

Aumento de  
supervivencia en cáncer  
de colon metastásico.  
Importancia del  
abordaje  
multidisciplinar.

S. Oncología Médica  
6 marzo 2014

# Antecedentes Personales

- Varón, 59 años.
  - No RAM.
  - D.M. Tipo 2: antidiabéticos orales.
  - Bocio endotorácico LTI normofuncionante.
  - EPOC moderado.
  - Ex fumador.

# Historia Oncológica

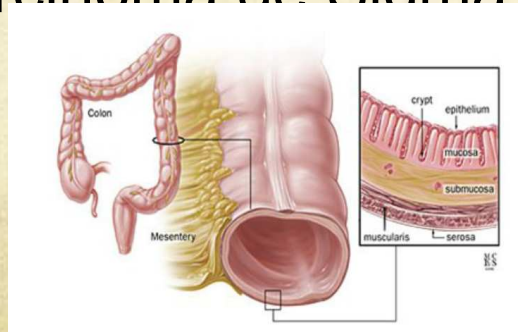
○ Febrero 2000:

Urgencias: dolor abdominal y estreñimiento pertinaz.

Diagnóstico: Obstrucción intestinal.

- 21/02/00: Resección anterior urgente:

AP: Adenocarcinoma de Sigma pT3N1 (3/5).

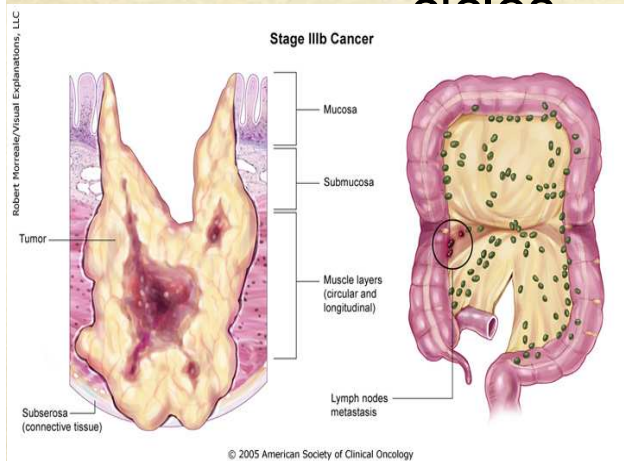


# Historia Oncológica

- Marzo 2000: 1ª visita Oncología.
- Estudio de extensión: negativo
- JC:

## ADENOCARCINOMA DE SIGMA ESTADIO III-B (pT3N1M0).

- Resección anterior de sigma (feb 2000).
- Plan: **Quimioterapia adyuvante (5FU/LV) x 6**  
ciclos



# Historia Oncológica

- Junio 2002:
  - Asintomático. ECOG 0.
  - TAC TAP: Lesión hipodensa de 2cm de diámetro en segm. 2 hepático compatible con metastásis. Nódulo pulmonar LID de 2 cm de probable origen metastásico.
  - PET: Lesión hipermetabólica única en segm. 2-3 hepático de características malignas.

## **RECAÍDA HEPÁTICA**

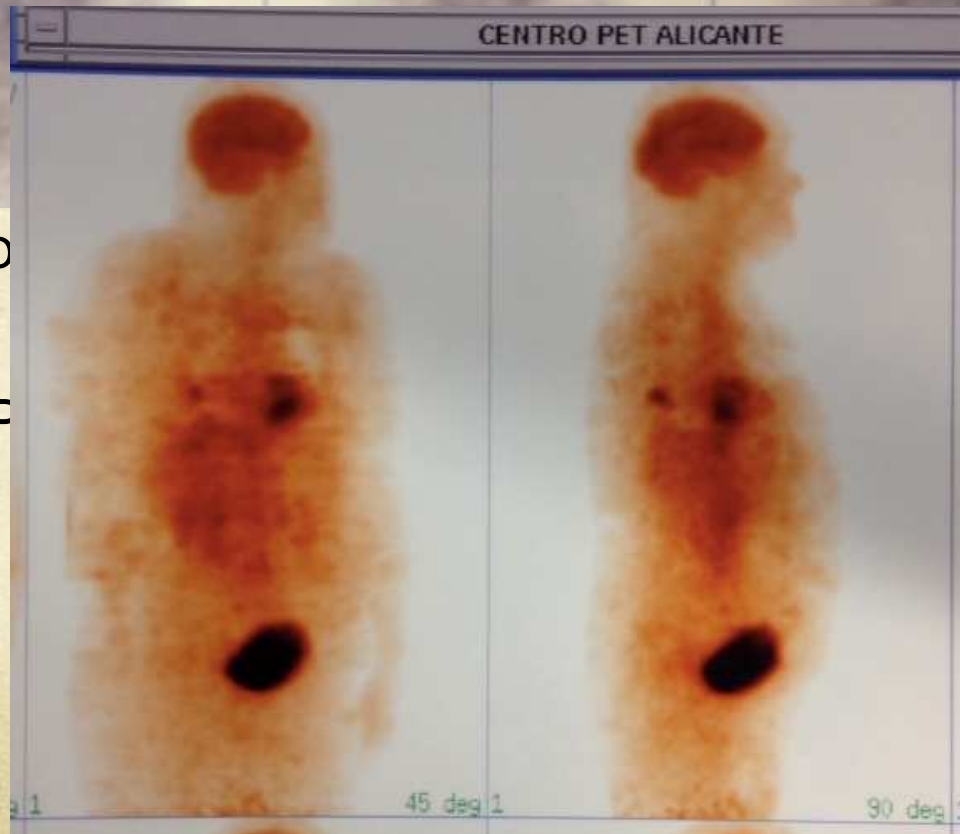
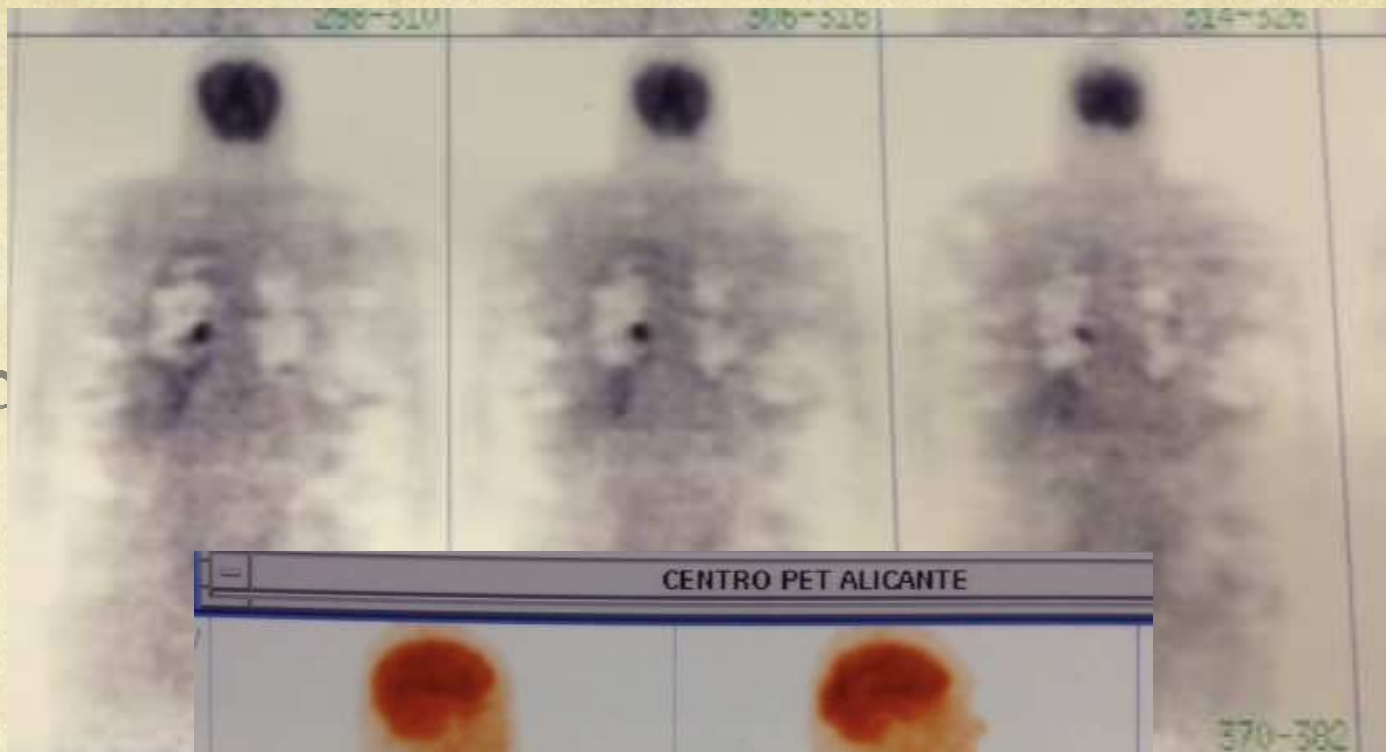
- Plan: **Cirugía Hepática.**
  - 19/09/02: bisegmentectomía hepática (2-3).

# Historia Oncológica

- Octubre 2002:
  - TAC TAP: Persiste nódulo LID sin cambios.
  - Plan: **Cirugía Torácica**
    - 19/11/02: resección atípica VATS.
    - AP: metástasis de adenocarcinoma de origen intestinal.
- Diciembre 2002: **Quimioterapia**  
*“pseudoadyuvante”*
  - FOLFOX x 6 meses (fin mayo 2003).

# Historia Oncológica

- Enero 2004: Recaída pulmonar (ILE 8 ms):
  - TAC TAP: Nódulo pulmonar 1cm en LID.
  - Plan: **Quimioterapia**
    - FOLFIRI x 6 meses (fin agosto 2004).
    - TAC TAP: EE.
- Enero 2005: mantiene EE.
  - Plan: **Cirugía Torácica.**
    - 31/03/05: Segmentectomía LID.
    - AP: Metástasis de adenocarcinoma intestinal de 2cm.
- Junio 2005: **QT “Pseudoadyuvante”**:
  - Capecitabina oral x 3 ms ( fin sept 2005).



o

p

o

F

on



# Historia Oncológica

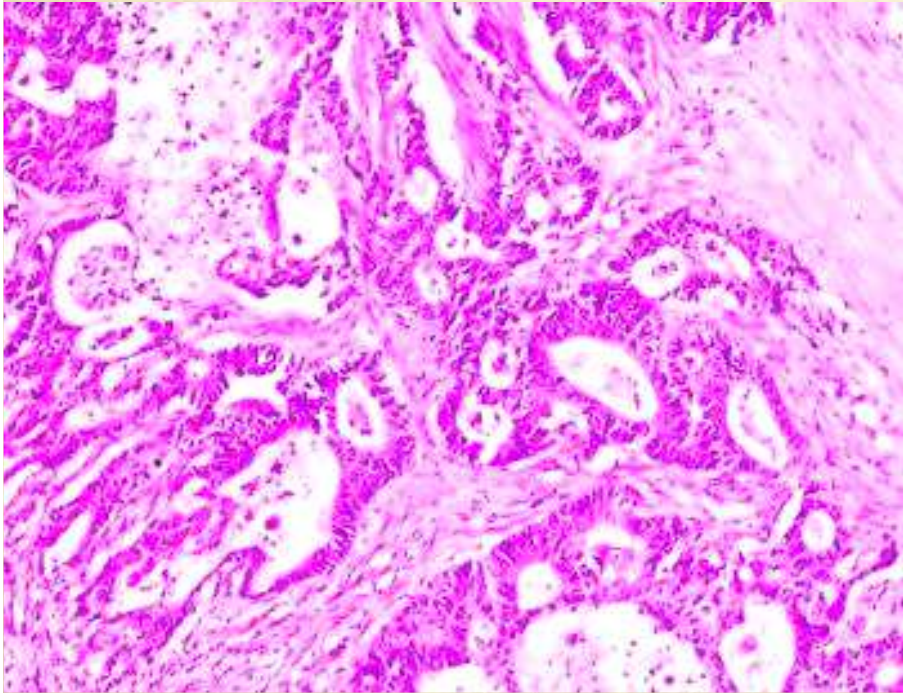
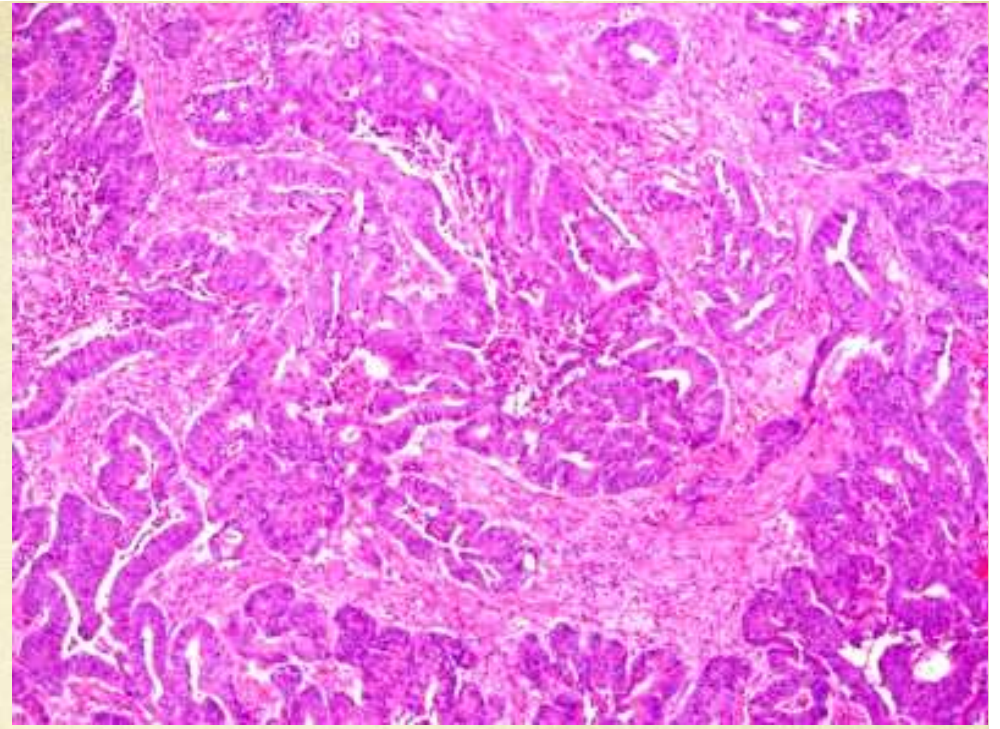
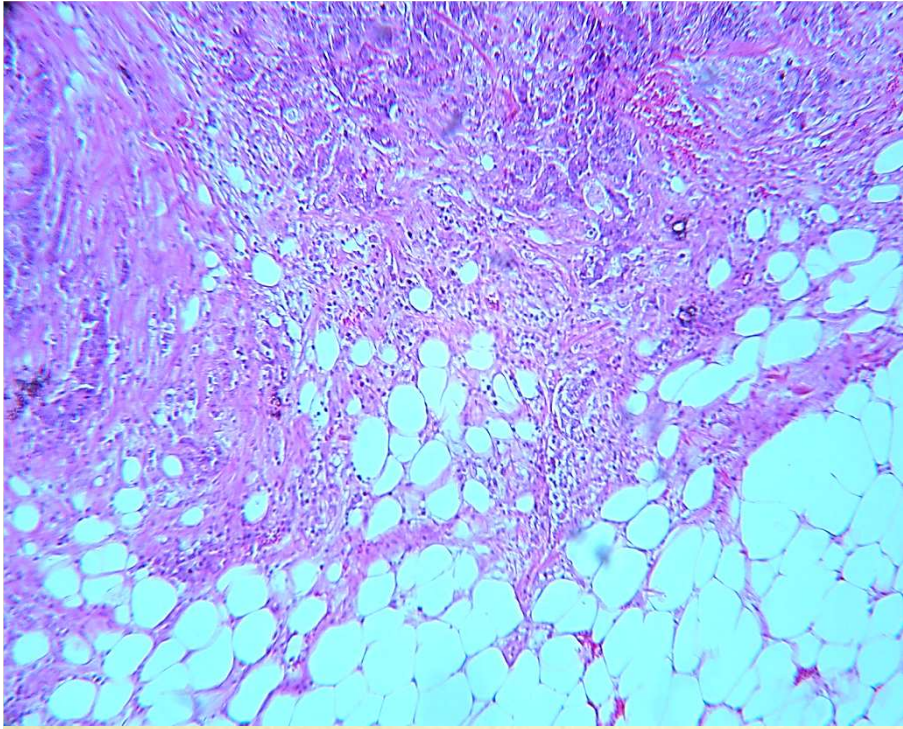
- Agosto 2006: QT paliativa.
  - Determinación estado KRAS.
  - ~~XELOX~~ + Bevacizumab
  - XELIRI + Bevacizumab
  - Enero 2007: Respuesta parcial (9ciclos).

## DESCANSO TERAPÉUTICO: 5 ms.

- Junio 2007: Progresión pulmonar. (KRAS WT)
  - QT Paliativa:
    - Irinotecan + cetuximab
    - Respuesta parcial (11 ciclos). CEA 4.3 ng/mL.

JUNIO 07







PRIMER NUMBER	MUTATION DETECTED
1	<i>K-ras</i> codon 12 GGT→AGT (glycine → serine)
2	<i>K-ras</i> codon 12 GGT→CGT (glycine → arginine)
3	<i>K-ras</i> codon 12 GGT→TGT (glycine → cysteine)
4	<i>K-ras</i> codon 12 GGT→GAT (glycine → aspartic acid)
5	<i>K-ras</i> codon 12 GGT→GCT (glycine → alanine)
6	<i>K-ras</i> codon 12 GGT→GTT (glycine → valine)
7	<i>K-ras</i> codon 13 GGC→GAC (glycine → aspartic acid)



REVISTA ESPAÑOLA DE  
**Patología**

[www.elsevier.es/patologia](http://www.elsevier.es/patologia)



## REVISIÓN

# Recomendaciones para la determinación de mutaciones de K-RAS en cáncer de colon

Javier Hernández-Losa<sup>a</sup>, Julián Sanz<sup>b</sup>, Stefania Landolfi<sup>a</sup>, Fernando López-Ríos<sup>c</sup>, José Palacios<sup>d</sup>, María Dolores Bautista<sup>e</sup>, Eduardo Díaz-Rubio<sup>b</sup>, Josep Tabernero<sup>a</sup>, Jesús García Foncillas<sup>f</sup> y Santiago Ramón y Cajal<sup>a,\*</sup>

**Tabla 1** Importancia del KRAS en el tratamiento del cáncer de colon

- Para optimizar la selección de candidatos a recibir terapias basadas en inhibidores específicos se debe tener en cuenta que dentro de las vías de señalización existen otros factores que pueden estar también alterados e inducir proliferación celular.
- Las mutaciones de KRAS, que se asocian a una activación constitutiva, confieren resistencia a los tratamientos con anticuerpos monoclonales dirigidos contra el EGFR.
- Hoy en día el estudio mutacional de KRAS en cáncer colorrectal está aprobado por la FDA y por la EMEA como paso previo a la aplicación clínica de anticuerpos monoclonales contra el EGFR.

EGFR: epidermal growth factor receptor; EMEA: Agencia Europea de Medicamentos; FDA: Food and Drug Administration.

**Tabla 2** Indicaciones para la determinación de KRAS

- El momento de decidir la determinación puede depender del oncólogo, o se puede decidir en grupos multidisciplinarios que establezcan algoritmos en los que el patólogo la solicite de entrada en estadios avanzados o incluso en el momento del diagnóstico histopatológico inicial de cualquier tumor.
- En el momento actual, en pacientes en estadios avanzados hay que seguir las indicaciones de las sociedades nacionales e internacionales.

## Causas de rechazo de la determinación del *KRAS* en el cáncer de colon

- Ausencia de confirmación histológica de carcinoma infiltrante por un patólogo.
- Cuando no se alcancen los requerimientos de calidad de la muestra recomendados (prefijación, fijación, escasa representación tumoral en la muestra, baja calidad del ADN. . .).
- Cuando no se alcancen los requerimientos de calidad recomendados en las fases analíticas y post-analíticas (p.ej., resultados insatisfactorios en los controles internos).
- Resultados negativos con muestras insuficientes/inadecuadas (por debajo del umbral de sensibilidad de la técnica empleada).

# Historia Oncológica

- Marzo 2008: Progresión pulmonar (ILP 3 ms).
- QT paliativa:
  - XELOX – Bevacizumab.
  - Capecitabina – Bevacizumab.

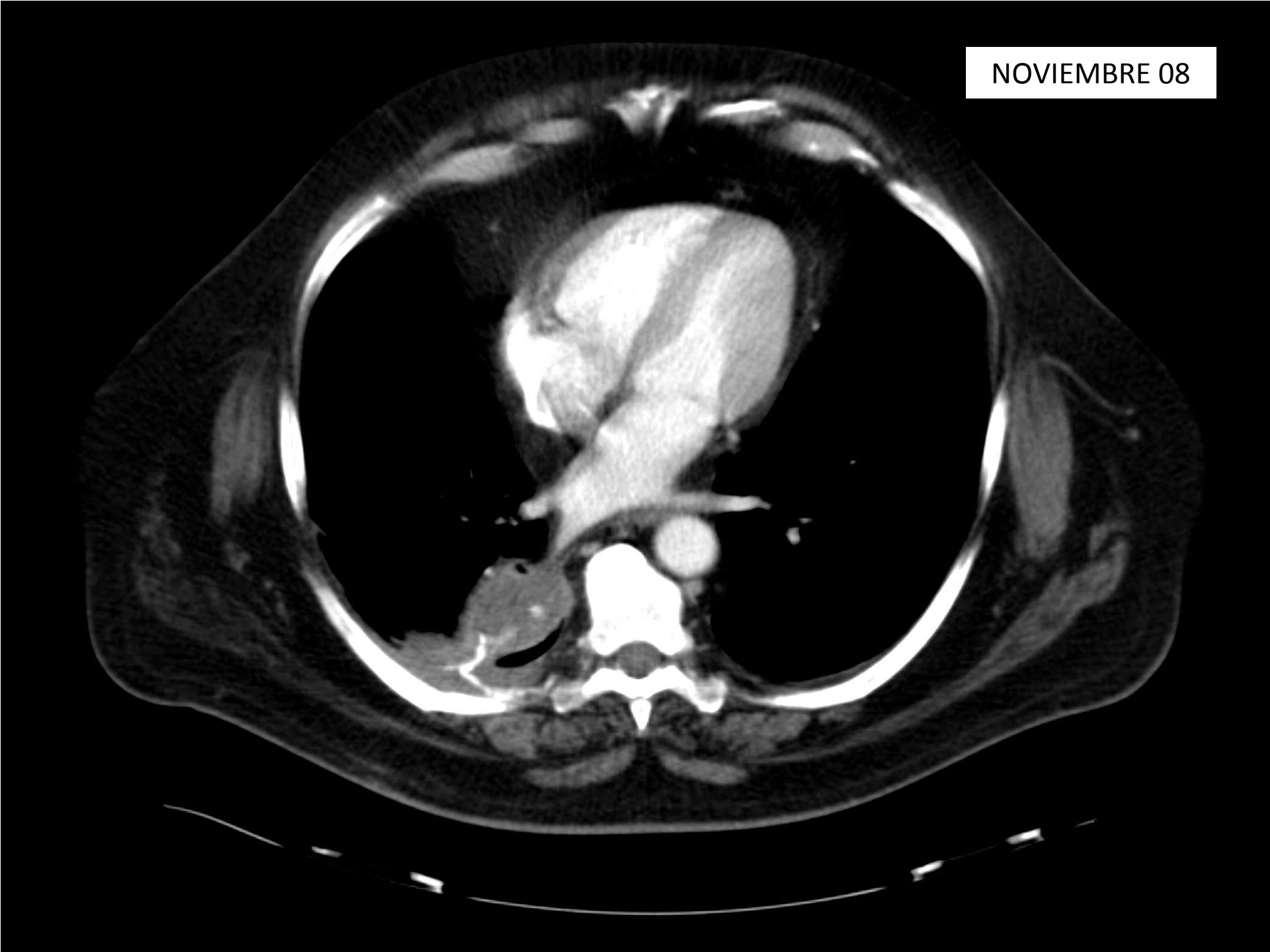


ENFERMEDAD ESTABLE (6 ciclos)

- Septiembre 2008: bevacizumab mantenimiento.
- Diciembre 2008 (ILP 3 ms): progresión pulmonar.
  - Nueva línea de tratamiento: Cetuximab x 8 meses
- Agosto 2009: Progresión pulmonar.
  - Irinotecan + cetuximab x 8 meses.



NOVIEMBRE 08



# Historia Oncológica

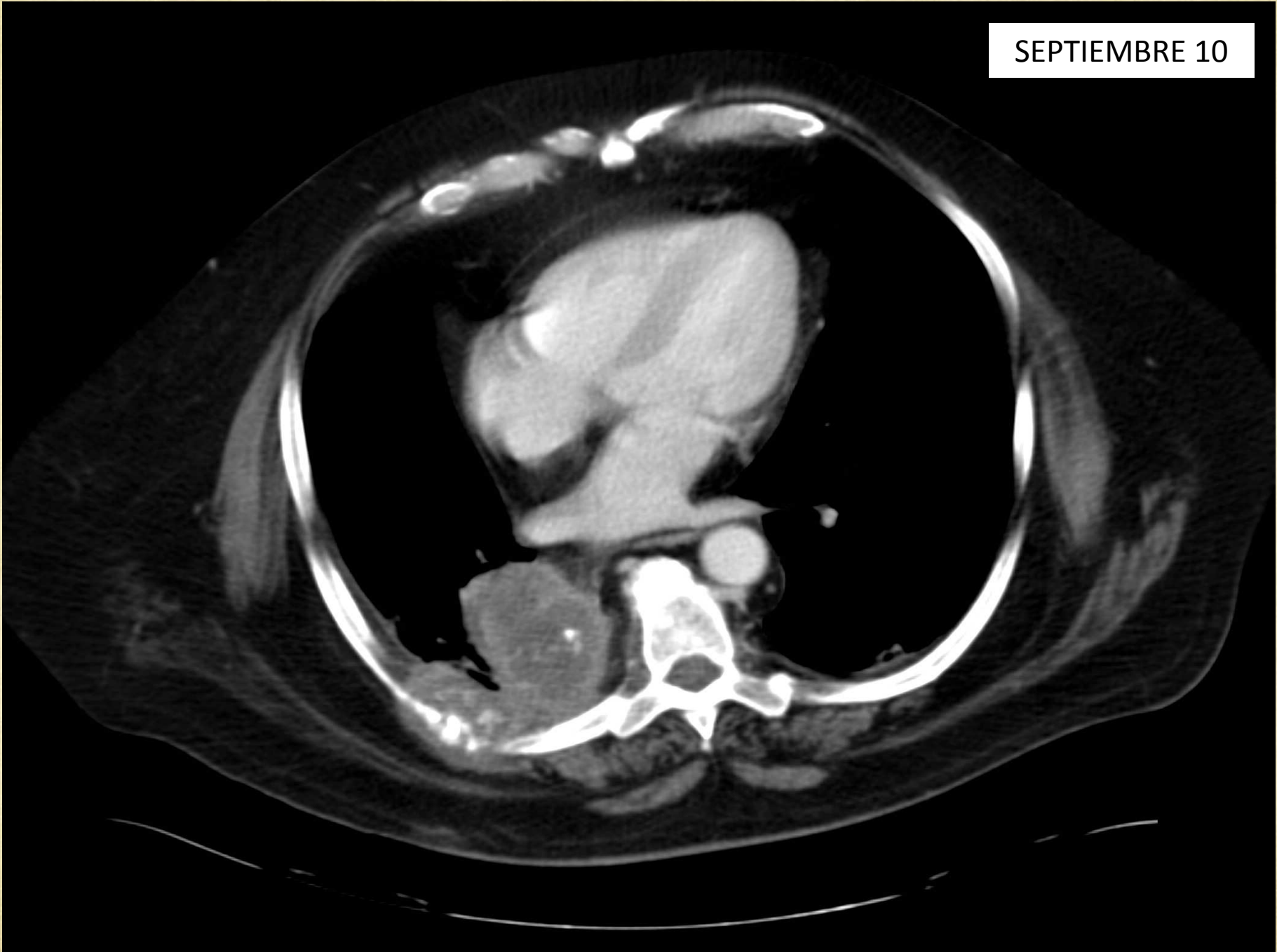
- Abril 2010: progresión pulmonar.

## **DESCANSO TERAPEUTICO**

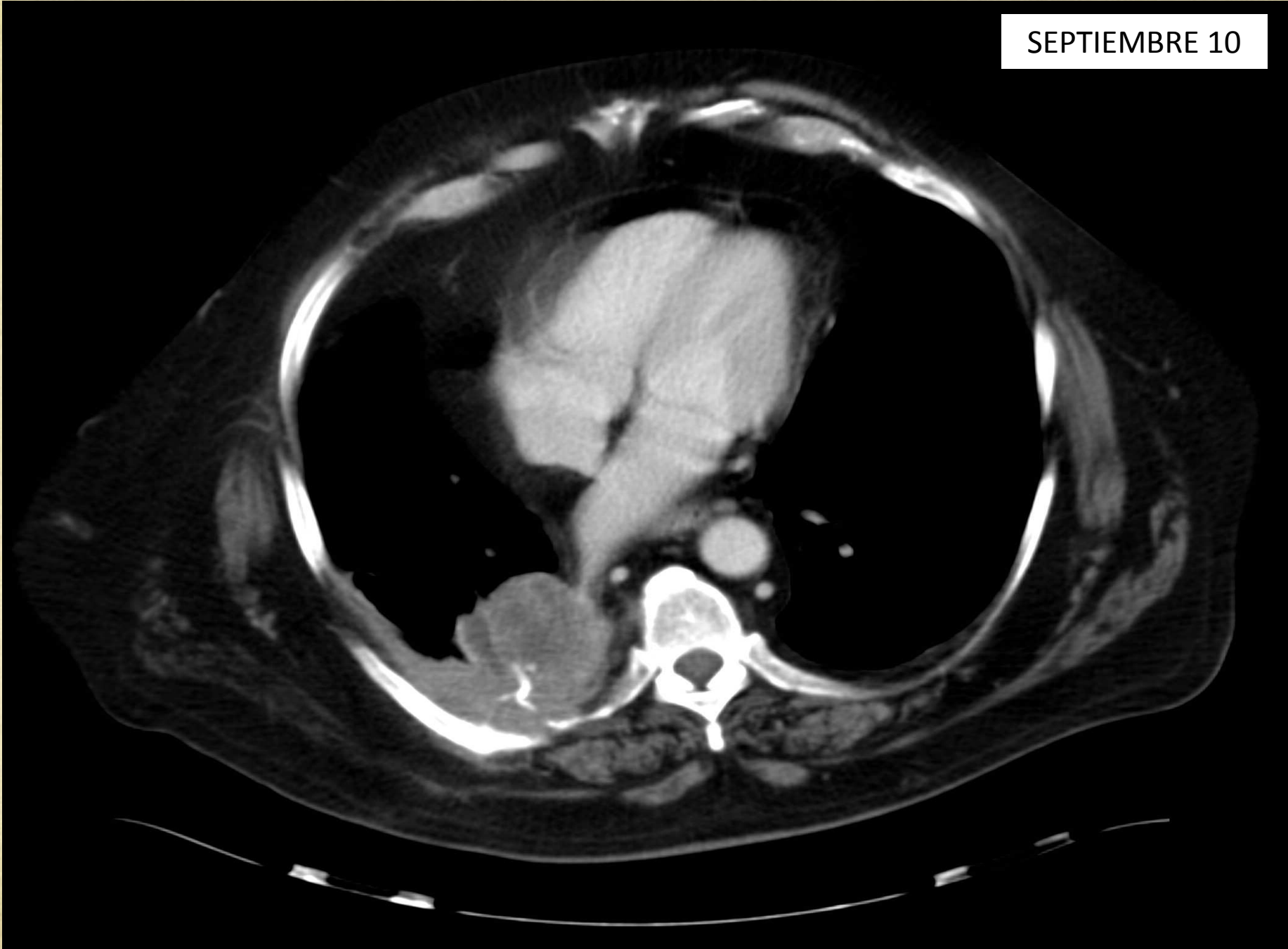
- Octubre 2010: PE pulmonar + síntomas.
  - 5FU ic. X 4 meses
- Febrero 2011: PE cerebral
  - RT SNC paliativa
  - Derivación UHD/UCP.

**EXITUS JUNIO 2011**

SEPTIEMBRE 10



SEPTIEMBRE 10



# Historia Oncológica

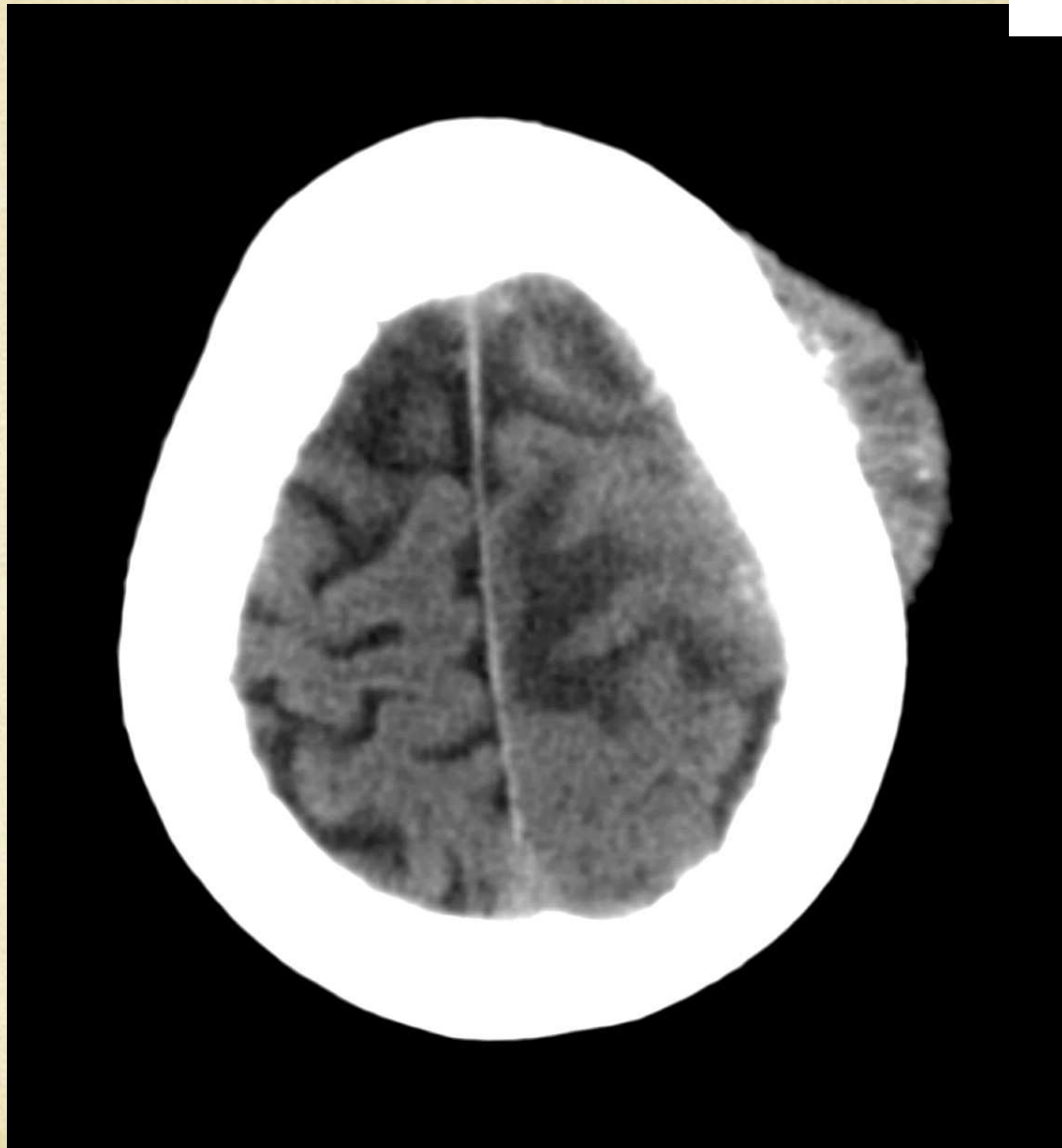
- Abril 2010: progresión pulmonar.

## **DESCANSO TERAPEUTICO**

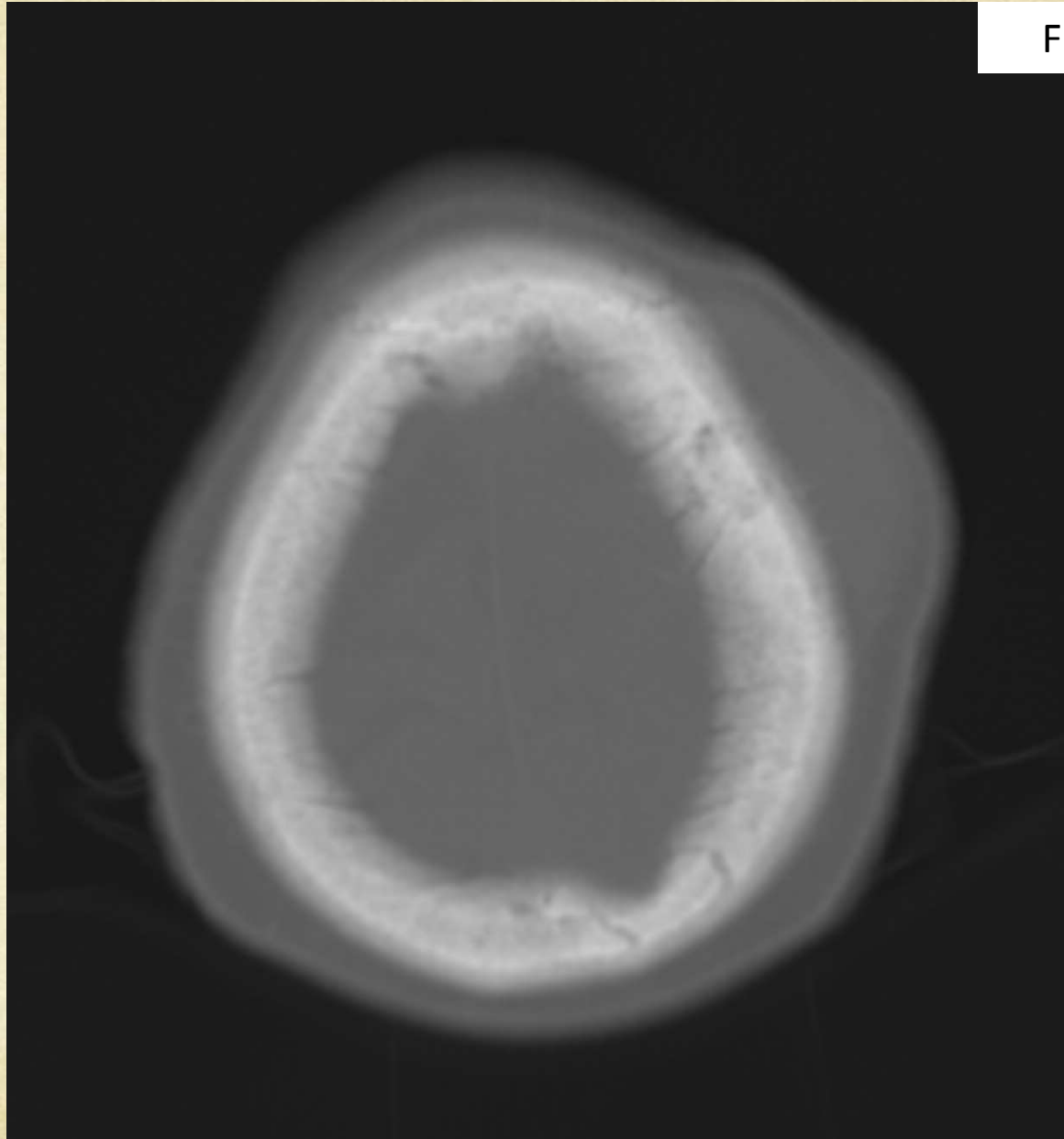
- Octubre 2010: PE pulmonar + síntomas.
  - 5FU ic. X 4 meses
- Febrero 2011: PE cerebral
  - RT SNC paliativa
  - Derivación UHD/UCP.

**EXITUS JUNIO 2011**

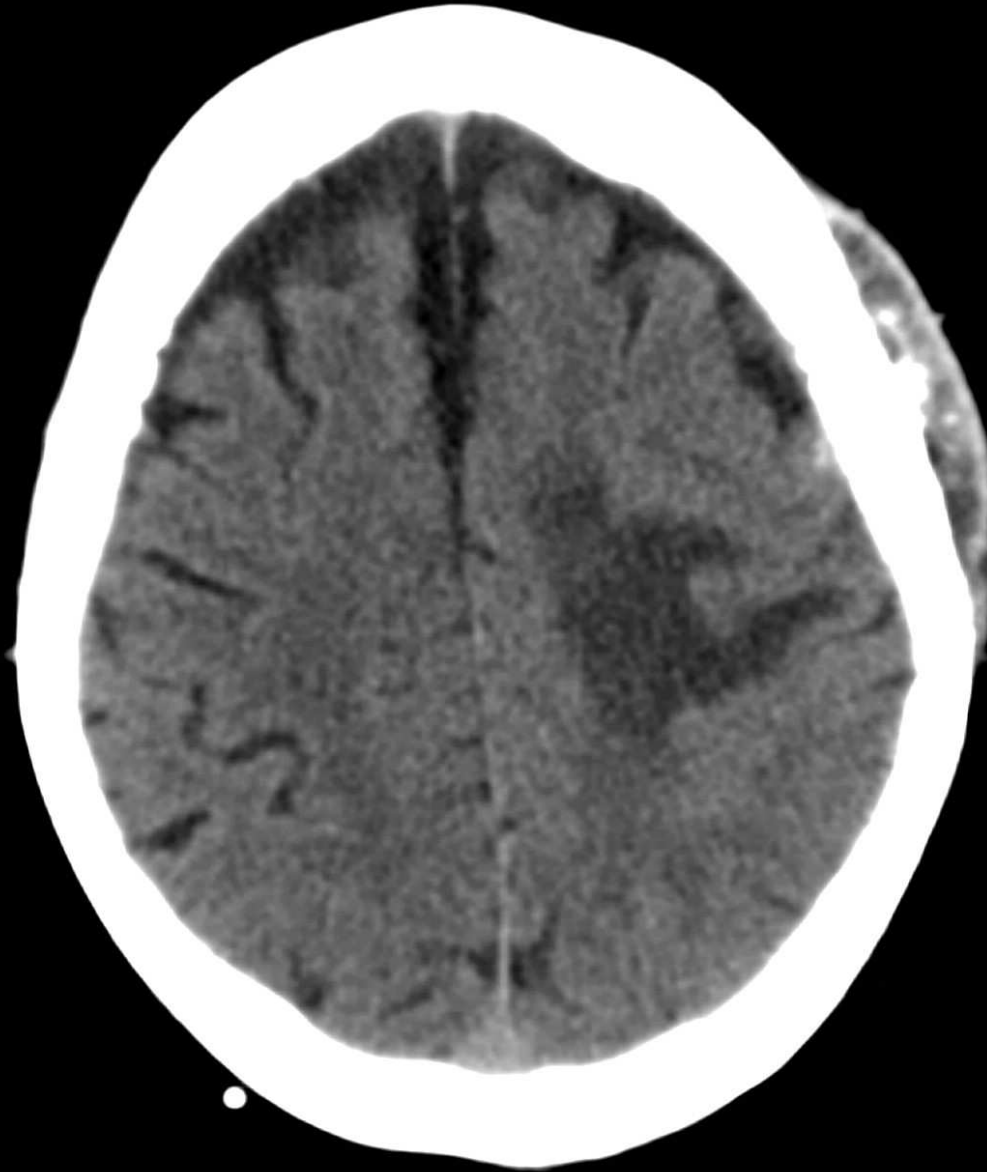
FEBRERO 11



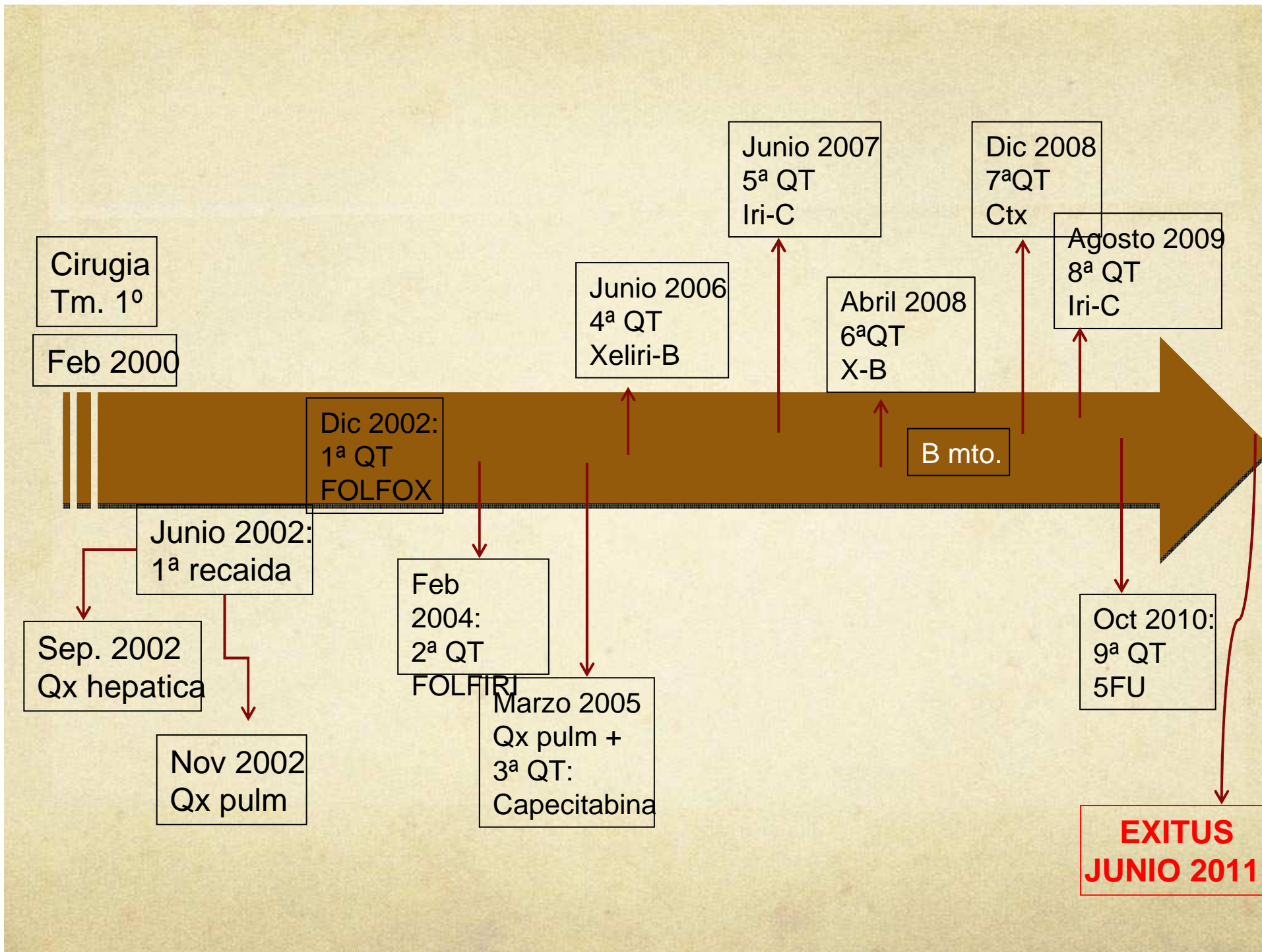
FEBRERO 11



FEBRERO 11





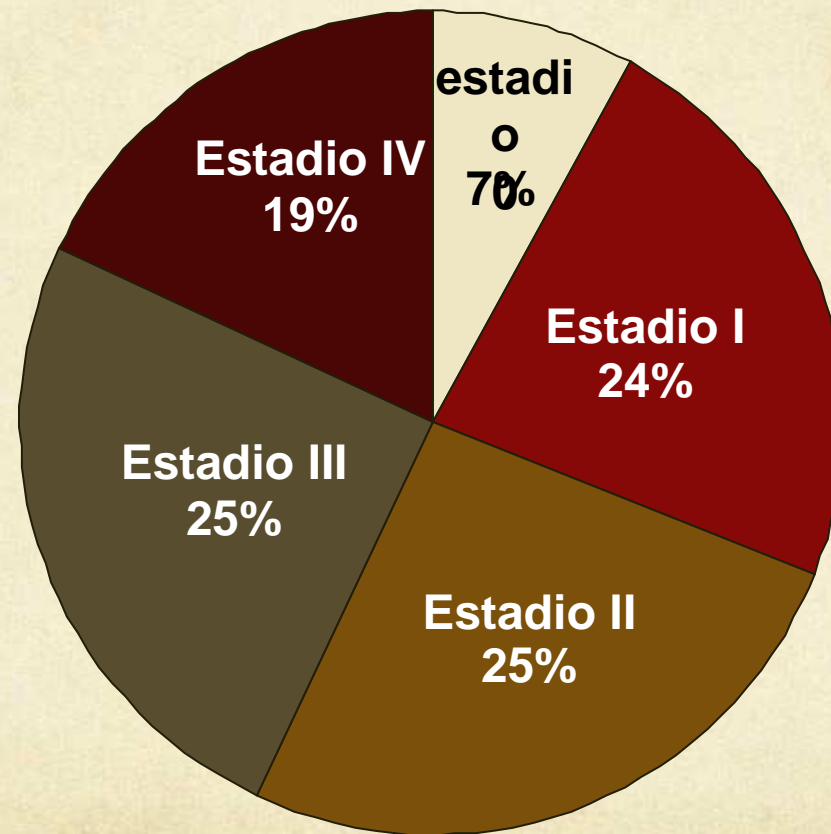


# **CARCINOMA COLO-RECTAL METASTASICO**

# CRC: Epidemiología en 2013

- Cuarta neoplasia mas frecuente
- Segunda causa de muerte por cáncer.(  
50,830 muertes)

# Estadios al diagnóstico



# Algoritmo de tratamiento estandar en CCR.

Estadio	Colon	Rectal
I (T <sub>1</sub> -T <sub>2</sub> , N <sub>0</sub> , M <sub>0</sub> )	Cirugía	Cirugía
II (T <sub>3</sub> -T <sub>4</sub> , N <sub>0</sub> , M <sub>0</sub> )	Cirugía ± QT	QTRT → cirugía → QT O Cirugía → QTRT + QT
III (T <sub>1-4</sub> , N <sub>+</sub> , M <sub>0</sub> )	Cirugía → QT	
IV (T <sub>1-4</sub> , N <sub>0-3</sub> , M <sub>1</sub> )	QT ± Cirugía	QT ± Cirugía

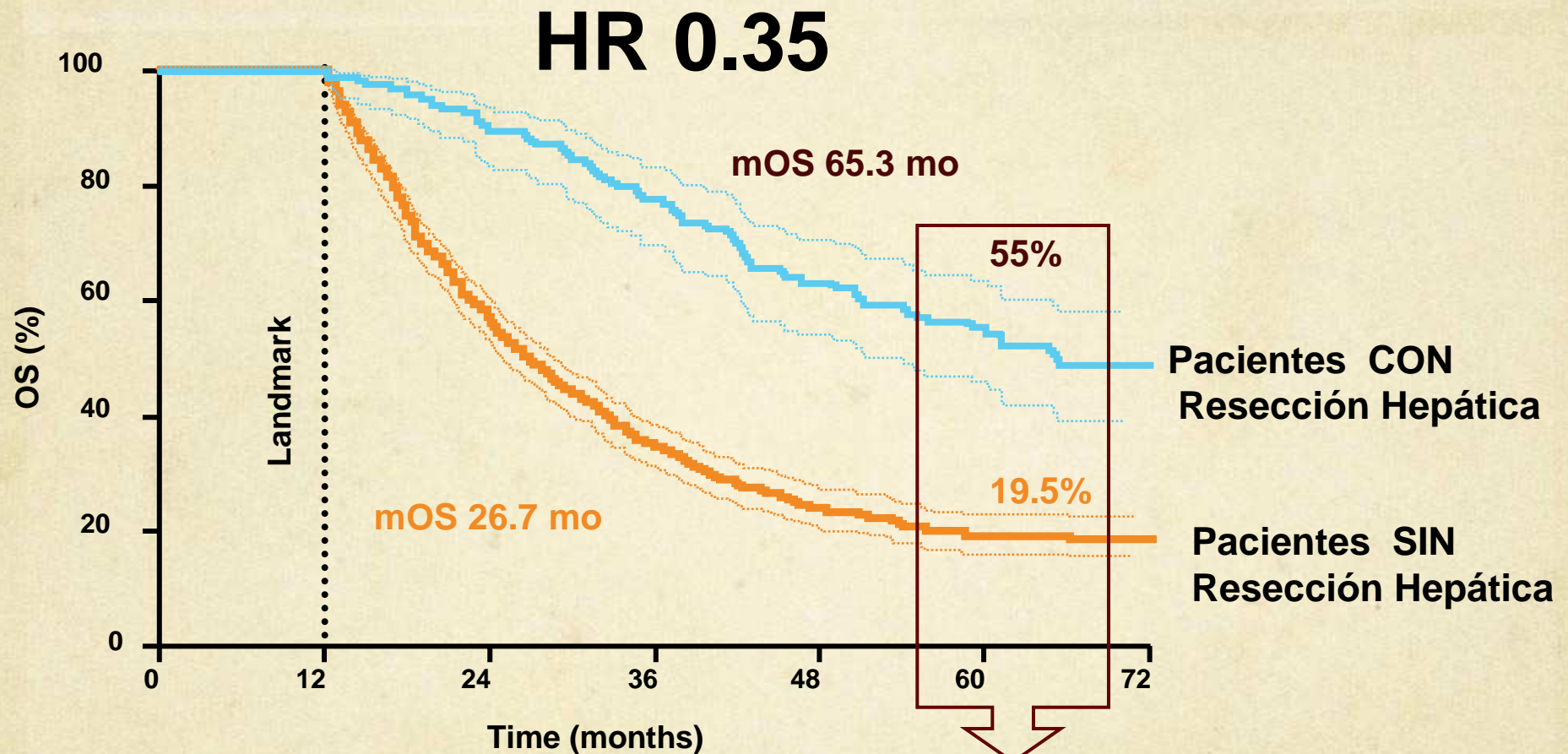
# Tratamiento personalizado en CCRm: Consideraciones

- Performance score
- Edad
- Comorbilidades
- Función orgánica
- Extensión de la enfermedad.
- Intencion del tratamiento (paliativo vs potencialmente curativo)
- Tto adyuvante previo en el ultimo año
- Riesgos para toxicidad
- Marcadores moleculares
- Conveniencia
- Coste/recursos
- Preferencias paciente

# Tratamiento personalizado

- Multidisciplinar:
  - QT + agentes biológicos
  - Cirugía
  - RT
  - Radiofrecuencia / embolización....
- Los avances en el tratamiento multidisciplinar permiten supervivencias a 5 años 35-55% en pacientes resecados.

# Papel de la resección...



**OS 5 años 55% vs 19.5%**



Cuando no se puede  
resecar ...

# Tratamientos *paliativos*

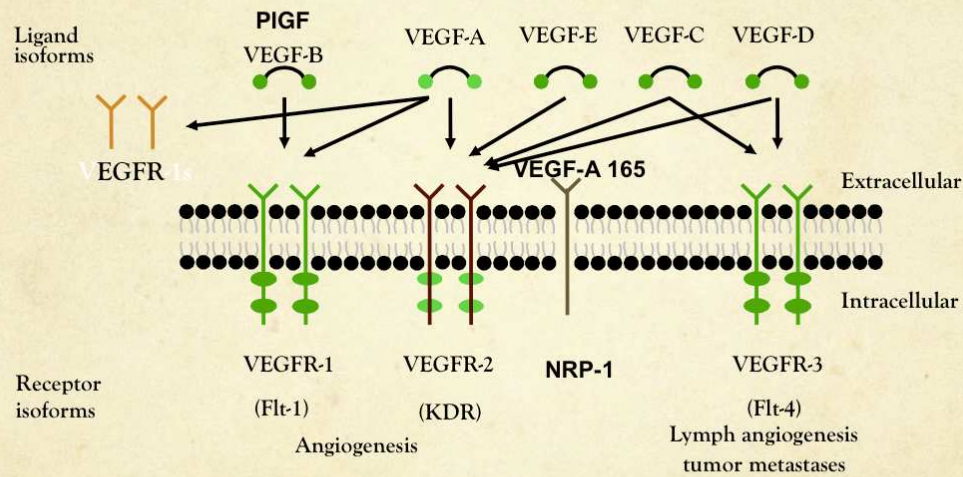
# Quimioterapia “clásica”

# QT clásica

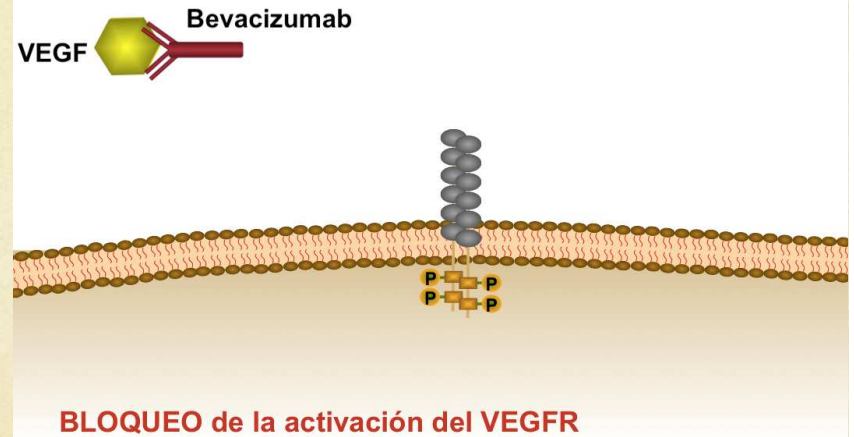
- 5FU/LV, Capecitabina, oxaliplatino, irinotecan...
- PoliqT > monoQT.
- Oxaliplatino = irinotecan
- Perfil de toxicidad distinto.
- Uso de todos los fármacos disponibles

# Agentes biológicos

# Familia VEGF and VEGF- R

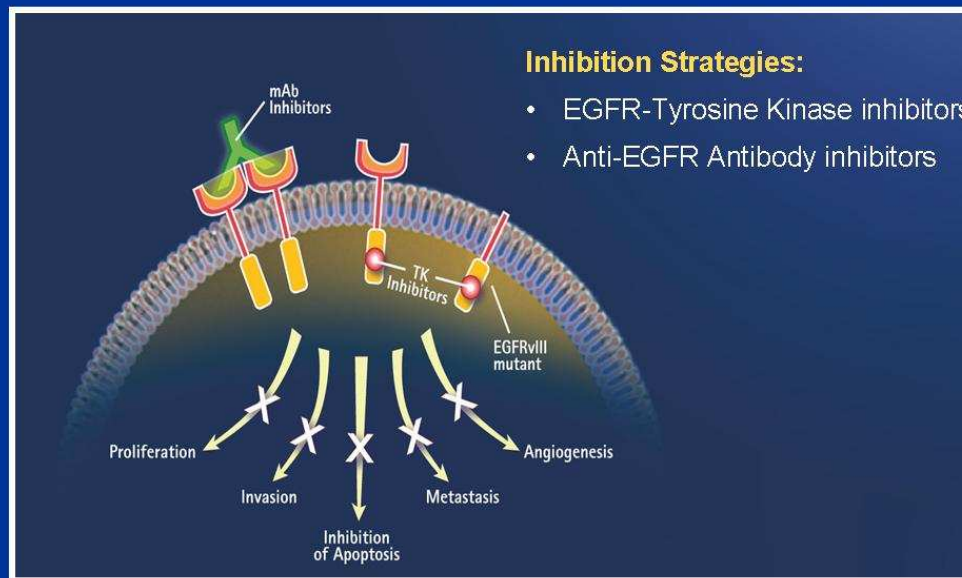


## Bevacizumab (Avastin®): Mecanismo de Acción

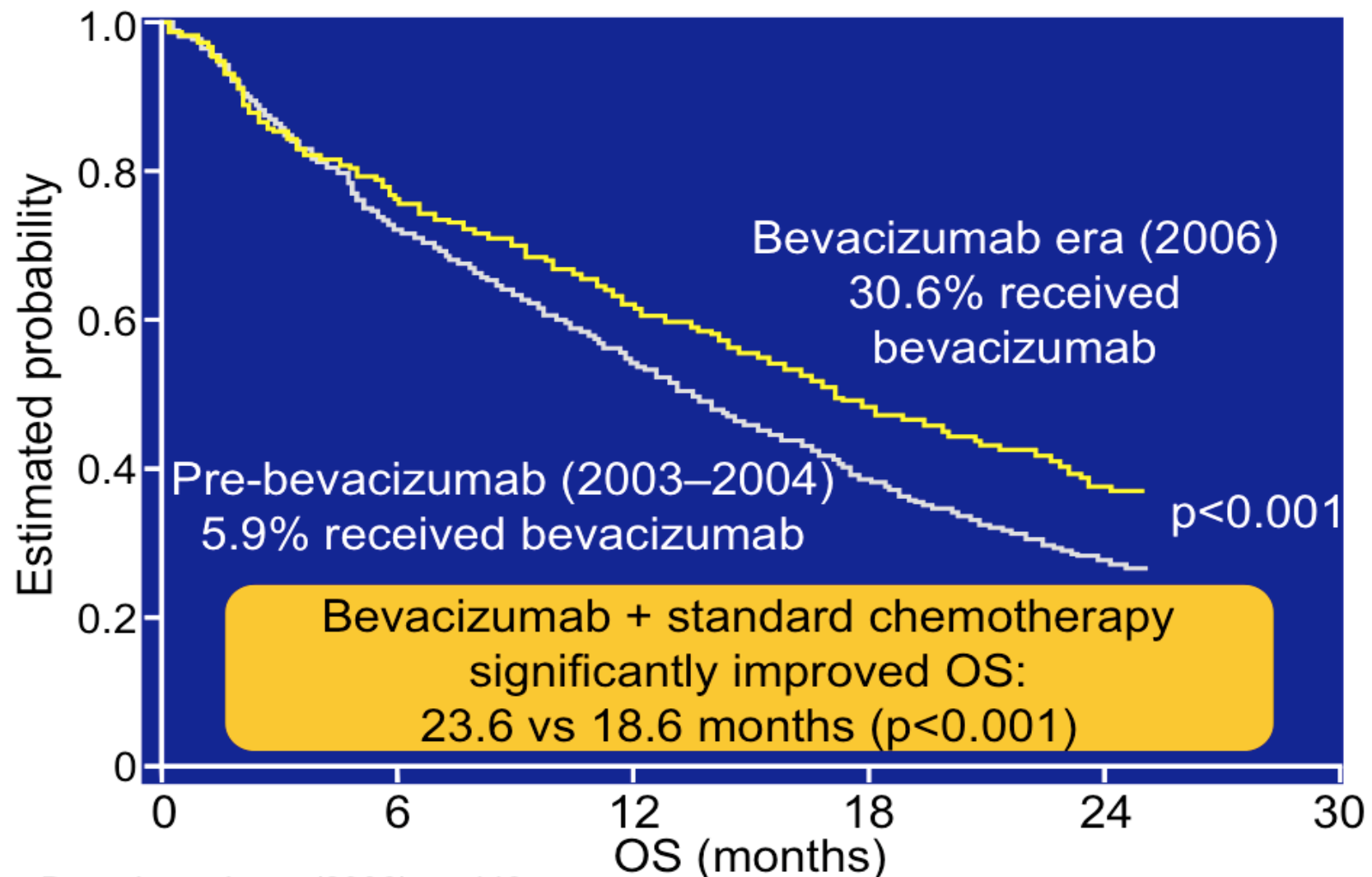


Shinkaruk S, et al. Curr Med Chem Anti-Canc Agents. 2002;979:80-93.

## The EGFR Axis



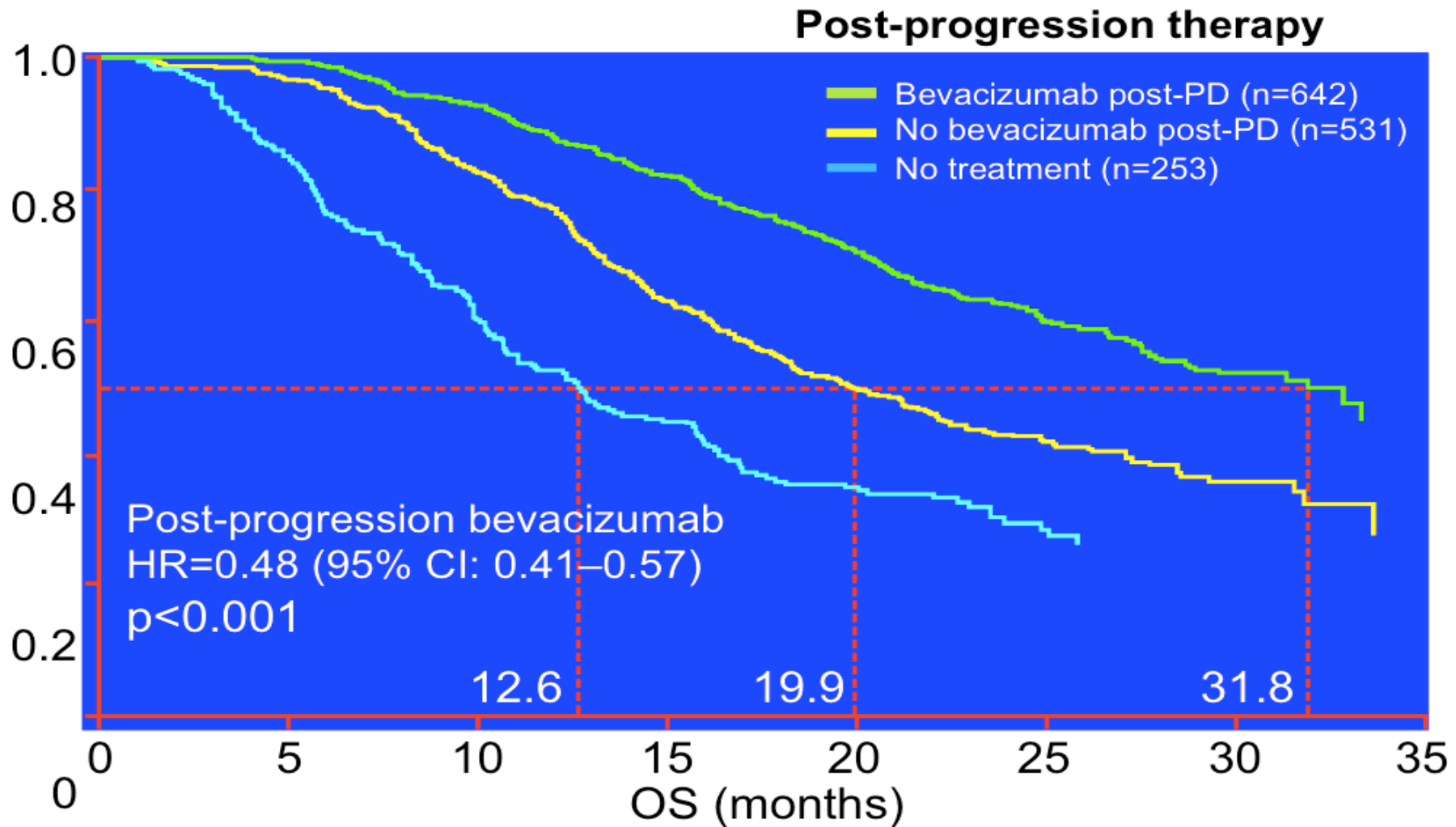
# Impacto de bevacizumab en CCR: aumento supervivencia.



Bevacizumab era (2006), n=448  
Pre-bevacizumab (2003–2004), n=969

Renouf, et al. ASCO GI 2009

# Beneficio con la continuación de BVZ tras progresión.



\*Non-randomised, observational trial

Grothey, et al. ASCO 2007 (poster)  
Grothey, et al. JCO 2008



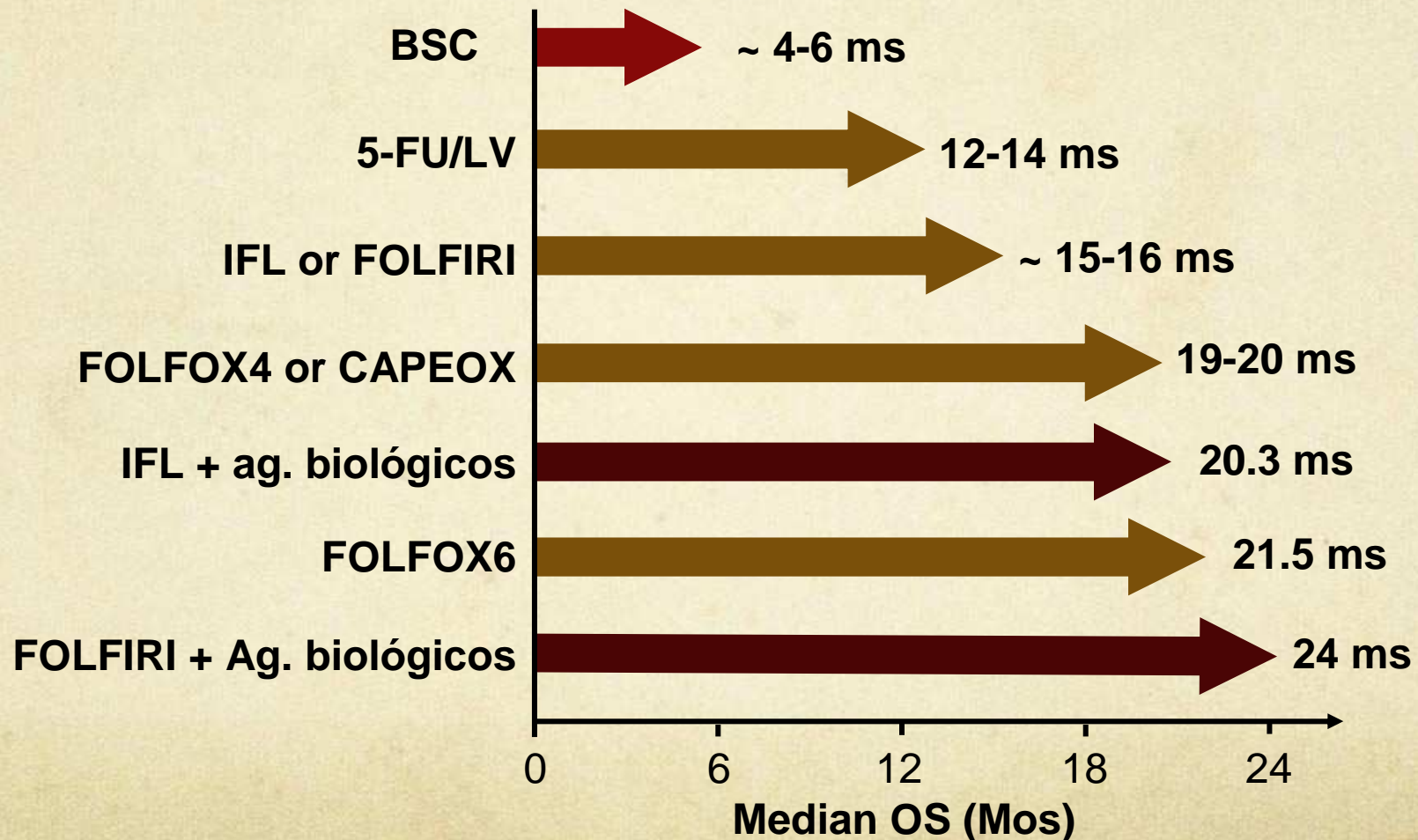
# Beneficio con cetuximab

<b>TRIAL</b>	<b>PH</b>	<b>PFS</b>			<b>OS</b>		
<b>CRYSTAL</b>	<b>3</b>	<b>FOLFIRI</b>	<b>FOLFIRI+ CETUXIMAB</b>	<b>P</b>	<b>FOLFIRI</b>	<b>FOLFIRI + CETUXIMAB</b>	<b>P</b>
		<b>8.4</b>	<b>9.9</b>	<b>0.0017</b>	<b>20</b>	<b>23.5</b>	<b>0.0094</b>
<b>OPUS</b>	<b>2</b>	<b>FOLFOX</b>	<b>FOLFOX + CETUXIMAB</b>	<b>P</b>	<b>FOLFOX</b>	<b>FOLFOX + CETUXIMAB</b>	<b>P</b>
		<b>7.2</b>	<b>8.3</b>	<b>0.006</b>	<b>18.5</b>	<b>22.8</b>	<b>0.3854</b>
<b>COIN</b>	<b>3</b>	<b>XELOX/ FOLFOX</b>	<b>XELOX/FOLFOX +CETUXIMAB</b>	<b>P</b>	<b>XELOX/ FOLFOX</b>	<b>XELOX/FOLFOX + CETUXIMAB</b>	<b>P</b>
		<b>8.6</b>	<b>8.6</b>	<b>0.6</b>	<b>17.9</b>	<b>17</b>	<b>0.68</b>
<b>NORDIC</b>	<b>3</b>	<b>FLOX</b>	<b>FLOX + CETUXIMAB</b>	<b>P</b>	<b>FLOX</b>	<b>FLOX + CETUXIMAB</b>	<b>P</b>
		<b>7.9</b>	<b>8.3</b>	<b>0.3</b>	<b>20.4</b>	<b>19.7</b>	<b>0.30</b>

- EC combinación con QT clásica:
  - Aumento de supervivencia global.
- Perfil de toxicidad: manejable.
- Marcadores moleculares predictivos: RAS.

Van Cutsem E, et al. J Clin Oncol. 2011;29:2011-2019. Bokemeyer C, et al. Ann Oncol. 2010;22:1535-1546. Douillard JY, et al. J Clin Oncol. 2010;28:4697-4705. Douillard JY, et al. ASCO 2013. Abstract 3620. Douillard JY, et al. N Engl J Med. 2013;369:1023-1034. Maughan TS, et al. Lancet. 2011;377:2103-2114. Hurwitz H, et al. N Engl J Med. 2004;350:2335-2342. Saltz LB, et al. J Clin Oncol. 2008;26:2013-2019. Bendell JC, et al. Oncologist. 2012;17:1486-1495.

# Mediana de Sup. Global en 1ª línea de CRCm



# CONCLUSIONES

- Manejo multidisciplinar (Comités) + Individualización = **Largos supervivientes**
- Concepto “paliativo”
- Papel de los tratamientos oncologicos.
- Factores predictivos



**MUCHAS GRACIAS**