y, si resulta negativo, repetirlo de forma regular. En caso de que resulte positivo, hay que practicar una evaluación completa del estado nutricional para poder iniciar la intervención nutricional.^{337,341,342}

Existen diferentes herramientas para el cribado de la desnutrición, pero se recomienda hacer uso de una herramienta validada en pacientes oncológicos. En el año 2017 se publicó el NUTRISCORE, cribado de desnutrición validado en pacientes oncológicos ambulatorios con mayor sensibilidad y especificidad que otras herramientas validadas también en este tipo de pacientes ver el anexo 6.³⁴³

b. Evaluación nutricional

Realizar una evaluación nutricional completa requiere un resumen de la historia clínica, conocer los antecedentes personales del paciente y su situación social. Tanto la historia dietética como la antropométrica son indispensables y tienen que ir acompañadas de la sintomatología reciente que pueda interferir en la ingesta y/o absorción de nutrientes. La evaluación nutricional también ha de incluir una evaluación del estado funcional y una exploración física para evaluar la pérdida de masa muscular. Por todo ello, la valoración global subjetiva generada por el paciente (VGS-GP) se considera una herramienta ampliamente reconocida y validada para la evaluación del estado nutricional del paciente oncológico.³⁴⁴ Es conveniente acompañarla de parámetros analíticos y marcadores de inflamación sistémica como la albúmina y la PCR.

c. Intervención nutricional

La intervención nutricional ha de ser dinámica para adaptarse en todo momento tanto al estado nutricional del paciente como a la situación oncoespecífica de la enfermedad. Siempre que sea

posible, hay que utilizar la vía oral o la enteral y dejar la vía parenteral únicamente para aquellas situaciones en las que la vía enteral no se pueda utilizar.

El consejo dietético específico según sintomatología es el primer paso en la atención nutricional del paciente con cáncer según las guías de la ESPEN.³³⁷

La suplementación nutricional está indicada en pacientes que no llegan a alcanzar un mínimo del 75% de sus requerimientos nutricionales teóricos calculados y también en aquellos pacientes que, pese a alcanzarlos, ya presentan un estado de malnutrición (porque no los han alcanzado durante un periodo de tiempo anterior o debido a una absorción disminuida).

La nutrición enteral está indicada en pacientes que no llegan a cubrir la mitad de los requerimientos nutricionales por vía oral, pese a haber optimizado el tratamiento sintomático que dificulta la ingesta o la absorción de nutrientes y empleado tanto el consejo dietético como la suplementación nutricional. En cuanto a la nutrición parenteral, aunque existe cierta reticencia a la indicación de nutrición parenteral, hay que comprender que es la forma indicada de proporcionar los nutrientes a pacientes que no se pueden nutrir por vía digestiva. Atrasar la indicación de nutrición parenteral en pacientes con cáncer empeora su estado nutricional y aumenta la morbimortalidad.³⁴⁵

Generalmente, la nutrición parenteral queda reservada tan solo a los pacientes que presentan obstrucción intestinal maligna, previsiblemente reversible, con mucositis grado IV que contraindica la colocación de una sonda nasogástrica o con una alteración de la integridad intestinal que compromete gravemente la capacidad de absorción intestinal.

Independientemente de la vía utilizada para nutrir al enfermo, hay que prestar siempre especial atención a prevenir el síndrome de realimentación, tanto en pacientes malnutridos como en aquellos que hayan sufrido un ayuno prolongado.³³⁷

- i. **Durante la etapa perioperatoria:** en el cribado de la desnutrición antes de la cirugía debe iniciarse un apoyo nutricional intensivo en pacientes que presentan desnutrición prequirúrgica y, en caso de desnutrición grave, posponer la cirugía 10 días.³⁴⁶
- ii. **Tratamiento oncoespecífico con intención curativa:** antes de iniciar los tratamientos oncoespecíficos hay que facilitar consejo dietético para adaptar la dieta a la posible aparición de síntomas que comprometan la ingesta alimentaria y/o la absorción de nutrientes. Durante el tratamiento, enfermería tiene que efectuar el cribado de desnutrición al inicio y cada 15 días para derivar a los pacientes con resultado positivo a la unidad de nutrición.
 1. **En pacientes con riesgo de oclusión intestinal (tumores estenosantes, tumores que ocupan gran parte de la luz intestinal...) o en situación de suboclusión intestinal,** está indicada una dieta de bajo contenido en residuos³⁴⁷ y debe valorarse la posibilidad

de restringir, e incluso retirar, la alimentación convencional para sustituirla por nutrición enteral (sin fibra) por vía oral.

2. **Los pacientes portadores de una colostomía o una ileostomía de descarga con débito abundante** requieren un consejo dietético dirigido tanto a prevenir la deshidratación como a disminuir la velocidad del tránsito intestinal. Hay que indicarles una dieta con bajo contenido en residuos (fibra, grasa y lactosa) y valorar la posibilidad de complementarla con un complejo vitamínico-mineral (si la duración de la indicación es prolongada). La utilización de fibra soluble para aumentar la consistencia de las heces puede resultar útil. Hay que efectuar controles iónicos frecuentes. Para prevenir la pérdida de peso en estos casos se puede indicar la suplementación nutricional de baja osmolaridad (aunque el paciente ingiera más de un 75% de sus requerimientos nutricionales). Por todos estos motivos, los pacientes con colostomía/ileostomía con débito abundante se tienen que derivar a la unidad de nutrición durante el tratamiento oncoespecífico.

- iii. **Pacientes en tratamiento con intención paliativa:** el objetivo del apoyo nutricional tiene que ir dirigido a intentar paliar la sintomatología que pueda empeorar el estado nutricional a fin de mejorar la percepción del paciente respecto a su calidad de vida. La intervención nutricional se ha de basar, en este caso, en el consejo dietético acompañado, en caso necesario, de suplementación nutricional. La utilización de nutrición artificial en estos pacientes no es una práctica habitual y hay que estudiar su indicación de forma individualizada. Generalmente, la nutrición parenteral queda reservada a aquellos pacientes en los que el pronóstico vital está más condicionado por el estado nutricional que por la evolución del cáncer.

G. CUIDADOS DE ENFERMERÍA ASOCIADOS AL CÁNCER COLORRECTAL

La enfermera de práctica avanzada en cáncer colorrectal, como parte del equipo multidisciplinar, con experiencia, conocimiento específico y el desarrollo de habilidades avanzadas para la toma de decisiones, es la profesional de referencia del equipo asistencial, del paciente y de la familia. Ofrece apoyo asistencial y continuidad en los cuidados, además de apoyo en las tareas de gestión durante todo el proceso.³⁴⁸

El objetivo principal de la enfermera gestora de casos con enfermos diagnosticados de cáncer colorrectal es mejorar la efectividad y eficiencia de los servicios sanitarios implicados en la atención de situaciones complejas durante todo el proceso de enfermedad y proporcionar unos cuidados de calidad.³⁴⁹

La visión holística y la capacidad de enfermería de dar información apropiada y adaptada a las necesidades individuales en cada momento y durante todo el proceso oncológico es la base para proporcionar cuidados de calidad.³⁵⁰

a. Rol asistencial

Primera visita

Todos los pacientes candidatos a tratamiento oncoespecífico (QT y/o RDT) tienen una primera visita con la enfermera que consta de:

- Acogida: se presentan al paciente la institución, los circuitos, el equipo integrante de la unidad y se le facilitan teléfonos de apoyo con los que puede contactar en caso de sintomatología o dudas que puedan surgir.
- Valoración integral del paciente/de la familia, que engloba tanto aspectos físicos como psicosociales, con el objetivo de establecer un plan de cuidados que dé respuesta a sus necesidades y permita efectuar las derivaciones a los diferentes profesionales: psicooncología, trabajo social, nutrición, consejo genético, deshabituación tabáquica y cuidados paliativos, entre otros,
- Educación sanitaria oral y escrita sobre la enfermedad, pruebas diagnósticas y terapéuticas, colocación de un catéter central (PEC o PICC), tratamientos de QT, RT, biológicos (vía de administración, duración, periodicidad), posibles toxicidades asociadas más frecuentes y recomendaciones para el control y manejo en caso de aparición de las mismas.

Visitas de seguimiento

Durante las visitas de seguimiento se controlan los síntomas relacionados con la enfermedad y/o con la toxicidad del tratamiento y se refuerza la educación sanitaria del paciente para que pueda actuar adecuadamente y favorecer su autonomía.

Por otro lado, en estas visitas se incluyen cuidados específicos de heridas quirúrgicas, ostomías, lesiones cutáneas, etc.

El número de visitas sucesivas se individualiza según las necesidades concretas de cada paciente, en función de la tolerancia a los tratamientos, la fragilidad, el malestar emocional y/o social, etc.

Por último, dentro de las visitas de seguimiento se programa una al finalizar el tratamiento. Esta visita permite valorar los efectos secundarios que presenta el paciente una vez terminado el tratamiento y elaborar un plan de cuidados más adecuado, así como las derivaciones a otros especialistas que se consideren oportunas. Además, permite resolver dudas relacionadas con los seguimientos médicos, reforzar estilos de vida saludables, facilitar la incorporación al mundo laboral, etc.

Estas visitas pueden ser presenciales o telefónicas, programadas o a solicitud del paciente o de la familia.

b. Rol de gestión

Las funciones gestoras de enfermería durante el proceso oncológico incluyen diferentes actividades, entre las que destacan la gestión de casos del comité, la agilización de pruebas del proceso diagnóstico, la estadificación y el tratamiento para que se realicen dentro de los plazos previstos, la coordinación de los planes de cuidados, la gestión de accesos venosos, la conexión entre los diferentes servicios del hospital y extrahospitalarios y la colaboración con el registro y la obtención de datos e indicadores de calidad relacionados con la actividad asistencial, de investigación y docencia.

c. Rol de formación, docencia e investigación

La investigación permite un mejor desarrollo profesional y promueve el aprendizaje, el trabajo en equipo, el consenso de estrategias terapéuticas y de seguimiento, en definitiva, generar conocimiento basado en la evidencia para mejorar la práctica.

En este sentido, la enfermera colabora en el desarrollo de guías, protocolos, formación a otros miembros del equipo y/o profesionales, participación en jornadas y congresos, publicaciones y líneas de investigación propias.

Anexo 1. Seguimientos

SEGUIMIENTO DEL CÁNCER DE COLON Y RECTO DE BAJO RIESGO

Mes	Visita de control	CEA*	Perfil bioquímico y oncológico. Hemograma	Ecografía abdominal	TC abdominopelviana	TC tórax	Colonoscopia **
3	x	x					
6	x	x		x			
9	x	x					
12	x	x	x		x	x	
18	x	x		x			
24	x	x	x		x	x	
30	x	x		x			
36	x	x	x		x	x	
42	x	x		x			
48	x	x	x		x	x	
54	x	x		x			
60	x	x	x		x	x	

** Colonoscopia

1. Si no ha sido completa en el preoperatorio, se tiene que realizar en el control 1 o 2.
2. Si el resultado es negativo, el estudio se tiene que complementar con una colonoscopia al cabo de 1, 3 y 5 años de la intervención quirúrgica.
3. Si aparece un pólipo o un cáncer hereditario familiar: cada año.
4. Si el paciente presenta una displasia de grado alto: cada 6 meses.
5. Hay que valorar la colonoscopia ante la aparición de síntomas.

SEGUIMIENTO DEL CÁNCER DE COLON Y RECTO DE ALTO RIESGO

Colon: cuando se produce como mínimo una de estas circunstancias: T4, N+, márgenes quirúrgicos micropositivos, seguimiento de una recidiva reseca.

También son de alto riesgo los pacientes intervenidos de urgencia por una neoplasia ocluida o perforada y los que presentan factores malos de riesgo patológico.

AP

Recto: cuando se produce como mínimo una de estas circunstancias: T3 tratado sin radioterapia neoadyuvante o poscirugía, T4, N1.

Mesorrecto no íntegro, márgenes positivos

Mes	Visita de control	CEA*	Perfil bioquímico y oncológico. Hemograma	TC tórax	TC abdominopelviana	Colonoscopia ****
3	x	x	x		x	
6	x	x		x**	x	
9	x	x		x**	x	
12	x	x	x	x***	x	
16	x	x		x**	x	
20	x	x				
24	x	x	x	x***	x	
30	x	x		x**	x	
36	x	x	x	x***	x	
42	x	x		x**	x	
48	x	x	x	x***	x	
54	x	x		x**	x	
60	x	x	x	x***	x	

* CEA trimestral en caso de metástasis hepática y/o pulmonar reseca.

** En caso de cáncer de recto (la TC de tórax tiene que ser semestral en caso de cáncer de recto y anual en el cáncer de colon).

*** En caso de cáncer de recto o colon (la TC de tórax tiene que ser semestral en caso de cáncer de recto y anual en cáncer de colon).

**** Colonoscopia

1. Si no ha sido completa en el preoperatorio, hay que realizarla en el control 1 o 2.
2. Si el resultado es negativo, hay que complementar el estudio con una colonoscopia al cabo de 1, 3 y 5 años de la intervención quirúrgica.
3. Si aparece un pólipo o un cáncer hereditario familiar: cada año.
4. Si el paciente presenta una displasia de grado alto: cada 6 meses.
5. Hay que valorar la colonoscopia ante la aparición de síntomas.

En caso de esteatosis hepática hay que efectuar una RM para el seguimiento. En caso de metástasis hepáticas tratadas con RF aislada o asociada a la cirugía, se aconseja realizar una TC al cabo de un mes para verificar si el tratamiento ha sido completo.

Anexo 2. Definición de los diferentes esquemas de quimioterapia citados en la guía

Régimen	Fármacos y dosificación	Frecuencia
	Fluoropirimidinas	
Esquema Mayo	LV 20 mg/m ² bolo, días 1 a 5. FU 425 mg/m ² bolo, días 1 a 5.	Cada 4-5 semanas
Esquema Mayo modificado	LV 200 mg/m ² en 15 minutos días 1 a 5. FU 400 mg/m ² bolo días 1 a 5.	Cada 4-5 semanas
Esquema Roswell Park (RP)	LV 500 mg/m ² en 2 horas FU 500 mg/m ² bolo	Semanalmente, 6 semanas de cada 8
Esquema De Gramont	LV 200 mg/m ² en 2 horas, días 1 y 2 FU 400 mg/m ² bolo, días 1 y 2 FU 600 mg/m ² infusión durante 22 horas, días 1 y 2	Cada 2 semanas
Capecitabina	Cape 1.250 mg/m ² c/12 h oral, días 1 a 14.	Cada 3 semanas
UFT/LV	UFT 300 mg/m ² c/24 h oral LV 90 mg/24 h oral	4 semanas de cada 5
	Oxaliplatino	
FOLFOX4	LV 200 mg/m ² en 2 horas, días 1 y 2 FU 400 mg/m ² bolo, días 1 y 2 FU 600 mg/m ² infusión durante 22 horas, días 1 y 2 OX 85 mg/m ² en 2 horas, día 1	Cada 2 semanas
FOLFOX6	LV 400 mg/m ² en 2 horas, día 1 FU 400 mg/m ² bolo, día 1 FU 2.400 mg/m ² infusión durante 46 horas OX 85-100 mg/m ² en 2 horas, día 1	Cada 2 semanas
FLOX	LV 500 mg/m ² en 2 horas, semanal FU 500 mg/m ² bolo, semanal OX 85 mg/m ² en 2 horas, días 1, 15 y 29	6 semanas de cada 8
FUFOX	LV 500 mg/m ² en 2 horas FU 2.000 mg/m ² infusión durante 22 horas OX 50 mg/m ² en 2 horas	Días 1, 8, 15 y 22 de cada 5 semanas
FUOX	FU 2.250 mg/m ² infusión durante 48 horas, días 1, 8, 15, 22, 29 y 36 OX 85 mg/m ² en 2 horas, días 1, 15 y 29	Cada 6 semanas
CAPOX = XELOX	Cape 1.000 mg/m ² c/12 h oral, días 1 a 14 OX 130 mg/m ² en 2 horas, día 1	Cada 3 semanas
TOMOX	Ralti 3 mg/m ² en 15 minutos OX 130mg/m ² en 2 horas	Cada 3 semanas
	Irinotecán	
IFL	LV 20 mg/m ² bolo FU 500 mg/m ² bolo IRI 125 mg/m ² en 90 minutos	Semanalmente, 4 semanas de cada 6
mIFL	LV 20 mg/m ² bolo, días 1 y 8 FU 500 mg/m ² bolo, días 1 y 8 IRI 125 mg/m ² en 90 minutos, días 1 y 8	Cada 3 semanas
FOLFIRI	LV 200 mg/m ² en 2 horas, días 1 y 2 FU 400 mg/m ² bolo, día 1 FU 600 mg/m ² infusión durante 22 horas, días 1 y 2 IRI 180 mg/m ² en 90 min, día 1	Cada 2 semanas
mFOLFIRI	LV 400 mg/m ² en 2 horas, día 1 FU 400 mg/m ² bolo, día 1 FU 2.400 mg/m ² infusión durante 46 horas IRI 180 mg/m ² en 90 min, día 1	Cada 2 semanas
CapelRI	Cape 1.000 mg/m ² c/12 h oral, días 1 a 14 IRI 250 mg/m ² en 90 minutos, días 1 y 8	Cada 3 semanas

Régimen	Fármacos y dosificación	Frecuencia
	Oxaliplatino con irinotecán	
IROX	IRI 200 mg/m ² infusión, día 1 OX 85 mg/m ² infusión, día 1	Cada 3 semanas
FUOXIRI	FU 2.250 mg/m ² infusión durante 48 horas OX 85 mg/m ² en 2 horas, día 1 IRI 150 mg/m ² en 60 min, día 1	Cada 2 semanas
FOLFOXIRI	Irinotecán 165 mg/m ² , día 1 Oxaliplatino 85 mg/m ² , día 1 AF 200 mg/m ² , día 1 5-FU 3200 mg/m ² infusión 48 h, día 1	Cada 2 semanas
	Bevacizumab	
Bevacizumab-FOLFOX6	Esquema FOLFOX BV: 5 mg/kg	Cada 2 semanas
Bevacizumab-XELOX	Esquema XELOX BV: 7,5 mg/kg	Cada 3 semanas
Bevacizumab-IFL	IFL BV: 5 mg/kg	IFL: semanalmente, 4 semanas de cada 6 BV cada 2 semanas
Bevacizumab -mFOLFIRI	Esquema FOLFIRI BV: 5 mg/kg	Cada 2 semanas
	Panitumumab	
Panitumumab-FOLFOX6	Esquema FOLFOX Panitumumab 6 mg/kg	Cada 2 semanas
Panitumumab-mFOLFIRI	Esquema FOLFIRI Panitumumab 6 mg/kg	Cada 2 semanas
Panitumumab monoterapia	Panitumumab 6 mg/kg	Cada 2 semanas
	Cetuximab	
Cetuximab-irinotecán	IRI 350 mg/m ² Cetuximab dosis de carga de 400 mg/m ² , seguida de 250 mg/m ² semanal	IRI cada 3 semanas Cetuximab semanal
Cetuximab-mFOLFIRI	Esquema FOLFIRI Cetuximab dosis de carga de 400 mg/m ² , seguida de 250 mg/m ² semanales	FOLFIRI cada 2 semanas Cetuximab semanal
Cetuximab monoterapia	Cetuximab dosis de carga de 400 mg/m ² , seguida de 250 mg/m ² semanal	Cetuximab semanal
Cetuximab-encorafenib-binimetinib	Cetuximab dosis de carga de 400 mg/m ² , seguida de 250 mg/m ² semanales Encorafenib 300 mg en el día Binimetinib 45 mg	Cetuximab semanal, encorafenib y binimetinib diarios
	Aflibercept	
Aflibercept-mFOLFIRI	Esquema FOLFIRI Aflibercept 4 mg/kg	Cada 2 semanas

LV: folinato cálcico; FU: 5-fluorouracil; cape: capecitabina; UFT: uracilo oral + tegafur; OX: oxaliplatino; IRI: irinotecán; ralti: raltitrexed; BV: bevacizumab.

Anexo 3. Escalas oncogerítricas recomendadas

El factor que condiciona los tratamientos no es la edad cronológica, sino la edad fisiológica o biológica. Se recomienda efectuar una valoración oncogerítrica para poder adoptar la estrategia terapéutica más adecuada y consensuada con el enfermo, evitando así tanto tratamientos subóptimos como tratamientos innecesarios y reducir la toxicidad de los posibles tratamientos.

Las escalas que se usan habitualmente en las valoraciones geriátricas integrales son la G-8 y la VE-13:

A. Escala G-8

Nombre del paciente:

HC:

Fecha:

	Variable	Opciones	Puntuación
1	¿Disminución de la ingesta de alimentos en los últimos tres meses por pérdida de apetito, problemas digestivos, dificultades para masticar o en la deglución?	0: disminución severa de la ingesta. 1: disminución moderada de la ingesta. 2: no hay cambios en la ingesta.	
2	Pérdida de peso en los tres últimos meses	0: pérdida de más de 3 kg. 1: lo desconoce. 2: pérdida de 1-3 kg. 3: no presenta pérdida de peso.	
3	Movilidad	0: limitación a la cama y a la silla. 1: capacidad para moverse más allá de la cama y la silla, pero no para salir a la calle. 2: puede salir a la calle.	
4	Problemas neuropsicológicos	0: demencia o depresión severa. 1: demencia moderada. 2: no presenta problemas neuropsicológicos.	
5	Índice de masa corporal	0: < 19 kg/m ² 1: 19,0-20,9 kg/m ² 2: 21,0-22,9 kg/m ² 3: ≥ 23,0 kg/m ²	
6	Ingesta de más de tres medicamentos al día	0: sí. 1: no.	
7	Comparación de su estado de salud con el de otras personas de la misma edad	0: peor. 0,5: lo desconoce. 1: igual. 2: mejor.	
8	Edad	0: > 85 años. 1: 80-85 años. 2: < 80 años.	
		Total	

B. VE-13³⁵¹

Actividades básicas e instrumentales de la vida diaria. ¿Necesita ayuda para?

- 1. Ir a la compra.
- 1. Utilizar dinero.
- 1. Realizar trabajos ligeros en casa.
- 1. Transporte.
- 1. Bañarse.

Actividades adicionales. ¿Necesita ayuda para?

- 1. Agacharse, ponerse en cuclillas o de rodillas.
- 1. Levantarse o coger un objeto de 10 kg.
- 1. Escribir o manipular objetos pequeños.
- 1. Extender los brazos por encima del hombro.
- 1. Andar 500 m.
- 1. Realizar trabajos pesados en casa.

Autopercepción del estado de salud. Comparado con el de otras personas de la misma edad, ¿cómo considera su estado de salud?

- 0. Bueno / excelente
- 1. Regular / malo

Edad. 1: 75-84

3: ≥ 85 años

Una puntuación de 3 + vs, 0-2 identifica individuos vulnerables candidatos a una valoración geriátrica integral.

Anexo 4. Determinación de la DPYD

Antes de iniciar un tratamiento con fluoropirimidinas recomendamos determinar los siguientes alelos de la DPYD: DPYD*2A (rs3918290), c,1679T>G (rs55886062), c,2846A> (rs67376798), c,1236G>A/HapB3 (rs56038477).

Henricks *et al.* demostraron la reducción de toxicidad en la dosificación guiada por genotipo respecto a la registrada a las cohortes históricas para los siguientes alelos:

Alelos	Reducción de dosis	Toxicidad en la cohorte histórica (RR)	Toxicidad con dosificación dirigida por genotipado (RR)
DPYD*2A (rs3918290)	50%	2,87[2,14-3,86]	1,31[0,63-2,73]
c,1679T > G (rs55886062)	50%	4,30[2,10-8,80]	2,00[1,19-3,34]
c,2846A > (rs67376798)	25%	3,11[2,25-4,28]	Sin toxicidad
c,1236G > A/HapB3 (rs56038477)	25%	1,69[1,18-2,42]	1,72[1,22-2,42]

La Agencia Europea del Medicamento EMA tiene en marcha actualmente una revisión sobre el valor del cribado para evitar toxicidad de fluoropirimidinas en cáncer de colon. La decisión del comité de productos medicinales de uso en humanos de la EMA es recomendar la determinación de la DPYD antes de iniciar tratamiento con fluoropirimidinas. Se puede acceder al estado de la revisión mediante este enlace:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/fluorouracil-fluorouracil-related-substances-capecitabine-tegafur-flucytosine-containing-medicinal>

A raíz de este comunicado, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha emitido una alerta recomendando asimismo el análisis siempre que sea posible:

<https://www.aemps.gob.es/acciones-informativas/notas-informativas-de-la-aemps/?cat = 49>

ESMO: guía CCR metastásica 2016, pag 1.392: realizar el análisis antes de la administración de fluoropirimidinas es una opción, pero no se recomienda de rutina,

NHS = ESMO:

<https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancer-in-general/treatment/chemotherapy/side-effects/dpd-deficiency>

Anexo 5. SBRT en enfermedad oligometastásica

Hepática

La radioterapia estereotáctica (SBRT) ofrece un enfoque alternativo y no invasivo para el tratamiento de las metástasis hepáticas mediante el uso de radiaciones ionizantes dirigidas a la lesión. Permite administrar dosis elevadas de tratamiento minimizando la toxicidad tisular hepática. Uno de los primeros estudios que empleó esta técnica fue publicado en 2009 por el grupo Dawood³⁵² y reportaba tasas de control local a 2 años superiores al 70%. Posteriormente, diferentes estudios han analizado las distintas variables que pueden ejercer un papel importante en la respuesta a esta técnica: estado basal del paciente, dosis de SBRT, histología y tamaño del tumor, momento del tratamiento y número de metástasis.³⁵³⁻³⁵⁷

Uno de los estudios con mayor número de pacientes fue publicado en 2017 por el grupo de la Universidad de Toronto.³⁵⁸ Fue un estudio prospectivo fases I y II en 60 pacientes con un número de lesiones hepáticas entre 1 y 6. El 82% de los pacientes habían recibido QT previamente, el 23% habían recibido algún tratamiento local previamente en el hígado y el 38% de los sujetos presentaban otras lesiones metastásicas aparte de las del parénquima hepático. La dosis media con la que se trataron estos pacientes fue de 37,6 Gy (rango 22,7-62,1 Gy) en 6 fracciones administradas en 2 semanas. Con un seguimiento de más de 28 meses, el control local al año era del 49,8% y a los 4 años del 26,2%. La "median OS" fue de 16 meses (95% CI 11,9-20,5 meses). El estudio multivariable evidenció un mejor control en los pacientes con metástasis pequeñas, buen estado clínico (PS 1-2) y ausencia de otras lesiones aparte de las hepáticas. Además, dos pacientes fueron largos supervivientes con 49 y 125 meses.

El estudio publicado en 2018 por Ottaiano y col.³⁵⁹ con 47 pacientes con metástasis en diferentes localizaciones concluyó que el uso de SBRT con una dosis media de 60 Gy en 3 fracciones estaba correlacionado con el control local ($p < 0,001$) y con la supervivencia global a 2 años ($p = 0,003$). En el análisis por variantes, la localización del tumor, el lugar de la metástasis, la mutación de KRAS, la respuesta a la primera línea de QT y a la SBRT y el número de metástasis tratadas con radioterapia se podían considerar como factores predictores.

En 2018,³⁶⁰ Petrelli y col. publicaron una revisión sistemática con un total de 656 pacientes con 1-2 lesiones de un tamaño aproximado de 3 cm, pretratados con 1 o 2 líneas sistémicas previas y con una media de seguimiento de 2 años. Todos los pacientes recibieron tratamiento con SBRT en hospitales de Estados Unidos o Europa. El control local a 1 y 2 años fue del 67 y el 59%. Las medias de SG y SLP fueron de 31 y 11 meses. La toxicidad hepática fue frecuente, leve en el 90% de los casos y con toxicidad grado IV en $< 1\%$ de los pacientes. Esta revisión tiene alguna limitación derivada de la inclusión de los estudios, puesto que los criterios de inclusión no son idénticos en todos. En segundo lugar, el número de pacientes no es suficientemente grande para poder extraer conclusiones claras. En tercer lugar, la SBRT no se compara con otras técnicas ablativas locales y, en cuarto lugar,

no hay un claro consenso en cuanto a la dosis biológica (BED) utilizada para el tratamiento de estas lesiones. Los estudios incluidos son casi íntegramente pequeñas series retrospectivas, lo que significa que hay un sesgo de selección intrínseco. Pero, aun así, esta revisión sistemática es la primera que confirma los resultados de la SBRT en el tratamiento de metástasis hepáticas con valores de supervivencia global a uno y dos años del 70 y el 60%, respectivamente. Probablemente, la adición de los nuevos esquemas de quimioterapia pueda aumentar estos valores.

Una de las críticas a los estudios realizados hasta ahora para estudiar el efecto de la SBRT es la heterogeneidad en las histologías y en el lugar de las metástasis. La intención de este estudio retrospectivo publicado en 2019 por el grupo de Klement era centrarse únicamente en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y poder investigar el efecto del tratamiento de las metástasis pulmonares o hepáticas con SBRT en la SLP y la SG.³⁶¹

Se estudiaron dos grupos de pacientes con un total de 388 pacientes con 500 metástasis, concluyéndose que la dosis de radiación, la localización tumoral, la QT previa y el tamaño de la lesión a tratar pueden ser factores predictivos de la respuesta local tras la SBRT.

Junto con la cada vez más clara evidencia científica que avala el uso de SBRT como alternativa terapéutica cuando no hay indicación quirúrgica, este tipo de tratamiento presenta una buena relación coste/efectividad en pacientes con una alta esperanza de vida y para lesiones superiores a 8 cm.³⁶²

Pulmonar

Actualmente no hay estudios prospectivos aleatorizados que comparen los resultados entre cirugía y SBRT como tratamiento de las metástasis pulmonares, No obstante, en 2013 se publicaron los resultados de un grupo holandés sobre una cohorte de 110 pacientes tratados en 2007 y 2010 con cirugía (68 pacientes) o SBRT (42 pacientes) después de la valoración por un comité multidisciplinar. Un análisis retrospectivo de los datos no reveló diferencias significativas en control local a 2 años (90% para cirugía vs 94% para SBRT) ni en supervivencia global a 5 años (41% para cirugía vs 49% para SBRT p 0,43).³⁶³

En cuanto al esquema de tratamiento y las dosis, se trataría como el cáncer de pulmón primario, por lo que nos remitimos a las guías vigentes para esa patología.

En el Instituto Catalán de Oncología se ha estandarizado el protocolo de SBRT pulmonar de forma transversal y también se han publicado datos propios tanto de cáncer de pulmón primario como de metástasis pulmonares de cáncer de colon.^{364,365}

Anexo 6. Nutriscore

NUTRISCORE

Aplicar el nuevo método de cribado al paciente (0-9 puntos).

A. ¿Ha perdido peso de forma involuntaria durante los últimos tres meses?

- No 0
- No estoy seguro 2

Sí. ¿Cuántos kilos ha perdido?

- 1-5 1
- 6-10 2
- 11-15 3
- > 15 4
- No estoy seguro 2

B. ¿Ha comido menos durante la última semana porque le ha disminuido el apetito?

- No 0
- Sí 1

Localización / Neoplasia	Riesgo nutricional	Puntuación
Páncreas	Alto*	+ 2

Tratamiento	Sí (+ 2)	NO (+ 0)
El paciente está recibiendo radioterapia y quimioterapia concomitante		
	Sí (+ 1)	NO (+ 0)
El paciente está recibiendo quimioterapia		
El paciente solo está recibiendo radioterapia		
	Sí (+ 0)	NO (+ 0)
Otros tratamientos o tratamiento exclusivamente sintomático		

*Este cribado debe repetirse SEMANALMENTE a los pacientes con riesgo nutricional alto.

Resultado del test puntos

Si la puntuación ≥ 5 , el paciente presenta riesgo de desnutrición. Tiene que ser derivado a la unidad de nutrición.

Anexo 7. Infografía de cuidados de la piel en el paciente en tratamiento con anti-EGFR



Texto para accesibilidad: Consejos para el cuidado de la piel si el paciente recibe anti-EGFR (cetuximab y panitumumab): Realice una buena ingesta hídrica, ducha diaria, hidratación de la piel, utilice productos de higiene con pH 5,5, NO utilice Aloe vera, utilice protección solar y ropa cómoda de fibras naturales. Las zonas donde hay que tener especial cuidado son: el cuero cabelludo, la cara, el tórax, la espalda los pies y las manos.

PROPUESTA DE INDICADORES PARA EVALUAR EL SEGUIMIENTO DE LOS RESULTADOS

Se establecen los indicadores de calidad mencionados a continuación para evaluar los resultados derivados de la implantación de la ICO-ICSPaxis para el tratamiento del cáncer colorrectal a partir de la fecha inicial de aplicación. Sería deseable que la evaluación y el seguimiento de estos indicadores fueran realizados por los miembros responsables de la elaboración de esta ICO-ICSPaxis, con la colaboración complementaria necesaria en cada caso (*personal data manager*, comité de evaluación externo, etc.).

Indicadores de resultado

- Mortalidad postadyuvancia.
- Supervivencia global al año.
- Supervivencia global a los cinco años.
- Supervivencia global a los diez años.

Indicadores de proceso

- Tiempo transcurrido entre la visita al oncólogo radioterápico y el inicio de la radioterapia.
- Tiempo transcurrido entre la intervención quirúrgica y el inicio de la adyuvancia.
- Porcentaje de pacientes tratados según la ICO-ICSPaxis.

PROFESIONALES A QUIENES CUALES VA DIRIGIDA LA GUÍA

Profesionales de la Red Catalana de Atención Oncológica: oncólogos médicos, oncólogos radioterápicos, enfermeras, farmacéuticos, endocrinólogos y dietistas.

FECHA DE EDICIÓN/ÚLTIMA ACTUALIZACIÓN

Primera edición: 2008.

Segunda edición: 2012.

Tercera edición: 2015.

Cuarta edición: Junio 2020.

PREVISIÓN SOBRE ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA

Se prevé revisar y actualizar las recomendaciones establecidas en esta guía, según los criterios utilizados en el momento de elaborarla, cada tres años o cuando se disponga de nueva evidencia que implique un cambio en la práctica clínica diaria,

Bibliografía

1. Direcció general de planificació i recerca en salut. Departament de salut. Generalitat de Catalunya. Pla contra el Càncer a Catalunya 2015-2020. Marzo [Internet]. 2015;40. Disponible en: http://cancer.gencat.cat/web/.content/00_HOME/slider/PDO-CATALA.pdf
2. SEOM. La cifras del cáncer en España. Seom [Internet]. 2017;28. Disponible en: https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_en_Esp_2017.pdf%0Ahttps://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105941-las-cifras-del-cancer-en-espana-2017#content
3. Globocan 2012 - Home [Internet]. [citado 11 de abril de 2018]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
4. G BR. Tendencias en la mortalidad por cáncer colorrectal en España, ¿qué podemos hacer? Rev Española Enfermedades Dig [Internet]. 2011 [citado 10 de octubre de 2019];103(6):285-8. Disponible en: <https://medes.com/publication/67273>
5. PLA DIRECTOR D'ONCOLOGIA 2017-2019 [Internet]. [citado 10 de octubre de 2019]. Disponible en: http://salutweb.gencat.cat/web/.content/_ambits-actuacio/Linies-dactuacio/Estrategies-de-salut/Cancer/Documentacio/pd_oncologia_2017_2019.pdf
6. Rossi S, Baili P, Capocaccia R, Caldora M, Carrani E, Minicozzi P, et al. The EURO CARE-5 study on cancer survival in Europe 1999–2007: Database, quality checks and statistical analysis methods. Eur J Cancer [Internet]. octubre de 2015 [citado 10 de octubre de 2019];51(15):2104-19. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26421815>
7. World [Internet]. [citado 10 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
8. Society for Medical Oncology E. SOPs/Instructions for Authors and templates for standard ESMO Clinical Practice Guidelines (CPGs) and ESMO-MCBS Scores. 2015 [citado 16 de marzo de 2018]; Disponible en: <http://www.esmo.org/content/download/77789/1426712/file/ESMO-Clinical-Practice-Guidelines-Standard-Operating-Procedures.pdf>
9. Schrag D. Evolving Role of Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer. Curr Treat Options Oncol [Internet]. 5 de septiembre de 2013 [citado 10 de octubre de 2019];14(3):350-64. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23828092>
10. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. JAMA [Internet]. 19 de septiembre de 1990 [citado 10 de octubre de 2019];264(11):1444-50. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2202842>
11. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. N Engl J Med [Internet]. 21 de octubre de 2004 [citado 10 de octubre de 2019];351(17):1731-40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15496622>
12. Glynne-Jones R, Chau I. Neoadjuvant therapy before surgical treatment. EJC Suppl EJC Off J EORTC, Eur Organ Res Treat Cancer . [et al] [Internet]. septiembre de 2013 [citado 10 de

- octubre de 2019];11(2):45-59. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26217113>
13. Fernandez-Martos C, Brown G, Estevan R, Salud A, Montagut C, Maurel J, et al. Preoperative Chemotherapy in Patients With Intermediate-Risk Rectal Adenocarcinoma Selected by High-Resolution Magnetic Resonance Imaging: The GEMCAD 0801 Phase II Multicenter Trial. *Oncologist* [Internet]. 1 de octubre de 2014 [citado 10 de octubre de 2019];19(10):1042-3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25209376>
 14. Schrag D, Weiser MR, Goodman KA, Goñen M, Hollywood E, Cercek A, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Without Routine Use of Radiation Therapy for Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: A Pilot Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de febrero de 2014 [citado 10 de octubre de 2019];32(6):513-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24419115>
 15. Marijnen CAM, van de Velde CJH, Putter H, van den Brink M, Maas CP, Martijn H, et al. Impact of Short-Term Preoperative Radiotherapy on Health-Related Quality of Life and Sexual Functioning in Primary Rectal Cancer: Report of a Multicenter Randomized Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de marzo de 2005;23(9):1847-58. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.256>
 16. Swedish Rectal Cancer Trial, Cedermark B, Dahlberg M, Glimelius B, Pahlman L, Rutqvist LE, et al. Improved Survival with Preoperative Radiotherapy in Resectable Rectal Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 3 de abril de 1997 [citado 10 de octubre de 2019];336(14):980-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJM199704033361402>
 17. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U. Swedish Rectal Cancer Trial: Long Lasting Benefits From Radiotherapy on Survival and Local Recurrence Rate. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de agosto de 2005 [citado 10 de octubre de 2019];23(24):5644-50. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16110023>
 18. Kapiteijn E, Marijnen CAMM, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative Radiotherapy Combined with Total Mesorectal Excision for Resectable Rectal Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 30 de agosto de 2001 [citado 10 de octubre de 2019];345(9):638-46. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11547717>
 19. van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EM-K, Putter H, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* [Internet]. junio de 2011 [citado 10 de octubre de 2019];12(6):575-82. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21596621>
 20. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* [Internet]. 7 de marzo de 2009 [citado 10 de octubre de 2019];373(9666):811-20. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19269519>
 21. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bębenek M, Pudełko M, et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated

- radiochemotherapy. *Radiother Oncol* [Internet]. julio de 2004 [citado 10 de octubre de 2019];72(1):15-24. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15236870>
22. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. 1 de octubre de 2006 [citado 10 de octubre de 2019];93(10):1215-23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16983741>
 23. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, et al. Randomized Trial of Short-Course Radiotherapy Versus Long-Course Chemoradiation Comparing Rates of Local Recurrence in Patients With T3 Rectal Cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.04. *J Clin Oncol* [Internet]. 24 de septiembre de 2012;30(31):3827-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.9597>
 24. Rutten H, den Dulk M, Lemmens V, Nieuwenhuijzen G, Krijnen P, Jansen-Landheer M, et al. Survival of elderly rectal cancer patients not improved: Analysis of population based data on the impact of TME surgery. *Eur J Cancer* [Internet]. 2007 [citado 10 de octubre de 2019];43(15):2295-300. Disponible en: <https://pure.uvt.nl/ws/portalfiles/portal/979252/survival.pdf>
 25. Pettersson D, Cedermark B, Holm T, Radu C, Páhlman L, Glimelius B, et al. Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for rectal cancer. 2010 [citado 10 de octubre de 2019];97(4):580-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20155787>
 26. Erlandsson J, Lörinc E, Ahlberg M, Pettersson D, Holm T, Glimelius B, et al. Tumour regression after radiotherapy for rectal cancer – Results from the randomised Stockholm III trial. *Radiother Oncol* [Internet]. junio de 2019 [citado 10 de octubre de 2019];135:178-86. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31015165>
 27. Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, Malinowska M, Pietrzak L, Kryński J, et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Ann Oncol* [Internet]. mayo de 2016 [citado 10 de octubre de 2019];27(5):834-42. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26884592>
 28. van der Valk MJM, Marijnen CAM, van Etten B, Dijkstra EA, Hilling DE, Kranenbarg EMK, et al. Compliance and tolerability of short-course radiotherapy followed by preoperative chemotherapy and surgery for high-risk rectal cancer – Results of the international randomized RAPIDO-trial. *Radiother Oncol*. 1 de junio de 2020;147:75-83.
 29. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C, Deutsch M, Wickerham DL, et al. Postoperative Adjuvant Chemotherapy or Radiation Therapy for Rectal Cancer: Results From NSABP Protocol R-011. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2 de marzo de 1988 [citado 10 de octubre de 2019];80(1):21-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3276900>
 30. Hofheinz R-D, Wenz F, Post S, Matzdorff A, Laechelt S, Hartmann JT, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a

- randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. junio de 2012 [citado 10 de octubre de 2019];13(6):579-88. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22503032>
31. Gérard J-P, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin M-T, et al. Preoperative Radiotherapy With or Without Concurrent Fluorouracil and Leucovorin in T3-4 Rectal Cancers: Results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de octubre de 2006 [citado 10 de octubre de 2019];24(28):4620-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008704>
 32. Bosset J-F, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al. Chemotherapy with Preoperative Radiotherapy in Rectal Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 14 de septiembre de 2006 [citado 10 de octubre de 2019];355(11):1114-23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16971718>
 33. Bosset J-F, Calais G, Mineur L, Maingon P, Stojanovic-Rundic S, Bensadoun R-J, et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol* [Internet]. febrero de 2014 [citado 10 de octubre de 2019];15(2):184-90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24440473>
 34. De Caluwé L, Van Nieuwenhove Y, Ceelen WP. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 28 de febrero de 2013 [citado 10 de octubre de 2019];(2):CD006041. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450565>
 35. Rahbari NN, Elbers H, Askoxylakis V, Mutschall E, Bork U, Büchler MW, et al. Neoadjuvant Radiotherapy for Rectal Cancer: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 4 de diciembre de 2013 [citado 11 de octubre de 2019];20(13):4169-82. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24002536>
 36. Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, et al. Preoperative Versus Postoperative Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-94 Randomized Phase III Trial After a Median Follow-Up of 11 Years. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de junio de 2012 [citado 10 de octubre de 2019];30(16):1926-33. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22529255>
 37. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, Yothers G, Deutsch M, Allegra CJ, et al. Preoperative Multimodality Therapy Improves Disease-Free Survival in Patients With Carcinoma of the Rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de noviembre de 2009 [citado 10 de octubre de 2019];27(31):5124-30. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19770376>
 38. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rödel C, Kuo L-J, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* [Internet]. septiembre de 2010 [citado 10 de octubre de 2019];11(9):835-44. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20692872>
 39. Gérard J-P, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Lafay I, Hennequin C, Etienne P-L, et al. Clinical Outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 Randomized Trial in Rectal Cancer. *J*

- Clin Oncol [Internet]. 20 de diciembre de 2012 [citado 10 de octubre de 2019];30(36):4558-65. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23109696>
40. Salazar R, Capdevila J, Laquente B, Manzano JL, Pericay C, Villacampa MM, et al. A randomized phase II study of capecitabine-based chemoradiation with or without bevacizumab in resectable locally advanced rectal cancer: clinical and biological features. BMC Cancer [Internet]. 26 de diciembre de 2015 [citado 10 de octubre de 2019];15(1):60. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25886378>
 41. Pucciarelli S, Toppan P, Friso ML, Russo V, Pasetto L, Urso E, et al. Complete Pathologic Response Following Preoperative Chemoradiation Therapy for Middle to Lower Rectal Cancer Is Not a Prognostic Factor for a Better Outcome. Dis Colon Rectum [Internet]. noviembre de 2004 [citado 10 de octubre de 2019];47(11):1798-807. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15622571>
 42. Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, Füzesi L, Klimpfing M, Fietkau R, et al. Prognostic Significance of Tumor Regression After Preoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. J Clin Oncol [Internet]. 1 de diciembre de 2005 [citado 10 de octubre de 2019];23(34):8688-96. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16246976>
 43. Valentini V, Coco C, Picciocchi A, Morganti AG, Trodella L, Ciabattini A, et al. Does downstaging predict improved outcome after preoperative chemoradiation for extraperitoneal locally advanced rectal cancer? A long-term analysis of 165 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet]. 1 de julio de 2002 [citado 10 de octubre de 2019];53(3):664-74. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12062610>
 44. Vecchio FM, Valentini V, Minsky BD, Padula GDA, Venkatraman ES, Balducci M, et al. The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer. Int J Radiat Oncol [Internet]. 1 de julio de 2005 [citado 10 de octubre de 2019];62(3):752-60. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301604028536>
 45. Wang S-J, Hathout L, Malhotra U, Maloney-Patel N, Kilic S, Poplin E, et al. Decision-Making Strategy for Rectal Cancer Management Using Radiation Therapy for Elderly or Comorbid Patients. Int J Radiat Oncol [Internet]. 15 de marzo de 2018 [citado 11 de octubre de 2019];100(4):926-44. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29485072>
 46. Vernet R, Borrás JM, Aliste L, Antonio M, Guarga A, Manchón-Walsh P. Influence of age on variation in patterns of care in patients with rectal cancer in Catalonia (Spain). Clin Transl Oncol [Internet]. 15 de diciembre de 2018 [citado 11 de octubre de 2019];20(12):1538-47. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s12094-018-1882-8>
 47. Aparicio T, Navazesh A, Boutron I, Bouarioua N, Chosidow D, Mion M, et al. Half of elderly patients routinely treated for colorectal cancer receive a sub-standard treatment. Crit Rev Oncol Hematol [Internet]. septiembre de 2009 [citado 16 de octubre de 2019];71(3):249-57. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19131256>
 48. Cai X, Wu H, Peng J, Zhu J, Cai S, Cai G, et al. Tolerability and outcomes of radiotherapy or chemoradiotherapy for rectal cancer in elderly patients aged 70 years and older. Radiat Oncol

- [Internet]. 10 de abril de 2013 [citado 11 de octubre de 2019];8(1):86. Disponible en: <http://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1748-717X-8-86>
49. Margalit DN, Mamon HJ, Ancukiewicz M, Kobayashi W, Ryan DP, Blaszkowsky LS, et al. Tolerability of Combined Modality Therapy for Rectal Cancer in Elderly Patients Aged 75 Years and Older. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 1 de diciembre de 2011 [citado 11 de octubre de 2019];81(5):e735-41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21377289>
 50. Tougeron D, Rouillet B, Paillot B, Hamidou H, Tourani J-M, Bensadoun R-J, et al. Safety and outcome of chemoradiotherapy in elderly patients with rectal cancer: Results from two French tertiary centres. *Dig Liver Dis* [Internet]. abril de 2012 [citado 15 de octubre de 2019];44(4):350-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22119617>
 51. Wan J, Zhu J, Li G, Sun W, Zhang Z. Implications for determining the optimal treatment for locally advanced rectal cancer in elderly patients aged 75 years and older. *Oncotarget* [Internet]. 6 de octubre de 2015 [citado 11 de octubre de 2019];6(30):30377-83. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26160846>
 52. Jiang DM, Raissouni S, Mercer J, Kumar A, Goodwin R, Heng DY, et al. Clinical outcomes of elderly patients receiving neoadjuvant chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol* [Internet]. octubre de 2015 [citado 11 de octubre de 2019];26(10):2102-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26232491>
 53. Rutten H, Dulk M den, Lemmens V, Nieuwenhuijzen G, Krijnen P, Jansen-Landheer M, et al. Survival of elderly rectal cancer patients not improved: Analysis of population based data on the impact of TME surgery. *Eur J Cancer* [Internet]. 1 de octubre de 2007 [citado 15 de octubre de 2019];43(15):2295-300. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S095980490700545X>
 54. Sung S-Y, Jang HS, Kim SH, Jeong JU, Jeong S, Song JH, et al. Oncologic Outcome and Morbidity in the Elderly Rectal Cancer Patients After Preoperative Chemoradiotherapy and Total Mesorectal Excision. *Ann Surg* [Internet]. enero de 2019 [citado 11 de octubre de 2019];269(1):108-13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28742692>
 55. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the Disease-Free Interval in Surgically Treated Rectal Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 6 de junio de 1985 [citado 10 de octubre de 2019];312(23):1465-72. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2859523>
 56. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, et al. Effective Surgical Adjuvant Therapy for High-Risk Rectal Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 14 de marzo de 1991 [citado 11 de octubre de 2019];324(11):709-15. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1997835>
 57. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* [Internet]. 1 de julio de 2017 [citado 11 de octubre de 2019];28(suppl_4):iv22-40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28881920>
 58. QUASAR Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised

- study. *Lancet* [Internet]. 15 de diciembre de 2007 [citado 15 de octubre de 2019];370(9604):2020-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18083404>
59. Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, Wille-Jørgensen P, Mocellin S. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 14 de marzo de 2012 [citado 15 de octubre de 2019];2012(3):CD004078. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22419291>
60. Breugom AJ, Swets M, Bosset J-F, Collette L, Sainato A, Cionini L, et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* [Internet]. febrero de 2015 [citado 15 de octubre de 2019];16(2):200-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25589192>
61. Collette L, Bosset J-F, den Dulk M, Nguyen F, Mineur L, Maingon P, et al. Patients With Curative Resection of cT3-4 Rectal Cancer After Preoperative Radiotherapy or Radiochemotherapy: Does Anybody Benefit From Adjuvant Fluorouracil-Based Chemotherapy? A Trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Rad. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de octubre de 2007 [citado 15 de octubre de 2019];25(28):4379-86. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.9685>
62. Sainato A, Cernusco Luna Nunzia V, Valentini V, De Paoli A, Maurizi ER, Lupattelli M, et al. No benefit of adjuvant Fluorouracil Leucovorin chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the rectum (LARC): Long term results of a randomized trial (I-CNR-RT). *Radiother Oncol* [Internet]. noviembre de 2014 [citado 15 de octubre de 2019];113(2):223-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25454175>
63. Breugom AJ, van Gijn W, Muller EW, Berglund A, van den Broek CBM, Fokstuen T, et al. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial. *Ann Oncol* [Internet]. 1 de abril de 2015 [citado 15 de octubre de 2019];26(4):696-701. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25480874>
64. Bujko K, Glynne-Jones R, Bujko M. Does adjuvant fluoropyrimidine-based chemotherapy provide a benefit for patients with resected rectal cancer who have already received neoadjuvant radiochemotherapy? A systematic review of randomised trials. *Ann Oncol* [Internet]. 1 de septiembre de 2010 [citado 15 de octubre de 2019];21(9):1743-50. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20231300>
65. van de Velde CJH, Boelens PG, Borrás JM, Coebergh J-W, Cervantes A, Blomqvist L, et al. EURECCA colorectal: Multidisciplinary management: European consensus conference colon & rectum. *Eur J Cancer* [Internet]. enero de 2014 [citado 15 de octubre de 2019];50(1):1.e1-1.e34. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24183379>
66. Glynne-Jones R, Counsell N, Quirke P, Mortensen N, Maraveyas A, Meadows HM, et al. Chronicle: results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control. *Ann Oncol* [Internet]. 1 de julio de 2014 [citado 15 de octubre de

- 2019];25(7):1356-62. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24718885>
67. Rödel C, Graeven U, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Arnold D, et al. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. agosto de 2015 [citado 15 de octubre de 2019];16(8):979-89. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26189067>
68. Schmoll H, Haustermans K, Price T, Nordlinger B, Hofheinz R, Daisne J, et al. O-019PETACC-6: Preop chemoradiation and postop chemotherapy (capecitabine +/- oxaliplatin) in locally advanced rectal cancer: Overall survival after long term follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 1 de junio de 2018 [citado 15 de octubre de 2019];29(suppl_5). Disponible en: <https://academic.oup.com/annonc/article/doi/10.1093/annonc/mdy149.018/5039343>
69. Hong YS, Kim SY, Lee JS, Nam B-H, Kim K, Kim JE, et al. Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Rectal Cancer After Preoperative Chemoradiotherapy (ADORE): Long-Term Results of a Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 8 de octubre de 2019 [citado 15 de octubre de 2019];JCO.19.00016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31593484>
70. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer* [Internet]. 1 de junio de 1994 [citado 15 de octubre de 2019];73(11):2680-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8194005>
71. Cunningham D, Atkin W, Lenz H-J, Lynch HT, Minsky B, Nordlinger B, et al. Colorectal cancer. *Lancet* (London, England) [Internet]. 20 de marzo de 2010 [citado 21 de octubre de 2019];375(9719):1030-47. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20304247>
72. Pucciarelli S, Del Bianco P, Efficace F, Serpentine S, Capirci C, De Paoli A, et al. Patient-reported outcomes after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a multicenter prospective observational study. *Ann Surg* [Internet]. enero de 2011 [citado 21 de octubre de 2019];253(1):71-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21135694>
73. Chow OS, Smith JJ, Gollub MJ, Garcia-Aguilar J. Can we predict response and/or resistance to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer? *Curr Colorectal Cancer Rep*. 2014;10(2):164-72.
74. Ludmir EB, Palta M, Willett CG, Czito BG. Total neoadjuvant therapy for rectal cancer: An emerging option. *Cancer* [Internet]. 2017 [citado 21 de octubre de 2019];123(9):1497-506. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28295220>
75. Chau I, Brown G, Cunningham D, Tait D, Wotherspoon A, Norman AR, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de febrero de 2006 [citado 21 de octubre de 2019];24(4):668-74. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16446339>
76. Fernández-Martos C, Pericay C, Aparicio J, Salud A, Safont MJ, Massuti B, et al. Phase II,

- randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: Grupo Cáncer de Recto 3 study. *J Clin Oncol*. 10 de febrero de 2010;28(5):859-65.
77. Perez K, Safran H, Sikov W, Vrees M, Klipfel A, Shah N, et al. Complete Neoadjuvant Treatment for Rectal Cancer: The Brown University Oncology Group CONTRE Study. *Am J Clin Oncol* [Internet]. junio de 2017 [citado 21 de octubre de 2019];40(3):283-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25374145>
 78. Maréchal R, Vos B, Polus M, Delaunoy T, Peeters M, Demetter P, et al. Short course chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in locally advanced rectal cancer: a randomized multicentric phase II study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. junio de 2012 [citado 21 de octubre de 2019];23(6):1525-30. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22039087>
 79. Fernandez-Martos C, Garcia-Albeniz X, Pericay C, Maurel J, Aparicio J, Montagut C, et al. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial†. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. agosto de 2015 [citado 21 de octubre de 2019];26(8):1722-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25957330>
 80. Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD, Marcet JE, Cataldo PA, Varma MG, et al. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: A multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 1 de agosto de 2015;16(8):957-66.
 81. Deng Y, Chi P, Lan P, Wang L, Chen W, Cui L, et al. Modified FOLFOX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil and Leucovorin With Radiation in Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer: Initial Results of the Chinese FOWARC Multicenter, Open-Label, Randomized Three-Arm Phase III Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 [citado 21 de octubre de 2019];34(27):JCO666198. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2016.66.6198>
 82. Lezoche E, Baldarelli M, Lezoche G, Paganini AM, Gesuita R, Guerrieri M. Randomized clinical trial of endoluminal locoregional resection versus laparoscopic total mesorectal excision for T2 rectal cancer after neoadjuvant therapy. *Br J Surg* [Internet]. septiembre de 2012 [citado 21 de octubre de 2019];99(9):1211-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22864880>
 83. Paun BC, Cassie S, MacLean AR, Dixon E, Buie WD. Postoperative complications following surgery for rectal cancer. *Ann Surg* [Internet]. mayo de 2010 [citado 21 de octubre de 2019];251(5):807-18. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20395841>
 84. Habr-Gama A, São Julião GP, Gama-Rodrigues J, Vailati BB, Ortega C, Fernandez LM, et al. Baseline T Classification Predicts Early Tumor Regrowth After Nonoperative Management in Distal Rectal Cancer After Extended Neoadjuvant Chemoradiation and Initial Complete Clinical Response. *Dis Colon Rectum* [Internet]. junio de 2017 [citado 21 de octubre de 2019];60(6):586-94. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28481852>

85. Wiltink LM, Chen TYT, Nout RA, Kranenbarg EM-K, Fiocco M, Laurberg S, et al. Health-related quality of life 14 years after preoperative short-term radiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer: report of a multicenter randomised trial. *Eur J Cancer* [Internet]. septiembre de 2014 [citado 21 de octubre de 2019];50(14):2390-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25060825>
86. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U, Silva E Sousa AH, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: Long-term results. En: *Annals of Surgery*. 2004. p. 711-8.
87. Habr-Gama A, Perez RO, São Julião GP, Proscuschim I, Gama-Rodrigues J. Nonoperative approaches to rectal cancer: a critical evaluation. *Semin Radiat Oncol* [Internet]. julio de 2011 [citado 21 de octubre de 2019];21(3):234-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21645869>
88. Maas M, Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Lammering G, Nelemans PJ, Engelen SME, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 10 de diciembre de 2011 [citado 21 de octubre de 2019];29(35):4633-40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22067400>
89. Smith JD, Ruby JA, Goodman KA, Saltz LB, Guillem JG, Weiser MR, et al. Nonoperative management of rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant therapy. *Ann Surg* [Internet]. diciembre de 2012 [citado 21 de octubre de 2019];256(6):965-72. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23154394>
90. Li J, Liu H, Yin J, Liu S, Hu J, Du F, et al. Wait-and-see or radical surgery for rectal cancer patients with a clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy: A cohort study. *Oncotarget*. 2015;6(39):42354-61.
91. Dossa F, Chesney TR, Acuna SA, Baxter NN. A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017 [citado 21 de octubre de 2019];2(7):501-13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28479372>
92. van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Beets GL, Figueiredo NL, et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2018 [citado 21 de octubre de 2019];391(10139):2537-45. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29976470>
93. Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, Gollins S, Maw A, Myint AS, et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *Lancet Oncol* [Internet]. febrero de 2016 [citado 21 de octubre de 2019];17(2):174-83. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26705854>
94. Smith FM, Rao C, Oliva Perez R, Bujko K, Athanasiou T, Habr-Gama A, et al. Avoiding radical

- surgery improves early survival in elderly patients with rectal cancer, demonstrating complete clinical response after neoadjuvant therapy: results of a decision-analytic model. *Dis Colon Rectum* [Internet]. febrero de 2015 [citado 21 de octubre de 2019];58(2):159-71. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25585073>
95. Bosset J-F, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, et al. Enhanced Tumorocidal Effect of Chemotherapy With Preoperative Radiotherapy for Rectal Cancer: Preliminary Results—EORTC 22921. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de agosto de 2005;23(24):5620-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.113>
 96. Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D, Hollis DR, Benson AB, Cummings B, et al. Adjuvant Therapy in Rectal Cancer: Analysis of Stage, Sex, and Local Control—Final Report of Intergroup 0114. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de abril de 2002;20(7):1744-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.07.132>
 97. Smalley SR, Benedetti JK, Williamson SK, Robertson JM, Estes NC, Maher T, et al. Phase III Trial of Fluorouracil-Based Chemotherapy Regimens Plus Radiotherapy in Postoperative Adjuvant Rectal Cancer: GI INT 0144. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de agosto de 2006;24(22):3542-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.9544>
 98. Wiltshire KL, Ward IG, Swallow C, Oza AM, Cummings B, Pond GR, et al. Preoperative radiation with concurrent chemotherapy for resectable rectal cancer: Effect of dose escalation on pathologic complete response, local recurrence-free survival, disease-free survival, and overall survival. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys* [Internet]. 1 de marzo de 2006;64(3):709-16. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.08.012>
 99. Velenik V, Anderluh F, Oblak I, Strojjan P, Zakotnik B. Capecitabine as a radiosensitizing agent in neoadjuvant treatment of locally advanced resectable rectal cancer: prospective phase II trial. *Croat Med J* [Internet]. octubre de 2006;47(5):693-700. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17042060>
 100. de Bruin AFJ, Nuyttens JJ, Ferenschild FTJ, Planting AST, Verhoef C, de Wilt JHW. Preoperative chemoradiation with capecitabine in locally advanced rectal cancer. *Neth J Med* [Internet]. febrero de 2008 [citado 6 de febrero de 2020];66(2):71-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18292610>
 101. De Paoli A, Chiara S, Luppi G, Friso ML, Beretta GD, Del Prete S, et al. Capecitabine in combination with preoperative radiation therapy in locally advanced, resectable, rectal cancer: a multicentric phase II study. *Ann Oncol* [Internet]. febrero de 2006 [citado 6 de febrero de 2020];17(2):246-51. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419403682>
 102. Mohiuddin M, Winter K, Mitchell E, Hanna N, Yuen A, Nichols C, et al. Randomized Phase II Study of Neoadjuvant Combined-Modality Chemoradiation for Distal Rectal Cancer: Radiation Therapy Oncology Group Trial 0012. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de febrero de 2006;24(4):650-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.6095>
 103. Machiels J-P, Duck L, Honhon B, Coster B, Coche J-C, Scalliet P, et al. Phase II study of preoperative oxaliplatin, capecitabine and external beam radiotherapy in patients with rectal

- cancer: the RadiOxCape study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. diciembre de 2005 [citado 6 de febrero de 2020];16(12):1898-905. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16219623>
104. Rutten H, Sebag-Montefiore D, Glynne-Jones R, Rullier E, Peeters M, Brown G, et al. Capecitabine, oxaliplatin, radiotherapy, and excision (CORE) in patients with MRI-defined locally advanced rectal adenocarcinoma: Results of an international multicenter phase II study. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de junio de 2006;24(18_suppl):3528. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.3528
 105. Rödel C, Liersch T, Hermann RM, Arnold D, Reese T, Hipp M, et al. Multicenter Phase II Trial of Chemoradiation With Oxaliplatin for Rectal Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de enero de 2006;25(1):110-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.3675>
 106. Gérard J-P, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Laffay I, Hennequin C, Etienne P-L, et al. Comparison of Two Neoadjuvant Chemoradiotherapy Regimens for Locally Advanced Rectal Cancer: Results of the Phase III Trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de marzo de 2010;28(10):1638-44. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.8376>
 107. Aschele C, Pinto C, Cordio S, Rosati G, Tagliagambe A, Artale S, et al. Preoperative fluorouracil (FU)-based chemoradiation with and without weekly oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: Pathologic response analysis of the Studio Terapia Adiuvante Retto (STAR)-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de junio de 2009;27(18S):CRA4008-CRA4008. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/jco.2009.27.18s.cra4008>
 108. Benson AB, Catalan P, Meropol NJ, Giantonio BJ, Sigurdson ER, Martenson JA, et al. ECOG E3201: Intergroup randomized phase III study of postoperative irinotecan, 5- fluorouracil (FU), leucovorin (LV) (FOLFIRI) vs oxaliplatin, FU/LV (FOLFOX) vs FU/LV for patients (pts) with stage II/ III rectal cancer receiving either pre or postoperativ. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de junio de 2006;24(18_suppl):3526. Disponible en: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.3526
 109. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Colon Cancer Continue NCCN.org NCCN Guidelines for Patients® available at www.nccn.org/patients [Internet]. 2019 [citado 21 de octubre de 2019]. Disponible en: www.nccn.org/patients
 110. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandalà M, Cervantes A, et al. Early colon cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24(SUPPL.6).
 111. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thomé SD, Alberts SR, Haller DG, et al. Pooled Analysis of Fluorouracil-Based Adjuvant Therapy for Stage II and III Colon Cancer: Who Benefits and by How Much? *J Clin Oncol* [Internet]. 15 de mayo de 2004;22(10):1797-806. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.09.059>
 112. Schrag D, Rifas-Shiman S, Saltz L, Bach PB, Begg CB. Adjuvant chemotherapy use for medicare beneficiaries with stage II colon cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2002;20(19):3999-4005. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0036787781&doi=10.1200%2FJCO.2002.11.084&partnerID=40&md5=b06d790e15a3084be>

- 8b7408dfb301829
113. Gray RG, Barnwell J, Hills R, McConkey C, Williams N, Kerr D. QUASAR: A randomized study of adjuvant chemotherapy (CT) vs observation including 3238 colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* [Internet]. 15 de julio de 2004;22(14_suppl):3501. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/jco.2004.22.90140.3501>
 114. Figueredo A, Coombes ME, Mukherjee S. Adjuvant therapy for completely resected stage II colon cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2008;(3). Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-55049103004&doi=10.1002%2F14651858.CD005390.pub2&partnerID=40&md5=89e1a51d6c9f518483b3c102808e64c3>
 115. Schmoll H-J, Tabernero J, Maroun JA, De Braud FG, Price TJ, Van Cutsem E, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus bolus 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV) as adjuvant therapy for stage III colon cancer: Survival follow-up of study NO16968 (XELOXA). *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de febrero de 2012;30(4_suppl):388. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.2012.30.4_suppl.388
 116. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 3 de junio de 2004;350(23):2343-51. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032709>
 117. de Gramont A, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Oxaliplatin/5FU/LV in the adjuvant treatment of stage II and stage III colon cancer: Efficacy results with a median follow-up of 4 years. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de junio de 2005;23(16_suppl):3501. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.2005.23.16_suppl.3501
 118. de Gramont A, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Oxaliplatin/5FU/LV in adjuvant colon cancer: Updated efficacy results of the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of six years. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de junio de 2007;25(18_suppl):4007. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2007.25.18_suppl.4007
 119. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved Overall Survival With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin As Adjuvant Treatment in Stage II or III Colon Cancer in the MOSAIC Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 18 de mayo de 2009;27(19):3109-16. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.6771>
 120. André T, De Gramont A, Vernerey D, Chibaudel B, Bonnetain F, Tijeras-Raballand A, et al. Adjuvant fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in stage II to III colon cancer: Updated 10-year survival and outcomes according to BRAF mutation and mismatch repair status of the MOSAIC study. *J Clin Oncol*. 10 de diciembre de 2015;33(35):4176-87.
 121. Allegra C, Sargent DJ, Sinicrope FA, Monges G, Yothers G, Moore MJ, et al. DNA Mismatch Repair Status and Colon Cancer Recurrence and Survival in Clinical Trials of 5-Fluorouracil-Based Adjuvant Therapy. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 19 de mayo de 2011;103(11):863-75. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1093/jnci/djr153>
 122. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic Review of Microsatellite Instability and Colorectal Cancer Prognosis. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de enero de 2005;23(3):609-18. Disponible en:

- <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.086>
123. Bertagnolli MM, Niedzwiecki D, Compton CC, Hahn HP, Hall M, Damas B, et al. Microsatellite Instability Predicts Improved Response to Adjuvant Therapy With Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin in Stage III Colon Cancer: Cancer and Leukemia Group B Protocol 89803. *J Clin Oncol* [Internet]. 9 de marzo de 2009;27(11):1814-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.2071>
 124. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, et al. Defective Mismatch Repair As a Predictive Marker for Lack of Efficacy of Fluorouracil-Based Adjuvant Therapy in Colon Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 24 de mayo de 2010;28(20):3219-26. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.1825>
 125. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, Yan P, Fiocca R, Klingbiel D, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de enero de 2010 [citado 21 de octubre de 2019];28(3):466-74. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008640>
 126. Hutchins G, Southward K, Handley K, Magill L, Beaumont C, Stahlschmidt J, et al. Value of Mismatch Repair, KRAS, and BRAF Mutations in Predicting Recurrence and Benefits From Chemotherapy in Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 7 de marzo de 2011;29(10):1261-70. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.1366>
 127. Schwitalle Y, Kloor M, Eiermann S, Linnebacher M, Kienle P, Knaebel HP, et al. Immune response against frameshift-induced neopeptides in HNPCC patients and healthy HNPCC mutation carriers. *Gastroenterology* [Internet]. abril de 2008 [citado 21 de octubre de 2019];134(4):988-97. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18395080>
 128. Des Guetz G, Schischmanoff O, Nicolas P, Perret G-Y, Morere J-F, Uzzan B. Does microsatellite instability predict the efficacy of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer? A systematic review with meta-analysis. *Eur J Cancer* [Internet]. 1 de julio de 2009;45(10):1890-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.04.018>
 129. Boland CR, Goel A. Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. *Gastroenterology* [Internet]. 1 de mayo de 2010;138(6):2073-2087.e3. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.12.064>
 130. Tejpar S, Bosman F, Delorenzi M, Fiocca R, Yan P, Klingbiel D, et al. Microsatellite instability (MSI) in stage II and III colon cancer treated with 5FU-LV or 5FU-LV and irinotecan (PETACC 3-EORTC 40993-SAKK 60/00 trial). *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de mayo de 2009;27(15_suppl):4001. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2009.27.15_suppl.4001
 131. Guastadisegni C, Colafranceschi M, Ottini L, Dogliotti E. Microsatellite instability as a marker of prognosis and response to therapy: A meta-analysis of colorectal cancer survival data. *Eur J Cancer* [Internet]. 1 de octubre de 2010;46(15):2788-98. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.05.009>
 132. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, Yan P, Fiocca R, Klingbiel D, et al. Prognostic Role of KRAS

- and BRAF in Stage II and III Resected Colon Cancer: Results of the Translational Study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 14 de diciembre de 2009;28(3):466-74. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.3452>
133. Roth AD, Tejpar S, Yan P, Fiocca R, Dietrich D, Delorenzi M, et al. Stage-specific prognostic value of molecular markers in colon cancer: Results of the translational study on the PETACC 3-EORTC 40993-SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de mayo de 2009;27(15_suppl):4002. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2009.27.15_suppl.4002
134. Benson AB, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, et al. American Society of Clinical Oncology Recommendations on Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colon Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 15 de agosto de 2004;22(16):3408-19. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.05.063>
135. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic Factors in Colorectal Cancer. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 1 de julio de 2000;124(7):979-94. Disponible en: <https://www.archivesofpathology.org/doi/abs/10.1043/0003-9985%282000%29124%3C0979%3APFICC%3E2.0.CO%3B2>
136. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen CM, et al. Fluorouracil plus Levamisole as Effective Adjuvant Therapy after Resection of Stage III Colon Carcinoma: A Final Report. *Ann Intern Med* [Internet]. 1 de marzo de 1995;122(5):321-6. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-122-5-199503010-00001>
137. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, Singh N, Nottegar A, Bosse T, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol* [Internet]. agosto de 2019 [citado 17 de enero de 2020];30(8):1232-43. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419312694>
138. Gray RG, Kerr DJ, McConkey CC, Williams NS, Hills RK. Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: A randomised trial. *Lancet*. 6 de mayo de 2000;355(9215):1588-96.
139. André T, Colin P, Louvet C, Gamelin E, Bouche O, Achille E, et al. Semimonthly Versus Monthly Regimen of Fluorouracil and Leucovorin Administered for 24 or 36 Weeks as Adjuvant Therapy in Stage II and III Colon Cancer: Results of a Randomized Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de agosto de 2003;21(15):2896-903. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.10.065>
140. André T, Quinaux E, Louvet C, Colin P, Gamelin E, Bouche O, et al. Phase III Study Comparing a Semimonthly With a Monthly Regimen of Fluorouracil and Leucovorin As Adjuvant Treatment for Stage II and III Colon Cancer Patients: Final Results of GERCOR C96.1. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de agosto de 2007;25(24):3732-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.2234>
141. Carrato A, Köhne C, Bedenne L, Popov I, Bouche O, Gaspar E, et al. Folinic acid modulated

- bolus 5-FU or infusional 5-FU for adjuvant treatment of patients of UICC stage III colon cancer: Preliminary analysis of the PETACC-2-study. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de junio de 2006;24(18_suppl):3563. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.3563
142. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, et al. Oxaliplatin Combined With Weekly Bolus Fluorouracil and Leucovorin As Surgical Adjuvant Chemotherapy for Stage II and III Colon Cancer: Results From NSABP C-07. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de junio de 2007;25(16):2198-204. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.2974>
143. Land SR, Kopec JA, Cecchini RS, Ganz PA, Wieand HS, Colangelo LH, et al. Neurotoxicity From Oxaliplatin Combined With Weekly Bolus Fluorouracil and Leucovorin As Surgical Adjuvant Chemotherapy for Stage II and III Colon Cancer: NSABP C-07. *J Clin Oncol* [Internet]. 2007;25(16):2205-11. Disponible en: <https://app.dimensions.ai/details/publication/pub.1013417873>
144. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, Goldberg RM, Hantel A, Thomas JP, et al. Irinotecan Fluorouracil Plus Leucovorin Is Not Superior to Fluorouracil Plus Leucovorin Alone As Adjuvant Treatment for Stage III Colon Cancer: Results of CALGB 89803. *J Clin Oncol* [Internet]. 10 de agosto de 2007;25(23):3456-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.2144>
145. van Cutsem E, Labianca R, Hossfeld D, Bodoky G, Roth A, Aranda E, et al. Randomized phase III trial comparing infused irinotecan/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (IF) versus 5-FU/FA (F) in stage III colon cancer patients (pts). (PETACC 3). *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de junio de 2005 [citado 23 de octubre de 2019];23(16_suppl):LBA8-LBA8. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.2005.23.16_suppl.lba8
146. Lancet T. Drug-company decision to end cancer trial. *Lancet* [Internet]. 25 de septiembre de 1999;354(9184):1045. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)00320-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)00320-7)
147. Wilson KS, Fitzgerald CA, Barnett JB, Pharm B, Gill S, Khoo KE. Adjuvant Therapy with Raltitrexed in Patients with Colorectal Cancer Intolerant of 5-Fluorouracil: British Columbia Cancer Agency Experience. *Cancer Invest* [Internet]. 1 de enero de 2007;25(8):711-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/07357900701518388>
148. Wolpin BM, Meyerhardt JA, Mamon HJ, Mayer RJ. Adjuvant Treatment of Colorectal Cancer. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 1 de mayo de 2007 [citado 15 de febrero de 2019];57(3):168-85. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.3322/canjclin.57.3.168>
149. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Petrelli NJ, Colangelo LH, et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de enero de 2011 [citado 23 de octubre de 2019];29(1):11-6. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3055856&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
150. Alberts SR, Sargent DJ, Smyrk TC, Shields AF, Chan E, Goldberg RM, et al. Adjuvant mFOLFOX6 with or without cetuximab (Cmab) in KRAS wild-type (WT) patients (pts) with

- resected stage III colon cancer (CC): Results from NCCTG Intergroup Phase III Trial N0147. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de junio de 2010;28(18_suppl):CRA3507-CRA3507. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.18_suppl.cra3507
151. Taieb J, Puig PL, Bedenne L. Cetuximab plus FOLFOX-4 for fully resected stage III colon carcinoma: scientific background and the ongoing PETACC-8 trial. *Expert Rev Anticancer Ther* [Internet]. 1 de febrero de 2008;8(2):183-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1586/14737140.8.2.183>
 152. Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H, de Gramont A, Tournigand C, Andre T, et al. Pooled Analysis of Safety and Efficacy of Oxaliplatin Plus Fluorouracil/Leucovorin Administered Bimonthly in Elderly Patients With Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de septiembre de 2006;24(25):4085-91. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.9039>
 153. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, Macdonald JS, Labianca R, Haller DG, et al. A Pooled Analysis of Adjuvant Chemotherapy for Resected Colon Cancer in Elderly Patients. *N Engl J Med* [Internet]. 11 de octubre de 2001;345(15):1091-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010957>
 154. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and Fluorouracil With or Without Oxaliplatin as First-Line Treatment in Advanced Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 16 de agosto de 2000;18(16):2938-47. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.16.2938>
 155. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et al. A Randomized Controlled Trial of Fluorouracil Plus Leucovorin, Irinotecan, and Oxaliplatin Combinations in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de enero de 2004;22(1):23-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.09.046>
 156. Haller DG, Cassidy J, Tabernero J, Maroun JA, De Braud FG, Price TJ, et al. Efficacy findings from a randomized phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin versus bolus 5-FU/LV for stage III colon cancer (NO16968): Impact of age on disease-free survival (DFS). *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de mayo de 2010;28(15_suppl):3521. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.3521
 157. Jackson McCleary NA, Meyerhardt J, Green E, Yothers G, de Gramont A, Van Cutsem E, et al. Impact of older age on the efficacy of newer adjuvant therapies in >12,500 patients (pts) with stage II/III colon cancer: Findings from the ACCENT Database. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de mayo de 2009;27(15S):4010. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2009.27.15s.4010>
 158. McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green E, Yothers G, De Gramont A, Van Cutsem E, et al. Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT database. *J Clin Oncol*. 2013;31(20):2600-6.
 159. Hershman D, Hall MJ, Wang X, Jacobson JS, McBride R, Grann VR, et al. Timing of adjuvant chemotherapy initiation after surgery for stage III colon cancer. *Cancer* [Internet]. 1 de diciembre de 2006;107(11):2581-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cncr.22316>

160. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 3 de junio de 2004 [citado 6 de febrero de 2020];350(23):2343-51. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa032709>
161. Andre T, Colin P, Louvet C, Gamelin E, Bouche O, Achille E, et al. Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de agosto de 2003 [citado 23 de octubre de 2019];21(15):2896-903. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12885807>
162. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de junio de 2007 [citado 7 de febrero de 2020];25(16):2198-204. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470851>
163. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, Goldberg RM, Hantel A, Thomas JP, et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: Results of CALGB 89803. *J Clin Oncol*. 10 de agosto de 2007;25(23):3456-61.
164. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H, Carrato A, et al. Capecitabine as Adjuvant Treatment for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 30 de junio de 2005;352(26):2696-704. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043116>
165. Cassidy J, Douillard J-Y, Twelves C, McKendrick JJ, Scheithauer W, Bustová I, et al. Pharmacoeconomic analysis of adjuvant oral capecitabine vs intravenous 5-FU/LV in Dukes' C colon cancer: the X-ACT trial. *Br J Cancer* [Internet]. 18 de abril de 2006;94:1122. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603059>
166. Menapace LA, Peterson DR, Berry A, Sousou T, Khorana AA. Symptomatic and incidental thromboembolism are both associated with mortality in pancreatic cancer. *Thromb Haemost* [Internet]. 28 de junio de 2011 [citado 1 de marzo de 2018];106(2):371-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21713322>
167. Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, Nowacki MP, Figer A, Maroun J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: A planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol*. 1 de enero de 2007;25(1):102-9.
168. Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, O'Connell MJ, Colangelo LH, Smith RE, et al. Oral Uracil and Tegafur Plus Leucovorin Compared With Intravenous Fluorouracil and Leucovorin in Stage II and III Carcinoma of the Colon: Results From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de mayo de 2006;24(13):2059-64. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.7498>
169. De Gramont A, Van Cutsem E, Tabernero J, Moore MJ, Cunningham D, Rivera F, et al. AVANT: Results from a randomized, three-arm multinational phase III study to investigate bevacizumab with either XELOX or FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone as adjuvant treatment

- for colon cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de febrero de 2011;29(4_suppl):362. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.2011.29.4_suppl.362
170. Goldberg RM, Sargent DJ, Thibodeau SN, Mahoney MR, Shields AF, Chan E, et al. Adjuvant mFOLFOX6 plus or minus cetuximab (Cmab) in patients (pts) with KRAS mutant (m) resected stage III colon cancer (CC): NCCTG Intergroup Phase III Trial N0147. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de mayo de 2010;28(15_suppl):3508. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.3508
171. Taieb J, Tabernero J, Mini E, Subtil F, Folprecht G, Van Laethem JL, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer (PETACC-8): An open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(8):862-73.
172. Knijn N, Mekenkamp LJM, Klomp M, Vink-Börger ME, Tol J, Teerenstra S, et al. KRAS mutation analysis: A comparison between primary tumours and matched liver metastases in 305 colorectal cancer patients. *Br J Cancer*. 15 de marzo de 2011;104(6):1020-6.
173. 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]. 18 de junio de 2011 [citado 24 de octubre de 2019];377(9783):2103-14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21641636>
174. Tran B, Kopetz S, Tie J et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 2011;117:4623-32.
175. 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]. 20 de mayo de 2012 [citado 18 de julio de 2019];30(15):1755-62. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473155>
176. Goldstein JI, Tran B, Ensor J, Gibbs P, Wong HL, Wong SF, Vilar E, Tie J, Broaddus R, Kopetz S, Desai J OM. Multicenter retrospective analysis of metastatic colorectal cancer (CRC) with high-level microsatellite instability (MSI-H). *Ann Oncol*. 2014;25:132-8.
177. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer special articles *Annals of Oncology*. *Ann Oncol* [Internet]. 2016 [citado 24 de octubre de 2019];27:1386-422. Disponible en: <https://academic.oup.com/annonc/article-abstract/27/8/1386/1741549>
178. Li F, Lai M. Colorectal cancer, one entity or three. *J Zhejiang Univ Sci B* [Internet]. marzo de 2009 [citado 24 de octubre de 2019];10(3):219-29. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19283877>
179. Esophagus - anatomy and development : GI Motility online [Internet]. [citado 24 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo6.html>

180. Missiaglia E, Jacobs B, D'Ario G, Di Narzo AF, Sonesson C, Budinska E, et al. Distal and proximal colon cancers differ in terms of molecular, pathological, and clinical features. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. octubre de 2014 [citado 24 de octubre de 2019];25(10):1995-2001. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25057166>
181. Sunakawa Y, Ichikawa W, TA et al. Prognostic impact of primary tumor location on survival time in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with cetuximab plus oxaliplatin-based chemotherapy: A subgroup analysis of the JACCRO CC-05/06. *J Clin Oncol*. 2016;34((suppl 4S)):613a.
182. Matos I, Ortiz C, EE et al. Prognostic impact of primary tumor site location in metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol*. 2016;34((suppl4S)):578a.
183. Arnold D, Lueza B, Douillard J-Y, Peeters M, Lenz H-J, Venook A, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 1 de agosto de 2017 [citado 5 de noviembre de 2019];28(8):1713-29. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28407110>
184. CatSalut. Informe tècnic CAMH Cetuximab, panitumumab i bevacizumab Càncer colorrectal metastàtic 1a línia [Internet]. 2018 [citado 5 de noviembre de 2019]. Disponible en: www.gencat.cat/catsalut
185. Venook AP, Ou F-S, Lenz H-J, Kabbarah O, Qu X, Niedzwiecki D, et al. Primary (1°) tumor location as an independent prognostic marker from molecular features for overall survival (OS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB / SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol*. 20 de mayo de 2017;35(15_suppl):3503-3503.
186. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, Innocenti F, Fruth B, Meyerhardt JA, et al. Effect of first-line chemotherapy combined with cetuximab or bevacizumab on overall survival in patients with KRAS wild-type advanced or metastatic colorectal cancer: a randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 20 de junio de 2017;317(23):2392-401.
187. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): Long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. noviembre de 2013;14(12):1208-15.
188. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9617):1007-16.
189. Mitry E, Fields ALA, Bleiberg H, Labianca R, Portier G, Tu D, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de octubre de 2008 [citado 5 de noviembre de 2019];26(30):4906-11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18794541>
190. Kemeny N, Capanu M, D'Angelica M, Jarnagin W, Haviland D, Dematteo R, et al. Phase I trial of adjuvant hepatic arterial infusion (HAI) with floxuridine (FUDR) and dexamethasone plus

- systemic oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin in patients with resected liver metastases from colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2009;20(7):1236-41.
191. Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant Chemotherapy Before Liver Resection for Patients With Unresectable Liver Metastases From Colorectal Carcinoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de marzo de 2005;23(9):2038-48. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.00.349>
 192. Abad A, Figueras J, Valls C, Carrato A, Pardo F, Díaz-Rubio E, et al. Guidelines for the detection and treatment of liver metastases of colorectal cancer. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2007;9(11):723-30. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-39749193591&doi=10.1007%2Fs12094-007-0129-x&partnerID=40&md5=595568e4209339e1356d4f36d1827cff>
 193. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized GERCOR Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 15 de enero de 2004;22(2):229-37. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.05.113>
 194. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N, et al. Phase III Randomized Trial of FOLFIRI Versus FOLFOX4 in the Treatment of Advanced Colorectal Cancer: A Multicenter Study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de agosto de 2005;23(22):4866-75. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.07.113>
 195. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, et al. Phase III Trial of Infusional Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan (FOLFOXIRI) Compared With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: The Gruppo Oncologico Nor. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de mayo de 2007;25(13):1670-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.0928>
 196. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, Zampino M, et al. Cetuximab plus 5-FU/FA/oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): OPUS, a randomized phase II study. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de junio de 2007;25(18_suppl):4035. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2007.25.18_suppl.4035
 197. Tabernero J, Van Cutsem E, Díaz-Rubio E, Cervantes A, Humblet Y, André T, et al. Phase II Trial of Cetuximab in Combination With Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de noviembre de 2007;25(33):5225-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.2183>
 198. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chien CRC, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2 de abril de 2009;360(14):1408-17.
 199. Van Cutsem E, Bokemeyer C, Heeger S, Sartorius U, Rougier P, Kohne C. Outcome according to metastatic site in patients with KRAS wild-type tumors: Analysis from the CRYSTAL and OPUS studies. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de febrero de 2011;29(4_suppl):472. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.2011.29.4_suppl.472

200. Kohne C, Bokemeyer C, Heeger S, Sartorius U, Rougier P, Van Cutsem E. Efficacy of chemotherapy plus cetuximab according to metastatic site in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CRYSTAL and OPUS studies. . J Clin Oncol. 20 de mayo de 2011;29(15_suppl):3576-3576.
201. 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]. septiembre de 2014 [citado 1 de agosto de 2019];15(10):1065-75. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25088940>
202. 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]. 20 de mayo de 2012 [citado 24 de octubre de 2019];30(15):1755-62. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473155>
203. Guren TK, Thomsen M, Kure EH, Sorbye H, Glimelius B, Pfeiffer P, et al. Cetuximab in treatment of metastatic colorectal cancer: final survival analyses and extended RAS data from the NORDIC-VII study. Br J Cancer [Internet]. 11 de mayo de 2017 [citado 18 de julio de 2019];116(10):1271-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28399112>
204. Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, Valle J, O'Reilly D, Siriwardena A, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. Lancet Oncol [Internet]. mayo de 2014 [citado 22 de julio de 2019];15(6):601-11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24717919>
205. Erbitux | European Medicines Agency [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erbitux>
206. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, De Braud FG, Volovat C, Nippgen J, et al. KRAS status and efficacy of first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with FOLFOX with or without cetuximab: The OPUS experience. J Clin Oncol. 20 de mayo de 2008;26(15_suppl):4000-4000.
207. Ye L-C, Liu T-S, Ren L, Wei Y, Zhu D-X, Zai S-Y, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. J Clin Oncol [Internet]. 1 de junio de 2013 [citado 5 de noviembre de 2019];31(16):1931-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23569301>
208. Chung KY, Shia J, Kemeny NE, Shah M, Schwartz GK, Tse A, et al. Cetuximab Shows Activity in Colorectal Cancer Patients With Tumors That Do Not Express the Epidermal Growth Factor Receptor by Immunohistochemistry. J Clin Oncol [Internet]. 20 de marzo de 2005;23(9):1803-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.08.037>
209. Lenz H-J, Van Cutsem E, Khambata-Ford S, Mayer RJ, Gold P, Stella P, et al. Multicenter Phase II and Translational Study of Cetuximab in Metastatic Colorectal Carcinoma Refractory to Irinotecan, Oxaliplatin, and Fluoropyrimidines. J Clin Oncol [Internet]. 20 de octubre de 2006;24(30):4914-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.7595>

210. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, Tabernero J, Van Cutsem E, Beier F, et al. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer. *JAMA Oncol* [Internet]. 1 de febrero de 2017 [citado 5 de noviembre de 2019];3(2):194. Disponible en: <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2016.3797>
211. Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, Phase III Trial of Panitumumab With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (FOLFOX4) Versus FOLFOX4 Alone As First-Line Treatment in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: The PRIME Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 4 de octubre de 2010;28(31):4697-705. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.4860>
212. Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes RL, Barugel ME, Humblet Y, et al. Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 compared with FOLFOX4 alone as first line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): Results by Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS). *J Clin Oncol*. 20 de mayo de 2011;29(15_suppl):3567-3567.
213. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 3 de junio de 2004;350(23):2335-42. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032691>
214. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de octubre de 2007 [citado 5 de noviembre de 2019];25(30):4779-86. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17947725>
215. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Holmgren E, et al. Bevacizumab in Combination With Fluorouracil and Leucovorin: An Active Regimen for First-Line Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de mayo de 2005;23(15):3502-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.10.017>
216. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, et al. Addition of Bevacizumab to Bolus Fluorouracil and Leucovorin in First-Line Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de junio de 2005;23(16):3697-705. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.112>
217. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL, et al. Safety and Efficacy of Oxaliplatin and Fluoropyrimidine Regimens With or Without Bevacizumab As First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Results of the TREE Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de julio de 2008;26(21):3523-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.4138>
218. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2008;26(12):2013-9.

219. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. En: *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2014. p. 1609-18.
220. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab H-RR, Lordick F, Hartmann JT, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. enero de 2010 [citado 23 de julio de 2019];11(1):38-47. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19942479>
221. Garufi C, Torsello A, Tumolo S, Ettore GM, Zeuli M, Campanella C, et al. Cetuximab plus chronomodulated irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy in colorectal liver metastases: POCHER trial. *Br J Cancer* [Internet]. 9 de noviembre de 2010 [citado 5 de noviembre de 2019];103(10):1542-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20959822>
222. 1st-line mFOLFOXIRI + Panitumumab vs FOLFOXIRI treatment of RAS wt mCRC: a randomized phase II VOLFI trial of the AIO (KRK-0109). | *OncologyPRO* [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2018-Congress/1st-line-mFOLFOXIRI-Panitumumab-vs-FOLFOXIRI-treatment-of-RAS-wt-mCRC-a-randomized-phase-II-VOLFI-trial-of-the-AIO-KRK-0109>
223. Carrato A, Abad A, Massuti B, Grávalos C, Escudero P, Longo-Muñoz F, et al. First-line panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in colorectal cancer with multiple or unresectable liver metastases: A randomised, phase II trial (PLANET-TTD). *Eur J Cancer* [Internet]. agosto de 2017 [citado 2 de agosto de 2019];81:191-202. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28633089>
224. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, García Alfonso P, Rivoire M, Mudan S, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol* [Internet]. abril de 2015 [citado 23 de julio de 2019];26(4):702-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25538173>
225. Wong R, Cunningham D, Barbachano Y, Saffery C, Valle J, Hickish T, et al. A multicentre study of capecitabine, oxaliplatin plus bevacizumab as perioperative treatment of patients with poor-risk colorectal liver-only metastases not selected for upfront resection. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. septiembre de 2011 [citado 5 de noviembre de 2019];22(9):2042-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21285134>
226. Masi G, Loupakis F, Salvatore L, Fornaro L, Cremolini C, Cupini S, et al. Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. septiembre de 2010 [citado 23 de julio de 2019];11(9):845-52. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20702138>
227. Garufi C, Torsello A, Tumolo S, Ettore GM, Zeuli M, Campanella C, et al. Cetuximab plus chronomodulated irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin as neoadjuvant

- chemotherapy in colorectal liver metastases: POCHER trial. *Br J Cancer*. 9 de noviembre de 2010;103(10):1542-7.
228. Ye L-C, Liu T-S, Ren L, Wei Y, Zhu D-X, Zai S-Y, et al. Randomized Controlled Trial of Cetuximab Plus Chemotherapy for Patients With *KRAS* Wild-Type Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastases. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de junio de 2013 [citado 23 de julio de 2019];31(16):1931-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23569301>
229. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, García Alfonso P, Rivoire M, Mudan S, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. abril de 2015 [citado 5 de noviembre de 2019];26(4):702-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25538173>
230. Masi G, Loupakis F, Salvatore L, Fornaro L, Cremolini C, Cupini S, et al. Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: A phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(9):845-52.
231. Wong R, Cunningham D, Barbachano Y, Saffery C, Valle J, Hickish T, et al. A multicentre study of capecitabine, oxaliplatin plus bevacizumab as perioperative treatment of patients with poor-risk colorectal liver-only metastases not selected for upfront resection. *Ann Oncol* [Internet]. septiembre de 2011 [citado 7 de febrero de 2020];22(9):2042-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419383528>
232. Garufi C, Torsello A, Tumolo S, Ettore GM, Zeuli M, Campanella C, et al. Cetuximab plus chronomodulated irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy in colorectal liver metastases: POCHER trial. *Br J Cancer* [Internet]. 19 de noviembre de 2010 [citado 23 de julio de 2019];103(10):1542-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20959822>
233. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004;22(2):229-37.
234. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(12):2006-12.
235. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. junio de 2011 [citado 8 de noviembre de 2019];105(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.201>
236. Porschen R, Arkenau H-T, Kubicka S, Greil R, Seufferlein T, Freier W, et al. Phase III Study of Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil and Leucovorin Plus Oxaliplatin in Metastatic Colorectal Cancer: A Final Report of the AIO Colorectal Study Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de septiembre de 2007;25(27):4217-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.2684>
237. Díaz-Rubio E, Tabernero J, Gómez-España A, Massutí B, Sastre J, Chaves M, et al. Phase III

- study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: Final report of the Spanish Cooperative Group for the treatment of digestive tumors tri. *J Clin Oncol*. 20 de septiembre de 2007;25(27):4224-30.
238. Ducreux M, Bennouna J, Hebbar M, Ychou M, Lledo G, Conroy T, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOX-6) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. *Int J Cancer*. 1 de febrero de 2011;128(3):682-90.
239. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Randomized Phase III Study of Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid Plus Oxaliplatin As First-Line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de abril de 2008;26(12):2006-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.9898>
240. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, Polyzos A, Ziras N, Athanasiadis A, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer* [Internet]. 27 de marzo de 2006 [citado 24 de julio de 2019];94(6):798-805. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16508637>
241. Falcone A, Loupakis F, Cupini S, Cortesi E, Buonadonna A, Tomasello G, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab (BV) versus FOLFIRI plus BV as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC): Preliminary safety results of the phase III randomized TRIBE study by the Gruppo Oncologico Nord-Ovest (GONO). *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de mayo de 2010;28(15_suppl):3543. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.3543
242. Gravalos C, Salut A, García-Girón C, García-Carbonero R, León AI, Sevilla I, et al. A randomized phase II study to compare oxaliplatin plus 5-fluorouracil and leucovorin (FOLFOX4) versus oxaliplatin plus raltitrexed (TOMOX) as first-line chemotherapy for advanced colorectal cancer.
243. Feliu J, Castañ C, Salud A, Mel JR, Escudero P, Pelegrín A, et al. Phase II randomised trial of raltitrexed-oxaliplatin vs raltitrexed-irinotecan as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* [Internet]. 2005 [citado 2 de marzo de 2020];93:1230-5. Disponible en: www.bjancer.com
244. Gebbia V, Verderame F, Ferrà F, Bordonaro R, Callari A, Caruso M, et al. Raltitrexed plus levofolinic acid and bolus/continuous infusion 5-fluorouracil on a biweekly schedule for elderly patients with advanced colorectal carcinomas. *Ann Oncol*. 2006;17:60-5.
245. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S. Combined Analysis of Efficacy: The Addition of Bevacizumab to Fluorouracil/Leucovorin Improves Survival for Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de junio de 2005;23(16):3706-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.00.232>
246. Tebbutt NC, Wilson K, GebSKI VJ, Cummins MM, Zannino D, Van Hazel GA, et al. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group randomized phase III MAX

- study. *J Clin Oncol*. 1 de julio de 2010;28(19):3191-8.
247. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB, 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*. octubre de 2013;14(11):1077-85.
248. Simkens LHJ, van Tinteren H, May A, ten Tije AJ, Creemers G-JM, Loosveld OJL, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet* [Internet]. 9 de mayo de 2015 [citado 24 de julio de 2019];385(9980):1843-52. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25862517>
249. Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmüller CA, Killing B, Depenbusch R, Steffens CC, et al. Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): A randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(13):1355-69.
250. Hurwitz HI, Yi J, Ince W, Novotny WF, Rosen O. The Clinical Benefit of Bevacizumab in Metastatic Colorectal Cancer Is Independent of K-ras Mutation Status: Analysis of a Phase III Study of Bevacizumab with Chemotherapy in Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. *Oncologist*. 15 de enero de 2009;14(1):22-8.
251. 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*. 2008;26(14):2311-9.
252. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: Updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol*. 2015;16(13):1306-15.
253. Cremolini C, Antoniotti C, Lonardi S, Bergamo F, Cortesi E, Tomasello G, et al. Primary tumor sidedness and benefit from FOLFOXIRI plus bevacizumab as initial therapy for metastatic colorectal cancer. Retrospective analysis of the TRIBE trial by GONO. *Ann Oncol*. 1 de julio de 2018;29(7):1528-34.
254. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrine G, Barbara C, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The gruppo oncologico nor. *J Clin Oncol*. 1 de mayo de 2007;25(13):1670-6.
255. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Results of the TREE study. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3523-9.
256. Saltz LB, Cox J V, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J*

- Med [Internet]. 2000/09/28. 2000 [citado 29 de enero de 2020];343(13):905-14. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11006366
257. Passardi A, Nanni O, Tassinari D, Turci D, Cavanna L, Fontana A, et al. Effectiveness of bevacizumab added to standard chemotherapy in metastatic colorectal cancer: final results for first-line treatment from the ITACa randomized clinical trial. *Ann Oncol* [Internet]. junio de 2015 [citado 25 de julio de 2019];26(6):1201-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25735317>
258. Feliu J, Salud A, Safont MJ, García-Girón C, Aparicio J, Vera R, et al. First-line bevacizumab and capecitabine-oxaliplatin in elderly patients with mCRC: GEMCAD phase II BECOX study. *Br J Cancer*. 15 de julio de 2014;111(2):241-8.
259. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, De Braud F, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 10 de febrero de 2009;27(5):663-71.
260. 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*. 2011;22(7):1535-46.
261. Bokemeyer C, Köhne CH, Ciardiello F, Lenz HJ, Heinemann V, Klinkhardt U, et al. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 30 de mayo de 2015;51(10):1243-52.
262. Van Cutsem E, Lenz HJ, Köhne CH, Heinemann V, Tejpar S, Melezínek I, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 1 de marzo de 2015;33(7):692-700.
263. 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]. 18 de junio de 2011 [citado 5 de noviembre de 2019];377(9783):2103-14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21641636>
264. Golfopoulou V, Salanti G, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Survival and disease-progression benefits with treatment regimens for advanced colorectal cancer: a meta-analysis. 1 de octubre de 2007 [citado 8 de noviembre de 2019];8(10):898-911. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70281-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70281-4)
265. 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]. julio de 2011 [citado 1 de agosto de 2019];22(7):1535-46. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21228335>
266. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(11):1023-34.

267. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Final results from PRIME: Randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2014;25(7):1346-55.
268. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon JL, Hecht JR, et al. PEAK: A randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal . *J Clin Oncol*. 20 de julio de 2014;32(21):2240-7.
269. Stintzing S, Modest DP, Rossius L, Lerch MM, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 1 de octubre de 2016 [citado 1 de agosto de 2019];17(10):1426-34. Disponible en: www.thelancet.com/oncology
270. Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJM, Schrama JG, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 5 de febrero de 2009;360(6):563-72.
271. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D, et al. A Randomized Phase IIIB Trial of Chemotherapy, Bevacizumab, and Panitumumab Compared With Chemotherapy and Bevacizumab Alone for Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 10 de febrero de 2009 [citado 1 de agosto de 2019];27(5):672-80. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19114685>
272. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 3 de junio de 2004;350(23):2335-42.
273. Tebbutt NC, Wilson K, GebSKI VJ, Cummins MM, Zannino D, van Hazel GA, et al. Capecitabine, Bevacizumab, and Mitomycin in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de junio de 2010;28(19):3191-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.7723>
274. Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJM, Schrama JG, et al. Chemotherapy, Bevacizumab, and Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 5 de febrero de 2009;360(6):563-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808268>
275. Vamvakas L, Matikas A, Karampeazis A, Hatzidaki D, Kakolyris S, Christophylakis C, et al. Capecitabine in combination with oxaliplatin and bevacizumab (AXELOX) as 1st line treatment for fit and vulnerable elderly patients (aged >70 years) with metastatic colorectal cancer (mCRC): A multicenter phase II study of the Hellenic Oncology Research G. *BMC Cancer*. 22 de abril de 2014;14(1).
276. Simkens LHJ, Van Tinteren H, May A, Ten Tije AJ, Creemers GJM, Loosveld OJL, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): A phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group.

- Lancet. 9 de mayo de 2015;385(9980):1843-52.
277. Passardi A, Nanni O, Tassinari D, Turci D, Cavanna L, Fontana A, et al. Effectiveness of bevacizumab added to standard chemotherapy in metastatic colorectal cancer: Final results for first-line treatment from the ITACa randomized clinical trial. *Ann Oncol*. 1 de junio de 2015;26(6):1201-7.
278. Van Cutsem E, Lenz H-J, Köhne C-H, Heinemann V, Tejpar S, Melezínek I, et al. Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Plus Cetuximab Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de marzo de 2015 [citado 25 de julio de 2019];33(7):692-700. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605843>
279. Maughan TS, Adams R, Smith CG, Seymour MT, Wilson RH, Meade AM, et al. Identification of potentially responsive subsets when cetuximab is added to oxaliplatin-fluoropyrimidine chemotherapy (CT) in first-line advanced colorectal cancer (aCRC): Mature results of the MRC COIN trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de mayo de 2010;28(15_suppl):3502. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.3502
280. Guren TK, Thomsen M, Kure EH, Sorbye H, Glimelius B, Pfeiffer P, et al. Cetuximab in treatment of metastatic colorectal cancer: final survival analyses and extended RAS data from the NORDIC-VII study. *Br J Cancer* [Internet]. 9 de mayo de 2017 [citado 5 de noviembre de 2019];116(10):1271-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28399112>
281. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 10 de febrero de 2009;27(5):672-80.
282. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* [Internet]. 1 de abril de 2014 [citado 25 de julio de 2019];25(7):1346-55. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24718886>
283. Carrato A, Abad A, Massuti B, Grávalos C, Escudero P, Longo-Muñoz F, et al. First-line panitumumab. Carrato A, Abad A, Massuti B, Grávalos C, Escudero P, Longo-Muñoz F, et al. First-line panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in colorectal cancer with multiple or unresectable liver metastases: A randomised, phase II trial (PLANET-T. *Eur J Cancer* [Internet]. 2017 [citado 5 de noviembre de 2019];81:191-202. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28633089>
284. Díaz-Rubio E, Tabernero J, Gómez-España A, Massutí B, Sastre J, Chaves M, et al. Phase III Study of Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Continuous-Infusion Fluorouracil Plus Oxaliplatin As First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: Final Report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Tri. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de septiembre de 2007;25(27):4224-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.8467>
285. Ducreux M, Bennouna J, Hebbar M, Ychou M, Lledo G, Conroy T, et al. Efficacy and safety findings from a randomized phase III study of capecitabine (X) + oxaliplatin (O) (XELOX) vs.

- infusional 5- FU/LV + O (FOLFOX-6) for metastatic colorectal cancer (MCRC). *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de junio de 2007;25(18_suppl):4029. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2007.25.18_suppl.4029
286. Porschen R, Arkenau HT, Kubicka S, Greil R, Seufferlein T, Freier W, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: A final report of the AIO colorectal study group. *J Clin Oncol*. 20 de septiembre de 2007;25(27):4217-23.
287. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de abril de 2007;25(12):1539-44. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.6305>
288. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): A randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. enero de 2013;14(1):29-37.
289. Kubicka Prof. S, Greil R, André T, Bennouna J, Sastre J, Van Cutsem E, et al. Bevacizumab plus chemotherapy continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with bevacizumab plus chemotherapy: ML18147 study KRAS subgroup findings. *Ann Oncol*. septiembre de 2013;24(9):2342-9.
290. Schmoll HJ, Van cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. Esmo consensus guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol*. octubre de 2012;23(10):2479-516.
291. Vincenzi B, Santini D, Russo A, Spoto C, Venditti O, Gasparro S, et al. Bevacizumab in association with de Gramont 5-fluorouracil/folinic acid in patients with oxaliplatin-, irinotecan-, and cetuximab-refractory colorectal cancer: A single-center phase 2 trial. *Cancer*. 15 de octubre de 2009;115(20):4849-56.
292. Jonker DJ, Karapetis CS, Moore M et al. Randomized phase III trial of cetuximab monotherapy plus best supportive care (BSC) versus BSC alone in patients with pretreated metastatic epidermal growth factor receptor (EGFR)-positive colorectal carcinoma: a trial of the National Cancer Institute of. En: *American Association for Cancer Research: 98th Annual Meeting*. p. 14-18.
293. 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*. 23 de octubre de 2008;359(17):1757-65.
294. 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*. 2008;26(10):1626-34.
295. 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*. 1 de mayo

- de 2007;25(13):1658-64.
296. Vectibix | European Medicines Agency [Internet]. [citado 11 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vectibix>
 297. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Randomized Phase III Study of Panitumumab With Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) Compared With FOLFIRI Alone As Second-Line Treatment in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 4 de octubre de 2010;28(31):4706-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.6055>
 298. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, et al. Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de octubre de 2012 [citado 1 de agosto de 2019];30(28):3499-506. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22949147>
 299. Tabernero J, Van Cutsem E, Lakomý R, Prausová J, Ruff P, Van Hazel GA, et al. Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: Prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial. *Eur J Cancer* [Internet]. enero de 2014 [citado 1 de agosto de 2019];50(2):320-31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24140268>
 300. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): An international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9863):303-12.
 301. Adenis A, de la Fouchardiere C, Paule B, Burtin P, Tougeron D, Wallet J, et al. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: Results from a multicenter study (REBACCA) nested within a compassionate use program. *BMC Cancer*. 7 de julio de 2016;16(1).
 302. varis. Dictamen PHMHDA CCRm 2a línia i posteriors.
 303. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 14 de mayo de 2015;372(20):1909-19.
 304. Longo-Muñoz F, Argiles G, Tabernero J, Cervantes A, Gravalos C, Pericay C, et al. Efficacy of trifluridine and tipiracil (TAS-102) versus placebo, with supportive care, in a randomized, controlled trial of patients with metastatic colorectal cancer from Spain: results of a subgroup analysis of the phase 3 RECURSE trial. *Clin Transl Oncol*. 1 de febrero de 2017;19(2):227-35.
 305. Tabernero J, Sobrero AF, Borg C, Ohtsu A, Mayer RJ, Vidot L, et al. Exploratory analysis of the effect of FTD/TPI in patients treated in RECURSE by prognostic factors. *J Clin Oncol* [Internet]. febrero de 2019 [citado 2 de agosto de 2019];37(4_suppl):677-677. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.677
 306. Yoshino T, Uetake H, Fujita N, Furuta T, Katori J, Hara N, et al. TAS-102 Safety in Metastatic Colorectal Cancer: Results From the First Postmarketing Surveillance Study. *Clin Colorectal*

- Cancer. 1 de diciembre de 2016;15(4):e205-11.
307. CatSalut. Acord CFT-SISCAT Trifluridina / tipiracil Càncer colorectal metastàtic.
308. Le DT, Kim TW, van Cutsem E, Geva R, Jäger D, Hara H, et al. Phase II open-label study of pembrolizumab in treatment-refractory, microsatellite instability–high/mismatch repair–deficient metastatic colorectal cancer: KEYNOTE-164. En: *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 2020. p. 11-9.
309. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz HJ, Gelsomino F, Aglietta M, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 10 de marzo de 2018;36(8):773-9.
310. 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]. 22 de julio de 2004;351(4):337-45. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa033025>
311. Rothenberg ML, Cunningham D, Cox J V, Butts C, Navarro M, Bang Y-J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX-4) as second-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III noninferiority study. *Ann Oncol* [Internet]. 10 de junio de 2008;19(10):1720-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn370>
312. Jonker DJ, O’Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalberg JR, Tu D, Au HJ, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 15 de noviembre de 2007;357(20):2040-8.
313. 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]. 1 de abril de 2008;26(10):1626-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.7116>
314. Verberne CJ, de Bock GH, Pijl MEJJ, Baas PC, Siesling S, Wiggers T. Palliative resection of the primary tumour in stage IV rectal cancer. *Color Dis* [Internet]. marzo de 2012 [citado 16 de octubre de 2019];14(3):314-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21689309>
315. Tong D, Liu F, Li W, Zhang W. The impacts of surgery of the primary cancer and radiotherapy on the survival of patients with metastatic rectal cancer. *Oncotarget* [Internet]. 24 de octubre de 2017 [citado 16 de octubre de 2019];8(51):89214-27. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29179513>
316. Takada T, Tsutsumi S, Takahashi R, Ohson K, Tatsuki H, Suto T, et al. Control of primary lesions using resection or radiotherapy can improve the prognosis of metastatic colorectal cancer patients. *J Surg Oncol* [Internet]. julio de 2016 [citado 7 de noviembre de 2019];114(1):75-9. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/jso.24255>
317. Bang Y-J, Ruiz EY, Van Cutsem E, Lee K-W, Wyrwicz L, Schenker M, et al. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician’s choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. *Ann Oncol* [Internet]. 1 de octubre de 2018 [citado 3 de diciembre de 2018];29(10):2052-60. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30052729>

318. Stillwell AP, Buettner PG, Ho Y-H. Meta-Analysis of Survival of Patients with Stage IV Colorectal Cancer Managed with Surgical Resection Versus Chemotherapy Alone. *World J Surg* [Internet]. 7 de abril de 2010 [citado 16 de octubre de 2019];34(4):797-807. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20054541>
319. Ahmed S, Leis A, Fields A, Chandra-Kanthan S, Haider K, Alvi R, et al. Survival impact of surgical resection of primary tumor in patients with stage IV colorectal cancer: Results from a large population-based cohort study. *Cancer* [Internet]. 1 de marzo de 2014 [citado 7 de noviembre de 2019];120(5):683-91. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.28464>
320. Lin JK, Lee LK, Chen WS, Lin TC, Jiang JK, Yang SH, et al. Concurrent Chemoradiotherapy Followed by Metastasectomy Converts to Survival Benefit in Stage IV Rectum Cancer. *J Gastrointest Surg*. septiembre de 2012;16(10):1888-96.
321. Fossun CC, Alabbad JY, Romak LB, Hallemeier CL, Haddock MG, Huebner M, et al. The role of neoadjuvant radiotherapy for locally-advanced rectal cancer with resectable synchronous metastasis. *J Gastrointest Oncol* [Internet]. 1 de agosto de 2017 [citado 16 de octubre de 2019];8(4):650-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28890815>
322. Lutz MP, Zalcborg JR, Glynne-Jones R, Ruers T, Ducreux M, Arnold D, et al. Second St. Gallen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Cancer Conference: consensus recommendations on controversial issues in the primary treatment of rectal cancer. *Eur J Cancer* [Internet]. 1 de agosto de 2016 [citado 16 de octubre de 2019];63:11-24. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804916320780>
323. Kim MJ, Kim SJ, Park SC, Kim DY, Park JW, Ryoo SB, et al. Adjuvant radiotherapy for the treatment of stage IV rectal cancer after curative resection A propensity score-matched analysis and meta-analysis. *Med (United States)*. 2016;95(47).
324. Luo D, Liu Q, Zhu J, Ma Y, Cai S, Li Q, et al. Survival Benefit of Preoperative Versus Postoperative Radiotherapy in Metastatic Rectal Cancer Treated With Definitive Surgical Resection of Primary Tumor: A Population Based, Propensity Score-Matched Study. *J Cancer* [Internet]. 2019 [citado 16 de octubre de 2019];10(5):1307-12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30854140>
325. van Dijk TH, Tamas K, Beukema JC, Beets GL, Gelderblom AJ, de Jong KP, et al. Evaluation of short-course radiotherapy followed by neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin and subsequent radical surgical treatment in primary stage IV rectal cancer†. *Ann Oncol* [Internet]. julio de 2013 [citado 16 de octubre de 2019];24(7):1762-9. Disponible en: <https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdt124>
326. Kim KH, Shin SJ, Cho MS, Ahn JB, Jung M, Kim T II, et al. A phase II study of preoperative mFOLFOX6 with short-course radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer and liver-only metastasis. *Radiother Oncol* [Internet]. 1 de febrero de 2016 [citado 16 de octubre de 2019];118(2):369-74. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814015006490>
327. Holliday EB, Hunt A, Nancy You Y, Chang GJ, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, et al. Short

- course radiation as a component of definitive multidisciplinary treatment for select patients with metastatic rectal adenocarcinoma. *J Gastrointest Oncol*. 1 de diciembre de 2017;8(6):990-7.
328. Yoon HI, Koom WS, Kim TH, Ahn JB, Jung M, Kim T II, et al. Upfront Systemic Chemotherapy and Short- Course Radiotherapy with Delayed Surgery for Locally Advanced Rectal Cancer with Distant Metastases: Outcomes, Compliance, and Favorable Prognostic Factors. *PLoS One*. 1 de agosto de 2016;11(8).
329. Buwenge M, Giaccherini L, Guido A, Arcelli A, Macchia G, Deodato F, et al. Radiotherapy for the Primary Tumor in Patients with Metastatic Rectal Cancer. Vol. 13, *Current Colorectal Cancer Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2017. p. 250-6.
330. Liu KT, Wan JF, Zhu J, Li GC, Sun WJ, Shen LJ, et al. Place de la radiothérapie pelvienne dans la prise en charge des patients atteints de cancer du rectum avec des métastases synchrones non résecables. *Cancer/Radiotherapie*. 1 de diciembre de 2016;20(8):805-10.
331. Yang Q, Liao F, Huang Y, Jiang C, Liu S, He W, et al. Longterm effects of palliative local treatment of incurable metastatic lesions in colorectal cancer patients. *Oncotarget*. 12 de abril de 2016;7(15):21034-45.
332. Zhang C-HH, Pan Y-BB, Zhang Q-WW, Shi O-MM, Zheng L, Gui L, et al. The influence of local therapy on the survival of patients with metastatic rectal cancer: a population-based, propensity-matched study. *J Cancer Res Clin Oncol [Internet]*. septiembre de 2017 [citado 7 de noviembre de 2019];143(9):1891-903. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00432-017-2442-2>
333. Kim CW, Baek JH, Choi GS, Yu CS, Kang SB, Park WC, et al. The role of primary tumor resection in colorectal cancer patients with asymptomatic, synchronous unresectable metastasis: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 19 de enero de 2016;17(1).
334. Weiser MR, Jarnagin WR, Saltz LB. Colorectal cancer patients with oligometastatic liver disease: What is the optimal approach? Vol. 27, *ONCOLOGY (United States)*. UBM Medica Healthcare Publications; 2013.
335. Daniele A, Divella R, Abbate I, Casamassima A, Garrisi VM, Savino E, et al. Assessment of Nutritional and Inflammatory Status to Determine the Prevalence of Malnutrition in Patients Undergoing Surgery for Colorectal Carcinoma. *Anticancer Res [Internet]*. 2017 [citado 11 de noviembre de 2019];37(3):1281-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28314293>
336. Gupta D, Lis CG, Granick J, Grutsch JF, Vashi PG, Lammersfeld CA. Malnutrition was associated with poor quality of life in colorectal cancer: a retrospective analysis. *J Clin Epidemiol*. julio de 2006;59(7):704-9.
337. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr [Internet]*. febrero de 2017 [citado 10 de septiembre de 2018];36(1):11-48. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27637832>
338. Deans DACC, Wigmore SJ, De Beaux AC, Paterson-Brown S, Garden OJ, Fearon KCHH. Clinical prognostic scoring system to aid decision-making in gastro-oesophageal cancer. *Br J Surg [Internet]*. diciembre de 2007 [citado 15 de junio de 2018];94(12):1501-8. Disponible en:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17703501>
339. Tian J, Chen Z-C, Hang L-F. Effects of nutritional and psychological status in gastrointestinal cancer patients on tolerance of treatment. *World J Gastroenterol* [Internet]. 14 de agosto de 2007 [citado 10 de septiembre de 2018];13(30):4136-40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17696237>
340. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marques Vidal P, Camilo ME. Cancer: Disease and nutrition are key determinants of patients' quality of life. *Support Care Cancer*. abril de 2004;12(4):246-52.
341. Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PCC, Deutz NEPEP, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition [Internet]. *Clinical Nutrition Churchill Livingstone*; oct 1, 2017 p. 1187-96. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28689670>
342. August DA, Huhmann MB. A.S.P.E.N. Clinical guidelines: Nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. Vol. 33, *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2009. p. 472-500.
343. Arribas L, Hurtós L, Sendrós MJ, Peiró I, Salleras N, Fort E, et al. NUTRISCORE: A new nutritional screening tool for oncological outpatients. *Nutrition* [Internet]. 1 de enero de 2017 [citado 10 de septiembre de 2018];33:297-303. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27751743>
344. Bauer J, Capra S, Ferguson M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 19 de agosto de 2002 [citado 15 de junio de 2018];56(8):779-85. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12122555>
345. Ayúcar Ruiz de Galarreta A, Pita Gutiérrez F, Mosteiro Pereira F, Cordero Lorenzana L, Gómez Canosa S, Seco Vilariño C. [Parenteral periferic nutrition: non surgical indications]. *Nutr Hosp* [Internet]. [citado 12 de noviembre de 2019];26(1):194-200. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21519747>
346. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. 2017 [citado 12 de noviembre de 2019]; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2017.02.013>
347. Burgos R. Creus G A V. Dieta pobre en fibra y dieta pobre en residuo. En: *Nutrición y dietética clínica*. 2014. p. 407-11.
348. Les Unitats Funcionals d'Atenció Oncològica, una estructura organitzativa per millorar el diagnòstic i el tractament del càncer. Institut Català d'Oncologia [Internet]. [citado 12 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://ico.gencat.cat/ca/detall/noticia/Nova-Noticia-08722>
349. Experiences of adult cancer patients receiving counseling from nurses: a qualitative systematic review protocol | Article | NursingCenter [Internet]. [citado 12 de noviembre de 2019]. Disponible en: https://www.nursingcenter.com/journalarticle?Article_ID=3629662&Journal_ID=3425880&Issue_ID=3629148
350. Oroviogicoechea C. Atributos del rol avanzado en enfermería: práctica clínica directa. En:

- Facultad de Enfermería de la Universidad de Navarra, editor. I Jornadas sobre rol avanzado en enfermería [Internet]. Facultad de Enfermería, Universidad de Navarra; 2010 [citado 12 de noviembre de 2019]. p. 29-43. Disponible en: <http://dadun.unav.edu/handle/10171/37324>
351. Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, Solomon DH, Young RT, Kamberg CJ, et al. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. diciembre de 2001 [citado 26 de junio de 2019];49(12):1691-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11844005>
352. Dawood O, Mahadevan A, Goodman KA. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *Eur J Cancer* [Internet]. noviembre de 2009 [citado 14 de noviembre de 2019];45(17):2947-59. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804909006492>
353. Fode MM, Høyer M. Survival and prognostic factors in 321 patients treated with stereotactic body radiotherapy for oligo-metastases. *Radiother Oncol*. 1 de febrero de 2015;114(2):155-60.
354. Habermehl D, Herfarth KK, Bermejo JL, Hof H, Rieken S, Kuhn S, et al. Single-dose radiosurgical treatment for hepatic metastases - therapeutic outcome of 138 treated lesions from a single institution. *Radiat Oncol*. 9 de julio de 2013;8(1).
355. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenas H, Stieber VW, Burri SH, Feigenberg SJ, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de abril de 2009 [citado 3 de febrero de 2020];27(10):1572-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255321>
356. Klement RJ. Radiobiological parameters of liver and lung metastases derived from tumor control data of 3719 metastases. *Radiother Oncol*. 1 de mayo de 2017;123(2):218-26.
357. Klement RJ, Guckenberger M, Alheid H, Allgäuer M, Becker G, Blanck O, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligo-metastatic liver disease – Influence of pre-treatment chemotherapy and histology on local tumor control. *Radiother Oncol*. 1 de mayo de 2017;123(2):227-33.
358. McPartlin A, Swaminath A, Wang R et al. Long term outcomes of phase I and II studies of SBRT for hepatic colorectal metastases. *Radiother Oncol*. 2018;129(3):427-34.
359. Ottaiano A, Scotti V, De Divitiis C, Capozzi M, Romano C, Cassata A, et al. Integration of stereotactic radiotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer patients: a real practice study with long-term outcome and prognostic factors [Internet]. 2018 [citado 14 de noviembre de 2019]. Disponible en: www.oncotarget.com
360. Petrelli F, Comito T, Barni S, Pancera G, Scorsetti M, Ghidini A. Stereotactic body radiotherapy for colorectal cancer liver metastases: A systematic review. Vol. 129, *Radiotherapy and Oncology*. Elsevier Ireland Ltd; 2018. p. 427-34.
361. Klement RJ, Abbasi-Senger N, Adebahr S, Alheid H, Allgaeuer M, Becker G, et al. The impact of local control on overall survival after stereotactic body radiotherapy for liver and lung metastases from colorectal cancer: a combined analysis of 388 patients with 500 metastases. *BMC Cancer* [Internet]. 26 de diciembre de 2019 [citado 3 de febrero de 2020];19(1):173. Disponible en: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-019-5362-5>
362. Kim H, Gill B, Beriwal S, Huq MS, Roberts MS, Smith KJ. Cost-effectiveness analysis of

- stereotactic body radiation therapy compared with radiofrequency ablation for inoperable colorectal liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 de julio de 2016;95(4):1175-83.
363. Widder J, Klinkenberg TJ, Ubbels JF, Wiegman EM, Groen HJM, Langendijk JA. Pulmonary oligometastases: Metastasectomy or stereotactic ablative radiotherapy? *Radiother Oncol*. junio de 2013;107(3):409-13.
364. Navarro-Martin A, Aso S, Cacicedo J, Arnaiz M, Navarro V, Rosales S, et al. Phase II Trial of SBRT for Stage I NSCLC: Survival, Local Control, and Lung Function at 36 Months. 2016 [citado 2 de marzo de 2020]; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2016.03.021>
365. Carvajal C, Navarro-Martin A, Cacicedo J, Ramos R, Guedea F. Stereotactic body radiotherapy for colorectal lung oligometastases: preliminary single-institution results. *J BUON* [Internet]. 1 de enero de 2015 [citado 2 de marzo de 2020];20(1):158-65. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25778311>

ICO L'Hospitalet

Hospital Duran i Reynals
Granvia de L'Hospitalet, 199-203
08908 L'Hospitalet de Llobregat

ICO Badalona

Hospital Germans Trias i Pujol
Ctra. del Canyet s/n
08916 Badalona

Hospital Arnau de Vilanova

Av. Alcalde Rovira Roure, 80
25198 Lleida

ICO Girona

Hospital Doctor Trueta
Av. França s/n
17007 Girona

ICO Camp de Tarragona i Terres de l'Ebre

Hospital Joan XXIII
Carrer Dr. Mallfrè Guasch, 4
43005 Tarragona

Hospital Vall d'Hebron

Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona

<http://ico.gencat.cat>
Twitter: @ICOnoticies
www.facebook.com/ICOnoticies