

# Marcadores moleculares y terapias biológicas dirigidas en cáncer colorrectal metastásico: opinión de lo expertos y recomendaciones derivadas del 11º Congreso Mundial sobre Cáncer Gastrointestinal de la ESMO, Barcelona, 2009

E. Van Cutsem<sup>1,\*</sup>, M. Dicato<sup>2</sup>, N. Arber<sup>3</sup>, J. Berlin<sup>4</sup>, A. Cervantes<sup>5</sup>, F. Ciardiello<sup>6</sup>, A. De Gramont<sup>7</sup>, E. Diaz-Rubio<sup>8</sup>, M. Ducreux<sup>9</sup>, R. Geva<sup>1,3</sup>, B. Glimelius<sup>10</sup>, R. Glynne Jones<sup>11</sup>, A. Grothey<sup>12</sup>, T. Gruenberger<sup>13</sup>, D. Haller<sup>14</sup>, K. Haustermans<sup>1</sup>, R. Labianca<sup>15</sup>, H. J. Lenz<sup>16</sup>, B. Minsky<sup>17</sup>, B. Nordlinger<sup>18</sup>, A. Ohtsu<sup>19</sup>, N. Pavlidis<sup>20</sup>, P. Rougier<sup>18</sup>, W. Schmiegel<sup>21</sup>, C. Van de Velde<sup>22</sup>, H. J. Schmoll<sup>23</sup>, A. Sobrero<sup>24</sup> & J. Tabernero<sup>25</sup>

<sup>1</sup>Hospital de la Universidad Gasthuisberg, Leuven, Bélgica; <sup>2</sup>Centre Hospitalier de Luxemburgo, Luxemburgo <sup>3</sup>Tel Aviv Sourasky Centro Médico y Sackler Facultad de Medicina, Tel Aviv, Israel; <sup>4</sup>Universidad Vanderbilt Centro Médico, Nashville, EE.UU.; <sup>5</sup>Hospital Clínico, Incliva, Universidad de Valencia, Valencia, España; <sup>6</sup>Segunda Universidad de Nápoles, Nápoles, Italia; <sup>7</sup>Hôpital Saint-Antoine, Paris, Francia; <sup>8</sup>Clínica Hospitalaria San Carlos, Madrid, España; <sup>9</sup>Instituto Gustave Roussy, Villejuif, Francia; <sup>10</sup>Universidad de Uppsala, Instituto Uppsala y Karolinska, Estocolmo, Suecia; <sup>11</sup>Centro para el tratamiento del Cáncer, Hospital Mount Vernon, Northwood, Middlesex, Reino Unido; <sup>12</sup>Clínica Mayo, Rochester, MN, EE.UU.; <sup>13</sup>Universidad Médica Viena, Viena, Austria; <sup>14</sup>Universidad de Pennsylvania Centro de cáncer, Filadelfia, PA, EE.UU.; <sup>15</sup>Ospedale Riuniti, Bergamo, Italia; <sup>16</sup>Universidad del Sur de California, Centro de Cáncer Norris, Los Angeles, CA, EE.UU.; <sup>17</sup>Universidad de Chicago Centro Médico, Chicago, EE.UU.; <sup>18</sup>Hospital Ambroise Paré, Boulogne, Francia; <sup>19</sup>Centro Nacional de Cáncer Hospital East, Kashiwa, Japón; <sup>20</sup>Universidad de Ioannina, Ioannina, Grecia; <sup>21</sup>Universidad Ruhr, Bochum, Bochum, Alemania; <sup>22</sup>Universidad Leiden Centro Médico, Leiden, Holanda; <sup>23</sup>Universidad Martin-Luther, Halle, Alemania; <sup>24</sup>Hospital San Martino, Génova, Italia y <sup>25</sup>Vall d'Hebron Hospital Universitario, Barcelona, España

El artículo resume el debate de los expertos y las recomendaciones sobre el uso de marcadores moleculares y terapias biológicas dirigidas en cáncer colorrectal metastásico (mCRC), así como una estrategia de decisión de tratamiento propuesta para el tratamiento de mCRC. La reunión se llevó a cabo durante el 11º Congreso Mundial de Cáncer Gastrointestinal / ESMO (WGICC) en Barcelona en junio de 2009. El manuscrito describe el resultado de una discusión de expertos que lleva a una recomendación de expertos. El crecimiento del conocimiento de los marcadores clínicos y moleculares y la disponibilidad de terapias biológicas dirigidas tienen consecuencias importantes en el manejo óptimo del mCRC.

## Introducción

El cáncer colorrectal es una de las principales causas de muerte por cáncer en todo el mundo [1]. Sólo en Europa 412 900 nuevos casos fueron diagnosticados en el año 2006 que abarca el 12,9% del total de casos nuevos de cáncer [2]. La disminución de la mortalidad que abarca toda la última década se atribuye a la detección temprana y un tratamiento mejorado. La media de supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico (mCRC) que participan en estudios clínicos se ha mejorado, de aproximadamente 6 meses a 2 años. Este aumento en la supervivencia se puede atribuir principalmente a dos avances en el tratamiento. El primer avance del tratamiento es la introducción de nuevos agentes citotóxicos y biológicos, así como la mejor selección de pacientes, y el segundo, el establecimiento de un enfoque multidisciplinario para el cáncer colorrectal metastásico, técnicas mejoradas de resección de enfermedad metastásica en particular en la metástasis de hígado y el desarrollo de nuevas técnicas, tales como metastasectomía de dos etapas,

la incorporación de la embolización de la vena porta para aumentar la reserva hepática y la combinación de la cirugía con la terapia localizada, tales como la ablación por radiofrecuencia[3].

El tratamiento estándar actual para los pacientes con mCRC incluye fluoropirimidina basal por vía intravenosa o por vía oral, con oxaliplatino y/o irinotecán con la incorporación de terapias biológicas dirigidas, bevacizumab, cetuximab, o panitumumab. La elección del régimen de tratamiento es altamente dirigida por la estrategia prevista: reseccionable o potencialmente reseccionable, si existe reducción / control del tumor en comparación con la metástasis no reseccionable y por la necesidad de un tratamiento agresivo o no. Las estrategias de tratamiento implementadas actualmente siguen el paradigma convencional de tratamiento probado a través de los años de "más es mejor". Una de las cuestiones importantes es la posibilidad de combinar o de "acumular", tantos agentes diferentes como sea posible (por ejemplo, dos citotóxicos y dos biológicos) en el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastático o más bien administrar los diferentes citotóxicos en un enfoque más secuencial, como se ha estudiado en los estudios FOCUS [4] y

\*Correspondencia a: Prof. Dr E. Van Cutsem, Unidad de Oncología Digestiva, Hospital Universitario Gasthuisberg, Herestraat 49, 3000 Leuven, Bélgica. Tel: +32-16-344225; Fax: +32-16-344419; E-mail: eric.vancutsem@uz.kuleuven.ac.be

Este enfoque secuencial fue, sin embargo, asociado con una media de supervivencia relativamente corta. Recientemente, el intento de combinar diferentes productos biológicos con dos citotóxicos fue evaluado en los estudios Pacce [6] y en CAIRO-2 [7], probando la adición de cetuximab o panitumumab a un doblete citotóxico más bevacizumab. Ambos estudios no mostraron una ventaja de la combinación de los cuatro medicamentos y se planteó una preocupación por un posible efecto perjudicial, en particular en pacientes con tumores KRAS mutados. Se muestra que los pacientes expuestos a los tres citotóxicos, independientemente de la secuencia, durante su enfermedad, tienen una mayor supervivencia general [8]. En este sentido, un estudio italiano mostró que la combinación de tres citotóxicos llevó a una mejora de la eficacia de la combinación de 5-fluorouracilo (5-FU), oxaliplatino e irinotecán en comparación con la combinación de 5-FU/irinotecán (FOLFIRI) [8], mientras que un estudio griego no mostró una superioridad de los tres citotóxicos en comparación con el régimen FOLFIRI [9]. Los estudios fase II se encuentran evaluando de la combinación de tres citotóxicos más un agente biológico dirigido.

El desarrollo de los agentes dirigidos ha mejorado claramente los resultados terapéuticos de los pacientes con mCRC [3] y ha cambiado las opciones de tratamiento para estos pacientes. Con la introducción de los agentes específicos, la necesidad de una mejor selección de los pacientes se hizo evidente.

Nuestro conocimiento de la evolución molecular de CRC ha aumentado considerablemente en los últimos años, así como la desarticulación de las vías de transducción de diferentes señales y su variación entre diferentes individuos. La introducción de los polimorfismos de nucleótido simple (SNP) se ha añadido a nuestro conocimiento de cómo podría ser perfilado individualmente cada paciente. Los marcadores moleculares tienen claramente el potencial para ayudar a la predicción de la actividad o la falta de actividad de un agente biológico. El mejor ejemplo de ello es la introducción del estado de la mutación de KRAS para la predicción de la resistencia a los anticuerpos receptores del factor de crecimiento anti-epidérmico (EGFR). Otros marcadores emergentes están bajo evaluación. La evaluación de la eficacia clásica por RECIST es cuestionada por el hecho de que algunos compuestos, en particular, los inhibidores de la angiogénesis, no pueden reducir el tamaño de la enfermedad metastásica, pero cambian la naturaleza de la composición del tejido metastásico a un área más avascular/necrótica [10].

Imágenes funcionales con tomografía por emisión de positrones (PET), ecografía dinámica de contraste mejorado y resonancia magnética (IRM) están entrando en el campo de la investigación y es probable que sean implementados en la práctica clínica en el futuro. La validación de la utilidad clínica de las técnicas de imagen funcional es, sin embargo, sigue siendo necesaria, así como la optimización de las variables en los estudios clínicos en cáncer colorrectal metastásico.

Los marcadores moleculares pueden ser de pronóstico, predictivos, o ambos. Los marcadores moleculares pronóstico identifican a los pacientes con riesgos diferentes de un resultado específico de la enfermedad, ya sea en ausencia de una terapia sistémica y/o asociados con un resultado diferencial independiente del tratamiento. Un marcador de pronóstico por lo general no determina la elección específica de una terapia. Un marcador predictivo puede predecir la eficacia diferencial de un tratamiento en particular de acuerdo con el estado del marcador y por lo tanto ayuda a guiar la elección terapéutica [11].

El panel de expertos debatió la situación actual de los marcadores moleculares y ofreció recomendaciones para las prácticas clínicas y futuras investigaciones para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastático.

## métodos

Un panel de expertos de diferentes países y diferentes disciplinas involucrados en el tratamiento del cáncer colorrectal metastático se reunieron en el Congreso Mundial sobre Cáncer Gastrointestinal de la ESMO en Barcelona, celebrado en junio de 2009. Los expertos fueron seleccionados por méritos científicos y el reconocimiento como líderes de opinión internacionales. Las preguntas específicas sobre el tema se enviaron a todos los expertos y se enviaron de regreso antes de la reunión. Las respuestas fueron analizadas y presentadas en la reunión y re discutidas en el foro de expertos. Las opiniones de los expertos se basan principalmente en estudios científicos y en evidencia procedente de estudios clínicos bien realizados, aunque se prestó atención a la experiencia personal. Las conclusiones de los debates se publican con el objetivo de ayudar a los médicos en la toma de decisiones diaria. No son guías oficiales o declaraciones consensadas, pero son realmente recomendaciones de los expertos.

El panel discutió los datos y publicaciones relevantes sobre los marcadores de pronóstico y predictivos para el cáncer colorrectal metastático. Los datos sobre los posibles marcadores de pronóstico y predictivos se discutieron en vista de su relevancia clínica para el tratamiento de pacientes con mCRC. La importancia de los marcadores en relación con el uso de agentes biológicos en la enfermedad metastásica también ha sido discutida a detalle. Se proponen recomendaciones clínicas, así como sugerencias para futuros diseños de estudios.

## marcadores en cáncer colorrectal metastático

### marcadores de pronóstico

marcadores de pronóstico relacionados con el paciente. Los marcadores relacionados con el paciente, correlacionados con el pronóstico de la enfermedad han sido ampliamente investigados, están bien documentados y son fácilmente incorporados en el proceso de estratificación de los estudios clínicos modernos.

El estado de desempeño (PS), siempre ha surgido como un marcador de pronóstico, desde los primeros estudios con 5-FU solo hasta los estudios que incorporan agentes biológicos específicos [12-18]. La mayoría de los estudios clínicos recientes no incorporan pacientes con ECOG PS  $\geq 2$ , lo que hace difícil una comparación real. Un análisis agrupado publicado recientemente por Sargent et al. [19] que incorporó 6286 pacientes con cáncer colorrectal metastático de nueve estudios controlados, de los cuales 509 tenían un PS = 2. PS resultó ser un marcador de pronóstico para OS, la supervivencia libre de progresión (PFS) y la tasa de respuesta (RR), a pesar de un beneficio similar en relación con el tratamiento. Las mayores tasas de toxicidad en los pacientes con un PS = 2 vs PS = 0/1 también fueron demostradas.

La importancia de la edad como un marcador de pronóstico ha sido controversial. Los pacientes ancianos a menudo son un grupo poco representado con una pequeña incorporación en los estudios clínicos y la "discriminación por edad" puede ser una práctica común, descrito por el uso menos frecuente del tratamiento combinado y menos intervenciones invasivas en las personas mayores [20].

Más del 70% de las muertes por CRC en el mundo occidental se producen en pacientes de  $\geq 65$  años de edad. El hecho de que los resultados en este grupo de pacientes a menudo sean peores, se puede atribuir a una etapa más avanzada al momento del diagnóstico y a menudo, a un tratamiento menos agresivo y una disminución del uso de terapias de segunda- y tercera- línea [20-21].

Los pacientes de edad avanzada son adecuados para ser elegibles para los estudios clínicos que parecen derivar un beneficio similar del tratamiento.



En general, los pacientes de edad avanzada adecuados toleran la quimioterapia bastante bien, pero algunos estudios han reportado que los pacientes de edad avanzada pueden tener una toxicidad más específica de los citotóxicos: por ejemplo, neutropenia aumentada en pacientes  $\geq 75$  años cuando fueron tratados con irinotecan [22] y un aumento en la trombosis arterial relacionada con bevacizumab en pacientes  $\geq 70$  años [23]. La co-morbilidad y la situación socioeconómica impactan aún más la disponibilidad de tratamiento y el pronóstico. Algunos factores adicionales relacionados con el paciente que han mostrado producir un mejor pronóstico son el sexo femenino [12, 24] y la pérdida de peso limitado en el diagnóstico.

marcadores de pronóstico relacionados con el tumor. Los biomarcadores relacionados con el tumor y los factores siguen siendo las variables de pronóstico más importante. El estado de la enfermedad actualmente descrito por la TNM, según lo publicado por el Comité Conjunto Americano del Cáncer (AJCC) y la Sociedad Americana del Cáncer (ACS) [25] es uno de los principales factores de pronóstico [24].

Un tumor primario de colon es un marcador de pronóstico positivo en comparación con un tumor rectal [13-14]. Usualmente se acepta una histología mucinosa ya que está relacionada con un resultado peor.

La metástasis metacrónica tiene mejores resultados en comparación con las metástasis sincrónicas. La propagación metastásica confinada al hígado muestra mejores índices de OS contrario a la propagación de sitios de múltiples órganos [12]. En contraste, los pacientes con metástasis hepática muestran una menor supervivencia en comparación con la metástasis de pulmón [14, 17].

La metástasis peritoneal está relacionada con un peor resultado. Entre más grande sea el número de sitios metastásicos, peor será el pronóstico [14]. En los pacientes con mCRC, un tratamiento adyuvante previo se considera como un factor de pronóstico negativo, especialmente cuando son tratados con quimioterapia adyuvante basada en oxaliplatino [12, 24].

El número de líneas previas de quimioterapia también es aceptado como un factor de pronóstico negativo [16].

*factores relacionados con el centro.* El centro en el que el tratamiento está dirigido influye en el pronóstico, con la experiencia y el volumen [26-27] de los pacientes que juegan un papel, así como la posible desviación de la práctica clínica habitual [28] por una variedad de razones. El centro de tratamiento es un factor común en la estratificación de estudios multi-céntricos y, especialmente en estudios internacionales.

*marcadores bioquímicos de pronóstico.* Los marcadores bioquímicos deben ser combinados de manera óptima y no deben ser vistos como factores individuales. Muchos de estos factores tienen un pronóstico, así como una importancia predictiva. Los valores del conteo sanguíneo pretratamiento con bajos niveles de hemoglobina [13, 15] y cuentas altas de glóbulos blancos (GB) [13, 17] representan un mal pronóstico. El aumento de los niveles de fosfatasa alcalina iniciales se consideran uno de los factores de mal pronóstico más fuertes para la supervivencia en mCRC [12-14, 18]. La lactato deshidrogenasa (LDH) participa en el metabolismo anaeróbico glucolítico de las células tumorales y se postula como un biomarcador para los tumores altamente angiogénicos [29]. La línea superior inicial de las mediciones de LDH predicen un mal pronóstico [12, 17].

Los altos niveles de bilirrubina sérica y los bajos niveles de albúmina sérica también representan un mal pronóstico. El CEA preoperatorio ha sido defendido como pronóstico para la supervivencia libre de enfermedad, así como de la enfermedad persistente después de la cirugía [30]. Los niveles iniciales de CEA antes del tratamiento en la enfermedad metastásica también parecen tener cierta importancia pronóstica [12, 17]. Un análisis multivariado [14],

sobre un total de 3825 pacientes de 19 estudios prospectivos tratados con una terapia basada en 5-FU, para mCRC, se distinguieron tres grupos de riesgo basado en los marcadores de pronóstico principales; un grupo de bajo riesgo se definió como ECOG 0/1 y sólo un sitio del tumor; un grupo de riesgo intermedio se definió como los pacientes con ECOG 0/1 y más de un sitio del tumor y fosfatasa alcalina  $<300$  U/L, o pacientes con ECOG  $>1$ , recuento de glóbulos blancos  $<10 \cdot 10^9/L$ , y sólo un sitio del tumor; y un grupo de alto riesgo de pacientes con ECOG 0/1 y más de un sitio del tumor y fosfatasa alcalina de  $\geq 300$  U/L, o pacientes con ECOG  $>1$  y más de un sitio del tumor o recuento de glóbulos blancos  $>10 \cdot 10^9/L$ . La media de supervivencia fue de 15 meses, 10.7 meses y 6.1 meses, respectivamente. A veces se hace una recomendación para estratificar los estudios futuros basados en estos factores de pronóstico.

*marcadores moleculares de pronóstico.* La evidencia real de la validez de la mayoría de los marcadores de pronóstico propuestos publicada en la literatura, es escasa. Dos marcadores moleculares parecen tener un valor pronóstico consistente.

*inestabilidad microsatélite:* El desarrollo de CRC a través de la inestabilidad microsatélite (MSI) se atribuye a los pacientes con síndrome HNPCC hereditario y a aproximadamente el 15% de pacientes con CRC esporádicos [31]. Los pacientes MSI-H tienen un fenotipo que se caracteriza por la localización en el lado derecho y una etapa relativamente temprana al momento del diagnóstico. En un estudio [32] en 607 pacientes con edades  $\leq 50$ , diagnosticados con CRC, el 17% tenían altos MSI que se asoció con una ventaja de supervivencia significativa independientemente de los factores pronósticos estándar, incluyendo la etapa. Un estudio realizado en Italia en 1263 pacientes con CRC detectó el 20% de los tumores como MSI-H que muestra un pronóstico favorable [33]. Un subgrupo de análisis en función de la etapa, sin embargo, mostró que esta ventaja no se mantuvo en los pacientes en la etapa IV. Un metanálisis de Popat et al. [34] que se extiende a través de 32 estudios con 7642 casos de los cuales 1277 (16,7%) fueron reportados como MSI-H la estimación del índice de riesgo para la supervivencia general asociada con MSI en 0.65 (95% IC, 0,59 a 0,7) se mantiene a través de las etapas II-IV.

*Mutaciones BRAF:* La mutación BRAF-V600E ha estado implicado en varios estudios como un marcador de pronóstico pobre en CRC.

Ogino et al. [35] analizaron 649 cánceres de colon de todas las etapas. El análisis ajustado por otros marcadores de pronóstico reveló que la mutación BRAF se asoció con una mortalidad específica de cáncer significativamente alta (HR multivariado 1.97, IC 95% 1.13 a 3.42). Roth et al. [36] informó también que BRAF es un factor pronóstico negativo en la etapa II / III de colon en el marco del estudio PETACC-3 y Van Cutsem et al. [37] reportó la importancia del pronóstico negativo de las mutaciones BRAF en el CRC metastásico tratado en el estudio Cristal [37]. La relación entre la mutación BRAF y MSI fue evaluada por Somawit et al. [38] en 911 pacientes con CRC. La mutación V600E se encontró en el 9,5% de la población en general, en el 5% (40/803) de los cánceres de microsatélite estable (MSS) y en el 52% (43/83) de los tumores MSI. La mutación BRAF V600E se asoció con una supervivencia significativamente peor en las etapas II a IV del cáncer de colon MSS. No se detectó un efecto sobre el pronóstico de los tumores MSI.

Varios datos contradictorios han sido publicados en la importancia pronóstica de las mutaciones del gen KRAS. Dos grandes estudios recientes, sin embargo, no mostraron ningún papel pronóstico de las mutaciones del gen KRAS en las etapas III y II/III, del cáncer de colon [36, 39].



**marcadores predictivos**

La mayoría, si no todos los marcadores predictivos proclamados no han sido validados en los estudios diseñados prospectivamente y por lo tanto deben ser utilizados con precaución. Algunos de estos marcadores son, sin embargo, utilizados algunas veces en la práctica clínica diaria para guiar a los clínicos.

También se debe hacer una distinción entre los marcadores que pueden ser evaluados antes del inicio del tratamiento opuesto con los que son revelados sólo una vez que ha iniciado el tratamiento. El primero podría ayudar a determinar si el tratamiento debe iniciarse mientras que el otro podría ayudar a determinar si el tratamiento debe ser detenido.

*marcadores predictivos relacionados con el paciente para el resultado.* Los marcadores de predicción de resultados han sido investigados para regímenes específicas de tratamiento y, como tal, sólo pueden considerarse cuando estos protocolos sean implementados.

*factores clínicos y bioquímicos generales:* Las variables del paciente y del tumor son fuertes factores de pronóstico y, como tal, a menudo predicen la eficacia del tratamiento quimioterapéutico del cáncer colorrectal metastático. Varios estudios con regímenes basados en 5-FU, irinotecán y/u oxaliplatino reportaron que la hemoglobina inicial y los niveles de glóbulos blancos, los niveles de LDH, el tiempo desde el diagnóstico, el bajo número de órganos afectados, el estado de desempeño y la edad son predictivos de la respuesta y la supervivencia [40-45]. Los datos de estos estudios no suelen distinguir claramente entre el valor pronóstico y predictivo de estos marcadores.

La carcinomatosis peritoneal extensa y sintomática a menudo se relaciona con una menor probabilidad de respuesta a una terapia antitumoral, en lo alto de su importancia pronóstica. Sin embargo, la carcinomatosis peritoneal es a menudo difícil de evaluar adecuadamente.

La capacidad de la cinética del antígeno carcinoembrionario (CEA) para predecir la respuesta a la quimioterapia ha sido objeto de debate. Es evidente que la correlación absoluta no se produce ya que los pacientes que presentan marcadores disminuidos pueden continuar mostrando progresión en las imágenes. Strimpakos et al. [46] examinó retrospectivamente 670 pacientes que recibían quimioterapia de primera línea y con mediciones iniciales de CEA y por lo menos dos mediciones más durante el tratamiento. Los niveles de CEA fueron descritos como brote en 78 (12%) pacientes (brote se define como un aumento  $\geq 15\%$  desde el inicio con un mínimo de 4 lg/l lugar seguido de una disminución posterior  $\geq 15\%$  desde el inicio). Esas fueron comparados con pacientes con un aumento de CEA y se encontraron que tenían una ORR significativamente mejor ORR (73% versus 11%, respectivamente,  $P < 0,001$ ), se observaron diferencias significativas similares con PFS y OS. Otras series soportan esta observación [47]. De acuerdo con algunos estudios pequeños, una respuesta CEA después del tratamiento, al menos en los pacientes que tenían niveles elevados antes del tratamiento, en correlación con RR [48-50]. El uso de CEA, sin embargo, no se recomienda para reemplazar rutinariamente las imágenes en la evaluación de la respuesta.

*erupciones en la piel:* Uno de los parámetros clínicos más consistentes es la asociación encontrada entre el desarrollo de la toxicidad de la piel, principalmente erupción, y la respuesta a agentes dirigidos EGFR: en cuanto más grave sea la erupción (generalmente en forma de acné), mejor el RR, PFS y/o la supervivencia de los pacientes tratados con inhibidores de EGFR. Esta correlación se ha demostrado en estudios tempranos fase II, así como en estudios fase III [51, 52]. Se ha reportado para cetuximab y panitumumab en cáncer colorrectal, así como en otros sitios de la

enfermedad y para los inhibidores de la pequeña molécula tirosina quinasa por ejemplo erlotonib en cáncer de páncreas [53]. A partir de esta información, el estudio Everest ha explorado si aumentar la dosis de cetuximab en pacientes sin erupción o con una pequeña erupción puede aumentar la actividad de cetuximab [54]. Aunque RR fue ligeramente mayor en los pacientes que recibieron un incremento de la dosis de cetuximab, con el objetivo de inducir una erupción más pronunciada y una mayor actividad, esta estrategia no se puede recomendar fuera de los estudios clínicos hasta se reporten estudios adicionales de validación.

*hipertensión:* Los datos preliminares de un pequeño estudio fase II en 39 pacientes tratados con bevacacizumab/irinotecán/5-FU sugiere la correlación de la actividad y la hipertensión temprana [55]. Esta correlación también se ha sugerido en los pacientes con cáncer de páncreas tratados con axitinib, un inhibidor multiobjetivo de tirosina quinasa [56]. Los datos sobre la correlación de la hipertensión y los beneficios de un inhibidor de la angiogénesis no son convincentes en este momento, sin claras implicaciones terapéuticas en la práctica clínica [57].

*marcadores predictivos clínicos y bioquímicos de la toxicidad.*

*función renal y capecitabina:* Los estudios farmacocinéticos de capecitabina mostraron que el deterioro moderado de la eliminación de creatinina provoca un aumento en el AUC del metabolito clave 5'-DFUR (el precursor inmediato a 5-FU) y que esto se correlaciona con más eventos adversos [58]. Un análisis combinado de seguridad de dos estudios clínicos fase III [59] con capecitabina reveló un incremento de la toxicidad grado 3-4 en pacientes con insuficiencia renal moderada al inicio del estudio (definida como eliminación de creatinina 30-50 ml/min calculada por la fórmula de Cockcroft y Gault [60]). Más reducciones de la dosis fueron necesarias durante el tratamiento y se recomendó una dosis inicial de 75%, en pacientes con insuficiencia renal moderada sin comprometer la actividad. Un aumento en la toxicidad también fue observada en pacientes con insuficiencia renal tratados con 5-FU/LV.

*niveles de bilirrubina y polimorfismo de UGT 8*  
*irinotecán:* El metabolito activo de Irinotecán SN-38 se inactiva a través de la glucuronidación por las uridin difosfato glucuronosiltransferasas (UGTs), principalmente en el hígado y es excretado a través de los conductos biliares. La bilirrubina es un sustrato de UGT1A1, un posible marcador indirecto de su actividad. Un análisis de cuatro estudios clínicos fase II con irinotecán revelaron que el aumento de los niveles de bilirrubina se correlacionan con un alto riesgo de neutropenia grado 3-4 neutropenia [45]. Un meta-análisis demostró que UGT1A1 genotipo \* 28 es moderadamente predictivo de la toxicidad hematológica grave inducida por irinotecán a dosis moderadas de irinotecán y altamente predictiva en dosis altas, pero a dosis bajas estos pacientes tienen una incidencia de toxicidad comparable con otros pacientes [61-62]. En 2005 la FDA agregó una advertencia a la etiqueta del empaque de irinotecán que indica que los pacientes con UGT1A1 genotipo \* 28 tienen un mayor riesgo de neutropenia y que una dosis inicial reducida de irinotecán debe ser considerada. Sin embargo, las implicaciones precisas del genotipo de UGT1A1 en la seguridad, eficacia, y desarrollo de la dosificación individualizada del paciente de irinotecán aún no están claras. Existe variabilidad significativa inexplicable dentro de los subgrupos de UGT1A1, y otras características de los pacientes han sido poco estudiadas. Por ejemplo, Miya et al. [63] identificó varias características clínicas adicionales que

afectaron la distribución de SN38

y los niveles tales como sexo, BSA y edad. Por lo tanto los posibles factores de confusión de la relación con el efecto adverso de UGT1A1 \* 28 allele-irinotecán incluye: otras enzimas y transportadores que participan en la disposición de irinotecán, así como otra variación genética en el gen UGT1A1; edad, género y origen étnico; comorbilidad y estado de desempeño, concentraciones de bilirrubina sérica pretratamiento; uso de otros fármacos que comparten la vía de metabolización de irinotecán. y los niveles tales como sexo, BSA y edad. Por lo tanto los posibles factores de confusión de la relación con el efecto adverso de UGT1A1 \* 28 allele-irinotecán incluye: otras enzimas y transportadores que participan en la disposición de irinotecán, así como otra variación genética en el gen UGT1A1; edad, género y origen étnico; comorbilidad y estado de desempeño, concentraciones de bilirrubina sérica pretratamiento; uso de otros fármacos que comparten la vía de metabolización de irinotecán. Las preguntas importantes siguen siendo, antes de la aplicación de las pruebas de UGT1A1 en la práctica clínica, con que precisión el genotipo de UGT1A1 predice la capacidad metabólica total de irinotecán.

*enfermedad cardiovasculares como riesgo de toxicidad en bevacizumab:* Los pacientes tratados con bevacizumab tienen mayor probabilidad de desarrollar trombosis arterial [23, 64]. Los pacientes con antecedentes de trastornos tromboticos arteriales tales como angina de pecho, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular y los pacientes mayores de 65 años están especialmente en riesgo. En estos pacientes el beneficio potencial de un tratamiento antiangiogénico debe ponerse siempre en una balanza con los posibles efectos adversos [65].

marcadores moleculares predictivos para eficacia  
*marcadores predictivos para anticuerpos anti-EGFR.* Mutaciones de KRAS (analizados con mayor frecuencia en el codón 12 y 13) están fuertemente asociadas con la resistencia a los anticuerpos anti-EGFR, cetuximab y panitumumab. Esto ha sido demostrado de forma consistente en varios conjuntos pequeños de datos retrospectivos, análisis retrospectivo de estudios fase III más largos, y también en algunos estudios prospectivos [52, 66-71]. Aproximadamente el 40% de los pacientes con CRC presentan una mutación de KRAS y esto derivara en que no se obtendrá ningún beneficio de cetuximab o de panitumumab. De los pacientes restantes con un tumor KRAS de tipo salvaje, aproximadamente el 15-20%, tendrá una respuesta objetiva cuando sean tratados con un solo anticuerpo y aproximadamente 35-40% cuando sean tratados con cetuximab más irinotecan en CRC refractario por irinotecán, dando lugar a la declaración de que las mutaciones de KRAS predicen la resistencia a cetuximab y a panitumumab en monoterapia y en combinación con quimioterapia en el tratamiento previo, así como en las líneas iniciales del tratamiento en combinación con un compañero citotóxico. Incluso se ha reportado que una mutación de KRAS se asocia con un efecto perjudicial cuando los pacientes son tratados con oxaliplatino basal en combinación con un anticuerpo anti-EGFR. Varios estudios pequeños han reportado que hay una concordancia de más del 95% entre la presencia de la mutación de KRAS en el tumor primario y en las metástasis [72]. Esta asociación consistente ha llevado a los principales organismos reguladores a limitar el uso de cetuximab y de panitumumab en los tumores KRAS de tipo salvaje con una evaluación obligatoria de las mutaciones antes de la administración.

*potenciales marcadores predictivos emergentes para anti-EGFR.* Las mutaciones BRAF y KRAS se consideran mutuamente exclusivas y aparentemente mutaron en una fase similar de la tumorigénesis [73]. La mutación BRAF (principalmente V600E) se detecta en 6-10% de los pacientes con cáncer colorrectal metastático [37,75]. Varios estudios han reportado consistentemente que la presencia de la mutación BRAF V600E se correlaciona con la resistencia a cetuximab y panitumumab en el mCRC quimiorrefractario [74-77]. En el análisis actualizado del

estudio Cristal [37] 9% de los pacientes con Kras de tipo salvaje tenían una mutación BRAF (6% de todos los pacientes con CRC). Este análisis mostró que la presencia de mutaciones BRAF tiene una fuerte importancia pronostica negativa. Si las mutaciones BRAF también tienen una importancia predictiva para cetuximab en combinación con una combinación estándar de citotóxicos en el tratamiento de primera línea de mCRC, no se puede mostrar, pero no puede ser excluida a la vista de la gran importancia pronostica de las mutaciones BRAF, la posible interacción con la quimioterapia, y la relativamente baja frecuencia de mutaciones BRAF. Resultados similares fueron reportados en el estudio Opus[78]. Similar a KRAS, un análisis retrospectivo mostró una alta concordancia entre la presencia de mutaciones de B-RAF en el tumor primario y en las metástasis [72, 79].

La anfiregulina y epiregulina son ligandos del EGFR. La evidencia preliminar de las pequeñas series mostraron una correlación entre los niveles de expresión del ligando y la eficacia con un tratamiento anti-EGFR. Recientemente grandes estudios retrospectivos han confirmado el potencial papel predictivo de estos ligandos en los pacientes con tumor KRAS de tipo salvaje. Una alta expresión del gen epiregulina se encuentra asociada con una mediana mejorada de PFS (5.4 versus 1.9 meses;  $P < 0.0001$ , respectivamente), y una OS media (9.8 versus 5.1 meses;  $P < 0.001$ , respectivamente) en pacientes con KRAS de tipo salvaje tratados con cetuximab en CRC quimiorrefractario en el estudio fase III NCIC CTG CO.17 [80]. También se reportó una correlación entre la expresión de epiregulina y anfiregulina en CRC quimiorrefractario KRAS de tipo salvaje por Jacobs et al. [81]. Sin embargo se necesita una validación adicional de los datos del ligando en los estudios prospectivos, así como en las líneas tempranas de tratamiento en combinación con quimioterapia. Además, la correlación lineal entre el nivel de anfi- y epiregulina pueden hacer las decisiones clínicas más difíciles.

Efectores adicionales que participan en la corriente de transducción de señales de EGFR son PI3K, PTEN y NRAS. Es biológicamente razonable suponer que las mutaciones adicionales podrían impedir la eficacia de los anticuerpos anti-EGFR. Evidencia preliminar en este sentido está surgiendo [76, 82-84]. De acuerdo con algunos análisis recientes las mutaciones NRAS también pueden jugar un papel importante en la determinación de la resistencia a los anticuerpos anti-EGFR. Sin embargo, los datos sobre las mutaciones PI3K son menos claros. De acuerdo con un análisis del Consorcio Europeo sobre mutaciones PI3K estas no están claramente asociadas con la resistencia a cetuximab [77]. Los datos reales sobre la función de la inmunohistoquímica PTEN como marcador predictivo no son muy convincentes [85]. PTEN sólo fue positiva en el lugar de la metástasis haciéndolo un marcador difícil de utilizar en la clínica.

otros marcadores potenciales de la eficacia y toxicidad de la quimioterapia. ERCC1 para la eficacia de oxaliplatino: El mecanismo de acción de los agentes de platino es a través de la creación de enlaces cruzados en las cadenas de ADN. El mecanismo de reparación por escisión de nucleótidos elimina estos enlaces cruzados y resulta en la resistencia a los platinos. Una de las proteínas clave en este proceso es la ERCC1. Varios análisis retrospectivos en pacientes con cáncer colorrectal metastático tratados con regímenes basados en oxaliplatino, mostraron una asociación entre el polimorfismo de ERCC1-118 T / T y la eficacia del tratamiento [86-88]. Una tendencia similar se observó con la expresión de ERCC1 evaluado por IHC [89] o ARNm [90].

*marcadores potenciales de la eficacia y toxicidad de 5FU:* La timidilato sintasa (TS) es la enzima clave, blanco de 5-FU. Numerosos estudios fueron publicados discutiendo la función de los niveles de TS y/o la función de los polimorfismos de TS, ya sea por IHQ o por análisis genético en la predicción de la eficacia. La mayor parte de la evidencia acumulada fue realizada en tamaños pequeños de población y la evidencia es contradictoria [91-93]. Esto se opone a cualquier recomendación oficial.

La dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) es la enzima que limita la velocidad en el catabolismo de 5-FU. Se reportó en varios estudios una correlación entre los niveles de expresión de DPD y el resultado [94], pero los datos no son lo suficientemente fuertes y consistentes para determinar DPD de forma rutinaria en la práctica clínica. Son más importantes los datos de varias series retrospectivas que demostraron la importancia del nivel de actividad de DPD en el desarrollo de la toxicidad de 5-FU. Los bajos niveles de actividad de DPD parecen causar un desarrollo más rápido de toxicidad severa e incluso mayores tasas de mortalidad que los niveles normales de DPD. La mutación más frecuente que conduce a una disminución de la actividad es IVS14 +1G> A [95-97]. La recomendación actual es buscar la deficiencia de DPD en pacientes con toxicidad severa relacionada con fluoropirimidina con el fin de evitar una mayor exposición a 5-FU que pueda conducir a una toxicidad importante.

*recomendaciones del panel de expertos para las pruebas de marcadores moleculares predictivos.*  
Estado de la mutación de KRAS - para el tratamiento anti-EGFR: El análisis para la mutación de KRAS debe ser evaluado rutinariamente antes de dar quimioterapia para CRC metastásico. El análisis puede ser hecho en bloques de parafina del tumor del sitio primario o de la metástasis.

Estado de la mutación BRAF - para el tratamiento anti-EGFR: Las mutaciones BRAF tienen una fuerte importancia pronóstica. En mCRC quimiorrefractario, la evidencia se está acumulando para la función predictiva de las mutaciones BRAF como marcador de la resistencia y las pruebas pueden ser consideradas antes como un anticuerpo anti-EGFR. Sin embargo, en las líneas tempranas de tratamiento de rutina la prueba de mutaciones BRAF actualmente no es recomendada.

MSI: En el tratamiento adyuvante, un papel emergente de MSI en la etapa II del cáncer de colon ha sido demostrado. En pacientes jóvenes y en familias con características clínicas de síndrome de Lynch, con diagnóstico de cáncer colorrectal metastático, las pruebas de MSI son parte de la evaluación genética en la exploración de la predisposición genética para el síndrome de Lynch y es obligatorio para el asesoramiento genético.  
Sin embargo, no existe evidencia suficiente para guiar la elección del tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal metastático basado en el estado MSI o MSS.

estrategia de tratamiento para el cáncer colorrectal metastásico

Los pacientes sospechosos de tener propagación de metástasis deben ser examinados a fondo con las técnicas de imagen disponibles. Una evaluación de la carga tumoral, así como los marcadores de pronóstico y predictivos relevantes deben hacerse con el fin de definir claramente el objetivo del tratamiento y la estrategia.  
La estrategia óptima de tratamiento de los pacientes con cáncer colorrectal metastático debe ser discutido en un equipo multidisciplinario de expertos, por lo menos para los pacientes con metástasis limitadas al hígado y/o los pulmones. La experiencia del equipo tiene un claro impacto en el resultado del paciente.

La mayoría de los pacientes con enfermedad metastásica tienen lesiones que en un principio no son adecuadas para la resección. Es importante seleccionar a los pacientes en los que las metástasis sean adecuadas para la resección y aquellos con enfermedad irresecable inicialmente en los que la metástasis puede ser adecuada para su resección, tras una importante respuesta que se ha logrado con quimioterapia de combinación. El objetivo del tratamiento en el último grupo de pacientes por lo tanto revertir el CRC metastásico no resecable inicialmente a un CRC resecable, es decir, terapia de conversión. Algunos pacientes inicialmente pueden tener una enfermedad 'técnicamente' resecable, pero biológicamente no es buena para hacer una resección. Una respuesta a la terapia en estos pacientes puede decir que si suena biológicamente después podrá hacerse una cirugía, inclusive extensa. La determinación del objetivo del tratamiento (paliativo versus potencialmente curativo) será por lo tanto, determinar la opción de tratamiento seleccionada (Tabla 1) [98].

cáncer colorrectal metastásico no resecable

La estrategia de primera línea se muestra en la Figura 1.

pacientes que necesitan o desean un enfoque agresivo. La decisión primaria que dirige la planificación estratégica es el objetivo del tratamiento. Un enfoque agresivo con la combinación

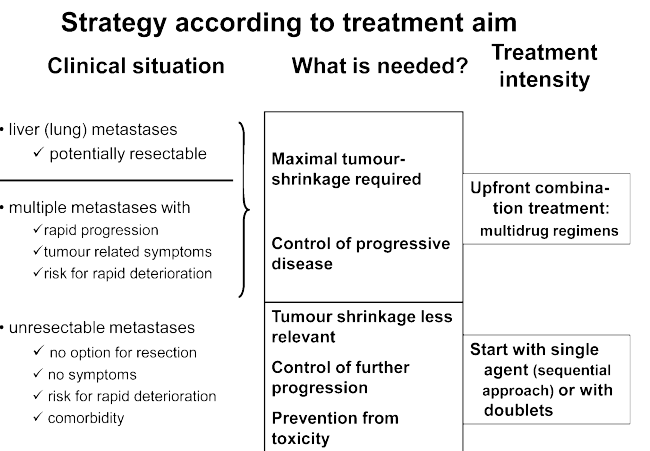


Tabla 1. Estrategia de tratamiento de acuerdo con la situación clínica.

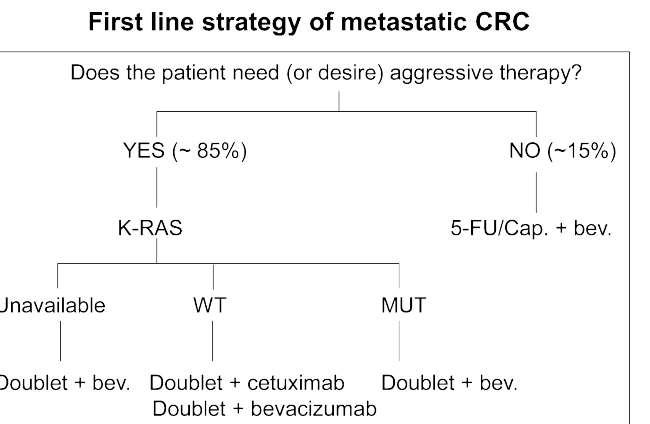


Figura 1. Estrategia Clínica en la quimioterapia de primera línea, dirigida por la necesidad de una terapia agresiva y estado KRAS. WT, tipo salvaje; MUT, mutante; Cap., capecitabina; bev., bevacizumab; doublet, doblete de citotóxicos.



la quimioterapia está indicada cuando el paciente puede soportar tal tratamiento y cae en uno de los siguientes grupos, ya que una máxima reducción del tumor o el máximo control de la progresión del tumor puede ser garantizado:

pacientes con metástasis potencialmente resecable;  
pacientes con enfermedad claramente sintomática donde la regresión del tumor es necesaria;  
pacientes con el riesgo de un rápido deterioro debido a una biología tumoral agresiva y/o enfermedad extensiva

En estos pacientes se propone un doblete citotóxico en combinación con un biológico. Como opciones para la combinación de citotóxicos FOLFOX, FOLFIRI y oxaliplatino/capecitabina son por lo general propuestos. La combinación de tres citotóxicos no suele ser propuesto como tratamiento basal, pero sigue siendo una alternativa para los expertos cuando se necesita una gran reducción del tumor y no hay contraindicación para la terapia biológica dirigida. En esta situación la determinación del estado de la mutación de KRAS es importante. En pacientes con un tumor KRAS mutado la opción obvia es un régimen que contiene bevacizumab. En los pacientes con un tumor KRAS de tipo salvaje bevacizumab y cetuximab en combinación con un doblete citotóxico son opciones válidas. Los datos de panitumumab es menos madura, todavía no publicada, pero los datos preliminares muestran resultados de eficacia en la misma dirección de cetuximab y esto puede ser una opción en pacientes con tumores KRAS de tipo salvaje. No hay datos disponibles de estudios aleatorizados que comparen la actividad de un doblete de citotóxicos más bevacizumab con un doblete más cetuximab/panitumumab en el tratamiento de primera línea. Las consideraciones de toxicidad relacionadas con los agentes específicos, son importantes, así como las consideraciones que la evidencia de la actividad de los anticuerpos anti-EGFR - incluso administrados como agentes únicos - es más fuerte en las líneas posteriores de tratamiento que las de bevacizumab. Puede ser muy relevante para un paciente en buenas condiciones el uso de los agentes disponibles en la continuidad del cuidado de su enfermedad a fin de maximizar las posibilidades de una prolongación de la supervivencia. La combinación de un doblete de citotóxicos más cetuximab ha llevado ha incrementado las tasas de resección (aunque sigue siendo baja en términos absolutos) en pacientes con KRAS de tipo salvaje, mCRC limitado al hígado, resecable. La combinación de FOLFOX/cetuximab y FOLFIRI/cetuximab ha llevado a las tasas de respuesta similares y tasas de resección de tumores KRAS de tipo salvaje. La combinación de una fluoropirimidina/oxaliplatino/bevacizumab ha llevado a una tendencia no significativa de un incremento de la tasa de resección en comparación con el citotóxico basal solo, aunque se demostró que no hay aumento de la tasa de respuesta.

*pacientes que no necesitan o que no desean un enfoque agresivo.*

En los pacientes con enfermedad claramente irresecable que es poco probable que se vuelva resecable, sin síntomas relevantes relacionados con el tumor, sin un riesgo inmediato de progresión rápida y con comorbilidad importante, una terapia secuencial comenzando con una monoterapia con fluoropirimidina en combinación con bevacizumab (si no hay contraindicaciones cardiovasculares presentes) sigue siendo una opción válida. Sin embargo, no es fácil seleccionar este grupo de pacientes, ya que no hay datos sobre biomarcadores para predecir la estrategia óptima. Se estima que hasta un 15% -20% de los pacientes con cáncer colorrectal metastático pertenecen a este grupo. Si este enfoque menos agresivo es considerado como la opción adecuada para

esta población de pacientes, se debe mandar un seguimiento cercano con evaluaciones frecuentes, como si el tratamiento seleccionado no estuviera activo los pacientes pueden caer en una situación de rápido deterioro debido a la carga tumoral y no hay opciones de tratamiento adicionales que puedan ser entonces consideradas. Este efecto ha sido sugerido como una de las posibles explicaciones de por qué algunas estrategias de tratamiento secuencial, empezando con un doblete de fluoropirimidina puede tener un pronóstico peor en OS como menos pacientes han sido tratados al final con todos los medicamentos disponibles en la continuidad del concepto de cuidado.

*líneas posteriores de terapia.* En pacientes en los que el tratamiento de primera línea ha fallado, los citotóxicos basales deben ser cambiados. En el tratamiento de segunda línea el uso sistemático de agentes biológicos dirigidos está menos establecida. Si bevacizumab no se utilizó en la primera línea, puede ser recomendable añadirlo en esta etapa, ya que existe un estudio que muestra las ventajas de OS. Los datos con los anticuerpos anti-EGFR sugieren un beneficio relativo similar en el tratamiento de segunda- y tercera- línea. En la tercera línea la combinación de cetuximab más irinotecan es claramente más activa que cetuximab como agente único y por lo tanto la opción preferida en los pacientes adecuados que pueden tolerarla. La combinación de panitumumab/FOLFIRI también ha demostrado ser más activa que FOLFIRI solo en segunda línea.

*asuntos adicionales.* cuanto tiempo se debe tratar?: Se recomienda continuar con la combinación de primera línea con terapias biológicas dirigidas hasta que la enfermedad ha avanzado, el tratamiento es intolerable por el paciente, o la metástasis se ha convertido resecables. En el caso de que uno de los socios citotóxicos (oxaliplatino, irinotecán) sea detenido por razones de seguridad, por lo general es recomendable continuar con la combinación biológica con una fluoropirimidina hasta que aparezca la progresión de la enfermedad o una toxicidad no aceptable.

*agentes biológicos después de la progresión:* Hasta la fecha, no hay una evidencia clara de la ventaja de seguir con un agente biológico después de la progresión de la enfermedad mientras estuvo expuesto a este agente.

*el papel de la erupción:* A pesar de la gravedad de la erupción, se correlaciona con la eficacia de los anticuerpos anti-EGFR, esto no tiene ninguna implicación inmediata en la práctica clínica. La falta de erupción no se recomienda actualmente como razón para discontinuar la terapia anti-EGFR.

*elección de la quimioterapia de primera línea después de adyuvante:* Si una combinación de oxaliplatino se administró en el tratamiento adyuvante, la elección de una combinación basada en irinotecan se recomienda en el tratamiento de primera línea. Esta recomendación es más fuerte si la recurrencia de la enfermedad ocurrió <12 meses después de suspender el tratamiento adyuvante

tratamiento de la enfermedad refractaria: En los pacientes con enfermedad quimiorrefractaria y un buen estado general, un funcionamiento adecuado de los órganos y una clara voluntad de seguir el tratamiento, la combinación de una fluoropirimidina con mitomicina puede ser considerada, aunque el nivel de evidencia para la actividad es poca, así como el nivel de acuerdo entre

los expertos. Los expertos prefieren en esta situación proponer al paciente un estudio clínico bien diseñado.

## tratamiento para el cáncer colorrectal metastásico resecable

*metástasis de hígado o de pulmón resecables.* La administración perioperatoria y postoperatoria de un doblete citotóxico es el enfoque recomendado en pacientes con metástasis resecables. No hay evidencia de que la adición de un biológico a un doblete citotóxico mejore los resultados en las metástasis resecables en comparación con un doblete citotóxico solo en combinación con la resección de las metástasis

## revelaciones

Los autores no han indicado las relaciones financieras con las empresas cuyos productos se mencionan en este artículo.

## referencias

- Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58(2): 71–96.
- Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18(3): 581–592.
- Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27(22): 3677–3683.
- Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370(9582): 143–152.
- Koopman M, Antonini NF, Douma J et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370(9582): 135–142.
- Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T 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* 2009; 27(5): 672–680.
- Tol J, Koopman M, Cats A et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360(6): 563–572.
- Falcone A, Ricci S, Brunetti I et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007; 25(13): 1670–1676.
- Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K 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* 2006; 94(6): 798–805.
- Chun YS, Vauthey JN, Boonsirikamchai P et al. Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases. *JAMA* 2009; 302(21): 2338–2344.
- Sargent DJ, Conley BA, Allegra C, Collette L. Clinical trial designs for predictive marker validation in cancer treatment trials. *J Clin Oncol* 2005; 23(9): 2020–2027.
- Tournigand C, Andre T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22(2): 229–237.
- Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352(9138): 1407–1412.
- Kohne CH, Cunningham D, Di CF et al. Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Ann Oncol* 2002; 13(2): 308–317.
- Graf W, Glimelius B, Pahlman L, Bergstrom R. Determinants of prognosis in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1991; 27(9): 1119–1123.
- Lavin P, Mittelman A, Douglass H Jr, Engstrom P, Klaassen D. Survival and response to chemotherapy for advanced colorectal adenocarcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group report. *Cancer* 1980; 46(7): 1536–1543.
- Kemeny N, Braun DW Jr. Prognostic factors in advanced colorectal carcinoma. Importance of lactic dehydrogenase level, performance status, and white blood cell count. *Am J Med* 1983; 74(5): 786–794.
- Mitry E, Douillard JY, Van Cutsem E et al. Predictive factors of survival in patients with advanced colorectal cancer: an individual data analysis of 602 patients included in irinotecan phase III trials. *Ann Oncol* 2004; 15(7): 1013–1017.
- Sargent DJ, Kohne CH, Sanoff HK et al. Pooled safety and efficacy analysis examining the effect of performance status on outcomes in nine first-line treatment trials using individual data from patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(12): 1948–1955.
- Papamichael D, Audisio R, Horiot JC et al. Treatment of the elderly colorectal cancer patient: SIOG expert recommendations. *Ann Oncol* 2009; 20(1): 5–16.
- Pallis AG, Papamichael D, Audisio R et al. EORTC Elderly Task Force experts' opinion for the treatment of colon cancer in older patients. *Cancer Treat Rev* 2010; 36(1): 83–90.
- Folprecht G, Seymour MT, Saltz L et al. Irinotecan/fluorouracil combination in first-line therapy of older and younger patients with metastatic colorectal cancer: combined analysis of 2,691 patients in randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; 26(9): 1443–1451.
- Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(16): 1232–1239.
- Edler D, Glimelius B, Hallstrom M et al. Thymidylate synthase expression in colorectal cancer: a prognostic and predictive marker of benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20(7): 1721–1728.
- AJCC Cancer Staging Manual. 7th edn. Springer 2010.
- Smith TJ, Hillner BE, Bear HD. Taking action on the volume-quality relationship: how long can we hide our heads in the colostomy bag? *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(10): 695–697.
- Onega T, Duell EJ, Shi X, Demidenko E, Gottlieb D, Goodman DC. Influence of NCI cancer center attendance on mortality in lung, breast, colorectal, and prostate cancer patients. *Med Care Res Rev* 2009; 66(5): 542–560.
- Smith TJ, Hillner BE. Ensuring quality cancer care by the use of clinical practice guidelines and critical pathways. *J Clin Oncol* 2001; 19(11): 2886–2897.
- Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Simopoulos C, Polychronidis A, Sivridis E. Lactate dehydrogenase 5 (LDH5) relates to up-regulated hypoxia inducible factor pathway and metastasis in colorectal cancer. *Clin Exp Metastasis* 2005; 22(1): 25–30.
- Grem J. The prognostic importance of tumor markers in adenocarcinomas of the gastrointestinal tract. *Curr Opin Oncol* 1997; 9(4): 380–387.
- Vilar E, Gruber SB. Microsatellite instability in colorectal cancer – the stable evidence. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7(3): 153–162.
- Gryfe R, Kim H, Hsieh ET et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 342(2): 69–77.
- Benatti P, Gafa R, Barana D et al. Microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *Clin Cancer Res* 2005; 11(23): 8332–8340.
- Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005; 23(3): 609–618.
- Ogino S, Noshko K, Kirkner GJ et al. CpG island methylator phenotype, microsatellite instability, BRAF mutation and clinical outcome in colon cancer. *Gut* 2009; 58(1): 90–96.
- Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M 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* 2010; 28(3): 466–474.

37. Van Cutsem E, Lang I, Folprecht G et al. Cetuximab plus FOLFIRI in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): The influence of KRAS and BRAF biomarkers on outcome: Updated data from the CRYSTAL trial. *Gastrointestinal Cancers Symposium Orlando*, 2010: 281.
38. Samowitz WS, Sweeney C, Herrick J et al. Poor survival associated with the BRAF V600E mutation in microsatellite-stable colon cancers. *Cancer Res* 2005; 65(14): 6063–6069.
39. Ogino S, Meyerhardt JA, Irahara N et al. KRAS mutation in stage III colon cancer and clinical outcome following intergroup trial CALGB 89803. *Clin Cancer Res* 2009; 15(23): 7322–7329.
40. Rougier P, Bugat R, Douillard JY et al. Phase II study of irinotecan in the treatment of advanced colorectal cancer in chemotherapy-naïve patients and patients pretreated with fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15(1): 251–260.
41. Saltz LB, Douillard JY, Pirotta N et al. Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin for metastatic colorectal cancer: a new survival standard. *Oncologist* 2001; 6(1): 81–91.
42. Steinberg J, Erlichman C, Gadalla T, Fine S, Wong A. Prognostic factors in patients with metastatic colorectal cancer receiving 5-fluorouracil and folinic acid. *Eur J Cancer* 1992; 28A(11): 1817–1820.
43. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18(1): 136–147.
44. Saltz LB, Cox JV, Blanke C et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *Irinotecan Study Group. N Engl J Med* 2000; 343(13): 905–914.
45. Freyer G, Rougier P, Bugat R et al. Prognostic factors for tumour response, progression-free survival and toxicity in metastatic colorectal cancer patients given irinotecan (CPT-11) as second-line chemotherapy after 5FU failure. CPT-11 F205, F220, F221 and V222 study groups. *Br J Cancer* 2000; 83(4): 431–437.
46. Strimpakos AS, Cunningham D, Mikropoulos C, Petkar I, Barbachano Y, Chau I. The impact of carcinoembryonic antigen flare in patients with advanced colorectal cancer receiving first-line chemotherapy. *Ann Oncol* 2010; 21(5): 1013–1019.
47. Sunga A, Rajput A, Yang GY et al. Carcinoembryonic antigen (CEA) surge in patients with metastatic colorectal cancer receiving systemic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3615.
48. Ward U, Primrose JN, Finan PJ et al. The use of tumour markers CEA, CA-195 and CA-242 in evaluating the response to chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 1993; 67(5): 1132–1135.
49. Wang WS, Lin JK, Lin TC et al. Carcinoembryonic antigen in monitoring of response to systemic chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16(2): 96–101.
50. Iwanicki-Caron I, Di Fiore F, Roque I et al. Usefulness of the serum carcinoembryonic antigen kinetic for chemotherapy monitoring in patients with unresectable metastasis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(22): 3681–3686.
51. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S 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* 2007; 25(13): 1658–1664.
52. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360(14): 1408–1417.
53. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 25(15): 1960–1966.
54. Van Cutsem E, Humblet Y, Gelderblom H et al. Cetuximab dose-escalation study in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with no or slight skin reactions on cetuximab standard dose treatment (EVEREST): Pharmacokinetic and efficacy data of a randomized study. *Gastrointestinal Cancers Symposium Orlando*, 2007: 237.
55. Scartozzi M, Galizia E, Chiorrini S et al. Arterial hypertension correlates with clinical outcome in colorectal cancer patients treated with first-line bevacizumab. *Ann Oncol* 2009; 20(2): 227–230.
56. Spano JP, Chodkiewicz C, Maurel J et al. Efficacy of gemcitabine plus axitinib compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: an open-label randomised phase II study. *Lancet* 2008; 371(9630): 2101–2108.
57. Mir O, Ropert S, Alexandre J, Goldwasser F. Hypertension as a surrogate marker for the activity of anti-VEGF agents. *Ann Oncol* 2009; 20(5): 967–970.
58. Poole C, Gardiner J, Twelves C et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics and tolerability of capecitabine (Xeloda) in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002; 49(3): 225–234.
59. Cassidy J, Twelves C, Van Cutsem E et al. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. *Ann Oncol* 2002; 13(4): 566–575.
60. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16(1): 31–41.
61. Hoskins JM, Goldberg RM, Qu P, Ibrahim JG, McLeod HL. UGT1A1\*28 genotype and irinotecan-induced neutropenia: dose matters. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(17): 1290–1295.
62. Hoskins JM, McLeod HL. UGT1A and irinotecan toxicity: keeping it in the family. *J Clin Oncol* 2009; 27(15): 2419–2421.
63. Miya T, Goya T, Fujii H et al. Factors affecting the pharmacokinetics of CPT-11: the body mass index, age and sex are independent predictors of pharmacokinetic parameters of CPT-11. *Invest New Drugs* 2001; 19(1): 61–67.
64. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300(19): 2277–2285.
65. Pereg D, Lishner M. Bevacizumab treatment for cancer patients with cardiovascular disease: a double edged sword? *Eur Heart J* 2008; 29(19): 2325–2326.
66. Lievre A, Bachet JB, Le Corre D et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006; 66(8): 3992–3995.
67. De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J et al. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol* 2008; 19(3): 508–515.
68. Amado RG, Wolf M, Peeters M et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(10): 1626–1634.
69. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359(17): 1757–1765.
70. Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med* 2008; 358(11): 1160–1174.
71. Normanno N, Tejpar S, Morgillo F, De Luca A, Van Cutsem E, Ciardiello F. Implications for KRAS status and EGFR-targeted therapies in metastatic CRC. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6(9): 519–527.
72. Artale S, Sartore-Bianchi A, Veronese SM et al. Mutations of KRAS and BRAF in primary and matched metastatic sites of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(25): 4217–4219.
73. Rajagopalan H, Bardelli A, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE. Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status. *Nature* 2002; 418(6901): 934.
74. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(35): 5705–5712.
75. Loupakis F, Ruzzo A, Cremolini C et al. KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009; 101(4): 715–721.
76. Lambrechts D, De Roock W, Prenen H et al. The role of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations as markers of resistance to cetuximab in chemorefractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 9020.
77. Tejpar S, De Roock W. PIK3CA, BRAF and KRAS mutations and outcome prediction in chemorefractory metastatic colorectal cancer (mCRC) patients treated with EGFR targeting monoclonal antibodies (MoAbs): results of a European Consortium. *Eur J Cancer* 2009; 7: 322.



78. Kohne C, Rougier P, Stroh C, Schlichting M, Bokemeyer C, Van Cutsem E. Cetuximab with chemotherapy (CT) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): A meta-analysis of the CRYSTAL and OPUS studies according to KRAS and BRAF mutation status. *Gastrointestinal Cancers Symposium Orlando*, 2010: 406.
79. Santini D, Loupakis F, Canestrari E et al. Correlation of BRAF wild-type status (WT) in primary colorectal tumors with BRAF status in related metastatic sites: Implications for treatment with anti-EGFR antibodies. *Gastrointestinal Cancers Symposium Orlando*, 2010: 349.
80. Jonker DJ, Karapetis C, Harbison C et al. High epiregulin (EREG) gene expression plus K-ras wild-type (WT) status as predictors of cetuximab benefit in the treatment of advanced colorectal cancer (ACRC): Results from NCIC CTG CO.17—A phase III trial of cetuximab versus best supportive care (BSC). *J Clin Oncol* 2009; 27: 4016.
81. Jacobs B, De Roock W, Piessevaux H et al. Amphiregulin and epiregulin mRNA expression in primary tumors predicts outcome in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2009; 27(30): 5068–5074.
82. Linot B, Capitain O, Metges J et al. Gamelin. Impact of PI3K, BRAF, and KRAS mutations on efficacy intensified FOLFIRI + cetuximab regimen in advanced colorectal cancer *Gastrointestinal Cancers Symposium Orlando*, 2010: 365.
83. Frattini M, Saletti P, Romagnani E et al. PTEN loss of expression predicts cetuximab efficacy in metastatic colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2007; 97(8): 1139–1145.
84. Perrone F, Lampis A, Orsenigo M et al. PI3KCA/PTEN deregulation contributes to impaired responses to cetuximab in metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2009; 20(1): 84–90.
85. Loupakis F, Pollina L, Stasi I et al. PTEN expression and KRAS mutations on primary tumors and metastases in the prediction of benefit from cetuximab plus irinotecan for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(16): 2622–2629.
86. Ruzzo A, Graziano F, Loupakis F et al. Pharmacogenetic profiling in patients with advanced colorectal cancer treated with first-line FOLFOX-4 chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25(10): 1247–1254.
87. Liang J, Jiang T, Yao RY, Liu ZM, Lv HY, Qi WW. The combination of ERCC1 and XRCC1 gene polymorphisms better predicts clinical outcome to oxaliplatin-based chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009 Dec 4 [Epub ahead of print].
88. Viguier J, Boige V, Miquel C et al. ERCC1 codon 118 polymorphism is a predictive factor for the tumor response to oxaliplatin/5-fluorouracil combination chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11(17): 6212–6217.
89. Kim SH, Kwon HC, Oh SY et al. Prognostic value of ERCC1, thymidylate synthase, and glutathione S-transferase pi for 5-FU/oxaliplatin chemotherapy in advanced colorectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2009; 32(1): 38–43.
90. Shirota Y, Stoecklacher J, Brabender J et al. ERCC1 and thymidylate synthase mRNA levels predict survival for colorectal cancer patients receiving combination oxaliplatin and fluorouracil chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001; 19(23): 4298–4304.
91. Soong R, Shah N, Salto-Tellez M et al. Prognostic significance of thymidylate synthase, dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidine phosphorylase protein expression in colorectal cancer patients treated with or without 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2008; 19(5): 915–919.
92. Martinez-Balibrea E, Abad A, Aranda E et al. Pharmacogenetic approach for capecitabine or 5-fluorouracil selection to be combined with oxaliplatin as first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2008; 44(9): 1229–1237.
93. Findlay MP, Cunningham D, Morgan G, Clinton S, Hardcastle A, Aherne GW. Lack of correlation between thymidylate synthase levels in primary colorectal tumours and subsequent response to chemotherapy. *Br J Cancer* 1997; 75(6): 903–909.
94. Koopman M, Venderbosch S, van Tinteren H, Ligtenberg MJ, Nagtegaal I, Van Krieken JH et al. Predictive and prognostic markers for the outcome of chemotherapy in advanced colorectal cancer, a retrospective analysis of the phase III randomised CAIRO study. *Eur J Cancer* 2009; 45(11): 1999–2006.
95. van Kuilenburg AB, Haasjes J, Richel DJ et al. Clinical implications of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency in patients with severe 5-fluorouracil-associated toxicity: identification of new mutations in the DPD gene. *Clin Cancer Res* 2000; 6(12): 4705–4712.
96. van Kuilenburg AB, Muller EW, Haasjes J et al. Lethal outcome of a patient with a complete dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency after administration of 5-fluorouracil: frequency of the common IVS14+1G>A mutation causing DPD deficiency. *Clin Cancer Res* 2001; 7(5): 1149–1153.
97. Van Kuilenburg AB, Meinsma R, Zoetekouw L, Van Gennip AH. High prevalence of the IVS14 + 1G>A mutation in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene of patients with severe 5-fluorouracil-associated toxicity. *Pharmacogenetics* 2002; 12(7): 555–558.
98. Schmoll HJ, Sargent D. Single agent fluorouracil for first-line treatment of advanced colorectal cancer as standard? *Lancet* 2007; 370: 105–107.